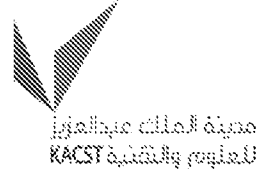


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**المملكة العربية السعودية
مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية**

إن المشرف العام على مكتب البراءات السعودي، وبموجب أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة والأصناف النباتية والنماذج الصناعية الصادر بالمرسوم الملكي الكريم رقم م/٢٧ وتاريخ ٢٩/٠٥/١٤٢٥هـ، واستناداً لأحكام اللائحة التنفيذية له الصادرة بالقرار الإداري رقم ٣٦٠٧٣٢٩-٢-١٦١ وتاريخ ٣٠/١٢/١٤٣٦هـ، يقرر منح:

جانسن ساينسز إيرلند يو سي
JANSSEN SCIENCES IRELAND UC

براءة اختراع رقم ٤٩٢٨

بتاريخ ١١/١٠/١٤٣٧هـ الموافق ١٦/٠٧/٢٠١٦ م

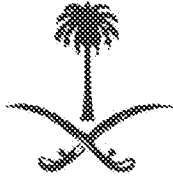
عن الاختراع المسمى/ مركبات مضادة لفيروسات الجهاز التنفسي المخلوي

Respiratory syncytial virus antiviral compounds

ولمالك البراءة الحق في الانتفاع بكامل الحقوق التي يمنحها النظام في المملكة العربية السعودية.

المشرف العام على مكتب البراءات السعودي

م. سامي بن علي السديس



[11] رقم البراءة: ٤٩٢٨

[45] تاريخ المنح: ١٤٣٧/١٠/١١ هـ

الموافق: ٢٠١٦/٠٧/١٦ م

[19] المملكة العربية السعودية SA

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[12] براءة اختراع

[86] رقم الطلب الدولي: PCT/EP2013/071525

[87] رقم النشر الدولي: WO/2014/060411

تاريخ النشر الدولي: ٢٠١٤/٠٤/٢٤ م

[30] بيانات الأسبقية:

EP ١٣١٥٩٤٣١,٩ ٢٠١٢/١٠/١٦ م

EP ١٢١٨٨٦٩٤,٩ ٢٠١٣/٠٣/١٥ م

[51] التصنيف الدولي (IPC⁸):

A61K 031/435 , C07D 403/006

[56] المراجع:

WO ٢٠١٢٠٨٠٤٤٩ ٢٠١٢/٠٦/٢١ م
Combrink et al: "respiratory syncytial virus fusion inhibitors. part 6: an examination of the effect of structural variation of the benzimidazol-2- one heterocycle moiety", bioorganic & medicinal chemistry letters, pergamon, elsevier science, gb, val. 17, no. 17, 4 august 2007 (2007-08 04), pages 4784-4790, xp022184908, issn: 0960-894x, doi: 10.1 016/j.bmcl.2007.06.065

اسم الفاحص: خالد بن احمد الحازمي

[72] اسم المخترع: عبدالله طاهري، ساندريان ماري هيلين

فونديلي، تيم هوجو ماري جونكرز، بيير جون ماري

برنارد رابواسون، ليلي هو، ساميول دومينيك ديمن،

لودويج بول كويمنس

[73] مالك البراءة: جانسن ساينسز إيرلند يو سي

عنوانه: إستجيت فيليج، إستجيت، ليتل آيلاند، كو

كورك، إيرلند

جنسيته: إيرلندية

[74] الوكيل: كدسة للاستشارات القانونية

[21] رقم الطلب: ٥١٥٣٦٠٢٥٨

[22] تاريخ دخول المرحلة الوطنية: ١٤٣٦/٠٦/٢٠ هـ

الموافق: ٢٠١٥/٠٤/٠٩ م

تاريخ الإيداع للطلب الدولي: ٢٠١٣/١٠/١٥ م

تتضمن أشكال أيزوميرية فراغية كيميائية stereoisomeric، وأملاح أو مزيئات من ذلك، حيث يكون R²²، W، Q، V، Z، p، s و Het لها تعريفات كما هو محدد في الموصفة.

ويتعلق أيضا الاختراع الحالي بعمليات لتحضير المركبات المذكورة، والتركيبات الدوائية التي تحتوي عليها، واستخدامها بمفردها أو في اتحاد مع مثبطات أخرى لفيروس الجهاز التنفسي المخلوي، في علاج فيروس الجهاز التنفسي المخلوي.

عدد عناصر الحماية (١٧)

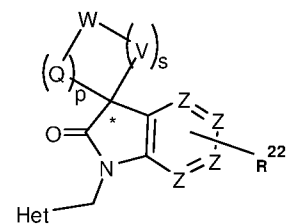
[54] اسم الاختراع: مركبات مضادة لفيروسات الجهاز

التنفسي المخلوي

Respiratory syncytial virus antiviral compounds

[57] الملخص:

يتعلق الاختراع الحالي بمثبطات فيروس الجهاز التنفسي المخلوي RSV respiratory syncytial virus من الصيغة RI،



الصيغة (RI)

مركبات مضادة لفيروسات الجهاز التنفسي المخلوي

Respiratory syncytial virus antiviral compounds

الوصف الكامل

٥ خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بمركبات حلزونية جديدة لها نشاط مضاد للفيروسات، بالتحديد، لها نشاط تثبيطي على فيروس الجهاز التنفسي المخلوي respiratory syncytial virus (RSV). يتعلق الاختراع إضافيا بتحضير المركبات الجديدة هذه، بتركيبات تشمل هذه المركبات، وبمركبات من أجل الاستخدام في معالجة عدوى بفيروس مخلوي تنفسي.

- ١٠ إن RSV الادمي أو فيروس مخلوي تنفسي عبارة عن فيروس الحمض النووي الريبوزي RNA (Ribnucleic Acid) كبير، عضو من عائلة الفيروسات المُخاطانية (فصيلة من الفيروسات) (Paramyxoviridae)، pneumoviridae لعائلة فرعية معا مع فيروس مخلوي تنفسي بقري. يكون RSV الادمي مسئول عن طيف من أمراض المجرى التنفسي في أشخاص من كل الأعمار حول العالم. يكون RSV الادمي السبب الرئيسي لأمراض المجرى التنفسي الأدنى أثناء مرحلة الرضاعة والطفولة. يتعرض أكثر من نصف الرضع إلى RSV في عامهم الأول من الحياة، وتقريبا جميعهم في أول عامين لهم. قد تسبب العدوى في الأطفال الصغار ضرر بالرئة يستمر لمدة سنين وقد يساهم في مرض بالرئة مزمن في المستقبل (أزيز (صغير عند التنفس) (wheezing) مزمن، الربو). يعاني غالبا الأطفال الأكبر سناً والبالغين من إنفلونزا شائعة (سيئة) عند الإصابة بعدوى RSV. في عمر أكبر، تزداد مرة أخرى الحساسية، ويتدخل RSV في عدد من تفشي الالتهاب الرئوي في سن معين لينتج عنه معدل وفيات خطير.
- ٢٠

العدوى مع فيروس من مجموعة فرعية معينة لا يحمي من عدوى لاحقة مع RSV معزول من نفس المجموعة الفرعية في موسم الشتاء القادم. إن إعادة الإصابة مع RSV تكون بالتالي شائعة، بالرغم من وجود نوعان فرعيان فقط، (أ) و (ب).

يوجد اليوم فقط ثلاثة عقاقير مصدق عليها تستخدم ضد عدوى RSV. العقار الأول هو ribavirin، نظير nucleoside يوفر معالجة رذاذ لأجل عدوى RSV خطيرة في أطفال مرضى بالمشفى. إن طريقة إعطاء الرذاذ، السمية (خطورة الإمساخ (teratogenicity))، التكلفة والفعالية المتغيرة العالية تحد من استخدامه. العقاران الآخران، (RSV-IG) RespiGam®، و (palivizumab) Synagis®، وهما محث مناعي لجسم مضاد أحادي النسخ أو متعدد النسخ ٥ يقصد استخدامهما بطريقة وقائية. كلاهما باهظ الثمن، ويتطلبان إعطاء عن غير الطريق المعوي.

إن المحاولات الأخرى لتطوير لقاح ضد RSV آمن وفعال باءت جميعها بالفشل حتى الآن. فشلت اللقاحات غير النشطة في الحماية من المرض، وفي الحقيقة في بعض الحالات تعزز المرض أثناء الإصابة اللاحقة. اختبرت لقاحات موهنة مع نجاح محدود. بوضوح هناك حاجة لعقار غير سام فعال وسهل الإعطاء ضد تنسخ RSV. من المفضل بصفة خاصة توفير عقاقير ١٠ ضد تنسخ RSV يمكن إعطائها عن طريق الفم.

إن مرجع العلاقات بين البناء - النشاط، فيما يخص تثبيط RSV، لمركبات 5-substituted benzimidazole هو

X.A. Wang et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 17 (2007) 4592-4598. ١٥

المركبات التي تظهر نشاط ضد RSV معلن في الطلب الدولي رقم ٢٠١٢/٠٨٠٤٤٦، الطلب الدولي رقم ٢٠١٢/٠٨٠٤٤٧، الطلب الدولي رقم ٢٠١٢/٠٨٠٤٤٩، الطلب الدولي رقم ٢٠١٢/٠٨٠٤٥٠ والطلب الدولي رقم ٢٠١٢/٠٨٠٤٥١.

يكشف الطلب الدولي رقم ٢٠٠٤/٠٦٩٢٥٦ عن 2-cyanopyrrolopyrimidines ٢٠ ويكشف الطلب الدولي رقم ٢٠٠٤/٠٧٦٤٥٥ عن 2-cyanopyrrolopyrimidines مستبدلة حلزونية مثل مثبطات K capthepsin أو S مفيدة في معالجة اضطرابات ألم متنوعة. إن

Teno N. et al. in Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 17, 6096 - 6100 (2007)

Teno N. et al. in J. Med. Chem., vol. 51, 5459 – 5462 (2008)

يكشفان عن 2-cyanopyrrolopyrimidines كمثبطات cathepsin K.

٥ إن المشاكل المحتملة التي قد تواجه مضاد للفيروسات RSV هي السمية، التحولية (mutagenicity)، نقص الانتقائية، ضعف الفاعلية، ضعف الإتاحة البيولوجية، وصعوبة التصنيع.

١٠ من المرغوب فيه توفير مركبات جديدة لها نشاط مضاد للفيروسات تحديداً، من المرغوب فيه توفير عقاقير جديدة لها نشاط تثبيطي لتنسخ RSV. بصورة إضافية، قد يُرغب في تجديد بناءات مركب تسمح بالحصول على نشاطات بيولوجية مضادة للفيروسات لها ترتيب كبير في المناطق الأقوى من الفن السابق، ويفضل عند مستوى حوالي النشاط الأقصى، ويفضل أكثر عند النشاط الأقوى أيضاً، عن المركبات المعلن عنها في الفن. يرغب إضافياً في إيجاد مركبات لها نشاط مضاد للفيروسات فموي.

هناك حاجة لمثبطات RSV إضافية قد تتغلب على واحد على الأقل من هذه العيوب أو لها أحد التأثيرات المرغوبة

١٥ الوصف العام للاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بمركبات حلزونية جديدة لها نشاط مضاد للفيروسات، بالتحديد، لها نشاط تثبيطي على فيروس الجهاز التنفسي المخلوي respiratory syncytial virus (RSV). يتعلق الاختراع إضافياً بتحضير المركبات الجديدة هذه، بتركيبات تشمل هذه المركبات، وبمركبات من أجل الاستخدام في معالجة عدوى بفيروس الجهاز التنفسي المخلوي.

٢٠ لمواجهة أفضل لواحد أو أكثر من الرغبات السابقة، يقدم الاختراع، في جانب واحد، مركبات مضادة للفيروسات متمثلة في الصيغة (RI)،

أو أي شكل أيزومري فراغي stereoisomeric من ذلك ، حيث

كل X على حدة هو C أو N ؛ بشرط أن اثنين على الأقل من X هما C ؛

ينتقي كل على حدة R1a، R1b، R1c أو R1d من المجموعة المتكونة من H،

هالوجين،

,CO(R7), N(R6)₂, C1-C6alkyloxy, C3-C7cycloalkyl, C1-C6alkyl

$C(=NH)NH_2$ ، $C(=NOCH_3)NH_2$ ، $C(=NOH)NH_2$ ، CN ، CH_2OH ، CH_2NH_2 ، OCF_3 و CF_3 ؛

R1b أو R1d غائبان عندما يرتبط X مع N؛

كل R2 هو $-(CR_8R_9)_m-R_{10}$ ؛

m هو عدد صحيح من صفر إلى ٦؛

٥

ينتقى كل R3 على حدة من المجموعة المتكونة من H ، هالوجين ، aryl ، heteroaryl ،

$C_1-C_6alkyloxy$ ، $C_3-C_7cycloalkyl$ ، C_1-C_6alkyl و $CO(R_7)$ ؛

ينتقى كل R6 على حدة من المجموعة المتكونة من H ، C_1-C_6alkyl ، $COOCH_3$ و

$CONHSO_2CH_3$ ؛

ينتقى كل R7 على حدة من المجموعة المتكونة من H ، C_1-C_6alkyl ، OH ،

١٠

NH_2 ، $C_1-C_6alkyloxy$ ، $NHSO_2N(C_1-C_6alkyl)_2$ ، $NHSO_2NHCH_3$ ،

$N(C_1-C_6alkyl)_2$ و $NHSO_2(C_3-C_7cycloalkyl)$ ، $NHSO_2(C_1-C_6alkyl)$ و

NR_8R_9 و NR_9R_{10} ؛

ينتقى كل R8 و R9 على حدة من المجموعة المتكونة من H ، $C_1-C_{10}alkyl$ و C_3-

$C_7cycloalkyl$ ؛ أو R8 و R9 يؤخذان معا لتشكيل حلقة مشبعة لها ٤ إلى ٦ أعضاء تحتوي

١٥

اختياريا على ذرة مغايرة أو أكثر تنتقى من المجموعة المتكونة من N ، S و O؛

ينتقى كل R10 على حدة من المجموعة المتكونة من H ، هالوجين ، OH ، CN ، CF_2H ،

CF_3 ، C_1-C_6alkyl ، $C_3-C_7cycloalkyl$ ، $C(=O)C_1-C_6alkyl$ ، $C(=O)C_3-$ ،

$C(=O)N(R_8)SO_2R_9$ ، SO_2R_8 ، $C(=O)OR_8$ ، $C(=O)NR_8R_9$ ، $C_7cycloalkyl$ ،

$OC(=O)R_8$ ، $NR_8C(=O)OR_9$ ، NR_8R_9 ، $C(=O)N(R_8)SO_2N(R_8R_9)$ ،

٢٠

$OC(=O)NR_8R_9$ ، SO_2R_8 ، $SO_2NR_8R_9$ ، $NR_8SO_2R_9$ ، O-benzyl ،

OR_{11} ، $N(R_8)C(=O)OR_{12}$ ، R_{11} ، $N(R_8)C(=O)N(R_8R_9)$ ، $OC(=O)NR_8R_{12}$ ،

$C(=O)R_{11}$ وحلقة مشبعة لها ٤ إلى ٦ أعضاء تحتوي على ذرة أكسجين؛

R11 هو phenyl، pyridinyl أو pyrazolyl؛ قد يستبدل منهما اختياريًا مع بديل واحد أو أكثر ينتقى كل واحد منهما على حدة من المجموعة المتكونة من OCH_3 ، CH_3 ، CF_3 و OCF_3 وهالوجين؛

R12 هو $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl أو $\text{C}_3\text{-C}_7$ cycloalkyl؛ قد يستبدل كل منهما مع بديل واحد أو أكثر ينتقى كل منهما على حدة من المجموعة المتكونة من OCH_3 ، CH_3 ، CF_3 و OCF_3 وهالوجين؛

يكون كل Z على حدة هو C أو N، بشرط أن اثنين على الأقل من Z هما C؛

يمثل Q و V كل منهما على حدة $\text{C}=\text{O}$ ، SO_2 أو $\text{CR}_{20}\text{R}_{21}$ ؛

يمثل p و s كل منهما على حدة عدد صحيح من صفر إلى ٣، حيث أن مجموع P و s يجب أن يكون بصورة أدنى ٢، وعندما يكون $\text{P} = \text{صفر}$ أو $\text{s} = \text{صفر}$ بعدئذ ترتبط بصورة مباشرة ذرة الكربون المرسومة بعلامة * مع W؛

ينتقى R20 و R21 كل على حدة من المجموعة المتكونة من هيدروجين، hydroxyl، $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl، $\text{C}_3\text{-C}_7$ cycloalkyl، CF_3 ، OCH_3 و OCF_3 وهالوجين؛

ينتقى R22 من المجموعة المتكونة من هيدروجين، hydroxyl، $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl، $\text{C}_3\text{-C}_7$ cycloalkyl، CF_3 ، OCH_3 و OCF_3 وهالوجين؛

ينتقى W من المجموعة المتكونة من SO ، SO_2 ، S، C، O و N، حيث يستبدل اختياريًا C أو N مع R23 واحد أو أكثر؛

ينتقى R23 من المجموعة المتكونة من هيدروجين، hydroxyl، $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl، $\text{C}_3\text{-C}_7$ cycloalkyl، $\text{SO}_2\text{N(R}_{24})_2$ ، SO_2R_{24} ، $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl-R₂₄، aryl، heteroaryl، C(=O)OR_{24} ، C(=O)R_{24} ، $\text{C(=O)N(R}_{24})_2$ ، $\text{C(=O)N(R}_{24})$ ،

$\text{OC(=O)N(R}_{24})_2$ ، $\text{P(=O)-(O-C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl)}_2$ ، $\text{N(R}_{24})_2$ ،

$\text{NR}_{25}\text{C(=O)N(R}_{24})_2$ ، $\text{NR}_{25}\text{C(=O)OR}_{24}$ و حلقة مشبعة لها ٤ إلى

٦ أعضاء تحتوي على ذرة أكسجين، حيث يستبدل اختياريًا أي من $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl،

aryl، C3-C7cycloalkyl أو heteroaryl مع واحد أو أكثر من البدائل منتقى من المجموعة المتكونة من هالوجين، OH، CN، OCH3؛

حيث ينتقى R24 من المجموعة المتكونة من هيدروجين، OH، هالوجين، C1-C6alkyl

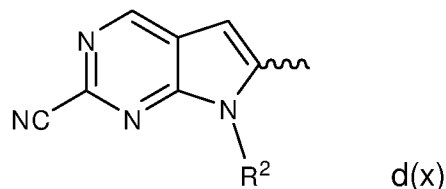
٥ C1-C6alkyl، C3-C7cycloalkyl، C(=O) C3-C7cycloalkyl، C(=O) aryl، benzyl، heteroaryl وحلقة مشبعة لها ٤ إلى ٦ أعضاء تحتوي على ذرة أكسجين حيث قد يسـتبدل اختياريـاً أي مـن C1-C6alkyl، C3-C7cycloalkyl، C(=O) C3-C7cycloalkyl، C(=O) benzyl، heteroaryl، aryl، C7cycloalkyl مع بديل واحد أو أكثر منتقى من المجموعة المتكونة من هالوجين، CF3، OH، CN، OCH3، OC(=O)CH3 و C1-C3alkyl مستبدل مع CN واحد على الأقل؛

ينتقى R25 من المجموعة المتكونة من هيدروجين و C1-C3 alkyl؛

aryl يمثل phenyl أو naphthalenyl؛

يمثل heteroaryl دائرة مغايرة أروماتية لها ٥ إلى ٦ أعضاء أحادية دائرية تحتوي على ذرة مغايرة واحدة أو أكثر ينتقى كل منها على حدة من المجموعة المتكونة من O، S و N؛ أو دائرة مغايرة أروماتية لها ٨ إلى ١٢ عضو ثنائية دائرية تحتوي على ذرة مغايرة واحدة أو أكثر ينتقى كل منها على حدة من المجموعة المتكونة من O، S و N؛

بشرط أن Het لا يلبي الصيغة d(x)



٢٠ أو ملح إضافة مقبول دوائياً أو مادة منحلة من ذلك.

- بصورة مفضلة، ينتقى R23 من المجموعة المتكونة من هيدروجين، hydroxyl، C1-
SO2N(R24)2، SO2R24، C1-C6alkyl-R24، C3-C7cycloalkyl، C6alkyl
،C(=O)N(R24)2، C(=O)R24، OR24، C(=O)OR24، heteroaryl، aryl
OC(=O)N(R24)2 وحلقة مشبعة لها ٤ إلى ٦ أعضاء تحتوي على ذرة أكسجين، حيث يستبدل
اختياريا أي من C3-C7cycloalkyl، C1-C6alkyl، aryl أو heteroaryl مع واحد أو أكثر
من البدائل المنتقاة من المجموعة المتكونة من هالوجين، OH، CN، OCH3؛
ينتقى R24 من المجموعة المتكونة من هيدروجين، OH، هالوجين، C1-C6alkyl،
،aryl، C(=O) C3-C7cycloalkyl، C(=O) C1-C6alkyl، C3-C7cycloalkyl
،benzyl، heteroaryl، وحلقة مشبعة لها ٤ إلى ٦ أعضاء تحتوي على ذرة أكسجين حيث
يستبدل اختياريا أي من ١٠
C(=O) C3-، C(=O) C1-C6alkyl، C3-C7cycloalkyl، C1-C6alkyl
،C7cycloalkyl، aryl، heteroaryl، benzyl مع واحد أو أكثر من البدائل المنتقاة من
المجموعة المتكونة من هالوجين، OH، CF3، CN، OCH3، و OC(=O)CH3.
في جانب آخر، يتعلق الاختراع بمركبات سابقة للاستخدام في معالجة عدوى RSV في
حيوانات الدم الدافئ، بصورة مفضلة آدميين. في جانب آخر أيضا، يمثل الاختراع طريقة لمعالجة ١٥
عدوى RSV فيروسي في كائن بحاجة لذلك، تشمل الإطعام للكائن المذكور كمية مؤثرة من مركب
كما هو محدد أعلاه. في جانب آخر أيضا، يكمن الاختراع في استخدام المركب كما هو محدد
أعلاه، لتصنيع دواء لمعالجة عدوى RSV.
في جانب إضافي، يتعلق الاختراع بتركيبية دوائية تشمل مركب كما هو محدد أعلاه، ومادة
مسوغة مقبولة دوائيا. ٢٠

في جانب إضافي، يوفر الاختراع طرق لتحضير المركبات كما هو محدد أعلاه

الوصف التفصيلي:

يعتمد الاختراع بفهم واسع على الإدراك الحكيم أن المركبات من الصيغة (RI) تملك بصفة عامة
نشاط تثبيطي RSV مثير للانتباه.

سوف يتم وصف الاختراع الحالي إضافيا فيما يتعلق بالتجسيديات الخاصة وبالرجوع إلى الأمثلة الخاصة لكن لا يقتصر الاختراع عليها لكن يتحدد فقط عن طريق عناصر الحماية. حيث يستخدم المصطلح "مشمتمل على (comprising)" في الوصف الحالي وفي عناصر الحماية، فإنه لا يستثنى العناصر أو الخطوات الأخرى. حيث تستخدم أداة تعريف أو نكرة عند الإشارة إلى اسم فردي مثلا، صيغة المفرد، فإنها تتضمن صيغة الجمع مالم يذكر شيء آخر أيضا بصفة خاصة.

٥

كلما يتم استخدام المصطلح "مستبدل (substituted)" في الاختراع الحالي، يعني هذا، مالم يشار خلاف ذلك أو يكون واضح من السياق، ليشير إلى أن ذرة هيدروجين واحدة أو أكثر، بالتحديد ١ إلى ٤ ذرات هيدروجين، بصورة مفضلة ١ إلى ٣ ذرات هيدروجين، بصورة مفضلة أكثر ذرة هيدروجين واحدة، على الذرة أو الشق المحدد في المصطلح باستخدام "مستبدل (substituted)" يستبدل مع الانتقاء من المجموعة المشار إليها، بشرط أن لا يتجاوز التكافؤ الطبيعي، حتى ينتج عن الاستبدال مركب ثابت كيميائيا، أي مركب يكون قوي بصورة كافية لتحمل العزل إلى درجة مفيدة من النقاء من خليط التفاعل، والصياغة في عامل علاجي.

١٠

كما هو مستخدم هنا، يحدد "C1-C6alkyl"، كمجموعة أو جزء من مجموعة شقوق هيدروكربون مشبعة سلسلة متفرعة أو مستقيمة لها من ١ إلى ٦ (١، ٢، ٣، ٤، ٥ أو ٦) ذرات كربون مثل methyl، ethyl، propyl، 1-methylethyl، butyl، pentyl، hexyl، 2-methylbutyl، إلخ.

١٥

يحدد "C1-C10alkyl"، كمجموعة أو جزء من مجموعة شقوق هيدروكربون مشبعة سلسلة متفرعة أو مستقيمة لها من ١ إلى ١٠ ذرات كربون مثل المجموعة المحددة لأجل C1-C6alkyl وheptyl، octyl، nonyl، 2-methylhexyl، 2-methylheptyl، decyl، 2-methylnonyl، إلخ.

٢٠

يحدد "C1-C4alkoxy" أو "C1-C4alkyloxy"، كمجموعة أو جزء من مجموعة، شق O-C1-C4alkyl، حيث C1-C4alkyl له، على حدة، المعنى المعطى أعلاه.

يحدد "C1-C6alkoxy" أو "C1-C6alkyloxy"، كمجموعة أو جزء من مجموعة شق O-C1-C6alkyl، حيث C1-C6alkyl له، على حدة، المعنى المعطى أعلاه.

يشير المصطلح "C3-C7cycloalkyl" بمفرده أو في اتحاد، إلى شق هيدروكربون مشبع دائري له ٣ إلى ٧ ذرات كربون. إن أمثلة غير محددة على C3-C7cycloalkyl مناسبة تتضمن cycloheptyl، cyclohexyl، cyclopentyl، cyclobutyl، cyclopropyl.

٥ إن المصطلح "(CR8R9)m-" المستخدم هنا يحدد تكرار m من المجموعة الفرعية CR8R9، حيث يتحدد كل من هذه المجموعات الفرعية على حدة.

يكون المصطلح "هالو (halo)" أو "هالوجين" كمجموعة أو كجزء من مجموعة عبارة عن مصطلح شامل على fluoro، chloro، bromo، iodo، مالم يشار إليه بخلاف ذلك أو يكون واضح من السياق.

يكون المصطلح من الشكل NRCOOR مماثل لأجل N(R)COOR.

١٠ إن أمثلة مفضلة على حلقة أليفاتية لها ٤ إلى ٦ أعضاء محتوية اختياريًا على ذرة مغايرة واحدة أو أكثر منتقاة من المجموعة المتكونة من N، S و O عبارة عن؛ cyclobutyl، cyclopentyl، cyclohexyl، piperidinyl، oxetanyl، tetrahydrofuranyl، tetrahydropyranyl، piperazinyl، thiolanyl، azetidiny، pyrrolidinyl.

١٥ يمثل heteroaryl دائرة مغايرة أروماتية لها ٥ إلى ٦ أعضاء أحادية دائرية تحتوي على ذرة مغايرة واحدة أو أكثر ينتقى كل منهم على حدة من المجموعة المتكونة من O، S و N؛ أو دائرة مغايرة أروماتية لها ٨ إلى ١٢ عضو ثنائية دائرية تحتوي على ذرة مغايرة واحدة أو أكثر كل منها ينتقى على حدة من المجموعة المتكونة من O، S و N. إن أمثلة على heteroaryl هي furanyl، thiophenyl، pyridinyl، pyridaziny، pyrimidinyl، pyrazinyl، benzimidazolyl، و quinoxaliny.

٢٠ يلاحظ أن مواقع الشق على أي جزء جزيئي مستخدم في التعريفات قد يكون في أي مكان على هذا الجزء طالما كان ثابت كيميائياً.

إن الشقوق المستخدمة في التعريفات للأشكال المغايرة تتضمن كل الأيزومرات isomers الممكنة مالم يشار خلاف ذلك. على سبيل المثال pentyl يتضمن 1-pentyl، 2-pentyl و 3-pentyl.

عندما يحدث أي شكل متغير أكثر من مرة واحدة في أي مكون، يكون كل تعريف مستقل.

٥ كما ذكر سابقا وفيما يلي، إن المصطلح "مركب من الصيغة (RI)" أو "مركبات من الصيغة (RI): يعني أنها تتضمن توتومرات tautomers وأشكال أيزومرية فراغية من ذلك، وأملاح إضافة مقبولة دوائيا، ومواد منحلة من ذلك.

١٠ إن المصطلحات "أيزومرات فراغية stereoisomers"، "أشكال أيزومرية فراغية (stereoisomeric forms)" أو "أشكال أيزومرية كيميائية فراغية stereochemically isomeric forms" كما ذكر سابقا أو فيما يلي تستخدم بصورة تبادلية.

إن المصطلح "أشكال أيزومرية كيميائية فراغية" كما هو مستخدم هنا من قبل يحدد كل المركبات الممكنة المصنوعة من نفس الذرات المرتبطة مع نفس الترتيب للروابط لكن لها بناءات ثلاثية الأبعاد مختلفة التي لا تكون قابلة للتبادل، التي قد تمتلكها مركبات من الصيغة (RI).

١٥ سوف تدرك أنه قد تحتوي بعض مركبات من الصيغة (RI) على مركز كيرالي واحد أو أكثر وتوجد كأشكال أيزومرية كيميائية فراغية.

يتضمن الاختراع كل الأيزومرات الفراغية من مركب من الصيغة (RI) وتوتومرات من ذلك، سواء كأيزومر فراغي نقي أو خليط من اثنين أو أكثر من أيزومرات فراغية

٢٠ إن الإنانتيومرات enantiomers عبارة عن أيزومرات فراغية التي تكون صور معكوسة غير فائقة التطابق مع بعضها البعض. إن خليط بنسبة ١:١ لكل زوج من الإنانتيومرات عبارة عن راسيمات أو خليط راسيمي. إن الداياستريومرات diastereomers (أو الداياستريو أيزومرات (diastereoisomers)) هي أيزومرات فراغية لا تكون عبارة عن إنانتيومرات، أي لا تكون متقابلة كصور معكوسة. إذا احتوت المركبات على رابطة مزدوجة، قد تكون البدائل على هيئة E أو Z. إن البدائل على شقوق مشبعة (جزئيا) لدائرة ثنائية التكافؤ قد يكون لها سواء هيئة مقرونة

(cis) أو مفروقة (trans)؛ على سبيل المثال إذا احتوى المركب على مجموعة cycloalkyl مستبدلة ثنائياً، قد تكون البدائل على هيئة مقرونة أو مفروقة. بناء على ذلك، يتضمن الاختراع إنانتيومرات، دياستريومرات، راسيمات، أيزومرات E، أيزومرات Z، أيزومرات مقرونة، أيزومرات مفروقة وخلطات من ذلك، كلما كانت متاحة كيميائياً.

٥ تحدد الهيئة المطلقة طبقاً لنظام Cahn-Ingold-Prelog. تتحدد الهيئة عند ذرة غير متماثلة بواسطة سواء R أو S. إن المركبات المنحلة التي لها هيئة مطلقة غير معروفة، يمكن تحديدها بواسطة (+) أو (-) اعتماداً على الاتجاه الذي يدور عنده ضوء مستقطب مستوٍ.

عندما يتحدد أيزومر فراغي معين، يعني هذا أن الأيزومر الفراغي المذكور حر بصورة جوهرية، أي مصاحب مع أقل من ٥٠٪، يفضل أقل من ٢٠٪، يفضل أكثر أقل من ١٠٪، يفضل أكثر أيضاً أقل من ٥٪، تحديداً أقل من ٢٪ والأكثر تفضيلاً حتى أقل من ١٪، من الأيزومرات الأخرى. بالتالي، عندما يكون مركب من الصيغة (RI) محدد على سبيل المثال مثل (R)، يعني هذا أن المركب حر جوهرياً من الأيزومر (S)؛ عندما يكون مركب من الصيغة (RI) محدد على سبيل المثال مثل E، يعني هذا أن المركب حر جوهرياً من الأيزومر Z؛ عندما يكون مركب من الصيغة (RI) محدد على سبيل المثال مثل مقرون، يعني هذا أن المركب حر جوهرياً من الأيزومر المفروق؛

١٥

توجد أيضاً بعض المركبات طبقاً للصيغة (RI) في شكل توتومري خاص بها. على الرغم من أن هذه الأشكال التي لم يشار إليها بوضوح في الصيغة أعلاه، يراد بها أن تكون ضمن نطاق الاختراع الحالي.

٢٠ ما لم يحدد أو يذكر بطريقة أخرى، إن الدلالة الكيميائية للمركب تشمل الخليط من كل الأشكال الأيزومرية الكيميائية الفراغية الممكنة التي يمتلكها المركب المذكور. قد يحتوي الخليط المذكور على كل الدياستريومرات و/أو إنانتيومرات من البناء الجزيئي الأساسي للمركب المذكور. يقصد بكل الأشكال الأيزومرية الكيميائية الفراغية من مركبات الاختراع الحالي كلاهما في شكل نقي أو في خليط مع بعضهم البعض على أن تكون مشتملة داخل نطاق الاختراع الحالي.

قد نحصل على الأشكال الأيزومرية الفراغية النقية من المركبات والمركبات الوسطية من هذا الاختراع بواسطة تطبيق الإجراءات المعروفة في الفن. قد نحصل بصورة منفصلة على راسيمات دايستريومرية من الصيغة (RI) بواسطة الطرق التقليدية.

٥ لأجل بعض مركبات الصيغة (RI)، الأشكال التوتومرية وستريوأيومرية من ذلك، وأملاح الإضافة المقبولة دوائيا، والمواد المنحلة من ذلك؛ والمركبات الوسطية المستخدمة في تحضير ذلك، لم تتحدد على نحو تجريبي الهيئة الكيميائية الفراغية المطلقة. يكون الشخص الماهر في الفن قادرا على تحديد الهيئة المطلقة من هذه المركبات باستخدام الطرق المعروفة في الفن، على سبيل المثال حيود أشعة X.

١٠ يقصد أيضا بالاختراع الحالي أنه يتضمن كل النظائر من الذرات الناشئة على المركبات الحالية. تتضمن النظائر هذه الذرات التي لها نفس العدد الذري لكن لها أعداد كتلة مختلفة. بجانب على سبيل المثال وبدون تحديد، تتضمن نظائر الهيدروجين tritium وdeuterium. تتضمن نظائر الكربون C-13 إلى C-14.

١٥ يشتمل مركب طبقا للاختراع بناء على ذلك مركب مع نظير واحد أو أكثر من عنصر واحد أو أكثر، وخططات من ذلك، تتضمن مركب نشط إشعاعيا، لكن يسمى أيضا مركب معلم إشعاعيا، حيث يتم استبدال واحدة أو أكثر من ذرات غير نشطة إشعاعيا بواسطة أحد النظائر النشطة إشعاعيا الخاصة بها. إن المصطلح "مركب معلم إشعاعيا (radiolabelled compound)" يعني أي مركب طبقا للصيغة (RI) الذي يحتوي على ذرة نشطة إشعاعيا واحدة على الأقل. على سبيل المثال، قد يعلم المركب إشعاعيا مع بوزيترون (إليكترون إيجابي) (positron) أو مع نظائر نشطة إشعاعيا مرسله gamma. لأجل تقنيات مرتبطة معلمة إشعاعيا، ٢٠ الذرة $3H$ أو الذرة $125I$ عبارة عن ذرة للاختبار يراد استبدالها. لأجل التصوير، إن النظائر النشطة إشعاعيا لانبعاث بوزيترون

(positron emitting) (PET) المستخدمة بصفة عامة هي $11C$ ، $18F$ ، $15O$ و $13N$ ، جميعهم يتم إنتاجهم كمعجلات ولهم نصف أعمار من ٢٠، ١٠٠، ٢ و ١٠ دقائق (دقيقة) على التوالي. بما أن نصف الأعمار للنظائر النشطة إشعاعيا هذه تكون قصيرة جدا، من الملائم فقط ٢٥ استخدامهم عند التكوينات التي لها معجل على موقع إنتاجها، وهذا يقيد استخدامها. يكون

الاستخدام العريض لهؤلاء هم ^{18}F ، $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ، ^{201}Tl و ^{123}I . إن معاملة النظائر النشطة إشعاعيا هذه، إنتاجها، عزلها واندماجها في الجزيء معروفة للشخص الماهر.

بالتحديد، تنتقى الذرة النشطة إشعاعيا من المجموعة من هيدروجين، كربون، نيتروجين، كبريت، أكسجين وهالوجين. تحديدا، ينتقى النظير النشط إشعاعيا من المجموعة من ^3H ، ^{11}C ، ^{18}F ، ^{122}I ، ^{123}I ، ^{125}I ، ^{131}I ، ^{75}Br ، ^{76}Br و ^{82}Br . ٥

للاستخدام العلاجي، تكون الأملاح من المركبات من الصيغة (RI) هي حيث يكون الأيون المضاد مقبول دوائيا. مع ذلك، إن الأملاح من الأحماض والقواعد التي تكون غير مقبولة دوائيا قد تجد أيضا طريقها للاستخدام، على سبيل المثال، في تحضير أو تنقية مركب مقبول دوائيا. إن كل الأملاح، سواء المقبولة دوائيا أو غير مقبولة دوائيا تكون متضمنة داخل نطاق الاختراع الحالي.

١٠ إن الحمض المقبول دوائيا وأملاح إضافة القاعدة كما هو مذكور هنا أعلاه يعني أن تشمل

حمض غير سام نشط دوائيا وأشكال ملح إضافة قاعدة حيث تكون المركبات من الصيغة (RI) قادرة على التشكيل. يمكن أن نحصل على أملاح إضافة حمض مقبولة دوائيا بصورة تقليدية عن طريق معالجة شكل القاعدة مع حمض ملائم. تشمل أحماض ملائمة، على سبيل المثال، أحماض غير عضوية مثل أحماض hydrohalic، مثلا حمض hydrochloric أو hydrobromic،

١٥ أحماض sulfuric، nitric، phosphoric، إلخ؛ أو أحماض عضوية مثل، أحماض acetic، malonic، (ethanedioic)، (أي)، oxalic، pyruvic، lactic، hydroxyacetic، propanoic، succinic

(أي)، (butanedioic acid)، maleic، fumaric، malic (أي)، hydroxybutanedioic، (acid)، tartaric، citric، methanesulfonic، ethanesulfonic، benzenesulfonic،

٢٠ p-toluenesulfonic، cyclamic، salicylic، p-aminosalicylic، pamoic، إلخ.

قد تتحول أشكال الملح المذكورة بصورة معكوسة بواسطة المعالجة مع قاعدة ملائمة إلى شكل قاعدة حر.

قد تتحول أيضا المركبات من الصيغة (RI) المحتوية على بروتون حمضي إلى أشكال ملحه إضافة amine أو فلزه غير السام الخاص بها بواسطة المعالجة مع قواعد غير عضوية

وعضوية ملائمة. تشمل أشكال ملح قاعدة ملائمة، على سبيل المثال، أملاح أمونيوم، وأملاح فلز قلوي أرضي وقلوي، مثلاً، أملاح lithium، صوديوم، بوتاسيوم، مغنسيوم، كالسيوم، إلخ، أملاح مع قواعد عضوية، مثلاً، أملاح benzathine، N-methyl-D-glucamine، hydramine، إلخ، وأملاح مع أحماض amino، على سبيل المثال، lysine، arginine، إلخ.

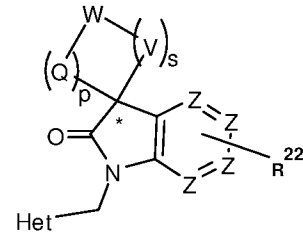
٥ يشمل المصطلح مادة منحلة هيدراتات وأشكال إضافة مذيب حيث تكون مركبات الصيغة (RI) قادرة على التشكيل، بالإضافة إلى أملاحها. إن أمثلة على هذه الأشكال هي مثلاً هيدراتات، كحولات، إلخ.

بدون الحيود عن النطاق الشامل للاختراع، تناقش تجسيديات معينة بمزيد من التفصيل أدناه.

١٠ سوف يفهم الماهرون في الفن المصطلحات الموصوفة أعلاه والمصطلحات الأخرى المستخدمة في المواصفة.

يتم الآن ذكر السمات المفضلة لمركبات هذا الاختراع.

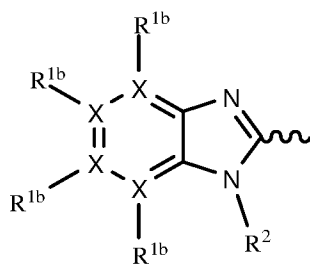
يتعلق الاختراع الحالي بمركبات جديدة من الصيغة (RI)،



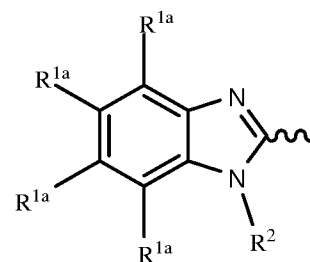
١٥ الصيغة (RI)

أو أي شكل أيزومري فراغي stereoisomeric من ذلك ، حيث:

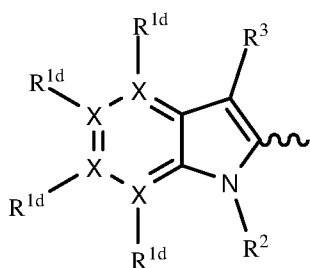
Het هو دائرة مغايرة من سواء الصيغ التالية (أ)، (ب)، (ج)، (د):



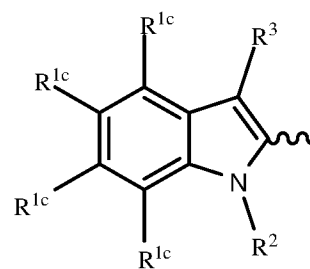
(أ)



(ب)



(ج)



(د)

كل X على حدة هو C أو N؛ بشرط أن اثنتين على الأقل من X هما C؛

ينتقى كل على حدة R1a، R1b، R1c أو R1d من المجموعة المتكونة من H،

هالوجين،

CO(R7)، N(R6)2، C1-C6alkyloxy، C3-C7cycloalkyl، C1-C6alkyl

،C(=NH)NH2، C(=NOCH3)NH2، C(=NOH)NH2، CN، CH2OH، CH2NH2

؛OCF3 و CF3

R1b أو R1d غائب عندما يكون X المرتبط معه هو N؛

كل R2 هو $-(CR_8R_9)_m-R_{10}$

m هو عدد صحيح من صفر إلى ٦؛

يكون كل Z على حدة هو C أو N، بشرط أن اثنين على الأقل من Z هما C؛

يمثل Q و V كل منهما على حدة C=O، SO₂ أو CR₂OR₂؛

يمثل p و s كل منهما على حدة عدد صحيح من صفر إلى ٣، حيث أن مجموع P و s يجب أن يكون بصورة أدنى ٢، وعندما يكون P = صفر أو s = صفر بعدئذ ترتبط بصورة مباشرة
٥ ذرة الكربون المرسومة بعلامة * مع W؛

ينتقى R₂₀ و R₂₁ كل على حدة من المجموعة المتكونة من هيدروجين، hydroxyl،
C₁-C₃alkyl، C₃-C₇cycloalkyl، CF₃، OCH₃، OCF₃ وهالوجين؛

ينتقى R₂₂ من المجموعة المتكونة من هيدروجين، hydroxyl، C₁-C₆alkyl،
OCF₃، OCH₃، CF₃، C₃-C₇cycloalkyl وهالوجين؛ يرتبط R₂₂ مع Z واحد الذي يكون
١٠ غير N؛

ينتقى W من المجموعة المتكونة من SO، SO₂، S، C، O و N، حيث يستبدل اختياريًا
C أو N مع R₂₃ واحد أو أكثر؛

ينتقى R₂₃ من المجموعة المتكونة من هيدروجين، hydroxyl، C₁-C₆alkyl،
aryl، SO₂N(R₂₄)₂، SO₂R₂₄، C₁-C₆alkyl-R₂₄، C₃-C₇cycloalkyl
١٥ C(=O)N(R₂₄)₂، C(=O)R₂₄، OR₂₄، C(=O)OR₂₄، heteroaryl
N(R₂₄)₂، P(=O)-(O-C₁-C₆-alkyl)₂، OC(=O)N(R₂₄)₂
NR₂₅SO₂R₂₄، NR₂₅C(=O)N(R₂₄)₂، NR₂₅C(=O)OR₂₄ وحلقة مشبعة لها ٤ إلى
٦ أعضاء تحتوي على ذرة أكسجين، حيث يستبدل اختياريًا أي من C₁-C₆alkyl،
C₃-C₇cycloalkyl، aryl أو heteroaryl مع واحد أو أكثر من البدائل منتقى من المجموعة
٢٠ المتكونة من هالوجين، OH، CN، OCH₃؛

حيث ينتقى R₂₄ من المجموعة المتكونة من هيدروجين، OH، هالوجين، C₁-
C₆alkyl،

aryl، C(=O) C₃-C₇cycloalkyl، C(=O) C₁-C₆alkyl، C₃-C₇cycloalkyl،

benzyl، heteroaryl، وحلقة مشبعة لها ٤ إلى ٦ أعضاء تحتوي على ذرة أكسجين حيث قد يستبدل اختياريًا أي من

C(=O) C3-، C(=O) C1-C6alkyl، C3-C7cycloalkyl، C1-C6alkyl

benzyl، heteroaryl، aryl، C7cycloalkyl مع بديل واحد أو أكثر منتقى من المجموعة

المتكونة من هالوجين، CF₃، OH، CN، OCH₃، OC(=O)CH₃ و C1-C3alkyl مستبدل مع CN واحد على الأقل؛

ينتقى R²⁵ من المجموعة المتكونة من هيدروجين و C1-C3 alkyl؛

aryl يمثل phenyl أو naphthalenyl؛

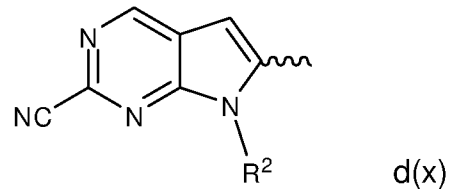
يمثل heteroaryl دائرة مغايرة أروماتية لها ٥ إلى ٦ أعضاء أحادية دائرية تحتوي على

ذرة مغايرة واحدة أو أكثر تنتقى كل منها على حدة من المجموعة المتكونة من O، S و N؛ أو دائرة

مغايرة أروماتية لها ٨ إلى ١٢ عضو ثنائية دائرية تحتوي على ذرة مغايرة واحدة أو أكثر تنتقى كل

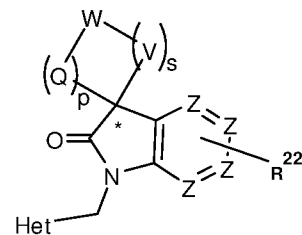
منها على حدة من المجموعة المتكونة من O، S و N؛

بشرط أن Het لا يلبي الصيغة d(x)



أو ملح إضافة مقبول دوائياً أو مادة منحلة من ذلك.

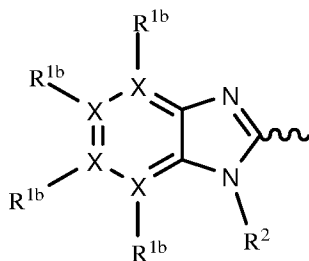
في تجسيد يتعلق الاختراع الحالي بمركبات من الصيغة (RI)



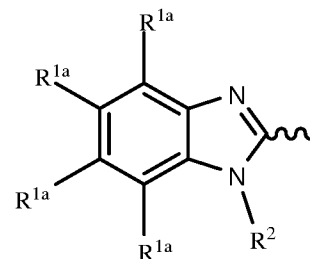
الصيغة (RI)

أو أي شكل أيزومري فراغي stereoisomeric من ذلك، حيث:

Het هو دائرة مغايرة من سواء الصيغ التالية (أ)، (ب)، (ج)، (د):

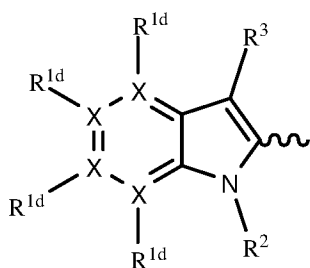


(أ)

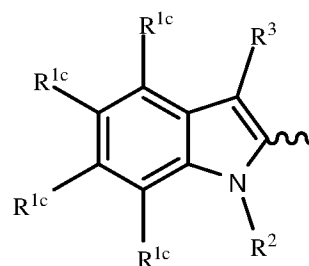


(ب)

٥



(ج)



(د)

كل X على حدة هو C أو N؛ بشرط أن اثنين على الأقل من X هما C؛

ينتقى كل على حدة R1a، R1b، R1c أو R1d من المجموعة المتكونة من H،

١٠

هالوجين،

OCF3 و CF3، C1-C6alkyloxy، C1-C6alkyl؛

R1b أو R1d غائبان عندما يرتبط X مع N؛

كل R2 هو $-(CR_8R_9)_m-R_{10}$ ؛

m هو عدد صحيح من ٢ إلى ٦؛

١٥

كل R3 هو H، هالوجين أو C1-C6alkyl؛

ينتقى R8 و R9 كل على حدة من المجموعة المتكونة من H و C1-C10alkyl؛

ينتقى كل R10 على حدة من المجموعة المتكونة من H، هالوجين، OH، CN، CF2H، CF3، C1-C6 alkyl، C3-C7cycloalkyl، C(=O)NR8R9، C(=O)OR8، و SO2R8؛

كل Z على حدة هو C أو N، بشرط أن اثنين على الأقل من Z هما C؛

٥

يمثل Q و V كل على حدة CR20R21؛

يمثل p و s كل منهما على حدة عدد صحيح من صفر إلى ٣، حيث أن مجموع P و s يجب أن يكون بصورة أدنى ٢، وعندما يكون P = صفر أو s = صفر بعدئذ ترتبط بصورة مباشرة ذرة الكربون المرسومة بعلامة * مع W؛

يكون R20 و R21 هما هيدروجين؛

١٠

ينتقى R22 من المجموعة المتكونة من هيدروجين، hydroxyl، C1-C6alkyl، CF3، OCH3، و OCF3 وهالوجين؛

ينتقى W من المجموعة المتكونة من SO2، C، O و N، حيث يستبدل اختياريًا C أو N مع R23 واحد أو أكثر؛

ينتقى R23 من المجموعة المتكونة من هيدروجين، hydroxyl، C1-C6alkyl،

١٥

C3-C7cycloalkyl، C1-C6alkyl-R24، SO2R24، SO2N(R24)2، aryl،

heteroaryl، C(=O)OR24، OR24، C(=O)R24، C(=O)N(R24)2،

N(R24)2، P(=O)-(O-C1-C6-alkyl)2، OC(=O)N(R24)2

NR25C(=O)OR24، NR25C(=O)N(R24)2، NR25SO2R24 وحلقة مشبعة لها ٤ إلى

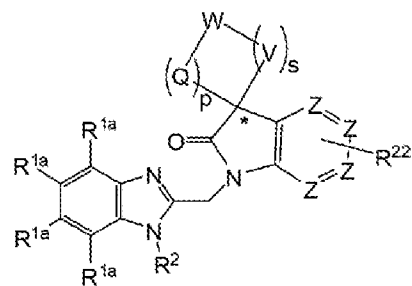
٦ أعضاء تحتوي على ذرة أكسجين، حيث يستبدل اختياريًا أي من C1-C6alkyl، C3-

٢٠

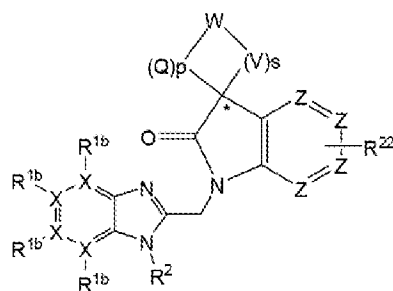
aryl أو heteroaryl مع واحد أو أكثر من البدائل منتقى من المجموعة

المتكونة من هالوجين، OH، CN، OCH3؛

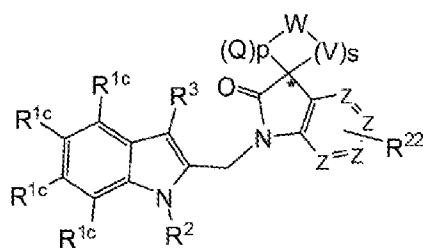
- ينتقى R24 من المجموعة المتكونة من هيدروجين، OH، هالوجين، C1-C6alkyl،
C3-C7cycloalkyl، C(=O) C1-C6alkyl، C(=O) C3-C7cycloalkyl، aryl،
benzyl، heteroaryl، وحلقة مشبعة لها ٤ إلى ٦ أعضاء تحتوي على ذرة أكسجين حيث قد
يستبدل اختياريًا أي من
C(=O) C3-، C(=O) C1-C6alkyl، C3-C7cycloalkyl، C1-C6alkyl ٥
benzyl، heteroaryl، aryl، C7cycloalkyl مع بديل واحد أو أكثر منتقى من المجموعة
المتكونة من هالوجين، CF3، OH، CN، OCH3، OC(=O)CH3 و C1-C3alkyl مستبدل
مع CN واحد على الأقل؛
ينتقى R25 من المجموعة المتكونة من هيدروجين و C1-C3 alkyl؛
aryl يمثل phenyl أو naphthalenyl؛ ١٠
Heteroaryl هو furanyl، thiophenyl، pyridinyl، pyridazinyl، pyrimidinyl،
benzimidazolyl، أو quinoxalinyl، pyrazinyl؛
أو ملح إضافة مقبول دوائيا أو مادة منحلة من ذلك.
تتمثل تجسيديات من مركبات RI طبقا للاختراع الحالي في الصيغة Ia، Ib، Ic و Id على
التوالي. ١٥



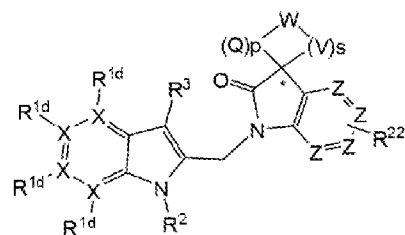
الصيغة (Ia)



الصيغة (Ib)



الصيغة (Ic)



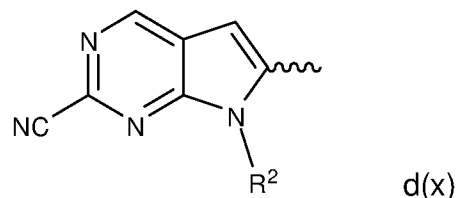
الصيغة (Id)

في أحد التجسيّدات، ينتقى على حدة R1d من المجموعة المتكوّنة من H، هالوجين،

CO(R7)، N(R6)2، C1-C6alkyloxy، C3-C7cycloalkyl، C1-C6alkyl ١٠

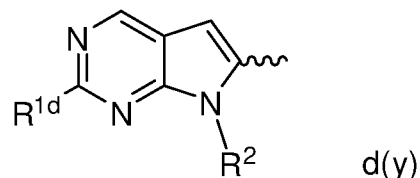
CF₃ ، C(=NH)NH₂ ، C(=NOCH₃)NH₂ ، C(=NOH)NH₂ ، CH₂OH ، CH₂NH₂
و OCF₃

بصورة مفضلة، في أي تجسيد كما هو محدد هنا، لا يلبي Het الصيغة d(x)



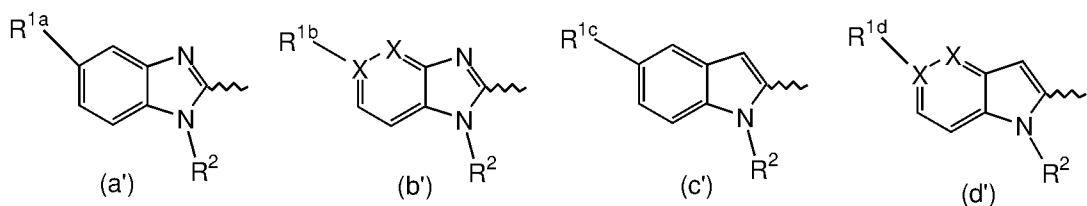
٥ حيث يكون R₂ كما هو محدد هنا في أي من التجسيديات.

في تجسيد مفضل أكثر أيضا، لا يلبي Het الصيغة d(y)



حيث R₂ و R_{1d} هما كما تحدد هنا في أي من التجسيديات.

في تجسيد آخر، يتمثل Het بواسطة الصيغة (a')، (b')، (c') أو (d')؛



حيث واحد على الأقل من X هو N. يفضل أكثر، من أجل الصيغة (b') و (d') يكون واحد فقط من X هو N.

ينتقى على حدة R_{1a}، R_{1b}، R_{1c} أو R_{1d} من المجموعة المتكونة من H وهالوجين، يفضل أكثر من chloro، bromo و fluoro. والأكثر تفضيلا هو chloro.

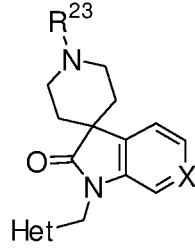
١٥ يكون للمركبات طبقا للاختراع الحالي شق R₂ الذي يكون عبارة عن -(CR₈R₉)_m- حيث R₁₀ هو عدد صحيح من صفر إلى ٦، ١ إلى ٤ أو ٣ أو ٤.

بصورة مفضلة يختار كل R8 و R9 على حدة من H أو C1-C6alkyl. في تجسيد محدد، يكون R2 هو C1-C6 alkyl-R10. في تجسيد فرعي، R2 هو C3-C4 alkyl-R10.

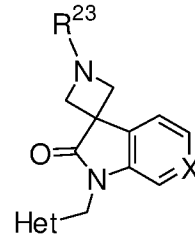
ينتقى كل R10 على حدة من المجموعة المتكونة من H، هالوجين، OH، CN، CF2H،
 ٥ C(=O)C3-، C(=O)C1-C6alkyl، C3-C7cycloalkyl، C1-C6 alkyl، CF3
 ،C(=O)N(R8)SO2R9، SO2R8، C(=O)OR8، C(=O)NR8R9، C7cycloalkyl
 ،OC(=O)R8، NR8C(=O)OR9، NR8R9، C(=O)N(R8)SO2N(R8R9)
 ،OC(=O)NR8R9، SO2R8، SO2NR8R9، NR8SO2R9، O-benzyl
 ،OR11، N(R8)C(=O)OR12، R11، N(R8)C(=O)N(R8R9)، OC(=O)NR8R12
 ١٠ C(=O)R11 وحلقة مشبعة لها ٤ إلى ٦ أعضاء تحتوي على ذرة أكسجين.

في تجسيد محدد، ينتقى R10 من المجموعة المتكونة من OH، H، C1-C3 alkyl،
 SO2C3-C6cycloalkyl، SO2-C1-C3alkyl، CF3، CF2H، F، CN

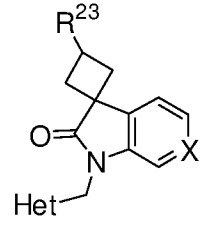
يتعلق تجسيد محدد من الاختراع بمركبات لها الصيغة RII، RIII، RIV، RV، RVI أو
 ؛RVII



الصيغة RIII

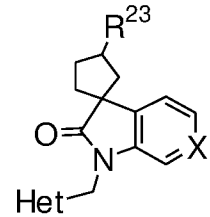
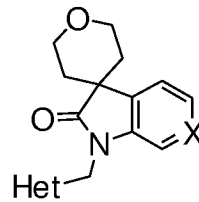
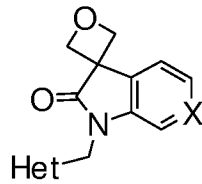


الصيغة RIV



١٥

الصيغة RII



الصيغة RVI

الصيغة RVII

الصيغة RV

أو أي إنانتيومر أو خلطات من الإنانتيومرات من ذلك، حيث Het، X و R23 كما تحدد في أي من التجسيديات الموصوفة.

- ٥ في تجسيد آخر من مركبات الصيغة RI، RII، RIII، RIV، RV أو RVI، ينتقى R23 من المجموعة المتكونة من هيدروجين، hydroxyl، C1-C6alkyl، C1-C3alkyl-R24، SO2R24، O-R24، phenyl، pyridinyl، pyrimidyl، pyrazolyl، C(=O)OR24، حيث أي من C(=O)R24، حيث أي من C1-C6alkyl، phenyl، pyridinyl، pyrimidyl، pyrazolyl يستبدل اختياريًا مع واحد أو أكثر من البدائل التالية؛ OCH3، هالوجين، OH و CN.
- ١٠

برامج التخليق العامة

- يمكن تحضير مركبات من الصيغة RI، أو أملاحها المقبولة دوائيا، طبقا لبرامج التفاعل المتناولة هنا أدناه باستخدام طرق التخليق المعروفة في فن الكيمياء العضوية، أو التعديلات والاشتقاقات المألوفة لهؤلاء المهرة في الفن. تكون المواد البادئة المستخدمة هنا متاحة تجاريا أو يمكن تحضيرها بواسطة طرق روتينية معروفة في الفن مثل الطرق المعلن عنها في كتب المراجع القياسية. تتضمن طرق مفضلة، لكن بدون تحديد، تلك الموصوفة أدناه.
- ١٥

من خلال أي من الترتيبات التخليقية التالية قد يكون من الضروري و/أو المرغوب فيه حماية مجموعات حساسة أو متفاعلة على أي من الجزيئات المعنية. يمكن تحقيق هذا عن طريق مجموعات حماية تقليدية، مثل تلك الموصوفة في

- ٢٠ T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999,

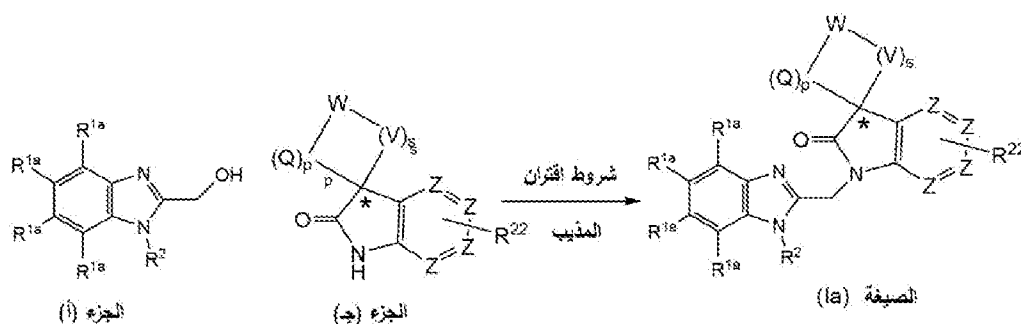
والتي تم دمجها بهذا كمرجع.

مالم يحدد بخلاف هذا، يحدد البديل في البرامج كما هو موصوف أعلاه. يكتمل عزل وتنقية المنتجات بواسطة الإجراءات القياسية، التي تكون معروفة لكيميائي المهارة العادية.

تكون البرامج التالية تمثيلية لعمليات صنع مركبات من الصيغة RI. في البرامج أدناه، إن الأرقام المستخدمة، المتضمنة الأرقام من ١ إلى XXVIII، تستخدم لملاءمة تعيين الصيغة في البرامج.

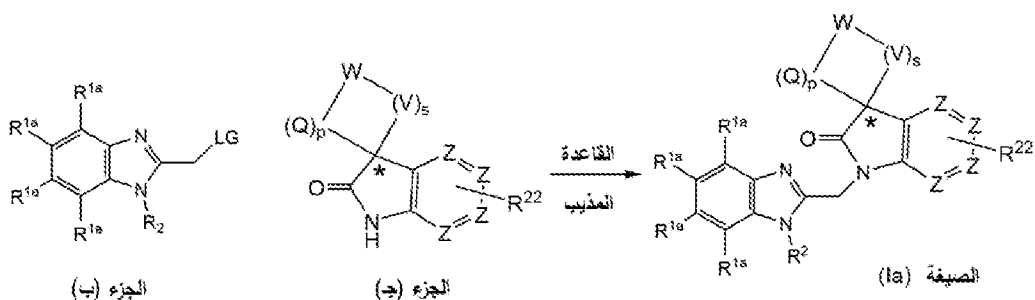
يمكن تخليق المركبات من الصيغة (la) على سبيل المثال باستخدام إحدى الطرق الموضحة في البرنامج ١. بصفة عامة، يقترن الجزء (أ) أو (ب) مع الجزء (ج) لينتج عنه مشتقات من الصيغة (la).

الطريقة ١



١٠

الطريقة ٢



LG = Cl, Br, OTos, OMs

برنامج ١: تخليق عام لمركبات الصيغة (la)

لأجل الطريقة ١، مثال على "شروط اقتران" مناسبة لتفاعل جزء (أ) مع جزء (ج) لتشكيل مركبات من نوع الصيغة (Ia) هو تفاعل Mitsunobu. مذيب مناسب لهذا النوع من التفاعل هو THF (tetrahydrofuran).

بطريقة بديلة (لكن بدون تحديد)، قد يتفاعل مركب من نوع الجزء (ب) حيث يكون LG

(leaving group) هو مجموعة تاركة، مثل halide، بصورة مفضلة chlorine، أو

sulfonate، مع مركب من نوع الجزء (ج) خلال تفاعل اقتران يتسبب فيه بصورة غير مباشرة

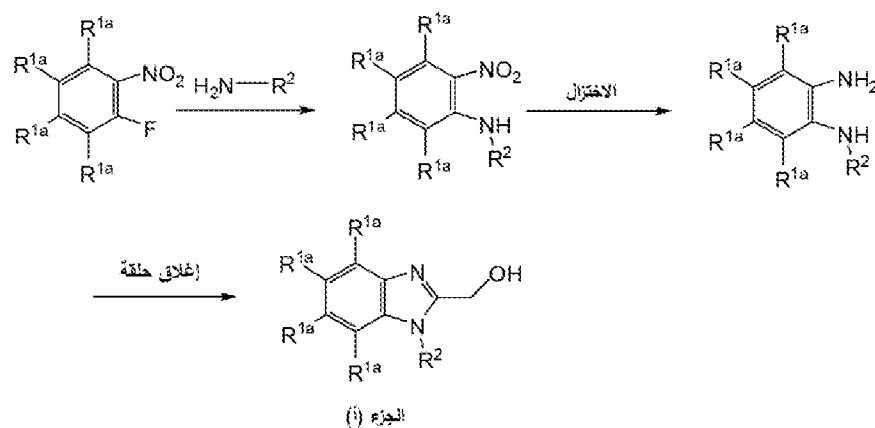
قاعدة. إن القواعد الممكنة (الطريقة ٢) لإحداث هذا التفاعل (لكن بدون تحديد) هي K_2CO_3 ،

triethylamine، Cs_2CO_3 ، هيدريد صوديوم. إن المذيب المناسب (لكن بدون تحديد) لهذا النوع

من اقتران يتسبب فيه بصورة غير مباشرة قاعدة هو DMF (dimethylformamide) أو THF

(tetrahydrofuran).

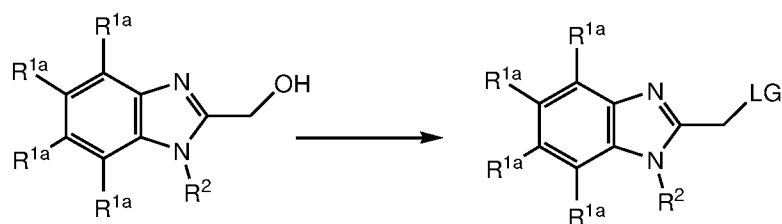
يمكن بصفة عامة تحضير مركبات من نوع الجزء (أ) كما هو موصوف في البرنامج ٢.



برنامج ٢: تخليق عام لمركبات من نوع الجزء (أ)

بصفة عامة، يمكن تحضير مركبات من نوع الجزء (ب) من مركبات من نوع الجزء (أ)

١٥ خلال التفاعل مع العوامل الكاشفة مثل (لكن بدون تحديد) $MsCl$ ، $p-TsCl$ ، PBr_3 ، $SOCl_2$.



الجزء (ب)

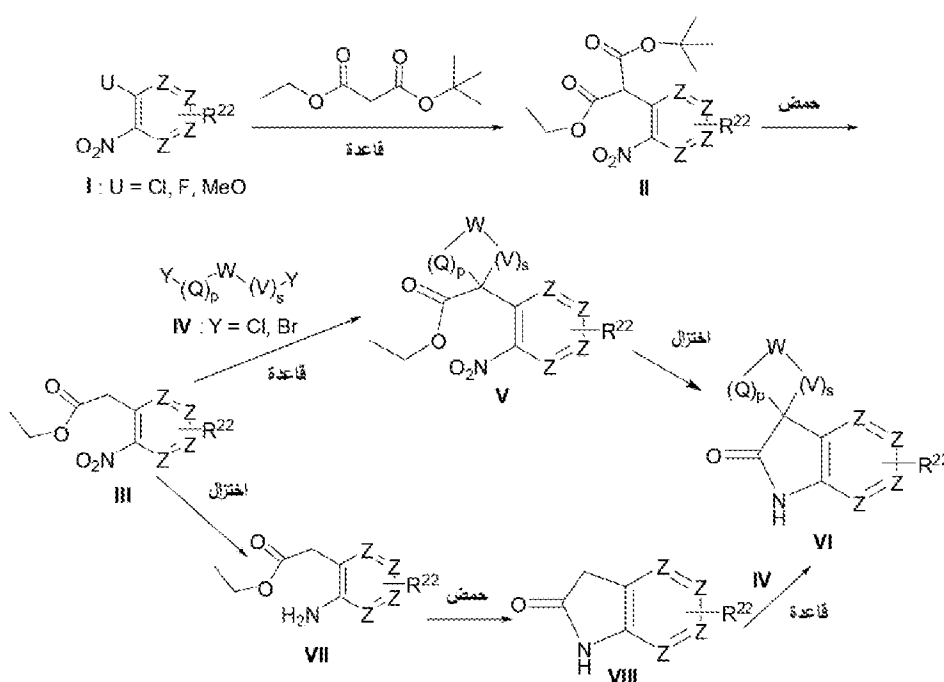
الجزء (أ)

برنامج ٣: تخليق عام لمركبات من نوع الجزء (ب)

يمكن تحضير المركبات الوسيطة من نوع الجزء (ج) من الصيغة (VI) كما هو موصوف

٥

في برنامج ٤.



برنامج ٤: تخليق عام لمركبات من نوع الجزء (ج) (VI)

يتم توضيح التخليق من مشتقات spiro-2-oxo-indole ومشتقات spiro-2-oxo-

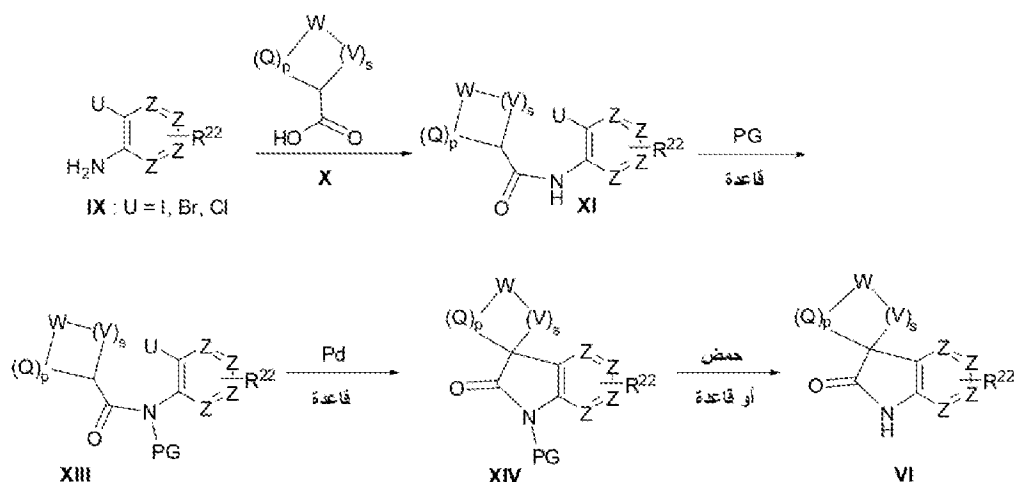
azaindole في برنامج ٤. يمكن تخليق المركبات الوسيطة من الصيغة VI باستخدام الإجراء

١٠

الموصوف في برنامج ٤. إن إزاحة (U)، التي تكون halide، يفضل fluorine، أو مجموعة

alkyloxy، يفضل methoxy، من nitro pyridine أو nitro aryl من الصيغة I مع tert-

butyl ethyl malonate، في مذيب مناسب مثل THF أو DMF، في وجود قاعدة مثل هيدريد صوديوم أو كربونات بوتاسيوم، تعطي المركب الوسيطى من الصيغة (II). إن معالجة المركب الوسيطى II مع حمض مثل trifluoroacetic acid أو hydrochloric acid جاف يعطي المركب الوسيطى III. يمكن تحويل الأخير إلى المركب الوسيطى V بواسطة تكثيف مركب bis halo IV بصورة مفضلة bromo في وجود قاعدة مناسبة مثل كربونات بوتاسيوم، كربونات صوديوم، هيدريد صوديوم، إلخ، في وجود مذيب مناسب مثل DMF، THF، إلخ. إن اختزال مجموعة nitro من المركب الوسيطى V عندما يمكن القيام به بطريقة اتحاد عنصري باستخدام حديد في وجود كلوريد أمونيوم أو كلوريد قصدير في وجود hydrochloric acid مركز يعطي مباشرة مركب VI. بطريقة بديلة، يمكن اختزال المركب الوسيطى من الصيغة III أولاً بطريقة حفزية باستخدام هيدروجين في وجود حفاز مثل بلاديوم أو platinum، في مذيب مناسب مثل methanol، لإعطاء المركب الوسيطى VII. يمكن تحويل الأخير إلى المركب الوسيطى VIII في شروط حمضية باستخدام hydrochloric acid، إلخ، في مذيبات مناسبة مثل كحولات على سبيل المثال isopropanol. يجرى تكثيف المركب الوسيطى VIII مع مركب IV bis halo، بصورة مفضلة كلور أو bromo، في وجود قاعدة غير عضوية مناسبة مثل كربونات بوتاسيوم، كربونات صوديوم، هيدريد صوديوم، إلخ، في مذيب مناسب مثل DMF، THF، إلخ، أو باستخدام قاعدة عضوية مثل sodium hexamethyldisilazide (NaHMDS) أو قواعد alkyl lithium مثل nBuLi في مذيبات مناسبة مثل THF أو ether لإعطاء المركب الوسيطى VI.



برنامج ٥: تخليق عام لمركبات من نوع الجزء (ج) (VI)

يمكن تحضير مركبات بديلة من الصيغة VI، لكن بدون تحديد، بواسطة الإجراءات العامة الموضحة في البرنامج ٥.

٥ إن المادة البادئة IX قد تكون متاحة تجارياً أو يمكن تحضيرها باستخدام إجراءات معروفة في الفن. يمكن تنشيط الحمض X مثل Weinreb amide باستخدام إجراءات اقتران ببثيد قياسية مثل EDCI (1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide) /HOBT، DCC (DICYCLOHEXYLCARBODIIMIDE)، HATU، (Hydroxybenzotriazole)، إلخ.

بمجرد أن يتم تنشيط الحمض مثل ester أو Weinreb amide، يضاف aniline IX لتحويله إلى المركب الوسطي XI. ١٠

إن تفاعل المركب الوسطي XI مع مجموعة حماية PG (protecting group) حيث يكون PG عبارة عن مجموعة حماية مثل tert-benzyl، para-methoxybenzyl، mesyl، butoxycarbonyl أو tosyl، في وجود قاعدة مناسبة مثل كربونات بوتاسيوم، cesium carbonate أو هيدريد صوديوم في مذيب مناسب مثل DMF أو THF يعطي المركب الوسطي XIII. يمكن تحضير المركب الوسطي XIV طبقاً للإجراء المذكور في ١٥

Lee, S. and J. F. Hartwig (2001). J. Org. Chem. 66(10): 3402-3415.

٢٠ إن إزالة (U) التي تكون halo، يفضل bromine، باستخدام Palladium (II) acetate كحفاز في وجود قاعدة مثل potassium tert-butoxide و ligant مثل tricyclohexylphosphine في مذيب مثل 1,4-dioxane يعطي المركب الوسطي XIV. قد تجرى إزالة مجموعة الحماية في المركب الوسطي XIV، باستخدام الشروط الموصوفة في Green and Wurts, Protecting groups in Organic Synthesis 3rd Edition، لإعطاء المركب الوسطي VI.

يوضح البرنامج ٦ طريقة لتحضير مركبات من الصيغة Ib، حيث R2، R1b، R22، Q، V، W، X و Z كما تحدّدوا أعلاه.

بالإشارة إلى برنامج ٦، يمكن تخليق مركب من الصيغة Ib باقتتران

spiro 2-hydroxymethylene imidazopyridines XV-a أو spiro oxo-indole مع

oxo-azaindole VI في طرق معروفة في الفن مثل تفاعل Mitsunobu الذي يستخدم على

سبيل المثال triphenyl phosphine و azadiisopropyldicarboxylate في مذيب مناسب

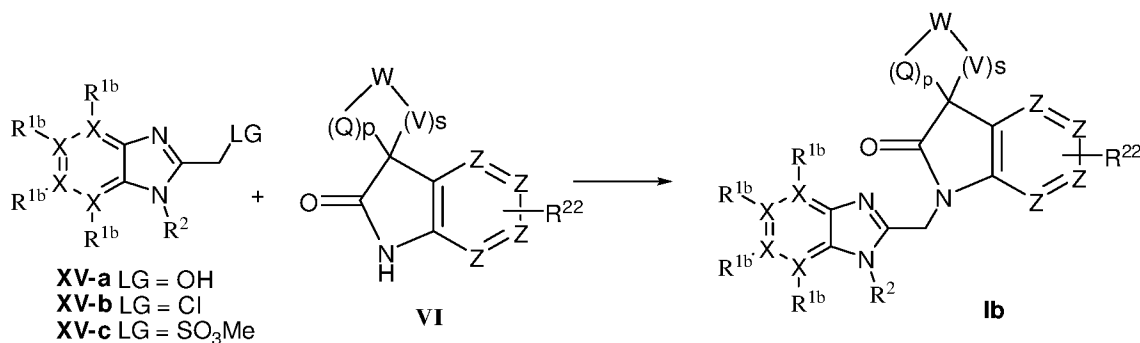
مثل DMF أو THF. بطريقة بديلة، قد يحضر مركب من الصيغة Ib بواسطة إزاحة (LG) حيث

تكون (LG) عبارة عن مجموعة تاركة، التي تكون halide، بصورة مفضلة XV-b، chlorine، أو

sulfonate مثل XV-c في وجود قاعدة مثل هيدريد صوديوم، كربونات بوتاسيوم أو

cesium carbonate في مذيب مناسب مثل DMF أو THF.

برنامج ٦



١٠

تحضير مركب XV-b و XV-c

إن المعالجة مع الكحول XV-a مع thionyl chloride توفر 2-chloromethyl

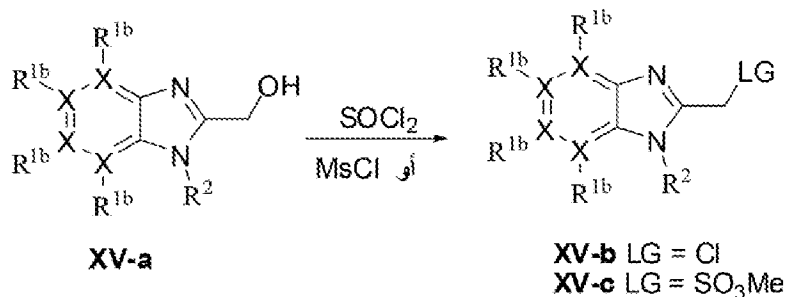
imidazopyridines XV-b. بطريقة بديلة، قد يتحول الكحول XV-a إلى المركب الوسيط

XV-c بواسطة التفاعل مع methane sulfonyl chloride في وجود قاعدة عضوية مثل

triethyl amine أو diisopropyl ethyl amine في مذيب مناسب مثل dichloromethane

(برنامج ٧).

برنامج ٧



تحضير مركب XV-a

قد تكون المركبات من الصيغة XV-a سواء متاحة تجاريا أو يمكن تحضيرها، لكن بدون تحديد، بواسطة الإجراءات العامة الموضحة في البرنامج ٨، حيث R^{1b}، R²، X هم كما تحددوا أعلاه. بالإشارة إلى البرنامج ٨ أدناه، قد تعالج haloheteroaryls XVI، حيث (U) هو halide ٥

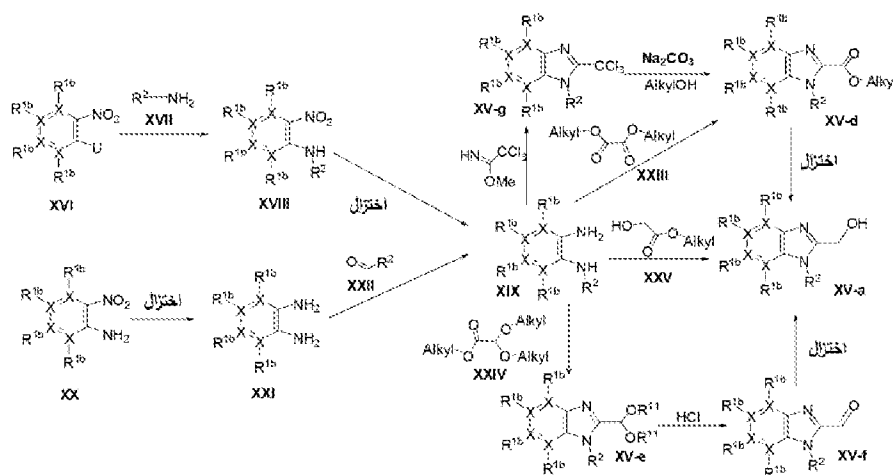
يفضل fluorine، مع amines أولية من الصيغة XVII في وجود قاعدة مناسبة مثل كربونات بوتاسيوم، إلخ، في مذيب مناسب مثل ethanol أو dichloromethane عند درجة حرارة تفاعل تتراوح من درجة حرارة الغرفة إلى ١٠٠° مئوية لإعطاء مركبات من الصيغة XVIII. إن هدرجة مجموعة nitro باستخدام شروط معروفة مسبقا جيدا مثل Pd/C، أو حفاز آخر، تحت هيدروجين أو Fe/EtOH/CaCl₂ قد تنتج diamine من الصيغة XIX. بطريقة بديلة، إن هدرجة مجموعة nitro من المركب XX باستخدام شروط معروفة مسبقا جيدا مثل Pd/C، أو حفاز آخر، تحت جو هيدروجين أو Fe/EtOH/CaCl₂ ينتج diamine من الصيغة XXI. يمكن معالجة هذا مع aldehydes من الصيغة XXII في وجود عوامل اختزال مناسبة مثل NaBH(OAc)₃، أو Na(CN)BH₃ في مذيبات مثل methylene chloride، DMF أو THF، عند حوالي درجة حرارة الغرفة لإعطاء مركبات من الصيغة XIX. يمكن تشكيل حلقة imidazole بواسطة معالجة diamines XIX مع glycolic acid أو ester مثل XXV تحت شروط حمضية قوية، مثل hydrochloric acid مائي، عند درجة حرارة مرتفعة مثل إعادة تكثيف البخار لإنتاج كحولات من الصيغة XV-a.

بطريقة بديلة، إن diamines XIX الذي يمكن تكثيفه مع dialkoxyacetate من

الصيغة XXIV، في وجود acetic acid، في مذيب مناسب مثل methanol يعطي acetal ٢٠

XV-e. يمكن إزالة acetal من مركبات XV-e مع أحماض مثل hydrochloric acid لإعطاء aldehydes من الصيغة XV-f. يمكن اختزال aldehydes الناتجة من الصيغة XV-f إلى كحولات باستخدام عامل اختزال مناسب مثل NaBH₄ أو LiAlH₄ في مذيب مناسب مثل ethanol أو THF لإنتاج الكحولات المرغوبة من الصيغة XV-a. بصورة إضافية، يمكن تدوير diamines XIX مع dialkyl oxalate من الصيغة XXIII في مذيب مناسب مثل ethanol عند درجة حرارة مرتفعة مع أو بدون تسخين ميكروويف لإنتاج imidazoles من الصيغة XV-d. بطريقة بديلة، قد تحضر مركبات من الصيغة XV-d على خطوتين تخليق بالبدء من diamines XIX. أولاً قد يتفاعل diamine XIX مع alkyl trihaloacetimidate، بصورة مفضلة methyl 2,2,2-trichloroacetimidate، في وسط حمضي، بصورة مفضلة acetic acid، عند درجة حرارة تتراوح بين ٢٥° و ٥٠° مئوية لإنتاج مركب من الصيغة XV-g. ثانياً تفاعل مركبات من الصيغة XV-g مع metalcarbonate، بصورة مفضلة كربونات صوديوم في مذيب مناسب مثل methanol، يؤدي إلى مركبات من الصيغة XV-d. قد تختزل لاحقاً المركبات XV-d إلى الكحولات المرغوبة من الصيغة XV-a باستخدام عامل اختزال مناسب مثل NaBH₄ أو LiAlH₄ في مذيب مناسب مثل ethanol أو THF.

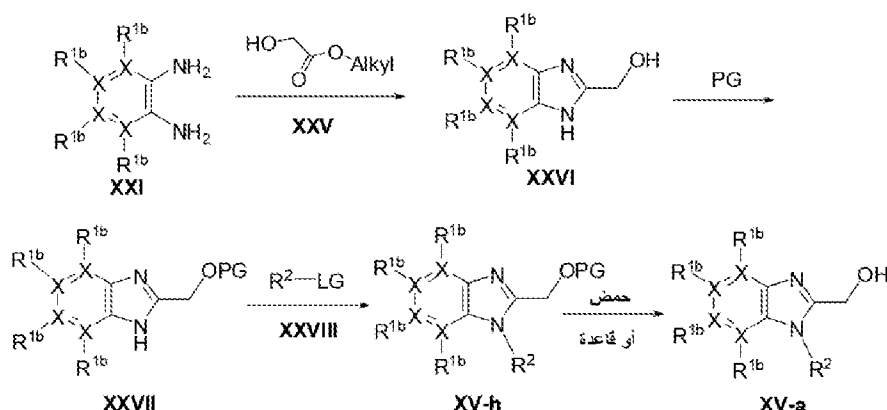
۱۵ برنامه ۸



إن طريقة بديلة لتحضير مركبات من النوع XV-a موضحة في برنامج ٩. قد يقتزن أولاً Diamine XXI مع alkyl glycolic acid أو ester مثل XXV تحت شروط حمضية قوية،

مثل hydrochloric acid مائي، عند درجة حرارة مرتفعة مثل إعادة تكثيف البخار لإنتاج الكحولات من الصيغة XXVI. قد يكون الكحول محمي بواسطة PG، حيث تكون PG عبارة عن مجموعة حماية مثل، لكن بدون تحديد، trityl الذي ينتج عنه تبعا لذلك مركبات XXVII. قد يكون مذيب مناسب لهذا النوع من التفاعل، لكن بدون تحديد، dichloromethane. إن معالجة المركب XXVII مع المركب XXVIII، حيث يكون LG عبارة عن مجموعة تاركة، مثل halide، يفضل bromine، أو sulfonate، في وجود قاعدة مثل هيدريد صوديوم، كربونات بوتاسيوم أو cesium carbonate في مذيب مناسب مثل DMF أو THF، يعطي المركب XV-h. قد تتم إزالة PG في مركب XV-h في وجود حمض مثل hydrochloric acid في وجود مذيب، لكن بدون تحديد، مثل dioxane لإنتاج مركب XV-a.

١٠ برنامج ٩

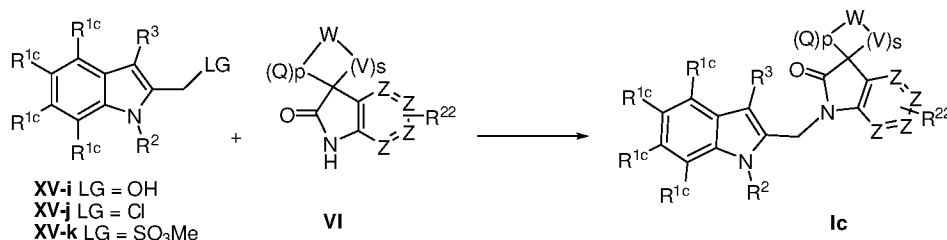


يمكن تحضير مركبات من الصيغة Ic، أو أملاحها المقبولة دوائيا، طبقا لبرامج التفاعل الموضحة هنا أدناه. مالم يشار خلاف ذلك، إن البدائل في البرامج تكون كما هو محدد أعلاه. يكتمل عزل وتنقية المنتجات بواسطة الإجراءات القياسية، المعروفة لكيميائي المهارة العادية.

بالإشارة إلى برنامج ١٠، يمكن تخليق مركب من الصيغة Ic، حيث يكون R1c، R2، R3، R22، Q، V، W و Z هم كما تحدوا أعلاه، عن طريق اقتران 2-hydroxymethylene indole (XV-i) مع (VI) مع طريقة معروفة في الفن مثل تفاعل Mitsunobu الذي يستخدم triphenyl phosphine و azadiisopropyldicarboxylate في مذيب مناسب مثل DMF أو

THF. بطريقة بديلة، يمكن تحضير مركب من الصيغة Ic عن طريق إزاحة LG (مجموعة تاركة)، التي تكون halide، يفضل (XV-j) chlorine، أو sulfonate (مثل XV-mesylate)، (k) في وجود قاعدة مثل هيدريد صوديوم، كربونات بوتاسيوم أو cesium carbonate في مذيب مناسب مثل DMF أو THF.

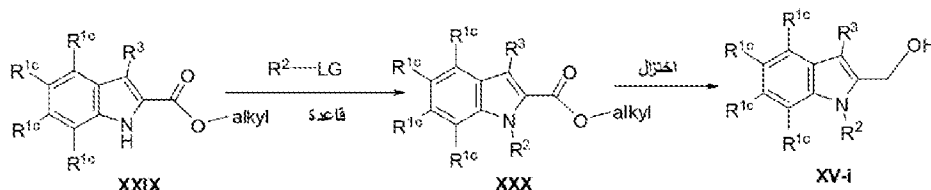
٥ برنامج ١٠



تحضير مركب XV-i

قد تكون المواد البادئة XXIX المستخدمة في هذا الاختراع متاحة تجارياً، أو يمكن تخليقها، لكن بدون تحديد، بواسطة طرق معروفة في الفن مثل تخليق Reissert أو تخليق Fischer، تفاعل من indoles مع R²-LG، حيث LG عبارة عن مجموعة تاركة مثل halide، يفضل bromine، أو sulfonate، في وجود قاعدة مثل هيدريد صوديوم، كربونات بوتاسيوم أو cesium carbonate في مذيب مناسب مثل DMF أو THF، لإعطاء المركب XXX (برنامج ١١). يمكن إجراء تحويل alkyl ester من المركب XXX إلى كحول XV-i مع هيدريد فلز مثل lithium aluminum hydride أو sodium borohydride في مذيب مناسب مثل THF، methanol أو ethanol. ١٥

١١ برنامج ١١



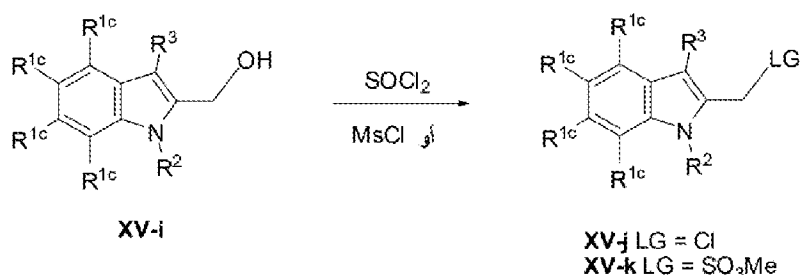
معالجة الكحول XV-i مع thionyl chloride توفر 2-chloromethyl indole XV-k

ج. بطريقة بديلة، يمكن تحويل كحول XV-i إلى المركب الوسيطى XV-k بواسطة تفاعل

methane sulfonyl chloride في وجود قاعدة عضوية مثل triethyl amine أو

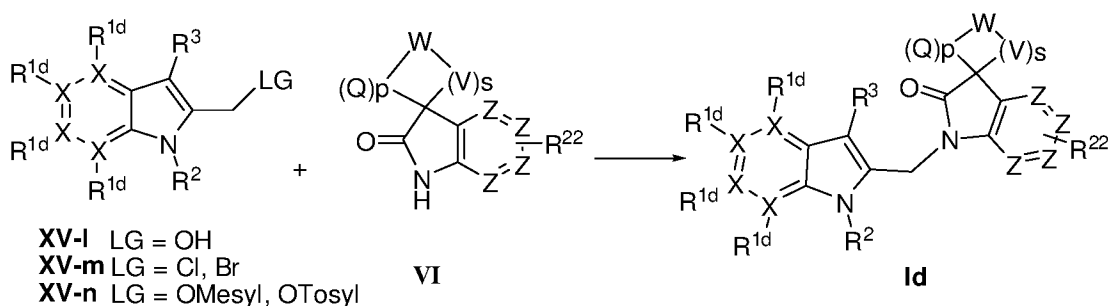
diisopropyl ethyl amine في مذيب مناسب مثل dichloromethane (برنامج ١٢).

٥ برنامج ١٢



يوضح برنامج ١٣ طريقة لتحضير مركبات من الصيغة (Id)، حيث R3، R2، R1d،

R22، Q، V، W، X، Z هم كما تحدّدوا أعلاه.



١٠ برنامج ١٣: تخليق عام لمركبات من الصيغة (Id)

يمكن تخليق مركب من الصيغة Id بواسطة اقتران 2-hydroxymethylene

azaindole XV-l مع spiro oxo-indole VI أو spiro oxo-azaindole VI بطريقة معروفة

في الفن مثل تفاعل Mitsunobu الذي يستخدم azadiisopropylidicarboxylate (DIAD)

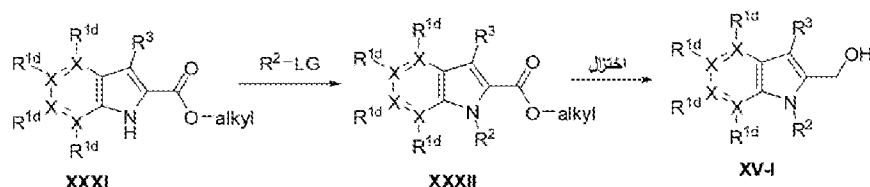
و triphenylphosphine في مذيب مناسب مثل DMF أو THF. بطريقة بديلة، يمكن تحضير

المركبات من الصيغة Id بإزاحة LG، حيث يكون LG عبارة عن مجموعة تاركة، التي تكون

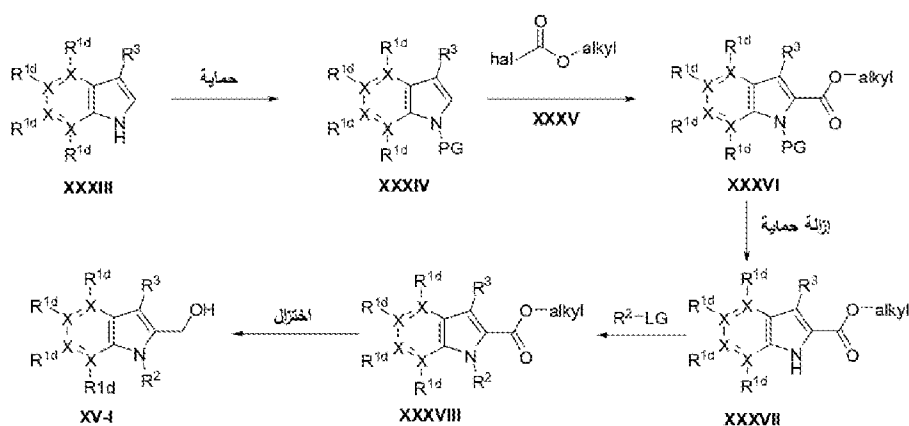
halide، يفضل XV-m chlorine أو sulfonate مثل XV-n mesylate في وجود قاعدة

مثل، لكن بدون تحديد، هيدريد صوديوم، كربونات بوتاسيوم أو cesium carbonate في مذيب مناسب مثل DMF أو THF.

الطريقة ١



٥ الطريقة ٢



برنامج ١٤: تخليق عام من مركبات من النوع XV-I

يحضر مركب XV-I طبقا للطرق كما هو موصوف في البرنامج ١٤.

قد تكون المواد البادئة XXXI المستخدمة في هذا الاختراع، طبقا للطريقة ١، متاحة تجاريا، أو يمكن تخليقها، لكن بدون تحديد، بواسطة الطرق المعروفة في الفن مثل تخليق Reissert أو تخليق Fischer. إن تفاعل مركب من هذا القبيل مع R2-LG، حيث يكون LG عبارة عن مجموعة تاركة مثل halide، بصورة مفضلة bromine، أو sulfonate، في وجود قاعدة مثل هيدريد صوديوم، كربونات بوتاسيوم أو cesium carbonate في مذيب مناسب مثل DMF أو THF، يعطي مركب XXXII. يمكن أن يتم تحويل alkyl ester من المركب XXXII

إلى الكحول XV-I مع هيدريد فلز مثل lithium aluminum hydride أو sodium borohydride في مذيب مناسب مثل THF أو methanol.

بطريقة بديلة، يمكن أيضا تخليق مركب من النوع XV-I كما هو موضح في البرنامج ١٤،

الطريقة ٢. تكون المادة البادئة المتاحة تجاريا XXXIII محمية بواسطة PG، حيث يكون PG عبارة عن مجموعة حماية مثل، لكن بدون تحديد، tosyl، الذي ينتج عنه لاحقا المركب XXXIV.

قد يكون مذيب مناسب لأجل هذا النوع من التفاعلات، لكن بدون تحديد، toluene. إن تفلز المركب XXXIV يليه المعالجة مع المركب XXXV، حيث يكون halide بصورة مفضلة عبارة

عن chlorine، في مذيب مناسب مثل، لكن بدون تحديد، THF، ينتج مركب XXXVI. تتم إزالة PG من المركب XXXVI في وجود قاعدة مثل كربونات بوتاسيوم أو cesium carbonate في

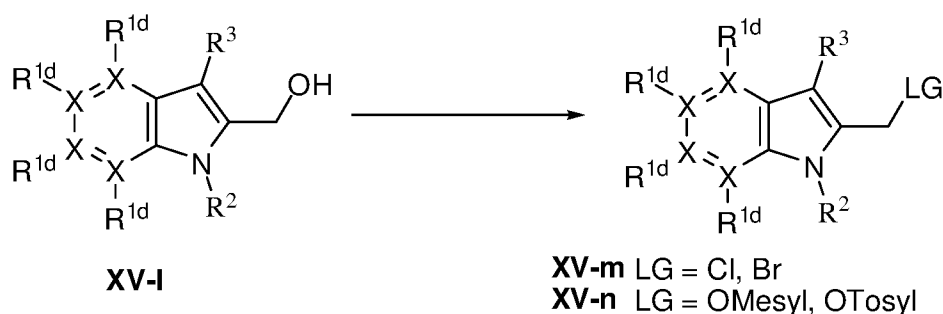
مذيب مناسب مثل THF و methanol لنحصل على XXXVII. إن تفاعل indoles XXXVII

مع R₂-LG، حيث يكون LG عبارة عن مجموعة تاركة مثل halide، يفضل bromine، أو sulfonate، في وجود قاعدة مثل هيدريد صوديوم، كربونات بوتاسيوم أو cesium carbonate

في مذيب مناسب مثل DMF أو THF، يعطي المركب XXXVIII. قد يجري تحويل alkyl

ester من المركب XXXVIII إلى الكحول XV-I مع هيدريد فلز مثل lithium aluminum

hydride أو sodium borohydride في مذيب مناسب مثل THF أو ethanol.



برنامج ١٥: تخليق عام من مركبات من نوع XV-m و XV-n

إن المعالجة مع الكحول XV-I مع عوامل كاشفة مثل، لكن بدون تحديد، SOCl₂،

توفر MsCl، p-TsCl، PBr₃ 2-chloromethyl indole XV-m أو مركبات مثل XV-n.

قد تتحول المركبات من الصيغة (RI) إلى أشكال N-oxide المقابلة باتتباع الإجراءات المعروفة في الفن لتحويل نيتروجين ثلاثي التكافؤ إلى شكل N-oxide الخاص به. قد يجرى بصفة تفاعل N-oxidation المذكور بواسطة تفاعل المادة البادئة من الصيغة (RI) مع peroxide عضوي أو غير عضوي ملائم. تشمل peroxides غير عضوية ملائمة، على سبيل المثال sodium peroxides، hydrogen peroxide، peroxides، فلز قلوي أرضي أو فلز قلوي، مثلا، sodium peroxide، potassium peroxide، peroxide؛ قد تشمل peroxides عضوية ملائمة peroxy acids، على سبيل المثال، benzenecarboperoxoic acid أو benzenecarboperoxoic acid، مستبدل مع halo، مثلا 3-chlorobenzenecarboperoxoic acid، peroxoalkanoic acids، مثلا، peroxyacetic acid، alkylhydroperoxides، مثلا t.butyl hydroperoxide، إن مذيبيات مناسبة هي على سبيل المثال، ماء، كحولات أدنى، مثلا ethanol، إلخ، هيدروكربونات، مثل toluene، ketones، مثلا، 2-butanone، هيدروكربونات مهلجنة، مثلا، dichloromethane، وخططات من هذه المذيبيات.

يمكن الحصول على كل المواد البادئة تجاريا أو يمكن تحضيرها بواسطة هؤلاء المهرة في الفن.

قد نحصل على أشكال أيزومرية فراغية كيميائية نقية من المركبات من الصيغة (RI) عن طريق تطبيق الإجراءات المعروفة في الفن. يمكن فصل الدياستريومرات بواسطة طرق فيزيائية مثل تقنيات التبلور الانتقائي والكروماتوجرافي، مثل، توزيع مضاد للتيار، تحليل كروماتوجرافي سائل، إلخ. إن طرق فصل فيزيائية ملائمة التي يمكن أن تستخدم بطريقة مفيدة هي، على سبيل المثال، التحليل الكروماتوجرافي والتبلور الانتقائي، مثلا تحليل كروماتوجرافي عمود.

تكون بصفة عامة المركبات من الصيغة (RI) كما هو محضر في العمليات الموصوفة هنا أعلاه عبارة عن خلطات راسيمية من الإنانتيومرات التي يمكن فصلها عن بعضها البعض باتتباع إجراءات الانحلال المعروفة في الفن. قد تتحول المركبات الراسيمية من الصيغة (RI) التي تكون حمضية أو قاعدية بدرجة كافية إلى أشكال ملح دياستريومرية مقابلة بواسطة التفاعل مع حمض كيرال مناسب، على التوالي قاعدة كيرال. يفصل بعد ذلك أشكال ملح دياستريومرية المذكورة، على سبيل المثال، بواسطة تبلور جزئي أو انتقائي وتنطلق الإنانتيومرات منها بواسطة

مادة قلوية أو حمضية. يشمل أسلوب بديل لفصل الأشكال الإنانتيوميرية من مركبات الصيغة (RI) تحليل كروماتوجرافي سائل، بالتحديد تحليل كروماتوجرافي سائل باستخدام طور ثابت كيرال. قد تشتق أيضا الأشكال الأيزومرية الفراغية الكيميائية النقية المذكورة من الأشكال الأيزومرية الفراغية الكيميائية النقية المقابلة من المواد البادئة الملائمة، بشرط أن يحدث التفاعل بصورة محددة فراغيا. ٥
بصورة مفضلة، إذا كان الأيزومر الفراغي المعين مطلوبا، يمكن تخليق المركب المذكور بواسطة طرق فراغية خاصة من التحضير. تستخدم هذه الطرق بصورة مفيدة مواد بادئة نقية إنانتيوميرية.

في جانب إضافي، يتعلق الاختراع الحالي بتركيبية دوائية تشمل كمية مؤثرة علاجيا من مركب من الصيغة (RI) كما هو محدد هنا، أو مركب من أي من تجسيدات المركبات من الصيغة (RI) كما هو محدد هنا، ومادة حاملة مقبولة دوائيا. تكون كمية مؤثرة علاجيا في هذا السياق عبارة عن كمية كافية تعمل بصورة وقائية ضد، لثبات أو خفض عدوى فيروسية، وبالتحديد عدوى فيروسية RSV، في كائنات مصابة بالعدوى أو كائنات معرضة لخطر الإصابة بالعدوى. لا يزال في جانب إضافي، يتعلق الاختراع بعملية تحضير تركيبية دوائية كما هو محدد هنا، التي تشمل خلط مادة حاملة مقبولة دوائيا جيدا مع كمية مؤثرة علاجيا من مركب من الصيغة (RI)، كما هو محدد هنا، أو مركب من أي من تجسيدات المركبات للصيغة (RI) كما هو محدد هنا.

١٥ بناء على ذلك، قد تصاغ المركبات من الاختراع الحالي أو من أي تجسيد من ذلك في أشكال دوائية متنوعة لأغراض الإعطاء. قد تذكر التركيبات الملائمة كل التركيبات المستخدمة عادة لأجل عقاقير الإعطاء النظامي.

لتحضير تركيبات دوائية من هذا الاختراع، تتحدد كمية مؤثرة من المركب المحدد، اختياريا في شكل ملح إضافة، كمقوم نشط في خليط جيد مع مادة حاملة مقبولة دوائيا، حيث قد تأخذ المادة الحاملة تشكيلة واسعة من الأشكال اعتمادا على شكل التحضير المرغوب للإعطاء. قد تكون هذه التركيبات الدوائية مرغوبة في شكل مناسب لجرعة وحدوية، تحديدا، للإعطاء عن طريق الفم، شرجيا، أو عن طريق الجلد، أو بواسطة الحقن عن غير الطريق المعوي. يفضل الإعطاء المعوي. ٢٠
على سبيل المثال، في تحضير التركيبات في شكل جرعة عن طريق الفم. أي قد يستخدم وسط دوائي مألوف، على سبيل المثال، ماء، glycols، زيوت، كحولات، إلخ، في حالة تحضيرات سائلة فموية مثل المعلقات، الأشربة، الإكسيرات، المستحلبات والمحاليل؛ أو مواد حاملة صلبة مثل المواد ٢٥

- النشوية، المواد السكرية، kaolin، المواد المزلجة، المواد الرابطة، عوامل التفكك، إلخ، في حالة المساحيق، الحبات، الكبسولات، والأقراص. بسبب سهولة إعطائها، تمثل الأقراص والكبسولات أشكال وحدة جرعة عن طريق الفم الأكثر فائدة، التي فيها تستخدم المواد الحاملة الدوائية الصلبة بوضوح. للتركيبات عن غير الطريق المعوي، سوف تشتمل المادة الحاملة عادة على ماء معقم،
- ٥ على الأقل في جزء كبير منه، على الرغم من تضمنها مقومات أخرى، على سبيل المثال، للمساعدة في الذوبان. قد تحضر المحاليل القابلة للحقن، على سبيل المثال، بحيث تشمل المادة الحاملة محلول ملحي، محلول glucose أو خليط من محلول ملحي ومحلول glucose. قد تحضر أيضا المعلقات القابلة للحقن في حالة استخدام مواد حاملة سائلة، عوامل تعليق ملائمة، إلخ. تتضمن أيضا تحضيرات شكل صلب التي تهدف إلى تحويلها، قبل الاستخدام بفترة قصيرة، إلى تحضيرات شكل سائل. في تركيبة مناسبة للإعطاء عن طريق الجلد، تشتمل المادة الحاملة اختياريًا على عامل تعزيز للاختراق و/أو عامل ترطيب مناسب، متحد اختياريًا مع مواد إضافة مناسبة من أي نوع بنسب طفيفة، حيث لا يعرف عن مواد الإضافة تأثير ضار كبير على الجلد.
- ١٠ قد تعطى أيضا مركبات الاختراع الحالي بواسطة استنشاق عن طريق الفم أو عن طريق نفخ عن طريق الطرق والصيغ المستخدمة في فن الإعطاء عبر هذه الطريقة. وهكذا، بصفة عامة
- ١٥ قد تعطى مركبات من الاختراع الحالي إلى الرئة في شكل محلول، معلق أو مسحوق جاف، يفضل محلول. أي نظام متطور لتوصيل المحاليل، المعلقات أو المساحيق الجافة عن طريق الاستنشاق عن طريق الفم أو النفخ هي أنظمة مناسبة لإعطاء المركبات الحالية.
- ٢٠ لذلك، يوفر أيضا الاختراع الحالي تركيبة دوائية مهيأة للإعطاء عن طريق الاستنشاق أو النفخ من خلال الفم تشمل مركب من الصيغة (RI) ومادة حاملة مقبولة دوائيا. بصورة مفضلة، تعطى مركبات الاختراع الحالي عن طريق استنشاق محلول في جرعات مرذدة أو رذاذ.
- من المفيد خصوصا لصياغة التركيبات الدوائية المذكورة أعلاه في شكل جرعة وحدة لسهولة الإعطاء وتوحيد الجرعة. شكل جرعة وحدة كما هو مستخدم هنا يشير إلى وحدات منفصلة فيزيائيا مناسبة كجرعات وحدوية، كل وحدة تحتوي على كمية محددة سلفا من المقوم النشط محسوبة لإنتاج التأثير العلاجي المرغوب بالتعاون مع المادة الحاملة الدوائية المطلوبة. إن الأمثلة على أشكال وحدة الجرعة هذه هي أقراص (بما في ذلك أقراص محززة أو مغلفة)، كبسولات،
- ٢٥

حبّات، تحاميل، عبوات مسحوق، رقائق، محاليل قابلة للحقن أو معلقّات، إلخ، واتّحادات منفصلة منها.

توضح مركّبات الصيغة (RI) خصائص مضادة للفيروسات. تتضمن العدوى الفيروسية القابلة للعلاج باستخدام مركّبات وطرق من الاختراع الحالي تلك العدوى الناجمة عن ortho- paramyxoviruses وعلى وجه الخصوص الناجمة عن فيروس مخلي تنفسي (RSV) آدمي ٥ وبقري. علاوة على ذلك إن عدد من مركّبات من هذا الاختراع تكون نشطة ضد سلالات طفريّة من RSV. بالإضافة إلى ذلك، فإن العديد من المركّبات من هذا الاختراع توضح نمط الحركيات الدوائية المفضلة ولها خصائص جذابة من حيث الإتاحة الحيوية، بما في ذلك عمر نصف مقبول، AUC وقيم ذروة وتفتر إلى الظواهر السلبية مثل بداية سريعة غير كافية واستبقاء الأنسجة.

١٠ يختبر النشاط المضاد للفيروسات في المعمل ضد RSV من المركّبات الحالية في اختبار كما هو موصوف في الجزء التجريبي من الوصف، ويمكن أيضا أن يظهر في اختبار ينتج خفض الفيروسات. قد يظهر النشاط المضاد للفيروسات في الجسم الحي ضد RSV من المركّبات الحالية في نموذج اختبار باستخدام جرذان القطن كما هو موصوف في

Wyde et al. (Antiviral Research (1998), 38, 31-42).

١٥ بسبب خصائصها المضادة للفيروسات، وخاصة خصائصها ضد RSV، تكون مركّبات الصيغة (RI) أو أي تجسيد من ذلك، توتومات وأشكال أيزومرية فراغية من ذلك، وأملاح إضافة مقبولة دوائيا، والمواد المنحلة من ذلك، مفيدة في معالجة أفراد تعاني من عدوى فيروسية، وخاصة عدوى RSV، وللوقاية من هذه العدوى. بشكل عام، قد تكون مركّبات الاختراع الحالي مفيدة في معالجة حيوانات من ذوات الدم الحار المصابة بالفيروسات، بالتحديد الفيروس المخلي التنفسي.

٢٠ قد تستخدم بناء على ذلك مركّبات الاختراع الحالي أو أي تجسيد من ذلك كأدوية. الاستخدام المذكور كدواء أو كطريقة للمعالجة يشمل إعطاء جهازي لكائنات مصابة بفيروس أو كائنات عرضة للعدوى الفيروسية كمية مؤثرة لمكافحة الحالات المرتبطة بعدوى فيروسية، وبخاصة عدوى RSV.

يتعلق الاختراع الحالي أيضا باستخدام المركبات الحالية أو أي تجسيد من ذلك في تصنيع دواء لمعالجة أو منع عدوى فيروسية، بالتحديد عدوى RSV.

يتعلق الاختراع الحالي علاوة على ذلك بطريقة لمعالجة حيوان من ذوات الدم الحار بعدوى فيروسية، أو معرض لخطورة الإصابة بعدوى فيروسية، بالتحديد عدوى RSV، تشمل طريقة

٥ مذكورة إعطاء كمية مؤثرة مضادة للفيروسات من مركب من الصيغة (RI)، كما هو محدد هنا، أو مركب من أي من تجسيديات مركبات الصيغة (RI)، كما هو محدد هنا.

تعتمد الجرعة الدقيقة والمتكررة من الإعطاء على مركب خاص من الصيغة (RI) المستخدمة، حالة معينة يراد علاجها، وشدة الحالة المراد علاجها، العمر، الوزن، الجنس، ومدى الاضطراب والحالة الفيزيائية العامة للمريض الخاص بالإضافة إلى أدوية أخرى للفرد قد تم أخذها،

١٠ كما هو معروف جيدا لهؤلاء المهرة في الفن. علاوة على ذلك، من الواضح أنه يتم خفض الكمية اليومية المؤثرة المذكورة أو تتم الزيادة اعتمادا على استجابة الكائن المعالج و/أو اعتمادا على تقييم طبيب يصف مركبات للاختراع الحالي. تكون نطاقات الكمية اليومية الفعالة المذكورة هنا أعلاه هي لذلك إرشادات فقط.

أيضا، قد يستخدم اتحاد من عامل مضاد للفيروسات آخر ومركب من الصيغة (RI) كدواء. لذلك، يتعلق أيضا الاختراع الحالي بمنتج يحتوي على (أ) مركب من الصيغة (RI)، و(ب)

١٥ مركب مضاد للفيروسات آخر، كمستحضر متحد لاستخدامها في وقت متزامن، منفصل أو متسلسل في معالجة مضادة للفيروسات. قد تتحد العقاقير المختلفة في مستحضر فردي معا مع مواد حاملة مقبولة دوائيا. على سبيل المثال، تتحد مركبات الاختراع الحالي مع interferon-beta أو عامل alpha نخر ورم من أجل علاج أو منع عدوى RSV.

٢٠ وفيما يلي يتضح الاختراع مع الإشارة إلى الأمثلة التالية، غير المحددة.

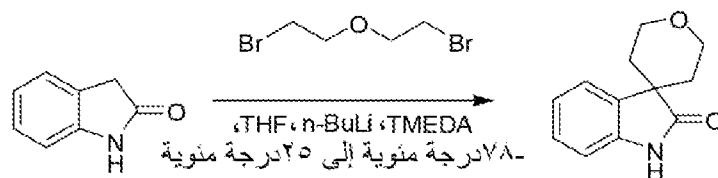
الجزء التجريبي

تخليق المركبات الوسيطة

المركب الوسيطي ١ (ب): تخليق

2',3',5',6'-tetrahydrospiro[indoline-3,4'-pyran]-2-one

الطريقة ١



١ (ب)

١ (أ)

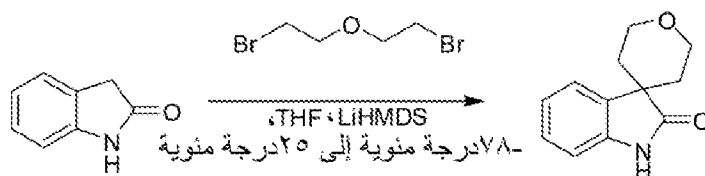
٥

يضاف $n\text{-BuLi}$ (١٠٨ ملليلتر، ٢١٦ ملي جزيء جرامي، ٢ جزئي جرامي في THF) إلى محلول من oxindole ١ (أ) (CAS number: 59-48-3، ١١ جم، ٨٢,٦ ملي جزيء جرامي) عند -78°C في THF (١٠٠٠ ملليلتر). بعد اكتمال الإضافة، يضاف TMEDA (٢٥ جم، ٢١٤,٧٦ ملي جزيء جرامي)، تستبقى درجة الحرارة الداخلية -70°C . بعد ساعة واحدة عند -78°C ، يضاف bis(2-bromomethyl)ether (CAS number: 5414-) (٥٧,٥ جم، ٢٤٧,٨ ملي جزيء جرامي) ويدفأ التفاعل إلى درجة الحرارة المحيطة. بعد ٤٨ ساعة، يخمد التفاعل مع H_2O ويقسم الخليط بين EtOAc و H_2O . يستخلص المحلول المائي مع EtOAc وتغسل الطبقات العضوية المتحدة مع محلول ملحي، تجفف فوق Na_2SO_4 ، ترشح، وتركز بالشفط. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي هلام silica، بالتصفية مع مستوى متدرج من CH_2Cl_2 : MeOH = ١٠٠ : صفر إلى ٣:٩٧ لإعطاء ٨% من 2',3',5',6'-tetrahydrospiro [indoline-3,4'-pyran]-2-one ١ (ب).

١٠

١٥

الطريقة ٢



١ (ب)

١ (أ)

٢٠

يضاف Oxindole ١ (أ) (CAS number: 59-48-3، ٤٠ جم، ٢٦٤،٦٥٩ مللي

جزئي جرامي) إلى محلول من LiHMDS (٨٠٠ ملليلتر، ٨٠٠ مللي جزئي جرامي) عند -

٧٨° مئوية. يقلب الخليط لمدة ساعة واحدة عند -٧٨° مئوية. يضاف بعدئذ

Bis(2-bromomethyl)ether (CAS number: 5414-19-7، ٦١،٣٧٨ جم، ٢٦٤،٦٥٩

مللي جزئي جرامي)، تستبقى درجة الحرارة الداخلية -٥٠° مئوية. يدفأ التفاعل إلى درجة الحرارة

المحيطة. بعد ١٨ ساعة يخمد التفاعل مع H₂O ويقسم الخليط بين EtOAc و H₂O. يستخلص

المحلول المائي مع EtOAc وتغسل الطبقات العضوية المتحدة مع محلول ملحي، تجفف فوق

Na₂SO₄، ترشح، وتركز بالشفط. تنقى المادة المتخلقة بواسطة تحليل كروماتوجرافي هلام

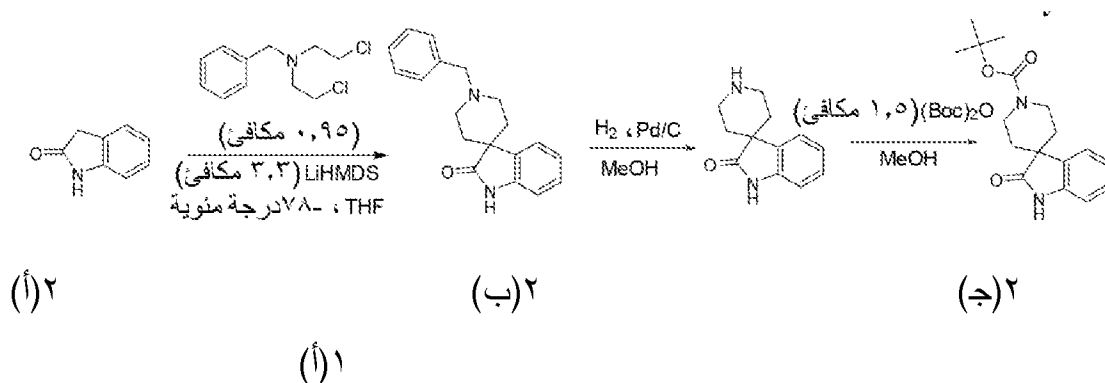
silica، بالتصفية مع مستوى متدرج من ethyl acetate : petroleum ether = ١:٣ لإعطاء

١٠،١٨٧ جم (١٧٪) من 2',3',5',6'-tetrahydrospiro[indoline-3,4'-pyran]-2-one

١(ب).

المركب الوسيط ٢(ج): تخليق

tert-butyl 2-oxospiro[indoline-3,4'-piperidine]-1'-carboxylate



خطوة ١

يُخلق 1'-benzylspiro[indoline-3,4'-piperidin]-2-one ٢(أ) بإنتاجية ٥٩٪

(٥٢ جم) يليه الطريقة ٢ المستخدمة لتخليق 2',3',5',6'-tetrahydrospiro[indoline-3,4'-

pyran]-2-one ١(ب)، باستخدام N,N-bis(2-chloroethyl)benzenemethanamine

(CAS number: 55-51-6، ٧٠ جم، ٣٠٢ مللي جزئي جرامي) بدلا من 2-bis

.bromomethyl)ether

خطوة ٢

٥) يتهدرج محلول من 1'-benzylspiro[indoline-3,4'-piperidin]-2-one (أ) ٢ جم، ١٧,١٠ مللي جزئي جرامي، ١ مكافئ) في methanol (١٠٠ ملليلتر) عند درجة حرارة الغرفة مع ١٠ % Pd/C (٠,١٨ جم) كحفاز لمدة ١٥ ساعة. يزال الحفاز بالترشيح ويتبخر المذيب بالشفط. يعاد تبلور المادة المتخلفة من acetonitrile /DIPE لإعطاء ٢,٧ جم (إنتاجية ٧٨ %) ٥ من spiro[indoline-3,4'-piperidin]-2-one ٢(ب).

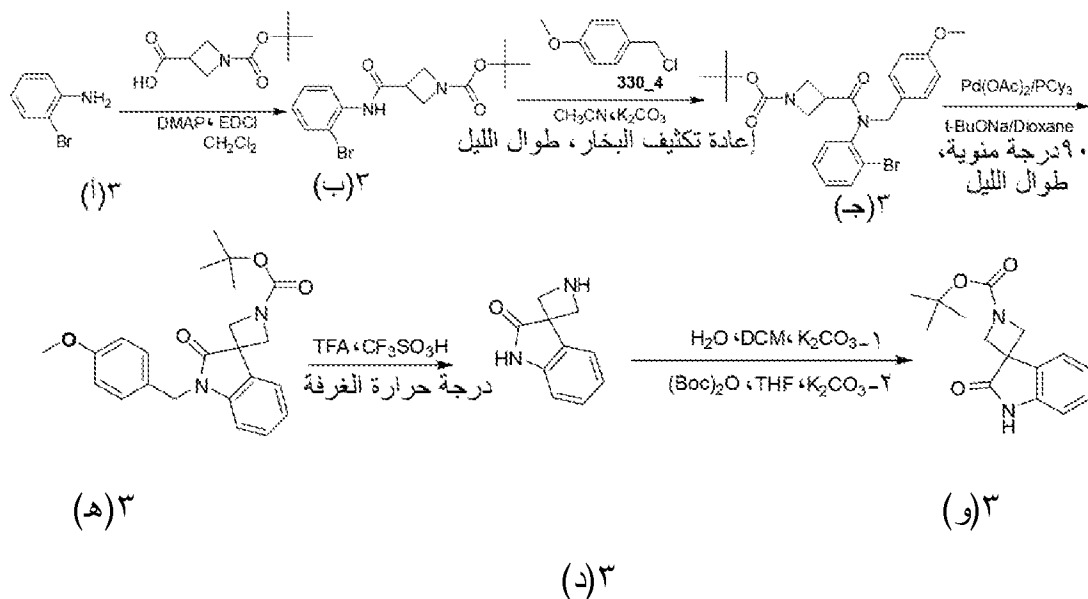
خطوة ٣

إلى محلول من spiro[indoline-3,4'-piperidin]-2-one ٢(ب) (٢,٧٣ جم، ١١,٤٢ مللي جزئي جرامي، ١ مكافئ) في THF (١٠٠ ملليلتر) يضاف Boc2O (٢,٧٤ جم، ١٠,٥٧ مللي جزئي جرامي) و triethylamine (٢,٣٨ ملليلتر، ١٧,١٣٥ مللي جزئي جرامي) ١٠ عند درجة حرارة الغرفة. يقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات. يتبخر المذيب بعدئذ بالشفط وتعالج المادة المتخلفة مع خليط من ماء و DCM. تستخلص الطبقة المائية مع DCM (٣ مرات) وتتحد الطبقات العضوية، تجفف فوق Na₂SO₄، ترشح وتركز لإعطاء tert-butyl-2-oxospiro[indoline-3,4'-piperidine]-1'-carboxylate ٢(ج) (٤,٠٢ جم، إنتاجية كمية) كزغوة بلون أبيض. ١٥

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.44 (s, 9 H) 1.56 – 1.73 (m, 4 H) 3.55 – 3.79 (m, 4 H) 6.86 (dd, J=7.70, 0.40 Hz, 1 H) 6.95 (td, J=7.59, 1.10 Hz, 1 H) 7.19 (td, J=7.70, 1.10 Hz, 1 H) 7.43 (dd, J=6.80, 0.70 Hz, 1 H) 10.41 (br. s., 1 H); m/z = 303.05 (M+H)⁺.

٢٠ المركب الوسيط ٣(و): تخليق

tert-butyl 2'-oxospiro[azetidine-3,3'-indoline]-1-carboxylate



خطوة ١

- ٥ إلى محلول مقلب من 2-bromoaniline (١٥٠ جم، ٨٧٢ مللي جزئيء جرامي، ١ مكافئ) و DMAP (١٣٨,٥ جم، ١١٣٣ مللي جزئيء جرامي، ١,٣ مكافئ) في CH_2Cl_2 (٢٥٠٠ ملليلتر) يضاف N-(tert-butoxycarbonyl)azetidine-3-carboxylic acid (CAS number: 142253-55-2، ١٧٦ جم، ٨٧٢ مللي جزئيء جرامي، ١ مكافئ) على دفعة واحدة يليه إضافة EDCI (٢١٧ جم، ١١٣٣ مللي جزئيء جرامي، ١,٣ مكافئ) على دفعة واحدة عند درجة حرارة الغرفة. يقلب الخليط الناتج عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يغسل بعدئذ على التعاقب مع ١٠٪ محلول مائي citric acid، ماء، محلول مائي Na_2CO_3 مشبع، ومحلول ملحي، ويجفف فوق Na_2SO_4 . بعد الترشيح، يزال المذيب بالشفط لإعطاء tert-butyl 3-((2-bromophenyl)carbamoyl)azetidine-1-carboxylate (3(b)) (٣٢٨ جم، إنتاجية ٨٥٪).

خطوة ٢ ١٥

- يعاد تكثيف بخار خليط من tert-butyl 3-((2-bromophenyl)carbamoyl)azetidine-1-carboxylate (3(b)) (٣٠٧ جم، ٨٦٤ مللي جزئيء جرامي، ١ مكافئ)، 4-methoxybenzylchloride (٢٠٣ جم، ١٢٩٦ مللي جزئيء جرامي، ١,٥ مكافئ)

و K₂CO₃ (٣٥٨ جم، ٢٥٩٣ مللي جزئيء جرامي، ٣ مكافئ) في CH₃CN (٣٠٠٠ ملليلتر) طوال الليل. يرشح المحلول بعدئذ، وتغسل المادة الصلبة مع CH₃CN (١٠٠٠ ملليلتر). تركز المادة المرشحة بالشفط ويسحق المنتج الخام في ethyl acetate / petroleum ether (١:٣٠) لإعطاء tert-butyl 3-((2-bromophenyl)(4-methoxybenzyl)carbamoyl)azetidine-1-carboxylate (٣٨٠ جم، الإنتاجية ٩٠٪).

خطوة ٣

يضاف Pd(OAc)₂ (٢,٢٥ جم، ١٠ مللي جزئيء جرامي، ٠,٠٢٥ مكافئ) و PCy₃ (٢,٨ جم، ١٠ مللي جزئيء جرامي، ٠,٠٢٥ مكافئ) إلى المحلول tert-butyl 3-((2-bromophenyl)(4-methoxybenzyl)carbamoyl)azetidine-1-carboxylate (١٩٠ جم، ٤٠٠ مللي جزئيء جرامي، ١ مكافئ) و t-BuONa (٥٧,٦ جم، ٦٠٠ مللي جزئيء جرامي، ١,٥ مكافئ) في dioxane (٩٦٠ ملليلتر) تحت جو N₂. يقلب التفاعل عند ٩٠° مئوية طوال الليل تحت جو N₂. يرشح المحلول بعدئذ ويركز بالشفط. تذاب المادة المتخلفة في CH₂Cl₂، تغسل مع NH₄Cl، محلول ملحي وتجفف فوق Na₂SO₄. يزال المذيب بالشفط لإعطاء ١٥٨ جم (إنتاجية كمية) من tert-butyl 1'-((4-methoxybenzyl)-2'-oxospiro[azetidine-3,3'-indoline]-1-carboxylate (٣٠٠ جم، ١٣٥٠ مللي جزئيء جرامي، ٣ مكافئ) إلى خليط من tert-butyl 1'-((4-methoxybenzyl)-2'-oxospiro[azetidine-3,3'-indoline]-1-carboxylate (١٧٨ جم، ٤٥٠ مللي جزئيء جرامي، ١ مكافئ خام) في TFA (٧٥٠ ملليلتر). يقلب الخليط طوال الليل عند ٢٥° مئوية. يزال المذيب بعدئذ بالشفط وتستخدم المادة المتخلفة (٧٨,٤ جم) مباشرة في الخطوة التالية.

خطوة ٤

يضاف CF₃SO₃H (١١٩ ملليلتر، ١٣٥٠ مللي جزئيء جرامي، ٣ مكافئ) إلى خليط من tert-butyl 1'-((4-methoxybenzyl)-2'-oxospiro[azetidine-3,3'-indoline]-1-carboxylate (١٧٨ جم، ٤٥٠ مللي جزئيء جرامي، ١ مكافئ خام) في TFA (٧٥٠ ملليلتر). يقلب الخليط طوال الليل عند ٢٥° مئوية. يزال المذيب بعدئذ بالشفط وتستخدم المادة المتخلفة (٧٨,٤ جم) مباشرة في الخطوة التالية.

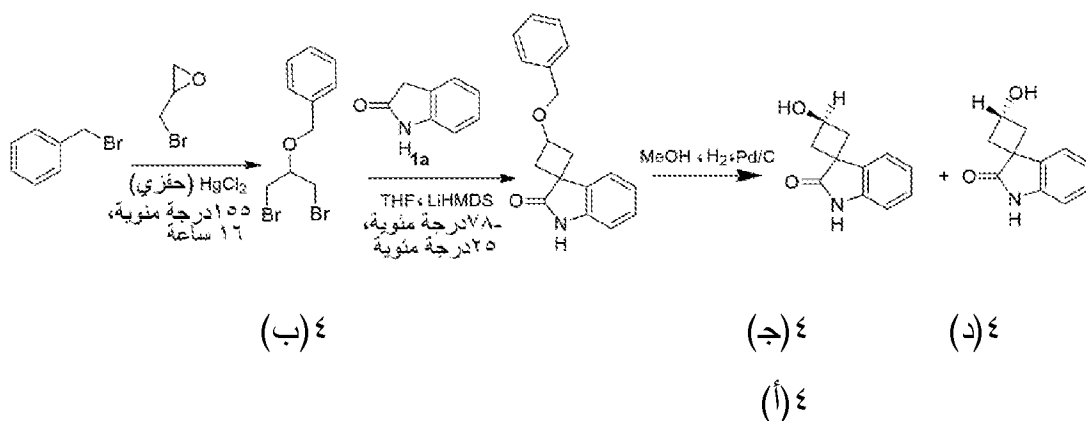
خطوة ٥

يصب محلول من spiro[azetidine-3,3'-indolin]-2'-one (٣ هـ) (٧٨,٤ جم،
٤٥٠ مللي جزئ جرامي، ١ مكافئ خام) في CH_2Cl_2 (١٥٠٠ مليلتر) في خليط من
 K_2CO_3

(١٨٦,٦ جم، ١٣٥٠ مللي جزئ جرامي، ٣ مكافئ) في ماء مثلج (١٥٠٠ مليلتر). تنفصل
٥ الطبقة المائية وتغسل مع CH_2Cl_2 (٣ × ٥٠٠ مليلتر). تخفف الطبقة المائية في THF
(١٥٠٠ مليلتر) ويضاف $(\text{Boc})_2\text{O}$ (٩٨,٢ جم، ٤٥٠ مللي جزئ جرامي، ١ مكافئ). يقلب
المحلول طوال الليل. يضاف بالتنقيط بعدئذ محلول ٥٠٠ مليلتر من أمونيا في MeOH
(٧ جزئي جرامي) إلى المحلول أعلاه. يتبخر المذيب العضوي بالشفط. يستخلص المحلول المائي
مع CH_2Cl_2 (٨٠٠ مليلتر × ٣)، يغسل مع محلول ملحي، يجفف فوق Na_2SO_4 ، يرشح ثم
١٠ يركز بالشفط. تغسل المادة المتخلفة الناتجة مع t-butyl methyl ether لإعطاء المنتج الصافي
tert-butyl 2'-oxospiro[azetidine-3,3'-indoline]-1-carboxylate (٣ و) (٤٤ جم،
إنتاجية ٣٧٪).

المركبات الوسيطة ٤ (ج) و ٤ (د): تخليق

(3S) and (3R)-hydroxyspiro[cyclobutane-1,3'-indolin]-2'-one



خطوة ١

في ورق مزود بمكثف، يسخن خليط يتكون من benzylbromide (٦٢,٤٣ جم،
٣٦٥,٠٣ مللي جزئ جرامي، ١ مكافئ)، 2-(bromomethyl)oxirane (٥٠ جم، ٣٦٥,٠٣
٢٠ مللي جزئ جرامي، ١ مكافئ) و HgCl_2 (١٠٠ مجم) مع التقليب عند ١٥٥° مئوية خلال ١٦

ساعة. يعزل المنتج بواسطة التقطير بالشفط خلال مكثف Vigreux ٣٠ سم (١١٠-١١٥، ٠,٥ مم Hg) لتوفير سائل عديم اللون. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود فوق هلام silica (مادة التصفية: dichloromethane) لإعطاء ٦٥ جم من (1,3-(((benzene)methyl)oxy)propan-2-yl)dibromopropan-2-yl)) (أ).

٥ خطوة ٢

يذاب Oxindole ١ (أ) (٢٠ جم، ١٥٠,٢١٠ مللي جزئي جرامي، ١ مكافئ) في THF (٤٠٠ ملليلتر) و HMPA (٤٠ ملليلتر). يبرد خليط التفاعل إلى -٧٨° مئوية، يضاف بعدئذ n-BuLi (١٣٢,١٨٥ ملليلتر، ٤٦٢,٣٣٠ مللي جزئي جرامي، ٢,٢ مكافئ). يقلب خليط التفاعل عند -٧٨° مئوية لمدة ساعة واحدة. بعدئذ يضاف (1,3-dibromopropan-2-yl)) (أ) (٤٦,٢٧ جم، ١٥٠,٢١٠ مللي جزئي جرامي، ١ مكافئ). يقلب الخليط بعد ذلك عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٤ ساعة، يخمد مع ماء ويستخلص مع dichloromethane. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي فوق هلام silica (مادة التصفية: ethyl acetate:petroleum ether ١:١٠). تجمع أجزاء المنتج ويتبخر المذيب لإعطاء ١٥ جم من المنتج المرغوب 3-(benzyloxy)spiro[cyclobutane-1,3'-indolin]-2'-one (ب).

خطوة ٣

يتهدرج خليط من 3-(benzyloxy)spiro[cyclobutane-1,3'-indolin]-2'-one

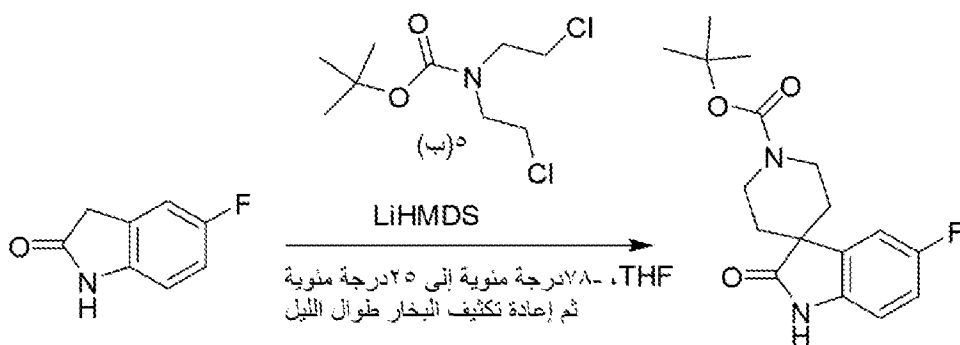
٤ (ب)

(١٥ جم، ٥٣,٦٩٩ مللي جزئي جرامي، ١ مكافئ) و Pd/C (١,٥ جم) في methanol (١٥٠ ملليلتر) تحت ضغط ٣٠ رطل لكل بوصة مربعة لمدة ١٥ ساعة. يرشح خليط التفاعل على طبقة celite التي تغسل عدة مرات مع CH₃OH. تتبخر المواد المرشحة المتحدة حتى الجفاف. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود فوق هلام silica (مادة التصفية: ethyl acetate:petroleum ether = ١:٣) لتوفير خليط راسيمي من 3-(benzyloxy)spiro[cyclobutane-1,3'-indolin]-2'-one (ج).

- ٤ (د) بتحليل كروماتوجرافي سائل عالي الأداء (شروط تحليل كروماتوجرافي سائل عالي الأداء
 (high-performanc liquid chromatography): HPLC العمود SYNERGI ٢٥٠ ×
 ١٠ ٥٠ ميكرومتر، معدل التدفق: ٨٠ ملليلتر/دقيقة، الطور المتحرك (أ): ماء منقى (يحتوي على
 ٠,٠٧٥ % TFA)، الطور المتحرك (ب): Acetonitrile، مستوى متدرج: ٥-٣٠ % (ب) (((
 ٥ تجمع الأجزاء المرغوبة، تتبخر لإزالة CH₃CN بالشفط وتصبح قلوية مع محلول NaHCO₃
 مشبع. يستخلص المحلول المائي مع CH₂Cl₂. تجفف الطبقات العضوية، ترشح ويتبخر المذيب
 لإعطاء ٤,٥٩ جم من (3S)-hydroxyspiro[cyclobutane-1,3'-indolin]-2'-one (ج)
 و ٠,٨٩ جم من (3R)-hydroxyspiro[cyclobutane-1,3'-indolin]-2'-one (د).

المركب الوسيط ٥ (ج): تخليق

tert-butyl 5-fluoro-2-oxospiro[indoline-3,4'-piperidine]-1'-carboxylate ١٠



٥ (ج)

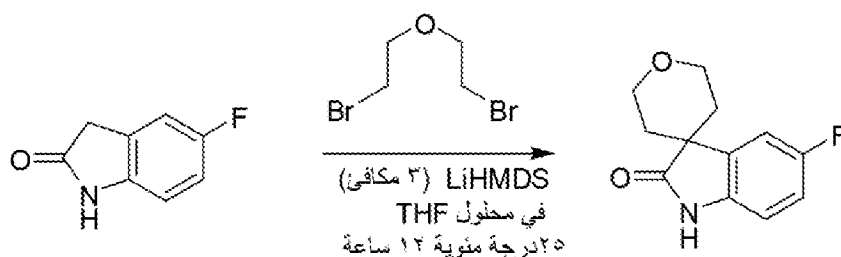
٥ (أ)

- يضاف 5-fluoroindolin-2-one (أ) (٣٥ جم، ٢٣١,٥٧٦ ملي جزيء جرامي، ١
 ١٥ مكافئ) إلى محلول من LiHMDS (٧٠٠ ملليلتر، ٧٠٠ ملي جزيء جرامي، ٣ مكافئ) عند -
 ٧٨° مئوية. يقلب الخليط لمدة ساعة واحدة عند -٧٨° مئوية، ثم يضاف tert-butyl bis(2-
 chloroethyl)carbamate (ب) (٥٦,٠٧٥ جم، ٢٣١,٥٧٦ ملي جزيء جرامي، ١ مكافئ)،
 تستبقى درجة الحرارة الداخلية > -٥٠° مئوية. يدفأ التفاعل بعدئذ إلى درجة الحرارة المحيطة أثناء
 ساعتين، ويعاد تكثيف بخار التفاعل طوال الليل. يخمد الخليط مع H₂O ويقسم الخليط بين
 ٢٠ EtOAc و H₂O. يستخلص المحلول المائي مع EtOAc وتغسل الطبقات العضوية المتحدة مع

محلول ملحي، تجفف فوق Na_2SO_4 ، ترشح، وتركز بالشفط. تنقى المادة المتخلقة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي سائل عالي الأداء (شروط HPLC: العمود: Synergi - ١٠ ميكرومتر، 250×50 مم قطر داخلي، معدل التدفق: ٨٠ ملليلتر/دقيقة، الطور المتحرك (أ): ماء منقى (يحتوي على ١٪ TFA)، الطور المتحرك (ب): Acetonitrile، مستوى متدرج: ٣٥٨-٦٥ ٪ ((ب)٪) لإعطاء ٥,٠٠٣ جم (الإنتاجية ٧٪) من tert-butyl 5-fluoro-2-oxospiro[indoline-3,4'-piperidine]-1'-carboxylate (ج).

المركب الوسيطى ٦ (أ): تخليق

5-fluoro-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[indoline-3,4'-pyran]-2-one



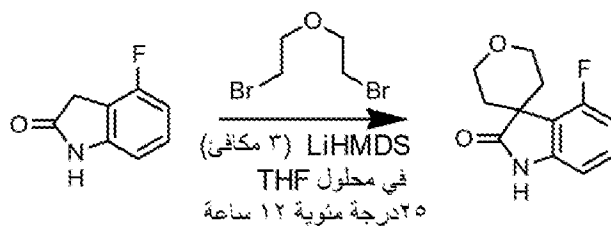
(أ) ٦

(أ) ٥

يضاف 5-fluoroindolin-2-one (أ) (٣٠ جم، ١٩٨,٤٩ مللي جزيء جرامي، ١ مكافئ) إلى LiHMDS (١ جزيئي جرامي في THF، ٥٩٥,٤٨ ملليلتر، ٥٩٥,٤٨ مللي جزيء جرامي، ٣ مكافئ) عند -78°C . يقلب الخليط عند -78°C لمدة ١٠ دقائق ويدفأ إلى 0°C . يقلب الخليط عند 0°C لمدة ٣٠ دقيقة، بعدئذ يضاف bis(2-bromomethyl)ether (CAS number: 5414-19-7، ٤٦,٠٣ جم، ١٩٨,٤٩ مللي جزيء جرامي، ١ مكافئ). يقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يضاف ماء (٣٠٠ ملليلتر) إلى خليط التفاعل. تزال المادة المترسبة الناتجة بالترشيح وتغسل مع ماء لإعطاء 5-fluoro-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[indoline-3,4'-pyran]-2-one (أ) (١٢ جم، الإنتاجية ١٣٪).

المركب الوسيطى ٧ (ب): تخليق

4-fluoro-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[indoline-3,4'-pyran]-2-one



٧ (ب)

٧ (أ)

يضاف 4-fluoroindolin-2-one ٧ (أ) (٩,٥ جم، ٦٢,٨٥٦ مللي جزيء جرامي، ١

مكافئ) إلى LiHMDS (١ جزيئي جرامي في THF، ١٨٨,٥٦٨ ملليلتر، ١٨٨,٥٦٨ مللي

جزيء جرامي، ٣ مكافئ) عند -٧٨° مئوية. يقلب الخليط عند -٧٨° مئوية لمدة ١٠ دقائق ويدفأ

إلى صفر° مئوية. يقلب الخليط عند صفر° مئوية لمدة ٣٠ دقيقة، ثم يضاف

bis(2-bromomethyl)ether ٧ (ب) (١٤,٥٧٧ جم، ٦٢,٨٥٦ مللي جزيء جرامي، ١ مكافئ). يقلب

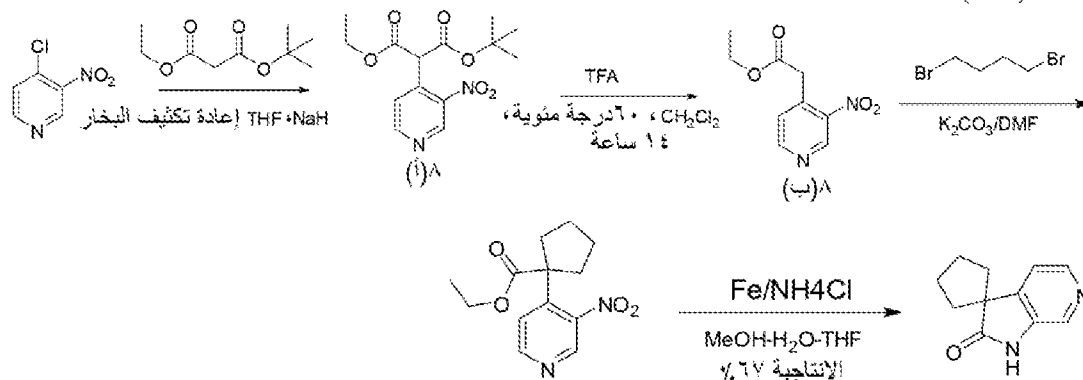
الخليط عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يضاف ماء (٣٠٠ ملليلتر) إلى خليط التفاعل. تزال

المادة الصلبة الناتجة بالترشيح وتغسل مع ماء لإعطاء 4-fluoro-2',3',5',6'-

tetrahydrospiro[indoline-3,4'-pyran]-2-one ٧ (ب) (١,٦١ جم، إنتاجية ١٢%).

المركب الوسيط ٨ (د): تخليق

spiro[cyclopentane-1,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-one



٨ (ج)

٨ (د)

خطوة ١

إلى محلول من tert-butyl ethyl malonate (١٦٠ جم، ٨٥٠ مللي جزئي جرامي) في THF (١٦٠٠ مليلتر) يضاف NaH (٨٠ جم، ٢١١٨ مللي جزئي جرامي) على دفعات عند صفر^٥ مئوية. يقلب الخليط لمدة ساعة واحدة عند ١٥^٥ مئوية، يضاف بعدئذ 4-chloro-3-nitropyridine (١١٢ جم، ٧٠٦ مللي جزئي جرامي) عند صفر^٥ مئوية. يقلب الخليط لمدة ساعة واحدة عند ١٥^٥ مئوية. يخمد التفاعل مع ماء ويضاف HCl ١ عياري حتى يصل الأس الهيدروجيني إلى ٥. يستخلص الخليط مع ethyl acetate مرتين. تغسل الطبقات العضوية مع محلول ملحي، تجفف وتتبخر بالشفط لإعطاء 1-(tert-butyl) 3-ethyl 2-(3-nitropyridin-4-yl)malonate (٢٥٠ جم)، الذي يستخدم بدون تنقية إضافية في الخطوة التالية. ١٠

خطوة ٢

إلى محلول من 1-(tert-butyl) 3-ethyl 2-(3-nitropyridin-4-yl)malonate (٢٥٠ جم، ٧٠٦ مللي جزئي جرامي) في CH₂Cl₂ (١٥٠٠ مليلتر) يضاف TFA (٢٥٠ مليلتر). بعد ١٤ ساعة من التقلب عند ٦٠^٥ مئوية، يتبخر الخليط. يضاف بعدئذ ١٠٪ محلول مائي NaHCO₃ ويستخلص الخليط مع ethyl acetate مرتين. تغسل الطبقات العضوية مع محلول ملحي، تجفف وتبخر بالشفط لإعطاء ethyl 2-(3-nitropyridin-4-yl)acetate (١٨٠ جم)، الذي يستخدم بدون تنقية إضافية في الخطوة التالية. ١٥

خطوة ٣

يقلب Ethyl 2-(3-nitropyridin-4-yl)acetate (٥٠ جم، ٢٣٨ مللي جزئي جرامي)، 1,4-dibromobutane (٥٠ جم، ٢٣٨ مللي جزئي جرامي)، K₂CO₃ (١٠٠ جم، ٧١٤ مللي جزئي جرامي) ومناخل جزيئية جرامية ٤ أنجستروم (٥٠ جم) في DMF (٥٠٠ مليلتر) لمدة ١٤ ساعة عند ٨٠^٥ مئوية. يضاف بعدئذ HCl ١ عياري ويستخلص الخليط مع CH₂Cl₂ مرتين. تغسل الطبقات العضوية مع ١٠٪ محلول مائي NaHCO₃ (مرتين)، محلول ملحي (مرتين)، تجفف وتبخر بالشفط. تنقى المادة المختلفة بتحليل كروماتوجرافي عمود فوق هلام ٢٠

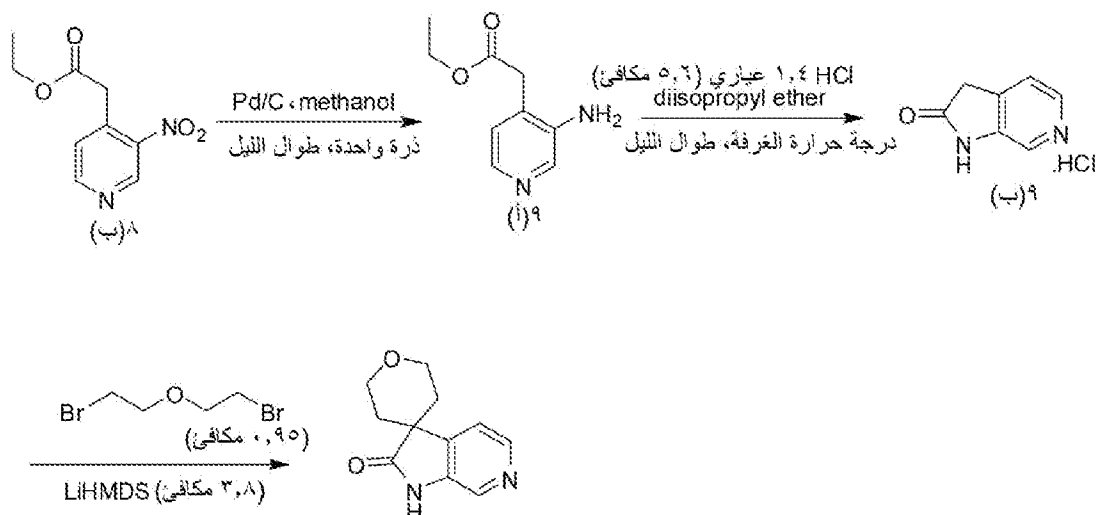
silica (مادة التصفية: CH_2Cl_2 / ethyl acetate = ١٠/١) لإعطاء ٨,٤ جم (إنتاجية
بإجمالي ١٥٪ لكل الثلاث خطوات) من ethyl 1-(3-nitropyridin-4-yl)cyclopentane-
1-carboxylate (ج).٨

خطوة ٤

٥ يقرب Ethyl 1-(3-nitropyridin-4-yl)cyclopentane-1-carboxylate (ج).٨
(٨,٤ جم، ٣١,٨ مللي جزئيء جرامي)، Fe (٧ جم، ١٢٧ مللي جزئيء جرامي) و NH_4Cl (٧ جم، ١٢٧ مللي جزئيء جرامي) في CH_3OH (٨٠ ملليلتر)، THF (٨٠ ملليلتر) و H_2O (٨٠ ملليلتر) ويعاد تكثيف بخاره لمدة ٣ ساعات. يزال الخليط بعدئذ بالترشيح وبتبخير المذيب بالشفط.
يضاف ١٠٪ محلول مائي NaHCO_3 ويستخلص الخليط مع ethyl acetate (٣ مرات). تغسل
الطبقات العضوية المتحدة مع محلول ملحي، تجفف وتبخر بالشفط. تغسل المادة المتخلفة مع
 CH_3CN (مرتين) وتجمع المادة الصلبة وتجفف لإعطاء ٤ جم (إنتاجية ٦٧٪) من
spiro[cyclopentane-1,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-one (د).٨

المركب الوسيط ٩ (ج): تخليق

2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-one



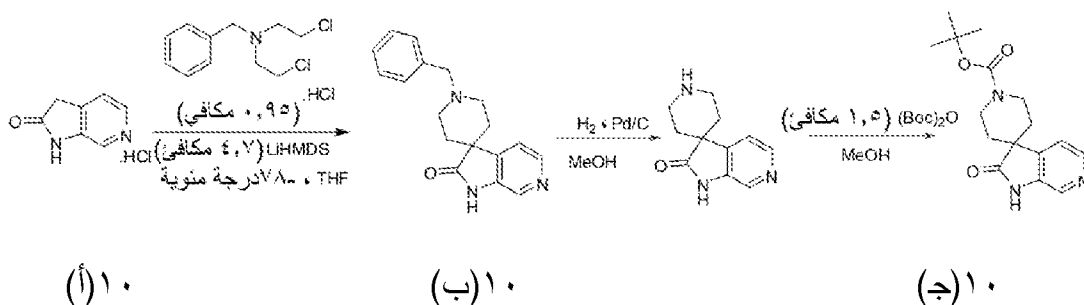
١٥

- خطوة ١: تخليق ethyl 2-(3-aminopyridin-4-yl)acetate (المركب الوسطي ٩(أ))
- يتهدرج خليط من ethyl 2-(3-nitropyridin-4-yl)acetate ٨(ب) (٦٥ جم، ٣٠.٩ مولي جزئي جرامي، نقاء ٩٠٪، ١ مكافئ) في methanol (١٥٠٠ مليلتر) عند ٢٠° مئوية (ضغط جوي) مع ١٠٪ Pd/C (٦.٥ جم) كحفاز لمدة ١٦ ساعة. بعد امتصاص H₂ (٣ مكافئ)، يزال الحفاز بالترشيح وتبخّر المادة المرشحة بالشفط لإعطاء ٥٠ جم (الإنتاجية: ٩٠٪) من ethyl 2-(3-aminopyridin-4-yl)acetate ٩(أ)، الذي يستخدم بدون تنقية إضافية في الخطوة التالية.
- خطوة ٢: تخليق 1,3-dihydro-2H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-one (المركب الوسطي ٩(ب))
- ١٠ يذاب Ethyl 2-(3-aminopyridin-4-yl)acetate ٩(أ) (٣٤ جم، ١٨٩ مولي جزئي جرامي، ١ مكافئ) في HCl ١,٤ عياري (١٠٠٠ مليلتر) و diisopropyl ether (١٠٠٠ مليلتر). يقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. تنفصل الطبقة العضوية المنفصلة وتغسل مع H₂O. تغسل الطبقات المائية المتحدة مع CH₂Cl₂ وتبخّر حتى الجفاف تقريبا. تزال المادة المترسبة الناتجة بالترشيح وتجفف (بالشفط، ٦٠° مئوية، ساعتين) لإعطاء ٢٦ جم (الإنتاجية: ٩٤٪) من 1,3-dihydro-2H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-one ٩(ب) كملح حمض هيدروكلوريك.
- خطوة ٣: تخليق 2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-one (المركب الوسطي ٩(ج))
- يضاف 1,3-dihydro-2H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-one ٩(ب) (١٢ جم، ٧٠,٣٤ مولي جزئي جرامي، ١,٠٥ مكافئ) إلى ١ جزئي جرامي محلول LiHMDS في THF (٢٨١ مليلتر، ٢٨١ مولي جزئي جرامي، ٤ مكافئ) عند -٧٨° مئوية. يقلب الخليط عند -٧٨° مئوية لمدة ١٠ دقائق. ويدفأ إلى صفر° مئوية طبيعيا. بعد التقليل عند صفر° مئوية لمدة نصف ساعة، يضاف 1-bromo-2-(2-bromoethoxy)ethane (١٥,٥٤ جم، ٦٦,٩٩ مولي جزئي جرامي، ١ مكافئ). يدفأ الخليط إلى ٢٠° مئوية ويقلب عند ٢٠° مئوية لمدة

نصف ساعة، بعدئذ يعاد تكثيف بخاره طوال الليل. بعد التبريد إلى درجة حرارة الغرفة، يخدم خليط التفاعل على التعاقب مع ١٠٪ محلول NH_4Cl (٣٠٠ مليلتر) ويستخلص مع ethyl acetate (٢ × ٣٠٠ مليلتر). تغسل الطبقات العضوية المتحدة مع محلول ملحي، تجفف (Na_2SO_4)، ترشح ويتبخر المذيب بالشفط. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمود فوق هلام silica (مادة التصفية: CH_2Cl_2 : methanol من ١: ٢٠: ١) لإعطاء ١,٧٣٥ جم (الإنتاجية ١٢٪) من 2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-one (ج).

المركب الوسيط ١٠ (ج): تخليق

tert-butyl 2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridine]-1-carboxylate ١٠



١٠ (أ)

١٠ (ب)

١٠ (ج)

٩ (ب)

خطوة ١: تخليق 1-benzylspiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-one

one (المركب الوسيط ١٠ (أ)) ١٥

يضاف hydrochloric acid salt 1,3-dihydro-2H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-

2-one (ب) (١٦٠ جم، ٩٣٨ مللي جزئي جرامي، ١ مكافئ) إلى ١ جزئي جرامي LiHMDS في THF (٣٧٥١ مليلتر، ٣٧٥١ مللي جزئي جرامي، ٤ مكافئ) عند -٧٨° مئوية. بعد التدفئة إلى صفر° مئوية، يضاف N-benzyl-2-chloro-N-(2-chloroethyl)ethan-1-amine hydrochloride (٢١٨ جم، ٩٣٨ مللي جزئي جرامي، ١ مكافئ). يدفأ الخليط إلى ٢٠° مئوية، بعدئذ يعاد تكثيف بخاره طوال الليل. بعد التبريد إلى درجة حرارة الغرفة، يخدم خليط التفاعل على التعاقب مع ١٠٪ محلول NH_4Cl (٣٠٠ مليلتر) ويستخلص مع ethyl acetate

(٢ × ٣٠٠ مليلتر). تغسل الطبقات العضوية المتحدة مع محلول ملحي، تجفف (Na₂SO₄)، ترشح وبتبخر المذيب بالشفط. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود فوق هلام silica (مادة التصفية: CH₂Cl₂: methanol من ١: صفر إلى ١٠: ١) لإعطاء ٧٠ جم (الإنتاجية ٢٣٪) من 1-benzylspiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-one (أ). ٥

خطوة ٢: تخليق spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-one (المركب الوسيط ١٠ (ب)).

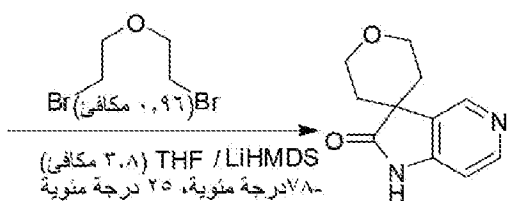
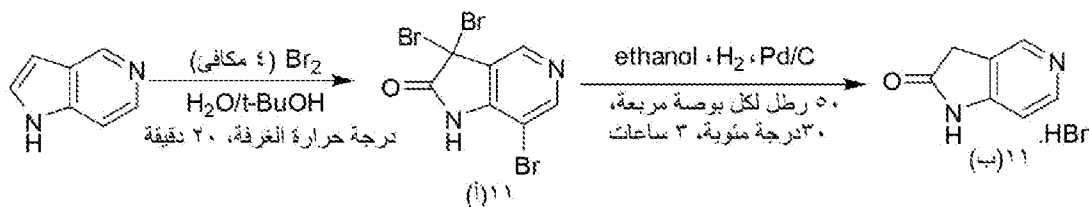
يتهدرج خليط من 1-benzylspiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-one (أ) (٧٠ جم، ٢٣٨,٦١ مللي جزئيء جرامي، ١ مكافئ) في methanol (١٠٠٠ مليلتر) عند ٥٠° مئوية (٥٠ رطل لكل بوصة مربعة) مع ١٠٪ Pd/C (٥٠ جم) كحفاز لمدة ١٥ ساعة. يزال الحفاز بالترشيح وبتبخر المذيب بالشفط. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود وميضي فوق هلام silica (مادة التصفية: CH₂Cl₂/ethyl acetate من ١/صفر إلى صفر/١) لإعطاء ٥٠ جم (الإنتاجية ٩٣٪) من spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-one (ب). ١٠

خطوة ٣: تخليق tert-butyl 2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridine]-1-carboxylate (المركب الوسيط ١٠ (ج)). ١٥

إلى محلول من spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-one (ب) (٥٠ جم، ٢٤٦,٠٥ مللي جزئيء جرامي، ١ مكافئ) في MeOH (١٠٠٠ مليلتر) يضاف Boc₂O (٦٤,٤٣ جم، ٢٩٥,٢٢ مللي جزئيء جرامي، ١,٢ مكافئ). يقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل، يتبخر بعدئذ حتى الجفاف. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود فوق هلام silica (مادة التصفية: dichloromethane: ethyl acetate من ١: صفر إلى صفر: ١) لإعطاء ٤٣,٣٢ جم (الإنتاجية ٥٨٪) من tert-butyl 2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridine]-1-carboxylate (ج). ٢٠

المركب الوسيط ١١ (ج): تخليق

2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrrolo[3,2-c]pyridin]-2'(1'H)-one



١١ (ج)

٥

خطوة ١: تخليق 3,3,7-tribromo-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-one (المركب الوسيط ١١ (أ))

يضاف بالتدريج Br₂ (٢٦ مليلتر، ٥٠٧ ملي جزيء جرامي، ٤ مكافئ) إلى محلول من 1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine (١٥ جم، ١٢٧ ملي جزيء جرامي، ١ مكافئ) في H₂O (٥٠٠ مليلتر) و t-BuOH (٥٠٠ مليلتر) عند درجة حرارة الغرفة خلال مدة ٢٠ دقيقة. بعد إضافة Br₂، يكون الأس الهيدروجيني للخليط تقريبا ١. يضاف ببطء محلول NaHCO₃ مشبع (٨٠٠ مليلتر) وبحرص خلال ٣٠ دقيقة، ويضبط الأس الهيدروجيني للخليط إلى ٦,٥-٧. يقلب الخليط لمدة ساعة واحدة، ثم يزال بالترشيح. تغسل المادة الصلبة الناتجة إضافيا مع ماء وتبخّر بصورة مشتركة مع ethanol لإعطاء ٢٨,٥ جم (الإنتاجية ٦١٪) من 3,3,7-tribromo-1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-one (١١ (أ)).

خطوة ٢: تخليق 1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-one hydrobromide (المركب الوسيط ١١ (ب))

يجرى التفاعل في ثلاثة مفاعلات متوازية. يتهدرج خليط من 3,3,7-tribromo-1,3-

11 dihydro-2H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-one (أ) (٢٨,٥ جم، ٧٦,٩ مللي جزيء جرامي، ١ مكافئ) في ethanol (٢٨٥٠ ملليلتر) عند ٣٠° مئوية (٥٠ رطل لكل بوصة مربعة) مع Pd/C (١٤ جم) كحفاز لمدة ثلاث ساعات. بعد امتصاص H₂ (٣ مكافئ)، يزال الحفاز بالترشيح وتتبخّر المادة المرشحة بالشفط لإعطاء ١٤ جم (الإنتاجية ٨٥٪) من 1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-one hydrobromide (١١ (ب)).

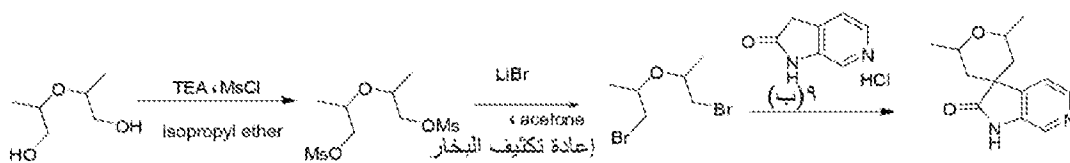
خطوة ٣: تخليق 2-(1'H)-one (المركب الوسيط ١١ (ج)) 2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrrolo[3,2-c]pyridin]-

يضاف 1,3-dihydro-2H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-one hydrobromide

- ١٠ ١١ (ب) (١١,٧ جم، ٥٤,٤ مللي جزيء جرامي، ١,٠٤ مكافئ) إلى ١ جزيئي جرامي محلول LiHMDS في THF (٢١٠ ملليلتر، ٢١٠ مللي جزيء جرامي، ٤ مكافئ) عند -٧٨° مئوية. يقلب الخليط عند -٧٨° مئوية لمدة ١٠ دقائق ويدفأ إلى صفر° مئوية طبيعياً. بعد التقليل عند صفر° مئوية لمدة نصف ساعة، يضاف 1-bromo-2-(2-bromoethoxy)ethane (١٢,١ جم، ٥٢,٢ مللي جزيء جرامي، ١ مكافئ). يدفأ الخليط إلى ٢٠° مئوية، بعدئذ يعاد تكثيف بخاره طوال الليل. يبرد الخليط بعدئذ إلى درجة حرارة الغرفة، يخدم مع محلول NH₄Cl مشبع (٢٠٠ ملليلتر)، يرشح فوق طبقة celite وتستخلص المادة المرشحة مع ethyl acetate (٢ × ٢٠٠ ملليلتر). تغسل الطبقات العضوية المتحدة مع محلول ملحي، تجفف (Na₂SO₄)، ترشح ويتبخّر المذيب بالشفط. تذاب المادة المتخلفة في CH₂Cl₂:methanol (١:٥) وينقى بتحليل كروماتوجرافي عمود فوق هلام silica (مادة التصفية: CH₂Cl₂:methanol من ١: صفر إلى ١٠:١) لإعطاء مادة متخلفة التي تغسل إضافياً مع CH₃CN لإعطاء ٨١٢ مجم (الإنتاجية ٧٪) من 2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrrolo[3,2-c]pyridin]-2-(1'H)-one (١١ (ج)).

المركب الوسيط ١٢ (د): تخليق

2,6-dimethyl-2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-
2'(1'H)-one



١٢ (ج)

١٢ (د)

١٢ (أ)

١٢ (ب)

٥

خطوة ١: تخليق oxybis(propane-2,1-diyl) dimethanesulfonate (المركب الوسيط

١٢ (ب))

يتعرض للميثيلة 2,2'-oxybis(propan-1-ol) ١٢ (أ) (ناتج من اختزال

diethyl 2,2'-oxydipropionate مع LiAlH_4 كما هو موصوف في

Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and ١٠

Bio-Organic Chemistry (1972-1999), (3), 245-50; 1975

باستخدام mesylchloride و triethylamine في isopropylether، لإعطاء

Diethyl oxybis(propane-2,1-diyl) dimethanesulfonate ١٢ (ب). نحصل على

Supramolecular Chemistry, 22(11) 2,2'-oxydipropionate باتتبع الإجراء المقرر في ١١

ethyl 2-hydroxypropanoate المتاح تجاريا و ethyl ١٢ (ب), 827-837; 2010

2-bromopropanoate في وجود NaH في THF.

خطوة ٢: تخليق 1-bromo-2-((1-bromopropan-2-yl)oxy)propane (المركب

الوسيط ١٢ (ج))

إلى محلول من oxybis(propane-2,1-diyl)dimethanesulfonate ١٢ (ب) في

acetone يضاف LiBr ويقلب خليط التفاعل مع إعادة تكثيف البخار حتى الاكتمال، لإعطاء

1-bromo-2-((1-bromopropan-2-yl)oxy)propane ١٢ (ج).

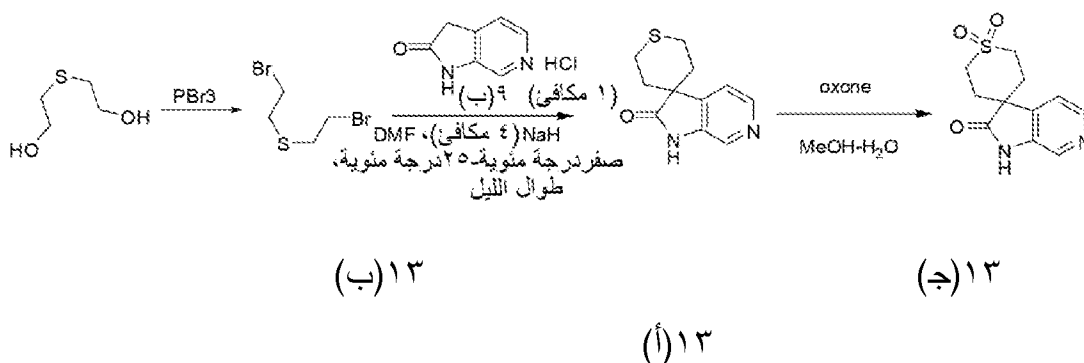
٢٠

خطوة ٣: تخليق 2,6-dimethyl-2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-one (المركب الوسيط ١٢ (د))

يخلق 2,6-dimethyl-2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-one باستخدام 1-bromo-2-((1-bromopropan-2-yl)oxy)propane و NaH في DMF بدلاً من LiHMDS، باستخدام 1-bromo-2-((1-bromopropan-2-yl)oxy)propane و NaH في DMF بدلاً من LiHMDS.

المركب الوسيط ١٣ (ج): تخليق

2',3',5',6'-tetrahydrospiro[pyrrolo[2,3-c]pyridine-3,4'-thiopyran]-2(1H)-one 1',1'-dioxide ١٠



خطوة ١: تخليق bis(2-bromoethyl)sulfane (المركب الوسيط ١٣ (أ))

١٥ إلى محلول من 2,2'-thiodiethanol (٥ جم، ٩، ٤٠ مللي جزيء جرامي) في THF جاف يضاف phosphorous tribromide (٧، ٧٥ جم، ٠، ٧ مكافئ) عند -١٥° مئوية، تحت N2. بعد التقليب لمدة ٣٠ دقيقة عند -١٥° مئوية، يترك خليط التفاعل ليبدأ ويقرب لمدة ١٢ ساعة عند درجة حرارة الغرفة. يخفف بعدئذ مع محلول مائي NaHCO3 عند ٥° مئوية. تنفصل الطبقة العضوية، تتركز وتنقى بتحليل كروماتوجرافي عمود فوق هلام silica (مادة التصفية: ethyl acetate / petroleum ether = ١/١٠، حجم/ حجم) لإعطاء ٢، ٥ جم (الإنتاجية ٢٢٪) من bis(2-bromoethyl)sulfane (١٣ (أ)).

خطوة ٢: تخليق 2',3',5',6'-tetrahydrospiro[pyrrolo[2,3-c]pyridine-3,4'-

thiopyran]-2(1H)-one (المركب الوسيط ١٣ (ب))

يخلق 2',3',5',6'-tetrahydrospiro[pyrrolo[2,3-c]pyridine-3,4'-

thiopyran]-2(1H)-one ١٣ (ب) باتباع البروتوكول المستخدم لتخليق 2,3,5,6-

tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1H)-one ٩ (ج)، باستخدام

bis(2-bromoethyl)sulfane ١٣ (أ) بدلا من 1-bromo-2-(2-bromoethoxy)ethane،

و NaH (٤ مكافئ) في DMF عند صفر ° مئوية بدلا من LiHMDS.

خطوة ٣: تخليق 2',3',5',6'-tetrahydrospiro[pyrrolo[2,3-c]pyridine-3,4'-

thiopyran]-2(1H)-one (المركب الوسيط ١٣ (ج))

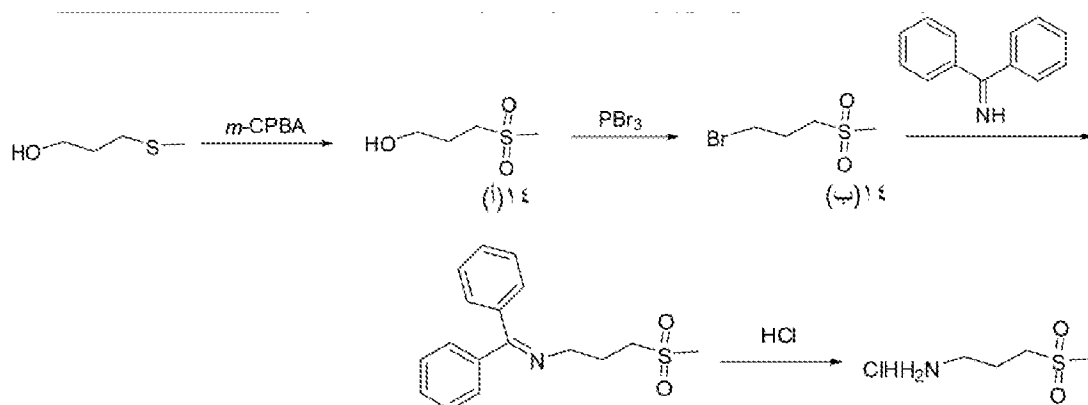
يتأكسد محلول من 2',3',5',6'-tetrahydrospiro[pyrrolo[2,3-c]pyridine-3,4'-

thiopyran]-2(1H)-one ١٣ (ب) في MeOH/H₂O مع oxone لإعطاء 2',3',5',6'-

tetrahydrospiro[pyrrolo[2,3-c]pyridine-3,4'-thiopyran]-2(1H)-one ١٣ (ج).

المركب الوسيط ١٤ (د): تخليق

3-(methylsulfonyl)propan-1-amine hydrochloride



١٤ (ج)

١٤ (د)

خطوة ١: تخليق 3-(methylsulfonyl)propan-1-ol (المركب الوسيط ١٤ (أ))

يذاب 3-(methylthio)propan-1-ol (٢٠٠ جم، ١٩٠٠ مللي جزئيء جرامي، CAS 505-10-2) في CH_2Cl_2 (٢٠٠٠ ملليلتر). يبرد الخليط إلى صفر °مئوية، ثم يضاف m-CPBA ٨٥٪ في ماء (٩٧٠ جم، ٥٧٠٠ مللي جزئيء جرامي، CAS 937-14-4) على دفعات للحفاظ على درجة الحرارة بين صفر و ٥٥ °مئوية. بعد الإضافة، يترك الخليط ليُدْفَأ إلى ٢٥ °مئوية ويقلب لمدة ١٥ ساعة. يرشح الخليط خلال طبقة celite وتتقى المادة المرشحة بعمود وميضي (مادة التصفية: ethyl acetate :petroleum ether = ١:٣ ثم ethyl acetate :methanol = ١:١٠) لإنتاج المركب الوسيط ١٤ (أ) (٧٥ جم، ٢٩٪).

خطوة ٢: تخليق 1-bromo-3-(methylsulfonyl)propane (المركب الوسيط ١٤ (ب))

إلى محلول من المركب الوسيط ١٤ (أ) (٧٥ جم، ٥٤٣ مللي جزئيء جرامي) في CH_2Cl_2 (٧٥٠ ملليلتر)، عند صفر °مئوية، يضاف بالتدريج phosphorus tribromide (٥٣,٦ ملليلتر، ٥٧٠ مللي جزئيء جرامي)، تحفظ درجة الحرارة بين صفر و ٥٥ °مئوية. بعد الإضافة، يترك الخليط ليُدْفَأ إلى ٢٥ °مئوية ويقلب لمدة ١٥ ساعة. يصب الخليط في ماء - ثلج، تنفصل الطبقة العضوية بعدئذ، تغسل مع محلول ملحي (٢ × ٥٠٠ ملليلتر)، تجفف فوق Na_2SO_4 ، ترشح وتبخّر بالشفط لإنتاج مركب العنوان ١٤ (ب) (٧٧ جم، ٧١٪).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.25 – 2.40 (m, 2 H) 2.91 (s, 3 H) 3.1–3.2 (m, 2H) 3.5–3.6 (m, 2H).

خطوة ٣: تخليق N-(diphenylmethylene)-3-(methylsulfonyl)propan-amine (المركب الوسيط ١٤ (ج))

إلى محلول من المركب الوسيط ١٤ (ب) (٢٧ جم، ١٣٤ مللي جزئيء جرامي) في CH_3CN (٦٠ ملليلتر) يضاف diphenylmethanimine (٢٧ جم، ١٤٨ مللي جزئيء جرامي) و DIEA (١٩,٦ جم، ١٥٢ مللي جزئيء جرامي). يعاد تكثيف بخار الخليط لمدة ٤ ساعات ثم يبرد إلى درجة حرارة الغرفة. يتعادل الخليط بعدئذ مع ٥٠٪ acetic acid مائي عند ٢٥ °مئوية. يضاف ماء (٨٠ ملليلتر) ويستخلص الخليط مع ethyl acetate (٢ × ٣٠٠ ملليلتر). تغسل الطبقات العضوية المتحدة مع محلول ملحي، تجفف فوق Na_2SO_4 ، ترشح وتبخّر بالشفط. تغسل

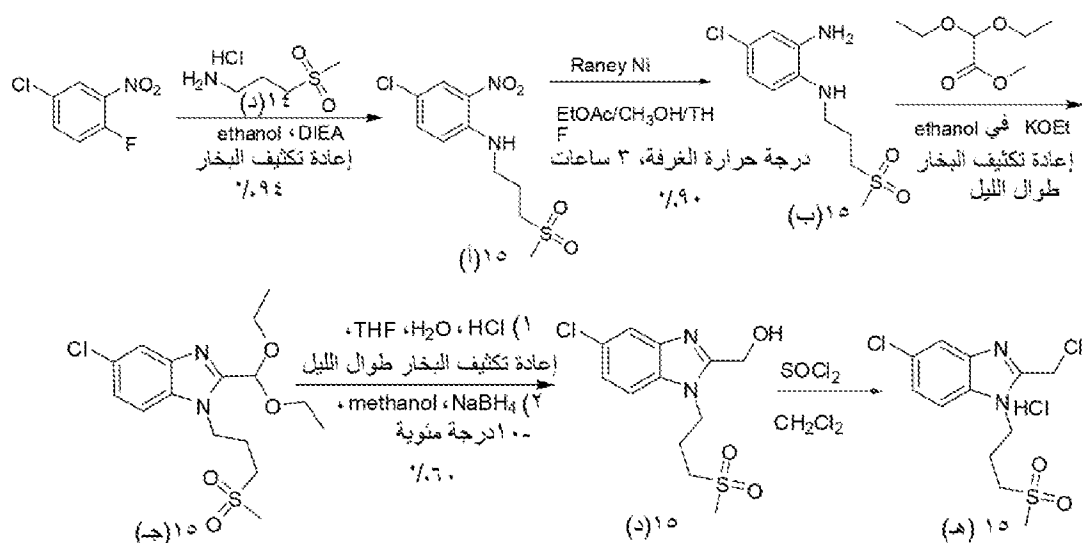
المادة المتخلفة مع petroleum ether (٤ × ١٠٠ مليلتر). يعالج الخليط مع methyl tert-butyl ether. تجمع المادة الصلبة وتغسل مع petroleum ether. تجفف المادة المرشحة بالشفط وتتقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود (مادة التصفية: CH₂Cl₂: ethyl acetate من ١: صفر إلى ١٠:١) لإعطاء مركب العنوان ١٤ (ج) (٣٤ جم، ٨٥٪) كمادة صلبة بلون أبيض.

خطوة ٤: تخليق 3-(methylsulfonyl)propan-1-amine hydrochloride (المركب الوسيط ١٤ (د))

إلى محلول من المركب الوسيط ١٤ (ج) (٣٤ جم، ١١٣ مللي جزئي جرامي) في dioxane (٦٠٠ مليلتر) يضاف محلول من HCl / dioxane ٤ عياري (١٢٠ مليلتر، ٤٨٠ مللي جزئي جرامي) بالتدريج عند صفر مئوي. بعد الإضافة، يترك الخليط ليبرد إلى ٢٥ مئوي ويقلب لمدة ١٥ ساعة. يرشح الخليط. تجمع المادة الصلبة وتغسل مع dioxane لإعطاء منتج العنوان ١٤ (د) (١١,٥ جم، ٥٠٪) كمسحوق بلون أصفر.

المركب الوسيط ١٥ (هـ): تخليق

5-chloro-2-(chloromethyl)-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazole hydrochloride



خطوة ١: تخليق 4-chloro-N-(3-(methylsulfonyl)propyl)-2-nitroaniline

يعاد تكثيف بخار محلول من 1-chloro-4-chloro-3-nitrobenzene (٧,٦ جم، ٣٥ مللي جزئي جرامي)، 3-(methylsulfonyl)propan-1-amine hydrochloride (١٤ (د) (٦ جم، ٣٥ مللي جزئي جرامي) و diisopropylethylamine (DIEA) (١٣,٥ جم، ١٠٥ مللي جزئي جرامي) في ethanol (٧٠ ملليلتر) لمدة ١٤ ساعة. يبرد الخليط بعدئذ إلى ٢٠° مئوية وترشح المادة المترسبة الناتجة وتغسل مع ethanol. نحصل على ١١ جم (٩٤٪) من المركب الوسطي ١٥ (أ) كمسحوق بلون برتقالي.

خطوة ٢: تخليق 4-chloro-N1-(3-(methylsulfonyl)propyl)benzene-1,2-diamine

يتهدرج المركب الوسطي ١٥ (أ) (١٠ جم، ٢٩,٧ مللي جزئي جرامي) في methanol (١٠٠ ملليلتر)، EtOAc (٢٠٠ ملليلتر) و THF (٢٠٠ ملليلتر) مع Raney Ni (١٠ جم) كحفاز عند ٢٠° مئوية (١ ضغط جوي) لمدة ٣ ساعات. بعد امتصاص H₂ (٣ مكافئ)، يزال الحفاز بالترشيح وتبخّر المادة المرشحة. نحصل على ١٠ جم (٩٠٪) من المركب الوسطي ١٥ (ب) كمادة صلبة بلون أسود.

خطوة ٣: تخليق 5-chloro-2-(diethoxymethyl)-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazole

يقلب المركب الوسطي ١٥ (ب) (١٠ جم، ٢٩,٧ مللي جزئي جرامي) و methyl dimethoxyacetate (٩,٢ جم، ٦٨,٣١ مللي جزئي جرامي) في ٢٤ وزن % KOEt في ethanol (١٣,٥ جم، ٣٨,٥ مللي جزئي جرامي) ويعاد تكثيف البخار طوال الليل. يتبخّر الخليط بالشفط. يضاف بعدئذ ماء (٢٠٠ ملليلتر)، يليه acetic acid ليتعادّل الخليط. يستخلص الخليط مع ethyl acetate (٢ × ١٠٠ ملليلتر). تغسل الطبقات العضوية المتحدة مع NaHCO₃ مشبع، محلول ملحي ويجفف فوق Na₂SO₄. يزال المذيب بالشفط لإنتاج ١٢,٣ جم (٩٠٪) من المركب الوسطي ١٥ (ج) كزيت بلون داكن.

خطوة ٤: تخليق 5-chloro-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methanol

يقلب المركب الوسطي ١٥ (ج) (١٢,٣ جم، ٢٩,٣ مللي جزيء جرامي) في THF (١٠٠ مليلتر) لمدة نصف ساعة عند ٢٠° مئوية حتى اكتمال الانحلال. يضاف بعدئذ HCl مركز (٢١ مليلتر) و H₂O (٤٢ مليلتر). يعاد تكثيف بخار الخليط لمدة ٦ ساعات ثم يبرد إلى -١٠° مئوية. يضاف CH₃OH (٥٠ مليلتر)، يليه بحرص إضافة NaBH₄ (٢٤ جم، ٦٢٩ مللي جزيء جرامي). يقلب الخليط لمدة نصف ساعة عند ١٠° مئوية ويركز بالشفط. يضاف ماء (٢٠٠ مليلتر). يستخلص الخليط مع ethyl acetate (٢ × ١٠٠ مليلتر). تغسل الطبقات العضوية المتحدة مع محلول ملحي وتجفف فوق Na₂SO₄. يزال المذيب بالشفط. تغسل المادة الصلبة الناتجة مع ethyl acetate (٢ × ٥ مليلتر) ويجفف بالشفط. نحصل على ٦,٨ جم (٦٠٪) من المركب الوسطي ١٥ (د) كمادة صلبة بلون أبيض مائل للصفرة.

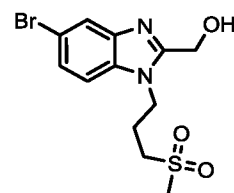
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.20 (dq, J=7.8, 7.5 Hz, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 3.16 – 3.24 (m, 2 H), 4.42 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 4.73 (d, J=6.0 Hz, 2 H), 5.73 (t, J=5.8 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.79 – 7.83 (m, 1 H).

خطوة ٥

إلى محلول من الكحول ١٥ (د) (٣٦٣ مجم، ١,٤١٤ مللي جزيء جرامي) في ٣٠ مليلتر dichloromethane يضاف بالتدريج محلول من thionyl chloride (٣٣٦ مجم، ٢ مكافئ) في ١٠ مليلتر dichloromethane. يقلب خليط التفاعل لمدة ساعة واحدة عند ٤٥° مئوية. يركز بعدئذ بالشفط لإعطاء المركب الوسطي ١٥ (هـ) المرغوب (٤٤٠ مجم، ٩٩٪) كملح HCl، الذي يستخدم كما هو في الخطوة التالية.

٢٠ المركب الوسطي ١٦ (أ): تخليق

(5-bromo-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methanol



يُخلق (5-bromo-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-

(5-chloro-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methanol (أ) ١٦

(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methanol (د) ١٥،

٥ باستخدام 1-bromo-4-fluoro-3-nitrobenzene (٦، ٧ جم، ٣٥ مللي جزئي جرامي) بدلا

من 1-chloro-4-fluoro-3-nitrobenzene في الخطوة الأولى. نحصل على ٦، ٨ جم من

المنتج المرغوب ١٦ (أ) كمادة صلبة بلون أبيض مائل للصفرة.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.20 (dq, J=7.8, 7.5 Hz, 2 H),

2.98 (s, 3 H), 3.16 – 3.24 (m, 2 H), 4.42 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 4.73 (d,

J=6.0 Hz, 2 H), 5.73 (t, J=5.8 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1 H), ١٠

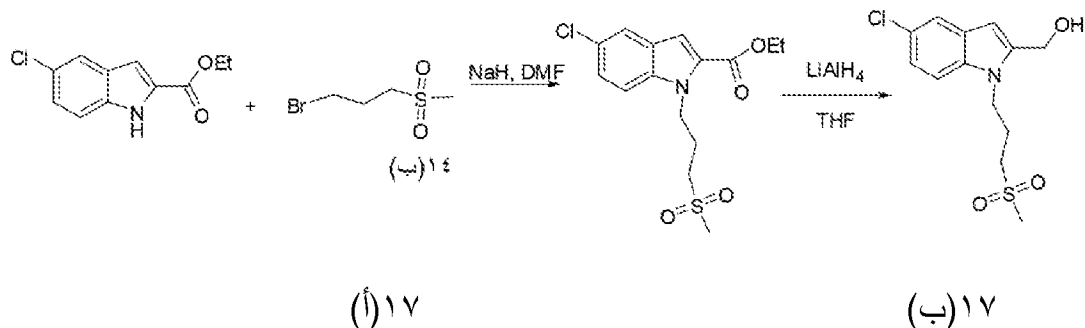
7.63 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.79 – 7.83 (m, 1 H); m/z = 347 & 349

(M+H)⁺Br pattern*.

* pattern = نمط

المركب الوسيط ١٧ (ب): تخليق

(5-chloro-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-indol-2-yl)methanol ١٥



خطوة ١: تخليق ethyl 5-chloro-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-indole-2-

carboxylate (المركب الوسيط ١٧ (أ))

يذاب Ethyl 5-bromo-1H-indole-2-carboxylate (٢,٣ جم، ٨,٦ مللي جزئيء

جرامي) في DMF (٥٠ ملليلتر). يقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة، ثم يضاف sodium

hydride ٦٠٪ معلق في زيت معدني (٠,٥٢ جم، ١٢,٨ مللي جزئيء جرامي). يقلب الخليط

الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة، ثم يضاف 1-bromo-3-

٥ (methysulfonyl)propane ١٤ (ب) (٢,٦ جم، ١٢,٨ مللي جزئيء جرامي). يقلب الخليط

الناتج عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يصب الخليط في محلول ثلج/ماء ويستخلص مع

ethyl acetate. تجفف الطبقة العضوية فوق MgSO₄ وتركز لإنتاج زيت خام بلون بني. ينقى

الخام بتحليل كروماتوجرافي عمود باستخدام dichloromethane/methanol لإنتاج مركب

العنوان ethyl 5-chloro-1-(3-(methysulfonyl) propyl)-1H-indole-2-

١٠ carboxylate ١٧ (أ) (٣,٢ جم، ٩٦٪) كمادة صلبة بلون أبيض.

$$m/z = 344 (M+H)^+.$$

خطوة ٢: تخليق 5-chloro-1-(3-(methysulfonyl)propyl)-1H-indol-2-

yl)methanol (المركب الوسيط ١٧ (ب))

إلى محلول من المركب الوسيط ١٧ (أ) (٣,٢ جم، ٨,٢٤ مللي جزئيء جرامي) في THF

١٥ (١٠٠ ملليلتر) يضاف عند درجة حرارة الغرفة lithium aluminum hydride (٢ جزئيء جرامي

محلول في THF، ٥,٢ ملليلتر، ١٠,٤ مللي جزئيء جرامي). يقلب الخليط الناتج عند درجة حرارة

الغرفة طوال الليل. يخمد خليط التفاعل بإضافة ethyl acetate و ethanol. يصب الخليط الناتج

في محلول ثلج/ماء ثم يرشح على celite. تستخلص الطبقة المائية مع ethyl acetate (٣ ×

٥٠ ملليلتر). تغسل المواد المستخلصة العضوية المتحدة مع محلول ملحي

٢٠ (١٠٠ ملليلتر)، تجفف فوق MgSO₄، ترشح وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلقة

بتحليل كروماتوجرافي عمود باستخدام methanol /dichloromethane كمادة تصفية لإعطاء

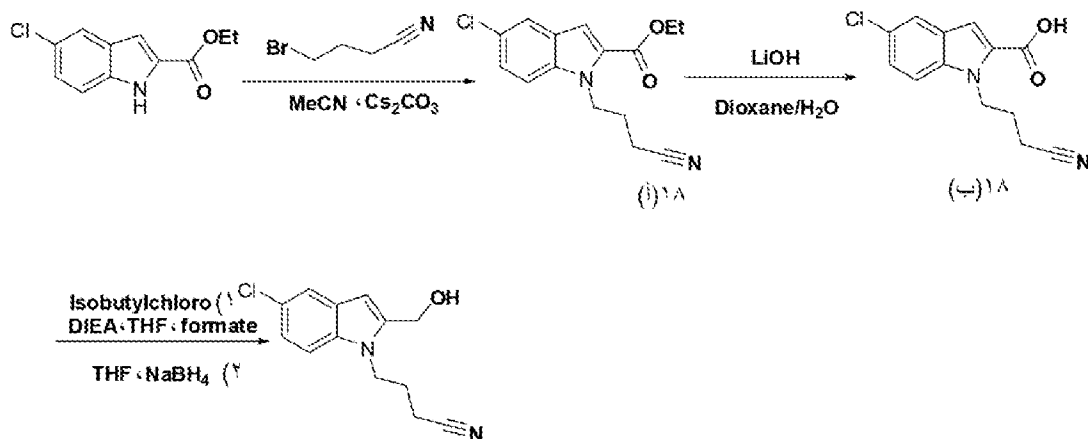
المنتج المرغوب 5-chloro-1-(3-(methysulfonyl)propyl)-1H-indol-2-

yl)methanol ١٧ (ب) (٢,٥ جم، ٨٨٪) كمادة صلبة بلون أبيض.

$$m/z = 302 (M+H)^+.$$

المركب الوسيط ١٨ (ج): تخليق

4-(5-chloro-2-(hydroxymethyl)-1H-indol-1-yl)butanenitrile



١٨ (ج)

٥

خطوة ١: تخليق ethyl 5-chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-indole-2-carboxylate

(المركب الوسيط ١٨ (أ))

يذاب Ethyl-5-chloroindol-2-carboxylate (٣٣,٥٥ جم، ١٥٠ مللي جزيء

جرامي) في acetonitrile (٦٠٠ ملليلتر) ويقلب عند درجة حرارة الغرفة. بعدئذ يضاف

١٠ cesiumcarbonate (٧٣,٣١ جم، ٢٢٥ مللي جزيء جرامي) ويستمر التقليب لمدة ٣٠ دقيقة.

يضاف

4-Bromobutyronitrile (١٨,٨٣ ملليلتر، ١٨٠ مللي جزيء جرامي) على دفعات صغيرة

خلال مدة ساعة واحدة ويستمر التقليب طوال الليل عند درجة الحرارة المحيطة. يرشح خليط

التفاعل وتبخر المادة المرشحة حتى الجفاف. تذاب المادة المتخلفة في dichloromethane

١٥ وتغسل مع ماء. تجفف الطبقة العضوية فوق MgSO_4 ، ترشح وتبخر لإعطاء ٤٣,٥ جم

(الإنتاجية ٩٩%) من ethyl 5-chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-indole-2-

carboxylate ١٨ (أ)، الذي يستخدم كما هو في الخطوة التالية.

$m/z = 290 (M+H)^+$.

خطوة ٢: تخليق 5-chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-indole-2-carboxylic acid (المركب الوسيطى ١٨ (ب))

يذاب Ethyl 5-chloro-1-(3-cyanopropyl)indol-2-carboxylate (١٨ (أ))
(٤٣,٦١ جم، ١٤٩,٩٧ مللي جزئيء جرامي) في 1,4-dioxane (٨٥٠ ملليلتر) ويقلب عند
٥ درجة حرارة الغرفة. يضاف بعدئذ محلول من lithiumhydroxide (١٠,٧٨ جم، ٤٥٠ مللي
جزئيء جرامي) في ماء مقطر (١٥٠ ملليلتر). بعد التقليب طوال الليل عند درجة حرارة الغرفة،
يتبخّر خليط التفاعل حتى الجفاف. تذاب المادة المتخلفة في ٥٠٠ ملليلتر ماء ويتعادل مع حمض
هيدروكلوريك مائي ١ عياري (٤٥٠ ملليلتر). تزال المادة المترسبة ذات اللون الأبيض بالترشيح
وتجفف بالشفط لإنتاج ٣٩,٨ جم (إنتاجية كميّة) من 5-chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-indole-2-carboxylic acid (١٨ (ب)).

$$m/z = 262 (M+H)^+.$$

خطوة ٣: تخليق 4-(5-chloro-2-(hydroxymethyl)-1H-indol-1-yl)butanenitrile (المركب الوسيطى ١٨ (ج))

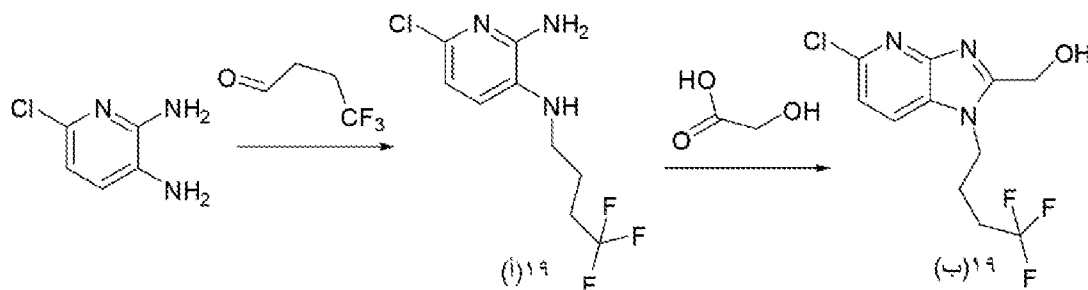
يذاب 5-chloro-1-(3-cyanopropyl)indol-2-carboxylic acid (١٨ (ب))
(٣٩,٤ جم، ١٤٩,٩٨ مللي جزئيء جرامي) وقاعدة Hunigs (٥١,٦٩ ملليلتر، ٣٠٠ مللي جزئيء
جرامي) في tetrahydrofuran (٥٥٠ ملليلتر) ويقلب عند -١٠° مئوية تحت جو نيتروجين.
بعدئذ يضاف بالتنقيط محلول من isobutylchloroformate في tetrahydrofuran (٥٠
ملليلتر) ويستمر التقليب لمدة ساعة واحدة عند -١٠° مئوية وساعة واحدة عند درجة الحرارة
المحيطة. يضاف بعدئذ على دفعات sodiumborohydride (١٧,٠٢ جم، ٤٥٠ مللي جزئيء
جرامي) عند -١٠° مئوية ويقلب لمدة ساعة واحدة، بعد ذلك يضاف ماء مقطر (٢٠٠ ملليلتر)
٢٠ بصورة مستمرة إلى خليط التفاعل ويستمر التقليب لمدة ساعة أخرى عند درجة حرارة الغرفة تحت
جو نيتروجين. يتعادل الخليط مع ١٠٪ citric acid في ماء ثم يستخلص مع ethyl acetate.
تجفف الطبقة العضوية فوق MgSO₄، ترشح وتبخّر. تنقى المادة المتخلفة فوق silica مع
methanol /dichloromethane /heptane ٥٠/٥٠/٥٠ صفر - صفر /١٠٠/ صفر -

صفر/١٩٩١ كمستوى متدرج. تتبخر الأجزاء المقابلة لإنتاج ٢٣,٩ جم (الإنتاجية ٦٤%) من 4-
(5-chloro-2-(hydroxymethyl)-1H-indol-1-yl)butanenitrile (ج) كمسحوق
بلون أبيض.

$$m/z = 248 (M+H)^+.$$

٥ المركب الوسيطي ١٩ (ب): تخليق

(5-chloro-1-(4,4,4-trifluorobutyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-
methanol



خطوة ١: 6-chloro-N3-(4,4,4-trifluorobutyl)-pyridine-2,3-diamine (المركب

١٠ الوسيطي ١٩ (أ))

يذاب 6-chloropyridine-2,3-diamine (٥ جم، ٣٤,٨٢ مللي جزئيء جرامي) في

dichloromethane (٢٠٠ ملليلتر)، acetic acid (٢٠ نقطة) ويضاف 4,4,4-

trifluorobutanal (٤,٣٨ جم، ٣٤,٨ مللي جزئيء جرامي). يقلب الخليط الناتج لمدة ٣٠ دقيقة

ثم يضاف sodium triacetoxhydroborate (٢٢,١٤ جم، ١٠٤,٥ مللي جزئيء جرامي).

١٥ يقلب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل ويضاف بالتدريج محلول ٥٠% Na₂CO₃

حتى يتوقف انبعاث الغاز. تنفصل الطبقة العضوية، تجفف على MgSO₄، ترشح وتبخر حتى

الجفاف. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمود باستخدام EtOAc/heptane ٣/٧

إلى EtOAc نقي. يسترجع المركب الوسيطي -- 6-chloro-N3-(4,4,4-trifluorobutyl)-

pyridine-2,3-diamine ١٩ (أ) كمادة صلبة بلون أبيض ويجفف بالشفط طوال الليل (٦,١٦

٢٠ جم، ٧٠%).

$$m/z = 254 (M+H)^+.$$

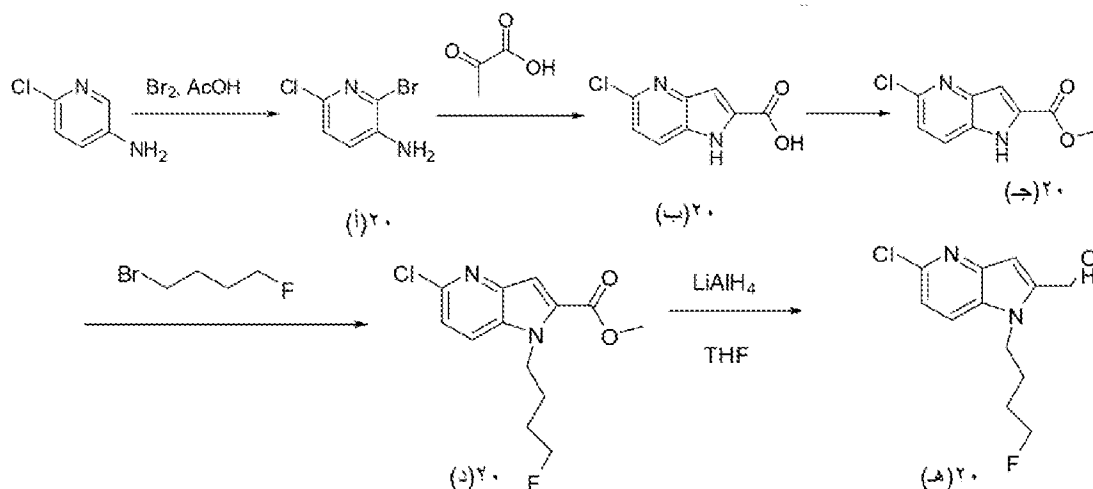
خطوة ٢: تخليق (5-chloro-1-(4,4,4-trifluorobutyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)methanol (المركب الوسيط ١٩ (ب))

- يقلب خليط من المركب الوسيط ١٩ (أ) (٥,٦٨ جم، ٢٢,٤٦ مللي جزئيء جرامي) و 2-hydroxyacetic acid (٤,٢٧ جم، ٥٦,٢ مللي جزئيء جرامي) عند ١٥٠° مئوية لمدة ٤ ساعات. يترك الخليط ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويعالج بحرص مع حمض هيدروكلوريك ٣ عياري. يصبح الخليط الناتج قاعدي مع ammonia مائي ويستخلص مع CH_2Cl_2 (٣٠٠ ملليلتر). تجفف الطبقة العضوية فوق $MgSO_4$ ويتبخر حتى الجفاف. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمود على silica باستخدام CH_2Cl_2 إلى EtOAc لإعطاء ١٠ ٤,٢٧ جم (٦٥٪) من (5-chloro-1-(4,4,4-trifluorobutyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)methanol (المركب الوسيط ١٩ (ب)) كمادة صلبة بلون بني.

$m/z = 294 (M+H)^+.$ ^1H NMR (400 MHz, $CHCl_3$ -d) δ ppm 1.00 (s, 2 H), 1.12 – 1.23 (m, 2 H), 1.83 – 1.99 (m, 2 H), 2.12 – 2.31 (m, 2 H), 2.91 (spt, $J=3.50$ Hz, 1 H), 4.38 – 4.54 (m, 2 H), 5.38 (s, 2 H), 7.13 (dd, $J=5.27, 0.50$ Hz, 1 H), 7.27 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H), 7.61 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H), 8.36 (d, $J=5.27$ Hz, 1 H), 8.77 (s, 1 H).

المركب الوسيط ٢٠ (هـ): تخليق

(5-chloro-1-(4-fluorobutyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)methanol



خطوة ١: تخليق 2-bromo-6-chloropyridin-3-amine (المركب الوسيطى ٢٠أ)

يضاف Bromine (٢٤,٨٦ جم، ١٥٥,٥٧ مللي جزئى جرامى) إلى محلول من 6-chloropyridin-3-amine (٢٠ جم، ١٥٥,٥٧ مللي جزئى جرامى) و sodium acetate (٢٥,٥٢ جم، ٣١١,١٤ مللي جزئى جرامى) في acetic acid (٣٨٣ ملليلتر). يقلب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يتبخر بعدئذ Acetic acid. تذاب المادة المتخلفة في EtOAc، تغسل مع Na_2CO_3 مائى مشبع، ماء ومحلول ملحي. تجفف الطبقة العضوية فوق MgSO_4 ، ترشح وتبخر، لإنتاج ٣٢,٢٠ جم من المنتج المرغوب (٢٠أ) (٩٩,٨%).

$m/z = 206.96$ (M+H)⁺, Cl+Br pattern. ١٠

خطوة ٢: تخليق 5-chloro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxylic acid (المركب الوسيطى ٢٠ب)

يضاف 2-oxopropanoic acid (٣٦,٢٢ جم، ٤١١,٣١ مللي جزئى جرامى)، palladium(II)acetate (٧,٧٤ جم، ٣٤,١٥ مللي جزئى جرامى) و Et_3N (٦٩,١١ جم، ٦٨٢,٩٤ مللي جزئى جرامى) إلى محلول من 2-bromo-6-chloropyridin-3-amine (٢٠أ) (٣٢,٢٠ جم، ١٥٥,٢١ مللي جزئى جرامى) و TPP (٣٥,٨٣ جم، ١٣٦,٥٩ مللي جزئى جرامى) في DMF جاف (٣٠٠ ملليلتر). يقلب خليط التفاعل عند ١٠٠° مئوية طوال الليل. يتبخر المذيب بعدئذ، يضاف ماء وتغسل طبقة الماء مع EtOAc. تتحمض طبقة الماء مع HCl مركز.

تزال المادة المترسبة بالترشيح وتجفف، لإنتاج ٢٥,٢١ جم من المنتج المرغوب ٢٠ (ب)
(٨٢,٦%).

$$m/z = 197.1 (M+H)^+, \text{ Cl pattern.}$$

خطوة ٣: تخليق methyl 5-chloro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxylate
٥ (المركب الوسيط ٢٠ (ج))

يضاف 5-chloro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxylic acid ٢٠ (ب)
(٢٥,٢٠ جم، ١٢٨,١٨ مللي جزئي جرامي) إلى خليط معاد تكثيف بخاره من sulfuric acid
(٢٠ ملليلتر) و methanol (٤٠٠ ملليلتر). يعاد تكثيف بخار الخليط طوال الليل. يتبخر الخليط
بعندئذ ويضاف محلول NaHCO_3 بارد حتى يصبح الأس الهيدروجيني قاعديا. تزال المادة
١٠ المترسبة بالترشيح وتجفف، لإنتاج ١٦,١٥ جم من المنتج المرغوب ٢٠ (ج) (٥٩,٨%).

$$m/z = 211.17 (M+H)^+, \text{ Cl pattern.}$$

خطوة ٤: تخليق methyl 5-chloro-1-(4-fluorobutyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxylate
(المركب الوسيط ٢٠ (د))

إلى محلول من methyl 5-chloro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxylate ٢٠ (ج) (٢,٩ جم، ١٢,٢ مللي جزئي جرامي) في DMF (٥٠ ملليلتر) يضاف
١٥ على التعاقب

cesium carbonate (٤ جم، ١٢,٢ مللي جزئي جرامي) و 1-bromo-4-fluorobutane
(١,٣ ملليلتر، ١٢,٢ مللي جزئي جرامي). يسخن الخليط الناتج عند ٦٠° مئوية طوال الليل. يترك
خليط التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يصب في ماء مثلج ويستخلص المنتج ثلاث مرات
٢٠ مع DCM. تجفف الطبقات العضوية المتحدة فوق Na_2SO_4 ، ترشح وتبخر لإعطاء المنتج
المستهدف ٢٠ (د) كمادة صلبة بلون ضارب للصفرة. يستخدم المنتج كما هو في الخطوة التالية.

$$m/z = 313 (M+H)^+, \text{ Cl pattern.}$$

خطوة ٥: تخليق (5-chloro-1-(4-fluorobutyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)-methanol (المركب الوسيط ٢٠هـ))

إلى محلول من methyl 5-chloro-1-(4-fluorobutyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-2-carboxylate (٢٠د) (٣,٨٢ جم، ١٠,٨ مللي جزئي جرامي) في THF جاف (١٠٠ ملليلتر) يضاف ١ جزئي جرامي محلول من lithium aluminumhydride (١١,٩٦) ٥
 (١١,٩٦ مللي جزئي جرامي) عند -٧٥° مئوية. يزال بعدئذ حمام التبريد ويحفظ خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات. يضاف EtOAc، يليه محلول NH₄Cl مشبع. يقلب الخليط لمدة ٣٠ دقيقة. تجفف الطبقة العضوية فوق Na₂SO₄، ترشح وتبخّر لإعطاء زيت بلون أصفر، التي تنقى بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود لإنتاج المنتج المستهدف (5-chloro-1-(4-fluorobutyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)methanol (٢٠هـ) ١٠
 (٢,٨ جم، ٩٨%).

$m/z = 257 (M+H)^+$, Cl pattern.

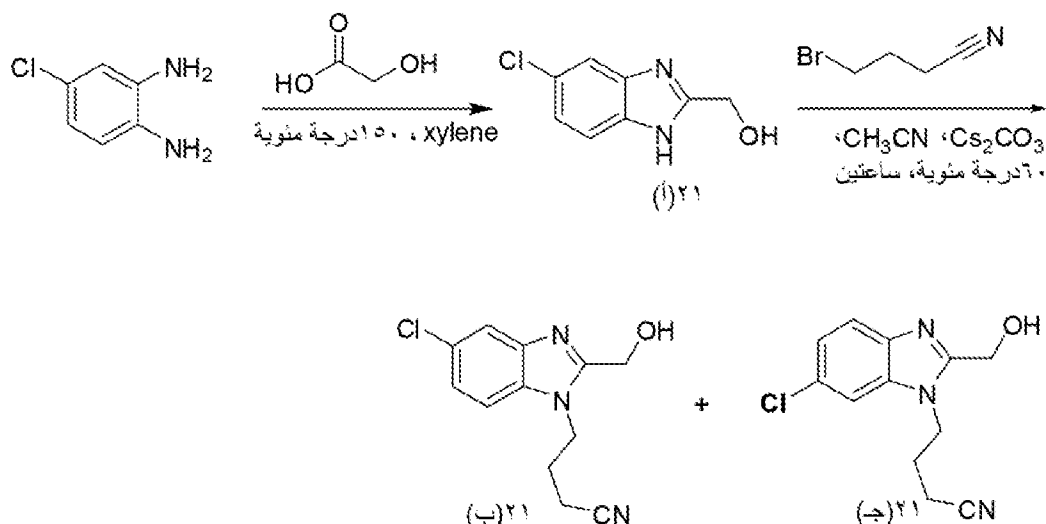
المركبات الوسيطة ٢١ب) و ٢١ج): تخليق

4-(5-chloro-2-(hydroxymethyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butanenitrile

١٥ المركب الوسيط ٢١ب) و

4-(6-chloro-2-(hydroxymethyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butanenitrile

المركب الوسيط ٢١ج))



خطوة ١: تخليق (5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methanol (المركب الوسيط (أ))^{٢١}

يقرب خليط من 4-chlorobenzene-1,2-diamine (١٠٥ جم، ٧٣٦ ملي جزيء

جرامي، ٥

١ مكافئ) و hydroxyacetic acid (١١٢ جم، ٢ مكافئ) في xylene (١٥٠٠ مليلتر) عند ١٥٠° مئوية لمدة ٤ ساعات. يبرد الخليط بعدئذ إلى ٦٠° مئوية ويعالج مع HCl ٣ عياري (٤٨٠ مليلتر)، ثم يصبح قاعديا إلى أس هيدروجيني = ٧-٨ بإضافة ammonia مائي. يرشح الخليط وتجمع المادة الصلبة، تغسل مع H₂O و tert-butyl methyl ether لإعطاء ١٢٣ جم

(الإنتاجية ٨٢٪) من (5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methanol (أ)^{٢١}.

خطوة ٢: تخليق 4-(5-chloro-2-(hydroxymethyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butanenitrile

و 4-(6-chloro-2-(hydroxymethyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butanenitrile (المركب الوسيط (ب))^{٢١}

(المركب الوسيط (ج))^{٢١}

يعاد تكثيف بخار خليط من (5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methanol

(أ)^{٢١} (٥٠٠ مجم، ٢,٧٣٨ ملي جزيء جرامي، ١ مكافئ)، 4-bromobutyronitrile (٤٦٦

مجم، ١,١٥ مكافئ)، cesium carbonate (١,٣٣٨ جم، ١,٥ مكافئ) و potassium iodide

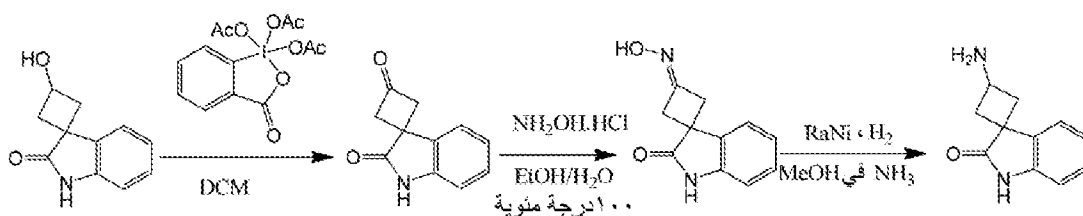
(٤٥ مجم، ٠,١ مكافئ) في acetonitrile (٥ مليلتر) طوال الليل. يبرد الخليط بعدئذ ويرشح.

تتبخر المادة المرشحة بالشفط وتعالج المادة المتخلفة مع ethyl acetate (٣٠ مليلتر) ومحول

ملحي (٢٠ مليلتر). تجفف الطبقة العضوية المنفصلة (Na_2SO_4)، ترشح ويتبخر المذيب بالشفط. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمود (مادة التصفية: CH_2Cl_2 : methanol من ١:٥٠ إلى ١:١٥) لإنتاج ٧٣٢ مجم (٥٤%) من خليط يحتوي على أيزومرين موضعين ٢١(ب) و ٢١(ج) بنسبة ١/١. ينفصل هذا الخليط إضافيا بواسطة SFC لتوفير أيزومر موضعي ٢١(ب). ٥

المركب الوسيط ٢٢(ج) تخليق

3-aminospiro[cyclobutane-1,3'-indolin]-2'-one



٢٢(ب)

٢٢(ج)

٤(ج) أو ٤(د)

٢٢(أ)

١٠

خطوة ١:

إلى الكحول ٤(ج) أو ٤(د) (٥ جم، ٢٦,٤٢٥ مللي جزئي جرامي) في DCM يضاف Dess-martin periodinane (١٦,٨ جم، ١,٥ مكافئ) عند صفر ° مئوية. بعد ١٦ ساعة عند درجة حرارة الغرفة، يزال خليط التفاعل (reaction mixture) بالترشيح ويضاف محلول مشبع من NaHCO_3 (٥٠ مليلتر) ومحلول $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (٥٠ مليلتر). بعد التقليب لمدة ٣٠ دقيقة، تنفصل الطبقة العضوية، تجفف فوق Na_2SO_4 ، وتركز بالشفط لتوفير ١٥ spiro[cyclobutane-1,3'-indoline]-2',3-dione ٢٢(أ) المرغوب كخليط راسيمي، الذي يستخدم بدون تنقية إضافية في الخطوة التالية.

خطوة ٢

يسخن خليط من ketone ٢٢(أ) (٢ جم، ١٠,٦٨ مللي جزئي جرامي)، sodium carbonate (٣,٣٩٧ جم، ٣ مكافئ) و hydroxylamine hydrochloride (١,٤٨٥ جم، ٢٠

جم، ٢ مكافئ) في H₂O /EtOH (١/١، ١٠٠ مليلتر) عند ١٠٠° مئوية خلال ساعة واحدة. يركز بعدئذ RM بالشفط وتزال المادة المترسبة الناتجة بالترشيح، تغسل مع ماء وتجفف في فرن شفت لإعطاء 3-(hydroxyimino)spiro[cyclobutane-1,3'-indolin]-2'-one (٢٢ ب) (١,٥ جم، الإنتاجية ٦٩٪).

٥ خطوة ٣

يتهدج oxime ٢٢ (ب) فوق RaNi (٤٣٥ مجم، ١ مكافئ) في NH₃ ٧ عياري في MeOH (٥٠ مليلتر) طوال الليل. يرشح المحلول بعدئذ فوق decalite ويركز بالشفط. بعدئذ يسحق الخام في Et₂O، وتزال المادة الصلبة الناتجة بالترشيح وتجفف في الفرن لإعطاء 2'-one aminospiro[cyclobutane-1,3'-indolin]-2' (ج) (١,٣ جم، الإنتاجية ٨٥٪) ١٠ كخليط من أيزومرين.

تخليق مركبات نهائية

المركب ١: تخليق

tert-butyl 1'-({5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-indol-2-yl)methyl)-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]-pyridine]-1-carboxylate ١٥

المركب ١

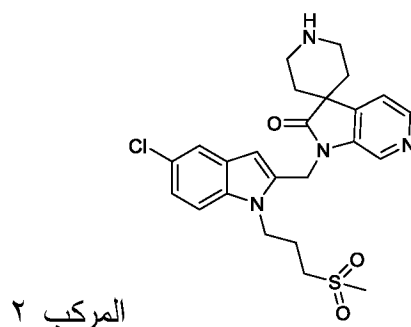
إلى معلق من {5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-indol-2-yl}methanol (ب) (٤٠٠٠ مجم، ١٣,٢٥ مللي جزئي جرامي)، tert-butyl 2'-oxo-

1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridine]-1-carboxylate ١٠ (ج) (٤٤٢٣ مجم، ١٤,٥٨ مللي جزئي جرامي) و TPP (٤١٧٢ مجم، ١٥,٩١ مللي جزئي جرامي) في THF جاف (٩٢ ملليلتر) يضاف DIAD (٣,٨٦٩ ملليلتر، ١٩,٨٨ مللي جزئي جرامي) عند درجة حرارة الغرفة ويقلب خليط التفاعل طوال الليل. يتبخر THF وينقى الخام بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود. بعد تبخير الأجزاء ذات الصلة، يعاد تبلور المادة المتخلقة في ماء. تزال البلورات المتشكلة بالترشيح وتغسل مع بعض الماء و heptane لإعطاء منتج العنوان ١ كمسحوق بلون بيج (١٢٣١ مجم، ٧ = ١٥,٨ %).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.45 (s, 9 H) 1.80 (t, J=5.50 Hz, 4 H) 2.03 – 2.16 (m, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.14 – 3.25 (m, 2 H) 3.60 – 3.83 (m, 4 H) 4.37 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.20 (s, 2 H) 6.37 (s, 1 H) 7.16 (dd, J=8.69, 2.09 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=4.62 Hz, 1 H) 8.33 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H); m/z = 587.23(M+H)⁺⁺Cl pattern.

المركب ٢: تخليق

1'-({5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-indol-2-yl}-methyl)spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-one ١٥



المركب ٢

إلى محلول من tert-butyl 1'-({5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-indol-2-yl}methyl)2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridine]-1-carboxylate ٢٠ (٣,٣٩ جم، ٣,٧٥ مللي جزئي جرامي) في

قاعدتي مع محلول NaHCO_3 . يستخلص المنتج مع DCM (مرتين). تجفف الطبقات العضوية فوق MgSO_4 ، ترشح وتبخر. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمود تحضيرى لإعطاء المنتج المرغوب ٣ (١٧٢ مجم، $\gamma = ٤٢,٤\%$).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.88 – 2.16 (m, 6 H) 3.00 (s, 3 H) 3.01 (s, 3 H) 3.17 – 3.26 (m, 2 H) 3.41 – 3.51 (m, 2 H) 3.52 – 3.64 (m, 2 H) 4.38 (t, $J=7.48$ Hz, 2 H) 5.20 (s, 2 H) 6.38 (s, 1 H) 7.16 (dd, $J=8.69, 2.09$ Hz, 1 H) 7.53 (d, $J=1.98$ Hz, 1 H) 7.56 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H) 7.70 (d, $J=4.84$ Hz, 1 H) 8.36 (d, $J=4.84$ Hz, 1 H) 8.41 (s, 1 H); $m/z = 565.03$ (M+H) $^{++}$ Cl pattern.

١٠ المركب ٤: تخليق

tert-butyl 1'-({5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl)methyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[azetidine-3,3'-indole]-1-carboxylate

٤. المركب

- ١٥ يذاب Tert-butyl 2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[azetidine-3,3'-indole]-1-carboxylate (٣ indole) (و) (١٠٠٠ مجم، ٣,٦٥ مللي جزئيء جرامي) في DMF جاف (٢٣ ملليلتر)، ثم 5-chloro-2-(chloromethyl)-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazole hydrochloric acid (١٥ هـ) (١٣٠٤ مجم، ٣,٦٤ مللي جزئيء جرامي) ويضاف cesium carbonate (٣٥٦٣ مجم، ٣,٥٦ مللي جزئيء جرامي). يقلب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يضاف ماء مثالج ويقلب الخليط طوال الليل. تزال
- ٢٠

المادة الصلبة المتشكلة بالترشيح وتغسل مع ماء وكمية قليلة من ether. بعد التجفيف في فرن شفط نحصل على المنتج المرغوب ٤ كمادة صلبة بلون قرنفلي (١٦٩٥ مجم، $Y = ٨١,٥\%$).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.44 (s, 9 H) 2.10 – 2.21 (m, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 3.19 – 3.25 (m, 2 H) 4.03 – 4.19 (m, 4 H) 4.47 (t, $J=7.48$ Hz, 2 H) 5.22 (s, 2 H) 7.13 (td, $J=7.48, 0.88$ Hz, 1 H) 7.19 (d, $J=7.70$ Hz, 1 H) 7.27 – 7.34 (m, 2 H) 7.65 – 7.69 (m, 3 H); $m/z = 559.21(M+H)^{++}Cl$ pattern.

المركب ٥: تخليق

1'-({5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl)methyl}spiro[azetidine-3,3'-indol]-2'(1'H)-one ١٠

المركب ٥

إلى محلول من tert-butyl 1'-({5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl)methyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[azetidine-3,3'-indole]-1-carboxylate (١,٥ جم، ٢,٦٣ مللي جزئي جرامي) في DCM (٢٠ ملليلتر) يضاف TFA (١ ملليلتر، ٥ مكافئ) عند درجة حرارة الغرفة. بعد ١٢ ساعة، يضاف المزيد من TFA ١٥

(٢ ملليلتر) ويقلب الخليط لمدة ٢٤ ساعة. يتعادل التفاعل بعدئذ بمحلول Na_2CO_3 . يتبخر DCM وتزال المادة الصلبة المتشكلة بالترشيح وتغسل مع ماء و ether لإعطاء ملح TFA من المنتج المرغوب ٥ كمسحوق بلون رمادي (١,٣٠٣ جم، $Y = ٨٦,٥\%$).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.11 – 2.26 (m, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.19 – 3.28 (m, 2 H) 4.16 – 4.35 (m, 4 H) 4.48 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.22 (s, 2 H) 7.18 – 7.28 (m, 2 H) 7.32 (dd, J=8.80, 1.98 Hz, 1 H) 7.36 (td, J=7.90, 0.88 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.85 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 9.27 (br. s., 2 H); m/z = 459.18(M+H)⁺⁺Cl pattern.

المركب ٦: تخليق

1'-({5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl)methyl)-1-(2-hydroxy-2-methylpropanoyl)spiro[azetidine-3,3'-indol]-2'(1'H)-one

المركب ٦

يقلب بقوة 1'-({5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl)methyl)spiro[azetidine-3,3'-indol]-2'(1'H)-one (٣٠٠) مجم، ٥٠، ٥٠ مللي جزئي جرامي)، 2-hydroxy-2-methylpropanoic acid (١١٧ مجم، ١٠٠، ١٠٠ مللي جزئي جرامي) و Et₃N (٠،٤٨٢ ملليلتر، ٢،٨٠ مللي جزئي جرامي) عند درجة حرارة الغرفة في DMF جاف (٤ ملليلتر)، مع إضافة DECP (٠،١٨٨ ملليلتر، ١،١٢ مللي جزئي جرامي) بالتدريج. يستمر التقليب لمدة ساعة واحدة عند درجة الحرارة المحيطة في وعاء مغلق. يضاف بعض الثلج يليه محلول بيكربونات صوديوم مشبع. يقلب المعلق الناتج لمدة ساعتين وتزال المادة الصلبة بالترشيح وتنقى إضافيا بتحليل كروماتوجرافي عمود بالتصفية مع مستوى متدرج من DCM و MeOH. تتبخّر كل الأجزاء النقية لإعطاء رغوة بلون ضارب للصفرة التي تسحق إضافيا في ether وتزال بالترشيح لإعطاء منتج العنوان ٦ (١٢١ مجم، ٧ = ٤٢%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.31 (s, 3 H) 1.33 (s, 3 H) 2.11 - 2.24 (m, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 3.18 - 3.27 (m, 2 H) 4.02 - 4.20 (m, 2 H) 4.47 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 4.55 - 4.75 (m, 2 H) 5.23 (s, 2 H) 5.25 (s, 1 H) 7.11 - 7.23 (m, 2 H) 7.27 - 7.35 (m, 2 H) 7.60 - 7.65 (m, 1 H) 7.65 - 7.71 (m, 2 H); m/z = 545.41 (M+H)⁺⁺Cl pattern. ٥

المركب ٧: تخليق

1'-({5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl}methyl)-1-(pyridin-3-yl)spiro[azetidine-3,3'-indol]-2'(1'H)-one

المركب ٧ .

- ١٠ يزال غاز خليط من 1'-({5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl}methyl)spiro[azetidine-3,3'-indol]-2'(1'H)-one (٢٥٩ مجم، ٠,٤٣ مللي جزئي جرامي) و 3-bromopyridine (٠,٠٨٤ ملليلتر، ٠,٨٧ مللي جزئي جرامي) في toluene (١,٥ ملليلتر) مع غاز نيتروجين خلال ٥ دقائق. يضاف بعدئذ Pd₂(dba)₃ (١٠ مجم، ٠,٠١ مللي جزئي جرامي)، NaOtBu (٥٢ مجم، ٠,٥٤ مللي جزئي جرامي) ويضاف BINAP (٢٠ مجم، ٠,٠٣ مللي جزئي جرامي). يزال غاز الخليط مرة أخرى ثم يسخن في فرن موجة ميكرو لمدة ساعتين عند ١٢٥°مئوية. يتبخر خليط التفاعل، يرفع في ماء ويستخلص مع DCM. يزال بعض المواد غير القابلة للذوبان بالترشيح. ينفصل الطورين وتجفف الطبقة العضوية فوق Na₂SO₄، ترشح وتبخر حتى الجفاف. تتقى المادة الخام بتحليل كروماتوجرافي عمود وميض لإعطاء منتج العنوان ٧ (٣٥ مجم، ٧ = ١٥٪). ٢٠

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.09 – 2.21 (m, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 3.19 – 3.27 (m, 2 H) 4.13 – 4.27 (m, 4 H) 4.47 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.26 (s, 2 H) 6.99 (ddd, J=8.25, 2.75, 1.32 Hz, 1 H) 7.12 – 7.17 (m, 1 H) 7.20 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.25 (dd, J=8.14, 4.62 Hz, 1 H) 7.28 – 7.36 (m, 2 H) 7.64 – 7.71 (m, 3 H) 7.98 (d, J=2.64 Hz, 1 H) 8.02 (dd, J=4.62, 1.32 Hz, 1 H); m/z = 536.07 (M+H)⁺⁺Cl pattern.

المركب ٨: تخليق

1'-({5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl}methyl)-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)spiro[azetidine-3,3'-indol]-2'(1'H)-one ١٠

المركب ٨

إلى محلول من 1'-({5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl}methyl)spiro[azetidine-3,3'-indol]-2'(1'H)-one (١٥٠) مجم، ٠,٣٣ مللي جزئي جرامي) في EtOH (٢٠ ملليلتر) و DMF (٥ ملليلتر) يضاف Et₃N (٠,٢٢٧ ملليلتر، ١٥ ١,٦٣ مللي جزئي جرامي) و 2,2-dimethyloxirane (٠,٠٨٧ ملليلتر، ٠,٩٨ مللي جزئي جرامي). يسخن خليط التفاعل عند ٦٠° مئوية لمدة ٤٠ ساعة. يتوقف التسخين ويضاف ماء مثليج. يتبخر EtOH. ترشح المادة الصلبة المتشكلة وتغسل مع ماء و ether لإعطاء مسحوق بلون رمادي. ينقى الخام بعمود تحليل كروماتوجرافي لإعطاء منتج العنوان ٨ كمادة صلبة بلون أبيض بعد التجفيف في فرن شفت (٧٤ مجم، Y = ٣٩,٢%). ٢٠

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.12 (s, 6 H) 2.06 – 2.17 (m, 2 H) 2.46 (s, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 3.17 – 3.25 (m, 2 H) 3.54 (q, J=7.04 Hz, 4 H) 4.12 (s, 1 H) 4.45 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 5.21 (s, 2 H) 7.10 – 7.17 (m, 2 H) 7.23 – 7.28 (m, 1 H) 7.30 (dd, J=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.64 – 7.68 (m, 2 H) 7.73 – 7.77 (m, 1 H); m/z = 531.09 (M+H)⁺⁺Cl pattern. ٥

المركب ٩: تخليق

1'-[[5-chloro-1-(3-methylsulfonylpropyl)benzimidazol-2-yl]methyl]-1-(2,2,2-trifluoroethyl)spiro[azetidine-3,3'-indoline]-2'-one

المركب ٩ .

١٠ يقرب محلول من 1'-[[5-chloro-1-(3-methylsulfonylpropyl)benzimidazol-

2-yl]methyl]spiro[azetidine-3,3'-indoline]-2'-one (٥٧٣ مجم، ١ مللي جزئيء جرامي)، 2,2,2-trifluoroethyl 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutane-1-sulfonate (٣٨٢ مجم،

١ مللي جزئيء جرامي) و N-ethyl-N-isopropyl-propan-2-amine (٠,٥٢ ملليلتر، ٣

١٥ مللي جزئيء جرامي) في dioxane (١٠ ملليلتر) عند ٥٥° مئوية خلال يومين. يترك خليط التفاعل بعدئذ ليبرد إلى درجة الحرارة المحيطة. يتبخر الخليط حتى الجفاف وتتبلور المادة المتخلفة في ١٠٠/١٠٠ acetonitrile/ethanol. تجمع البلورات ذات اللون الأبيض مائل للصفرة بالترشيح وتجفف بالشفط لإعطاء منتج العنوان ٩ (٤٢٠ مجم، ٧٧٪).

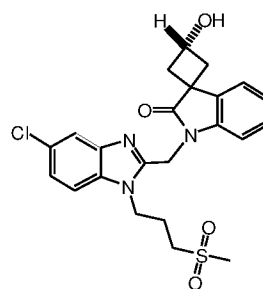
¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.13 (m, J=8.1 Hz, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 3.22 (m, J=15.4 Hz, 2 H), 3.42 (q, J=10.0 Hz, 2 H), 3.64 (d, J=7.0 ٢٠

Hz, 2 H), 3.75 (d, J=7.0 Hz, 2 H), 4.46 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 5.22 (s, 2 H),
7.07 – 7.22 (m, 2 H), 7.31 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=7.3 Hz, 1 H),
7.62 – 7.79 (m, 3 H); m/z = 540.99 (M+H)⁺⁺Cl pattern;

نقطة الانصهار: ٦٨، ٢٠٠ °مئوية.

٥ المركب ١٢: تخليق

(1R,3R)-1'-((5-chloro-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-3-hydroxyspiro[cyclobutane-1,3'-indolin]-2'-one



المركب ١٢

- ١٠ يخلق (3R)-1'-({5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl)methyl)-3-hydroxyspiro[cyclobutane-1,3'-indol]-2'-(1'H)-one ١٢ باتباع شروط التفاعل المستخدمة في تخليق المركب ٤، باستخدام (3R)-tert-butyl 2'-hydroxyspiro[cyclobutane-1,3'-indolin]-2'-one (د) بدلا من 2'-tert-butyl 2'-hydroxyspiro[cyclobutane-1,3'-indolin]-2'-one (و) oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[azetidine-3,3'-indole]-1-carboxylate (و) ونحصل عليه كمادة صلبة بلون قرنفلي طفيف، بإنتاجية ٨٢٪.

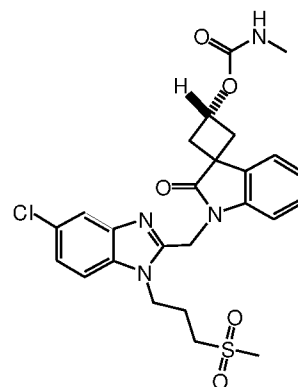
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.08 – 2.21 (m, 2 H) 2.27 – 2.38 (m, 2 H) 2.60 – 2.72 (m, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 3.19 – 3.27 (m, 2 H) 4.46 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 4.50 – 4.62 (m, 1 H) 5.20 (s, 2 H) 5.45 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 7.05 – 7.14 (m, 2 H) 7.18 – 7.25 (m, 1 H) 7.30 (dd, J=8.80,

1.98 Hz, 1 H) 7.45 – 7.55 (m, 1 H) 7.63 – 7.71 (m, 2 H); m/z = 474.05
(M+H)+;

نقطة الانصهار: ٢٠٩,٨٤ °مئوية.

المركب ١٠٤: تخليق

(1R,3R)-1'-((5-chloro-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-2'-oxospiro[cyclobutane-1,3'-indoline]-3-yl methylcarbamate



المركب ١٠٤

- ١٠ يقبل محلول من (3R)-1'-({5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl)methyl)-3-hydroxyspiro[cyclobutane-1,3'-indol]-one (1H)-2' (١٢٠ مجم، ٠,٢٠٥ مللي جزئي جرامي)، triethylamine (٠,١٤٢ ملليلتر، ١,٠٢٣ مللي جزئي جرامي) و N,N'-disuccinimidyl carbonate (٢١٠ مجم، ٠,٨٢ مللي جزئي جرامي) في DCM (١,٥ ملليلتر) عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يضاف ٢ جزئي جرامي محلول من methyl amine (١,٥٤ ملليلتر، ٣,٠٧ مللي جزئي جرامي) ويقلب RM إضافيا لمدة ٣٠ دقيقة. يركز بعدئذ وتنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي على هلام silica باستخدام مستوى متدرج من MeOH (صفر إلى ٥٪) في DCM لإعطاء ١١٠ مجم (إنتاجية ٩٩٪) من 1'-({5-Chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl)methyl)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[cyclobutane-1,3'-indol]-3-yl methylcarbamate ١٠٤ كمادة صلبة بلون قرنفلي طفيف.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.16 (quin, J=7.59 Hz, 2 H) 2.45 – 2.52 (m, 2 H) 2.59 (d, J=4.62 Hz, 3 H) 2.73 – 2.82 (m, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 3.20 – 3.27 (m, 2 H) 4.47 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 5.22 (s, 2 H) 5.25 – 5.35 (m, 1 H) 7.07 – 7.16 (m, 3 H) 7.22 – 7.28 (m, 1 H) 7.28 – 7.33 (m, 1 H) 7.48 – 7.54 (m, 1 H) 7.64 – 7.70 (m, 2 H); m/z = 531.15 (M+H)⁺.

المركب ١١٧: تخليق

N-[(1'-{[5-Chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-indol-2-yl]methyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[azetidine-3,3'-indol]-1-yl)sulfonyl]acetamide

المركب ١١٧ .

١٠

يسخن خليط من 4-{5-chloro-2-[(2'-oxospiro[azetidine-3,3'-indol]-1-yl)methyl]-1H-indol-1-yl}butanenitrile (١٣٣، ١، ٥٨٨ مجم، ١، ١٣٣ مللي جزئي جرامي) و sulfamide (٣٢٦، ٣، ٤ مللي جزئي جرامي) في dioxane (٢٠ ملليلتر) في فرن ميكروويف عند ١٦٠° مئوية خلال ٤٠ دقيقة. بعد التبريد، يركز RM بالشفط ويعاد تبلور المادة المتخلقة من methanol. تعاد إذابة هذه المادة الخام (٢١٢، ٠، ٤٣٨ مجم، ٠، ٤٣٨ مللي جزئي جرامي) في DCM (٣٠ ملليلتر) و acetic anhydride (٨٢ ميكروولتر، ٠، ٨٧٦ مللي جزئي جرامي)، N-methylmorpholine (٩٦ ميكروولتر، ٠، ٨٧٦ مللي جزئي جرامي) ويضاف DMAP (٣، ٧، ٠، ٣ مللي جزئي جرامي). بعد ٣ ساعات عند درجة حرارة الغرفة، يضاف مكافئين إضافيين من acetic anhydride و N-methylmorpholine ويقلب RM طوال الليل. يخمد ذلك بعدئذ مع MeOH (١ ملليلتر) ويركز بالشفط. تنقى المادة المتخلقة الناتجة بتحليل

١٥

٢٠

كروماتوجرافي على هلام silica باستخدام مستوى متدرج من MeOH (صفر إلى ٥٠٪) في DCM لإعطاء ١٤٠ مجم (الإنتاجية ٥٨٪) من N-[(1'-{[5-Chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-indol-2-yl] methyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro [azetidine-3,3'-indol]-1-yl) sulfonyl]acetamide كمادة صلبة بلون أبيض.

^٥ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.93 – 2.04 (m, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 2.58 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 4.25 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 4.27 – 4.35 (m, 2 H), 4.40 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 5.12 (s, 2 H), 6.38 (s, 1 H), 7.08 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.11 – 7.21 (m, 2 H), 7.26 – 7.35 (m, 1 H), 7.48 – 7.55 (m, 2 H), 7.58 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 10.84 – 10.85 (m, 0 H), 11.75 (br. s., 2 H); m/z = 524 (M-H)-; ^{١٠}

نقطة الانصهار = ١٨٢,٨٥ °مئوية.

المركب ١١٥: تخليق

Diethyl (1'-{[5-chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-1-yl)-phosphonate ^{١٥}

المركب ١١٥.

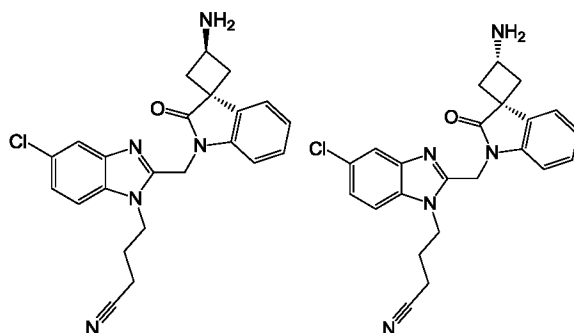
يقطب خليط من 4-(5-chloro-2-((2'-oxospiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-1'(2'H)-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butanenitrile hydrochloride ٨٤

(٥٠٠ مجم، ٠,٩٨٥ مللي جزئيء جرامي)، diethoxycyanophosphonate (٠,٤٤٨ ملليلتر، ٣ مكافئ) و triethylamine (٠,٤١١ ملليلتر، ٣ مكافئ) في DMF (١٠ ملليلتر) عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يستخلص الخليط بعدئذ مع DCM ويغسل مع ماء. تجفف المواد العضوية بعدئذ فوق $MgSO_4$ ، تركز بالشفط وتنقى بتحليل كروماتوجرافي على هلام silica باستخدام مستوى متدرج من MeOH (صفر إلى ١٠٪) في DCM، يليه التنقية بواسطة HPLC تحضيرية (طور ثابت: RP Vydac Denali C18 - ١٠ ميكرومتر، ٢٠٠ مجم، ٥ سم)، الطور المتحرك: ٠,٢٥٪ محلول NH_4HCO_3 في ماء، CH_3CN)، لإعطاء ٣٢٠ مجم (الإنتاجية ٥٦٪) من Diethyl (1'-{[5-chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-methyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-1-yl)phosphonate ١٠.

$$m/z = 571 (M+H)^+.$$

المركبات ١٤٨ و ١٤٩: تخليق

4-(2-(((1r,3r)-3-amino-2'-oxospiro[cyclobutane-1,3'-indolin]-1'-yl)methyl)-5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butanenitrile, 4-(2-(((1s,3s)-3-amino-2'-oxospiro[cyclobutane-1,3'-indolin]-1'-yl)methyl)-5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butanenitrile ١٥



١٤٨

١٤٩

إلى محلول من amine ٢٢ (ج) (١٩٤ مجم، ١,٠٣٥ مللي جزئيء جرامي) في DMF جاف (١٠ ملليلتر) يضاف sodium hydride (٧٩ مجم، ٢ مكافئ) عند درجة حرارة الغرفة. بعد ٣٠ دقيقة، 4-(5-chloro-2-(chloromethyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butanenitrile hydrochloric acid (٣٣٢ مجم، ١ مكافئ) ويقلب RM عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يزال الخام بعدئذ بالترشيح وتركز المادة المرشحة بالشفط. ينقى الخام الناتج ٥ إضافيا بواسطة SFC تحضيرى (طور مستقر: Chiralcel Diacel OJ ٢٠ × ٢٥ مم، الطور المتحرك: CO₂، iPrOH مع ٠,٢ % iPrNH₂)، لإعطاء الأيزومرات النقية ١٤٨ (٨٥ مجم، الإنتاجية ١٩ %) و ١٤٩ (١٥٨ مجم، الإنتاجية ٣٥ %).

لأجل ١٤٨:

١٠ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.91 – 2.10 (m, 2 H) 2.13 – 2.27 (m, 2 H) 2.55 – 2.71 (m, 4 H) 3.78 (quin, J=8.03 Hz, 1 H) 4.38 (t, J=7.59 Hz, 2 H) 5.20 (s, 2 H) 7.08 (td, J=8.10, 1.54 Hz, 2 H) 7.20 (td, J=7.70, 1.32 Hz, 1 H) 7.29 (dd, J=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.53 – 7.70 (m, 3 H); m/z = 420 [M+H]⁺.

١٥ لأجل ١٤٩:

٢٠ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.80 – 2.20 (m, 4 H) 2.20 – 2.34 (m, 2 H) 2.36 – 2.47 (m, 2 H) 2.59 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 3.77 – 3.95 (m, 1 H) 4.36 (t, J=7.50 Hz, 2 H) 5.21 (s, 2 H) 7.00 – 7.14 (m, 2 H) 7.16 – 7.25 (m, 1 H) 7.29 (dd, J=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=1.76 Hz, 1 H).

المركبات ١٤٣ و ١٤٤: تخليق

1-((1s,3s)-1'-((5-chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-2'-oxospiro[cyclobutane-1,3'-indolin]-3-yl)-3-isopropylurea,

1-((1r,3r)-1'-((5-chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-2'-oxospiro[cyclobutane-1,3'-indolin]-3-yl)-3-isopropylurea.

١٤٣

١٤٤

٥

يقطب خليط من 4-(2-(3-amino-2'-oxospiro[cyclobutane-1,3'-indolin]-

1'-yl)methyl)-5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butanenitrile (خليط

راسيمي، ٥٠٠ مجم، ١,١٩١ مللي جزيء جرامي)، 2-isocyanatopropane (٠,١٤ مليلتر، ١,٢ مكافئ) و DIPEA (٣,١٧٥ مليلتر، ٢ مكافئ) عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة.

١٠ يركز RM بعدئذ بالشفط وينقى بواسطة HPLC تحضير (طور مستقر: RP Vydac Denali

C18 - ١٠ ميكرومتر، ٢٠٠ جم، ٥ سم)، طور متحرك: ٠,٢٥٪ محلول NH₄HCO₃ في ماء،

(CH₃CN) لإعطاء خليط نقي من إنانتيوميرات، التي تتفصل بعد ذلك بواسطة SFC تحضير

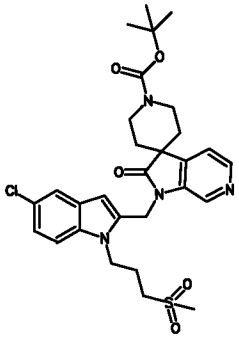
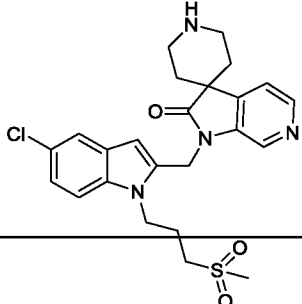
(طور ثابت: Chiralpak Diacel AD ٣٠ × ٢٥٠ مم)، الطور المتحرك: CO₂، MeOH مع

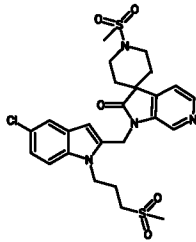
(٠,٢٪ iPrNH₂)، لإنتاج ٢٤٠ مجم (إنتاجية ٤٠٪) من ١٤٣ و ١٢٢ مجم (الإنتاجية ٢٠٪) من

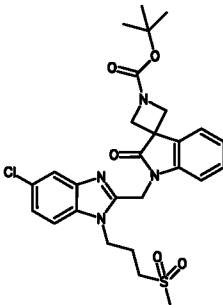
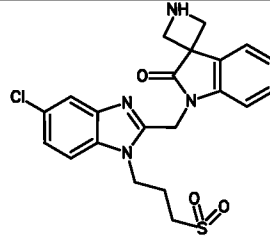
١٥ ١٤٤.

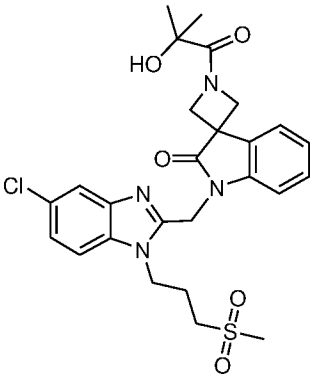
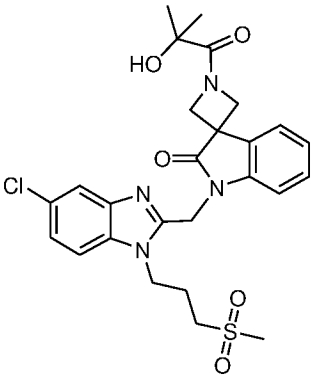
تُخلق المركبات في الجدول التالي طبقاً للبروتوكولات الموصوفة أعلاه، ولطرق معروفة في

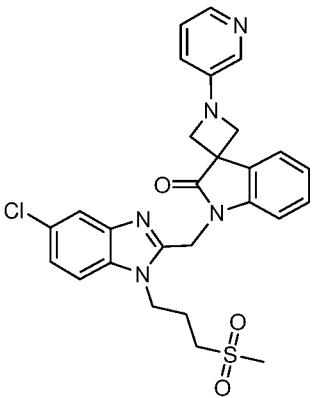
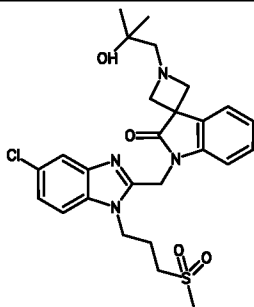
الفن عن طريق الصيدلي الماهر.

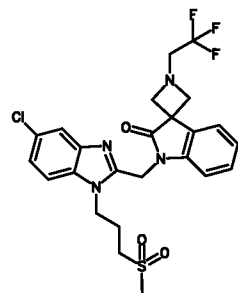
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
tert-butyl 1'-({5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-indol-2-yl)methyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridine]-1-carboxylate 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.45 (s, 9 H) 1.80 (t, J=5.50 Hz, 4 H) 2.03 – 2.16 (m, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.14 – 3.25 (m, 2 H) 3.60 – 3.83 (m, 4 H) 4.37 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.20 (s, 2 H) 6.37 (s, 1 H) 7.16 (dd, J=8.69, 2.09 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=4.62 Hz, 1 H) 8.33 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H); m/z = 587.23(M+H)⁺⁺Cl pattern.		١
1'-({5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-indol-2-yl)methyl}spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-one		٢

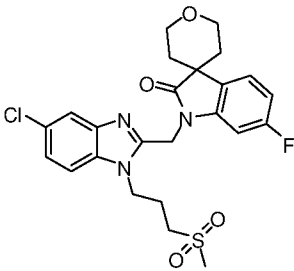
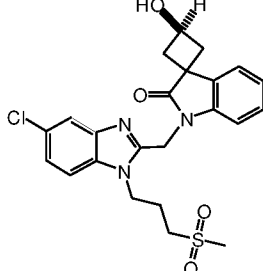
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.62 – 1.88 (m, 4 H) 2.02 – 2.18 (m, 2 H) 2.93 – 3.07 (m, 5 H) 3.11 – 3.24 (m, 4 H) 4.38 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.19 (s, 2 H) 6.33 (s, 1 H) 7.16 (dd, J=8.69, 2.09 Hz, 1 H) 7.50 – 7.58 (m, 2 H) 7.64 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.29 – 8.42 (m, 2 H); m/z = 487.27 (M+H)⁺⁺Cl pattern.		
1'-({5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-indol-2-yl)methyl}spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-one		٣
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.88 – 2.16 (m, 6 H) 3.00 (s, 3 H) 3.01 (s, 3 H) 3.17 – 3.26 (m, 2 H) 3.41 – 3.51 (m, 2 H) 3.52 – 3.64 (m, 2 H) 4.38 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.20 (s, 2 H) 6.38 (s, 1 H) 7.16 (dd, J=8.69, 2.09 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.56 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.70 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.36 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.41 (s, 1 H); m/z = 565.03 (M+H)⁺⁺Cl pattern.		

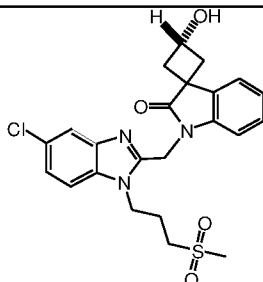
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
tert-butyl 1'-({5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl)methyl)-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[azetidine-3,3'-indole]-1-carboxylate		٤
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.44 (s, 9 H) 2.10 - 2.21 (m, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 3.19 - 3.25 (m, 2 H) 4.03 - 4.19 (m, 4 H) 4.47 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.22 (s, 2 H) 7.13 (td, J=7.48, 0.88 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.27 - 7.34 (m, 2 H) 7.65 - 7.69 (m, 3 H); m/z = 559.21(M+H) ⁺⁺ Cl pattern.		
1'-({5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl)methyl)spiro[azetidine-3,3'-indol]-2'(1'H)-one		٥

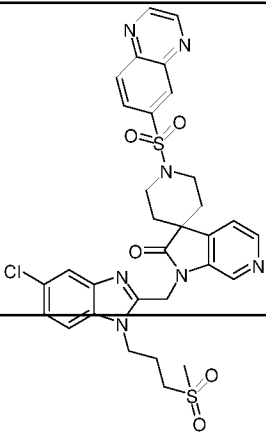
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.11 – 2.26 (m, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.19 – 3.28 (m, 2 H) 4.16 – 4.35 (m, 4 H) 4.48 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.22 (s, 2 H) 7.18 – 7.28 (m, 2 H) 7.32 (dd, J=8.80, 1.98 Hz, 1 H) 7.36 (td, J=7.90, 0.88 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.85 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 9.27 (br. s., 2 H); m/z = 459.18(M+H)⁺⁺Cl pattern.		
1'-({5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl}methyl)-1-(2-hydroxy-2-methylpropanoyl)spiro[azetidine-3,3'-indol]-2'(1'H)-one		
1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.31 (s, 3 H) 1.33 (s, 3 H) 2.11 – 2.24 (m, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 3.18 – 3.27 (m, 2 H) 4.02 – 4.20 (m, 2 H) 4.47 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 4.55 – 4.75 (m, 2 H) 5.23 (s, 2 H) 5.25 (s, 1 H) 7.11 – 7.23 (m, 2 H) 7.27 – 7.35 (m, 2 H) 7.60 – 7.65 (m, 1 H) 7.65 – 7.71 (m, 2 H); m/z = 545.41 (M+H)⁺⁺Cl pattern		٦

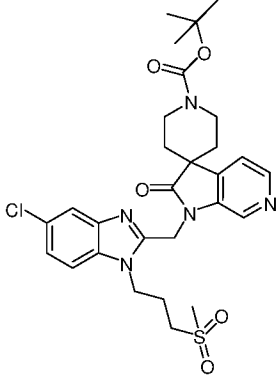
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
1'-({5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl)methyl)-1-(pyridin-3-yl)spiro[azetidine-3,3'-indol]-2'(1'H)-one 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.09 – 2.21 (m, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 3.19 – 3.27 (m, 2 H) 4.13 – 4.27 (m, 4 H) 4.47 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.26 (s, 2 H) 6.99 (ddd, J=8.25, 2.75, 1.32 Hz, 1 H) 7.12 – 7.17 (m, 1 H) 7.20 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.25 (dd, J=8.14, 4.62 Hz, 1 H) 7.28 – 7.36 (m, 2 H) 7.64 – 7.71 (m, 3 H) 7.98 (d, J=2.64 Hz, 1 H) 8.02 (dd, J=4.62, 1.32 Hz, 1 H); m/z = 536.07 (M+H)⁺⁺Cl pattern		٧
1'-({5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl)methyl)-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)spiro[azetidine-3,3'-indol]-2'(1'H)-one		٨

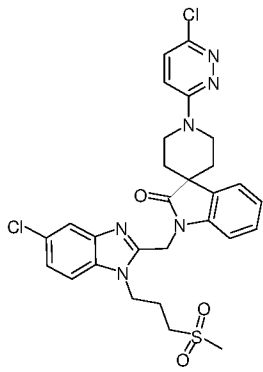
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.12 (s, 6 H) 2.06 – 2.17 (m, 2 H) 2.46 (s, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 3.17 – 3.25 (m, 2 H) 3.54 (q, J=7.04 Hz, 4 H) 4.12 (s, 1 H) 4.45 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 5.21 (s, 2 H) 7.10 – 7.17 (m, 2 H) 7.23 – 7.28 (m, 1 H) 7.30 (dd, J=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.64 – 7.68 (m, 2 H) 7.73 – 7.77 (m, 1 H); m/z = 531.09 (M+H)⁺⁺Cl pattern		
1'-[[5-chloro-1-(3-methylsulfonylpropyl)benzimidazol-2-yl]-methyl]-1-(2,2,2-trifluoroethyl)spiro[azetidine-3,3'-indoline]-2'-one		
1H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.13 (m, J=8.1 Hz, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 3.22 (m, J=15.4 Hz, 2 H), 3.42 (q, J=10.0 Hz, 2 H), 3.64 (d, J=7.0 Hz, 2 H), 3.75 (d, J=7.0 Hz, 2 H), 4.46 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 5.22 (s, 2 H), 7.07 – 7.22 (m, 2 H), 7.31 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 7.62 – 7.79 (m, 3 H); m/z = 540.99 (M+H)⁺⁺Cl pattern; نقطة الانصهار: ٢٠٠,٦٨ °مئوية		٩

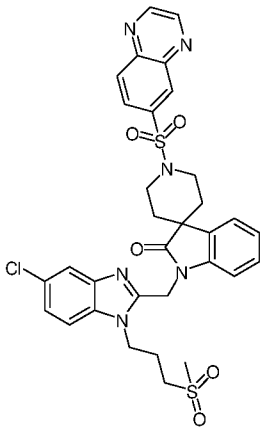
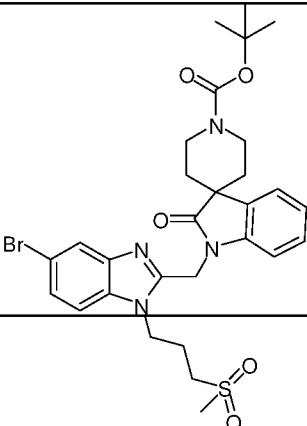
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
1-((5-chloro-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-6-fluoro-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[indoline-3,4'-pyran]-2-one 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.63 – 1.92 (m, 4 H) 2.12 – 2.26 (m, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.21 – 3.28 (m, 2 H) 3.76 – 3.90 (m, 2 H) 3.98 – 4.13 (m, 2 H) 4.46 (t, J=6.93 Hz, 2 H) 5.24 (s, 2 H) 6.82 – 6.91 (m, 1 H) 7.14 (dd, J= 9.57, 1.65 Hz, 1 H) 7.31 (dd, J=8.36, 1.32 Hz, 1 H) 7.60 (dd, J=7.92, 5.72 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=1.32 Hz, 1 H) 7.67 (d, J=8.80 Hz, 1 H); m/z = 506.13 (M+H)+Cl pattern نقطة الانصهار: ١٤٠, ٢٠٧ °مئوية		١٠
(3S)-1'-({5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl)methyl}-3-hydroxyspiro[cyclobutane-1,3'-indol]-2'(1'H)-one		١١

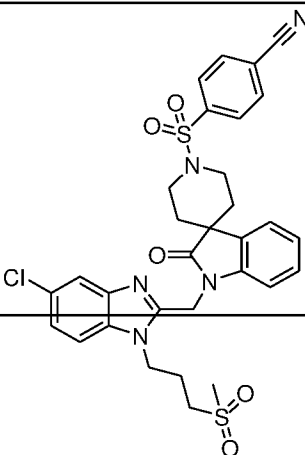
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.00 – 2.17 (m, 2 H) 2.38 – 2.48 (m, 4 H) 2.99 (s, 3 H) 3.15 – 3.25 (m, 2 H) 4.45 (t, $J=7.26$ Hz, 2 H) 4.63 – 4.79 (m, 1 H) 5.23 (s, 2 H) 5.57 (br. s., 1 H) 7.00 – 7.16 (m, 2 H) 7.17 – 7.26 (m, 1 H) 7.30 (dd, $J=8.69, 1.87$ Hz, 1 H) 7.50 (d, $J=7.26$ Hz, 1 H) 7.62 – 7.71 (m, 2 H) $m/z = 474.05(\text{M}+\text{H})+\text{Cl}$ pattern; نقطة الانصهار: ٢٣٢,٩١ °مئوية		
(3R)-1'-({5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl)methyl}-3-hydroxyspiro[cyclobutane-1,3'-indol]-2'(1'H)-one		١٢

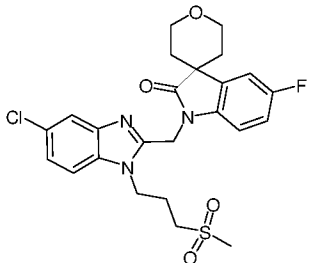
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.08 – 2.21 (m, 2 H) 2.27 – 2.38 (m, 2 H) 2.60 – 2.72 (m, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 3.19 – 3.27 (m, 2 H) 4.46 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 4.50 – 4.62 (m, 1 H) 5.20 (s, 2 H) 5.45 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 7.05 – 7.14 (m, 2 H) 7.18 – 7.25 (m, 1 H) 7.30 (dd, J=8.80, 1.98 Hz, 1 H) 7.45 – 7.55 (m, 1 H) 7.63 – 7.71 (m, 2 H); m/z = 474.05 (M+H)+Cl pattern; نقطة الانصهار: ٢٠٩,٨٤ °مئوية		
1'-((5-chloro-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-1-(quinoxalin-6-ylsulfonyl)spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-2'-(1'H)-one		١٣

الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.91 – 2.02 (m, 2 H), 2.04 – 2.16 (m, 2 H), 2.21 – 2.35 (m, 2 H), 2.89 (s, 3 H), 3.00 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 3.44 – 3.56 (m, 2 H), 3.70 – 3.81 (m, 2 H), 4.36 – 4.47 (m, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 7.10 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.24 (m, J=1.8 Hz, 2 H), 7.69 (d, J=1.1 Hz, 1 H), 8.15 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1 H), 8.33 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.40 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.66 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.99 – 9.07 (m, 2 H); m/z = 681 (M+H)+Cl pattern		
tert-butyl 1'-((5-chloro-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro-[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridine]-1-carboxylate		١٤

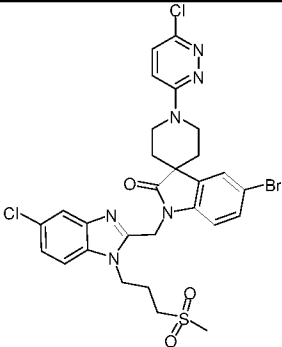
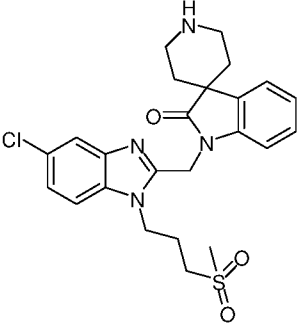
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.44 (s, 9 H), 1.79 (m, J=5.6, 5.6 Hz, 4 H), 2.18 (m, J=7.6, 7.6 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.20 – 3.29 (m, 2 H), 3.61 – 3.81 (m, 4 H), 4.47 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 7.31 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.62 – 7.72 (m, 3 H), 8.33 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H); m/z = 589 (M+H)+Cl pattern		
1-((5-chloro-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-1'-(6-chloropyridazin-3-yl)spiro[indoline-3,4'-piperidin]-2-one		١٥
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.83 – 1.98 (m, 4 H), 2.13 – 2.25 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.20 – 3.29 (m, 2 H), 3.92 – 4.13 (m, 4 H), 4.48 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 5.26 (s, 2 H), 7.05 (t, J=7.4 Hz, 1 H), 7.17 – 7.23 (m, 1 H), 7.23 – 7.35 (m, 2 H), 7.43 – 7.51 (m, 1 H), 7.51 – 7.59 (m, 2 H), 7.63 – 7.72 (m, 2 H) m/z = 600 (M+H)+Cl pattern		

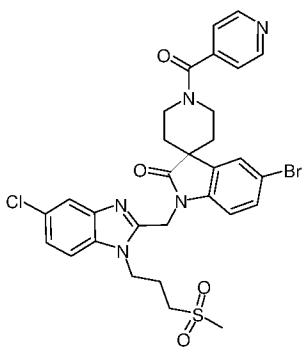
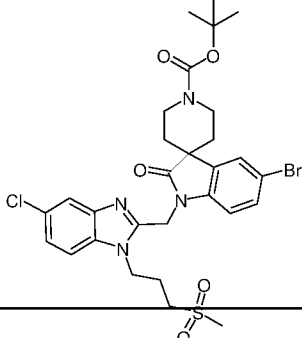
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
1-((5-chloro-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-1'-(quinoxalin-6-ylsulfonyl)spiro[indoline-3,4'-piperidin]-2-one 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.85 (m, J=14.1 Hz, 2 H), 2.03 – 2.15 (m, 4 H), 2.93 (s, 3 H), 3.11 – 3.19 (m, 2 H), 3.28 (td, J=11.6, 2.9 Hz, 2 H), 3.62 – 3.74 (m, 2 H), 4.36 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 5.12 (s, 2 H), 5.75 (s, 1 H), 7.02 (td, J=7.5, 0.9 Hz, 1 H), 7.12 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.19 – 7.25 (m, 1 H), 7.27 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 8.20 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1 H), 8.39 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.51 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 9.10 – 9.19 (m, 2 H); m/z = 680 (M+H)⁺Cl pattern		١٦
tert-butyl 1-((5-bromo-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-2-oxospiro[indoline-3,4'-piperidine]-1'-carboxylate		١٧

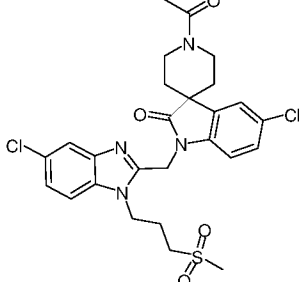
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.51 (s, 9 H), 1.73 – 1.91 (m, 4 H), 2.23 – 2.35 (m, 2 H), 2.96 (s, 3 H), 3.11 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 3.72 – 3.91 (m, 4 H), 4.49 (t, J=7.8 Hz, 2 H), 5.19 (s, 2 H), 7.05 – 7.11 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.29 (m, J=8.5 Hz, 2 H), 7.28 – 7.28 (m, 1 H), 7.41 (dd, J=8.7, 1.6 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=1.5 Hz, 1 H); m/z = 632 (M+H)+Br pattern		
4-(1-((5-chloro-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-2-oxospiro[indoline-3,4'-piperidine]-1'-ylsulfonyl) benzonitrile		١٨

الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.83 (d, J=14.1 Hz, 2 H), 1.98 – 2.22 (m, 4 H), 2.97 (s, 3 H), 3.13 – 3.28 (m, 4 H), 3.53 – 3.63 (m, 2 H), 4.40 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 6.99 – 7.08 (m, 1 H), 7.13 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.20 – 7.26 (m, 1 H), 7.28 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.62 – 7.67 (m, 1 H), 7.99 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=8.3 Hz, 1 H); m/z = 653 (M+H)+Cl pattern		
1-((5-chloro-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl) methyl)-5-fluoro-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[indoline-3,4'-pyran]-2-one		١٩

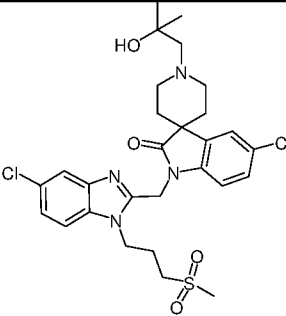
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.72 – 1.82 (m, 2 H), 1.89 (m, J=18.2, 4.2, 4.2 Hz, 1 H), 2.17 (m, J=7.6, 7.6, 7.6, 7.6 Hz, 1 H), 3.01 (s, 3 H), 3.20 – 3.28 (m, 2 H), 3.78 – 3.90 (m, 2 H), 4.07 (ddd, J=11.7, 8.9, 3.2 Hz, 2 H), 4.46 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 5.23 (s, 2 H), 7.06 – 7.14 (m, 1 H), 7.17 – 7.22 (m, 1 H), 7.31 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=8.6 Hz, 1 H); m/z = 506 (M+H)+Cl pattern		
5-bromo-1-((5-chloro-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-1'-(6-chloropyridazin-3-yl)spiro[indoline-3,4'-piperidin]-2-one		٢٠
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.81 – 1.90 (m, 2 H), 1.94 – 2.04 (m, 2 H), 2.18		

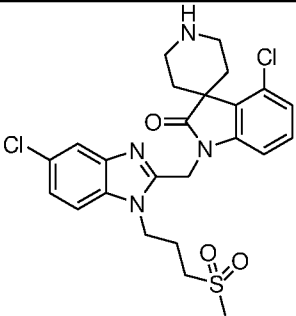
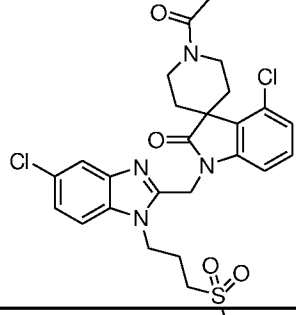
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
(m, J=7.3, 7.3 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.21 – 3.28 (m, 2 H), 3.87 – 3.99 (m, 2 H), 4.06 – 4.17 (m, 2 H), 4.47 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 5.26 (s, 2 H), 7.16 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.42 – 7.49 (m, 2 H), 7.52 – 7.57 (m, 1 H), 7.64 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.77 (d, J=2.0 Hz, 1 H); m/z = 679 (M+H)+Cl/Br pattern		
1-((5-chloro-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)spiro[indoline-3,4'-piperidin]-2-one		
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.91 – 2.10 (m, 4 H), 2.21 – 2.32 (m, 2 H), 2.97 (s, 3 H), 3.17 (br. s., 2 H), 3.20 – 3.28 (m, 2 H), 3.41 (br. s., 2 H), 4.49 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 5.22 (s, 2 H), 7.04 – 7.13 (m, 1 H), 7.16 – 7.22 (m, 1 H), 7.23 – 7.30 (m, 2 H), 7.44 (d, J=6.9 Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.61 (d, J=8.5 Hz, 1 H); m/z = 488 (M+H)+Cl/Br pattern		٢١

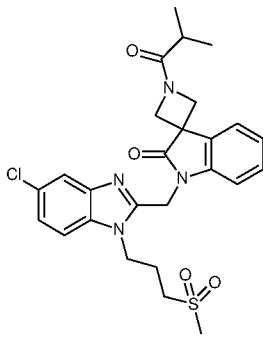
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
5-bromo-1-((5-chloro-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-1'-isonicotinoylspiro[indoline-3,4'-piperidin]-2-one ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.72 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 1.86 (d, J=13.9 Hz, 1 H), 2.02 (m, J=13.9 Hz, 2 H), 2.12 – 2.24 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.20 – 3.28 (m, 2 H), 3.45 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 3.74 (m, J=10.3 Hz, 1 H), 4.28 (d, J=13.4 Hz, 1 H), 4.46 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 5.24 (s, 2 H), 7.15 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J=8.7, 2.1 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.49 – 7.54 (m, 2 H), 7.62 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.66 – 8.73 (m, 2 H); m/z = 672 (M+H)+Cl pattern		٢٢
tert-butyl 5-bromo-1-((5-chloro-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-2-oxospiro[indoline-3,4'-piperidine]-1'-carboxylate		٢٣

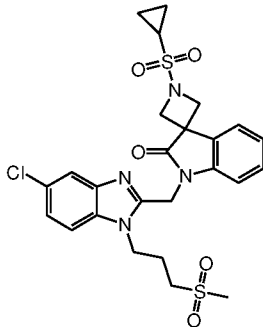
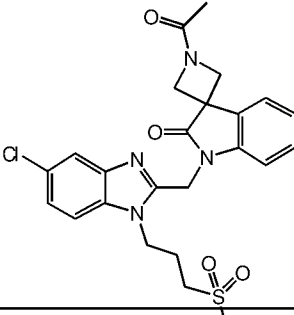
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.45 (s, 9 H), 1.69 – 1.79 (m, 2 H), 1.80 – 1.90 (m, 2 H), 2.17 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.21 – 3.28 (m, 2 H), 3.63 (br. s., 2 H), 3.70 – 3.79 (m, 2 H), 4.45 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 5.24 (s, 2 H), 7.15 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.75 (d, J=2.0 Hz, 1 H); m/z = 667 (M+H)+Cl pattern		
1'-acetyl-5-chloro-1-((5-chloro-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)spiro[indoline-3,4'-piperidin]-2-one		٢٤

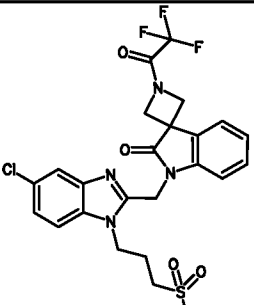
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.68 – 1.87 (m, 3 H), 1.91 – 2.02 (m, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 2.18 (quin, J=7.6 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.21 – 3.29 (m, 2 H), 3.53 – 3.64 (m, 1 H), 3.69 – 3.77 (m, 1 H), 3.80 (dd, J=9.7, 3.3 Hz, 1 H), 3.99 – 4.08 (m, 1 H), 4.46 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 5.25 (s, 2 H), 7.19 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.28 – 7.35 (m, 1 H), 7.64 (dd, J=4.3, 2.1 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=8.6 Hz, 1 H); m/z = 564 (M+H)⁺+Cl pattern		
5-chloro-1-((5-chloro-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-1'-(2-hydroxy-2-methylpropyl)spiro[indoline-3,4'-piperidin]-2-one		٢٥

الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.13 (s, 6 H), 1.74 – 1.90 (m, 4 H), 2.16 (m, J=7.3, 7.3 Hz, 2 H), 2.35 (s, 2 H), 2.69 – 2.78 (m, 2 H), 2.94 – 3.00 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.20 – 3.28 (m, 2 H), 4.08 (s, 1 H), 4.45 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 5.23 (s, 2 H), 7.18 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.31 (ddd, J=8.5, 6.5, 2.1 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=8.6 Hz, 1 H); m/z = 594 (M+H)+Cl pattern		
4-chloro-1-({5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl}methyl)spiro[indole-3,4'-piperidin]-2(1H)-one		٢٦

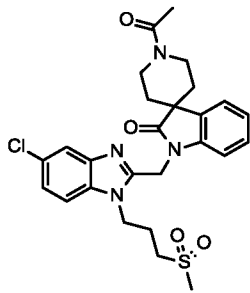
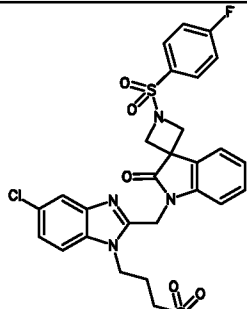
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.51 (br. s, 2 H) 2.11 – 2.26 (m, 2 H) 2.42 – 2.54 (m, 2 H) 2.73 – 2.86 (m, 2 H) 3.02 (s, 3 H) 3.21 – 3.28 (m, 2 H) 3.28 – 3.39 (m, 2 H) 4.47 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 5.23 (s, 2 H) 7.04 (d, J=8.14 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=7.48 Hz, 1 H) 7.25 (t, J=7.92 Hz, 1 H) 7.30 (dd, J=8.69, 1.87 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.67 (d, J=8.80 Hz, 1 H); m/z = 521.01 (M+H)+2*Cl pattern		
1'-acetyl-4-chloro-1-({5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl)methyl}spiro[indole-3,4'-piperidin]-2(1H)-one		٢٧

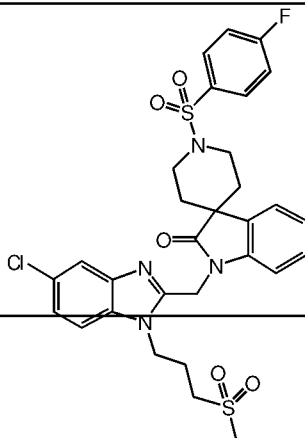
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.61 – 1.79 (m, 2 H) 2.07 (s, 3 H) 2.14 – 2.26 (m, 2 H) 2.37 – 2.64 (m, 2 H) 3.02 (s, 3 H) 3.21 – 3.29 (m, 2 H) 3.31 – 3.39 (m, 1 H) 3.77 – 3.88 (m, 2 H) 4.35 – 4.43 (m, 1 H) 4.47 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 5.26 (s, 2 H) 7.07 (d, J=8.14 Hz, 1 H) 7.18 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.25 – 7.34 (m, 2 H) 7.64 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=8.80 Hz, 1 H); m/z = 563.05 (M+H)+2*Cl pattern		
1'-(5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl)methyl)-1-(2-methylpropanoyl)spiro[azetidine-3,3'-indol]-2'(1'H)-one		
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.00 – 1.10 (m, 6 H) 2.08 – 2.22 (m, 2 H) 2.52 – 2.60 (m, 1 H) 3.00 (s, 3 H) 3.19 – 3.26 (m, 2 H) 4.01 – 4.20 (m, 2 H) 4.37 – 4.55 (m, 4 H) 5.17 – 5.31 (m, 2 H) 7.10 – 7.24 (m, 2 H) 7.27 – 7.36 (m, 2 H) 7.62 – 7.74 (m, 3 H); m/z = 529.11 (M+H)+Cl pattern; نقطة الانصهار = ١٣٣,١٢ °مئوية و ٢٢٦,٦٤ °مئوية		٢٨

الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
1'-({5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl)methyl)-1-(cyclopropylsulfonyl)spiro[azetidine-3,3'-indol]-2'(1'H)-one 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.00 - 1.19 (m, 4 H) 2.09 - 2.21 (m, 2 H) 2.93 - 3.03 (m, 4 H) 3.20 - 3.27 (m, 2 H) 4.12 - 4.34 (m, 4 H) 4.47 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 5.23 (s, 2 H) 7.14 - 7.25 (m, 2 H) 7.28 - 7.37 (m, 2 H) 7.63 - 7.71 (m, 3 H); m/z = 563.05 (M+H)+Cl pattern; نقطة الانصهار = ١٩١,١٥ °مئوية	 ٢٩	
1-acetyl-1'-({5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl)methyl)spiro[azetidine-3,3'-indol]-2'(1'H)-one	 ٣٠	

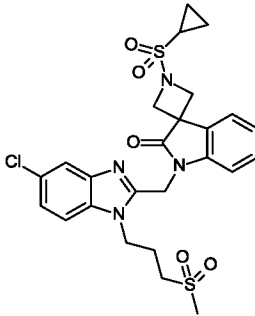
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.87 (s, 3 H) 2.10 – 2.22 (m, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 3.19 – 3.27 (m, 2 H) 4.02 – 4.17 (m, 2 H) 4.36 – 4.44 (m, 2 H) 4.47 (t, J=7.59 Hz, 2 H) 5.16 – 5.31 (m, 2 H) 7.10 – 7.17 (m, 1 H) 7.18 – 7.23 (m, 1 H) 7.27 – 7.36 (m, 2 H) 7.64 – 7.73 (m, 3 H); m/z = 501.11(M+H)+Cl pattern; نقطة الانصهار = ٢٢١,٢٤ °مئوية		
1'-({5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl} methyl)-1-(trifluoroacetyl)spiro[azetidine-3,3'-indol]-2'(1'H)-one		٣١

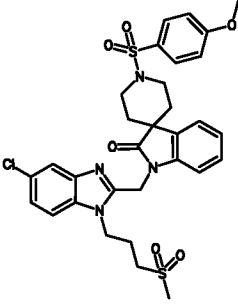
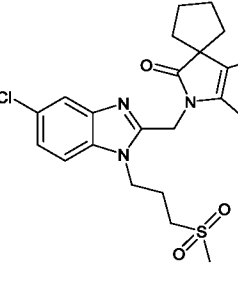
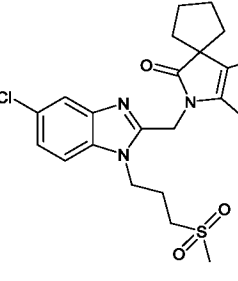
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.10 – 2.22 (m, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 3.20 – 3.27 (m, 2 H) 4.29 – 4.36 (m, 1 H) 4.36 – 4.41 (m, 1 H) 4.48 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 4.61 – 4.68 (m, 1 H) 4.70 – 4.77 (m, 1 H) 5.23 (s, 2 H) 7.11 – 7.19 (m, 1 H) 7.22 – 7.27 (m, 1 H) 7.29 – 7.37 (m, 2 H) 7.64 – 7.72 (m, 2 H) 7.82 – 7.88 (m, 1 H); m/z = 554.99 (M+H)+Cl pattern; نقطة الانصهار = ٢٤٩,٥٨ °مئوية		
1'-acetyl-1-({5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl)methyl}spiro[indole-3,4'-piperidin]-2(1H)-one		٣٢

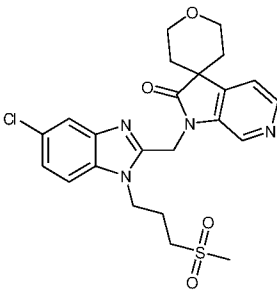
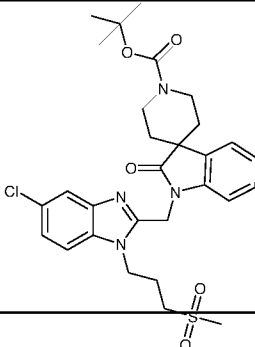
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.67 – 1.94 (m, 4 H) 2.08 (s, 3 H) 2.12 – 2.24 (m, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.20 – 3.28 (m, 2 H) 3.62 – 4.04 (m, 4 H) 4.47 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.24 (s, 2 H) 7.06 (t, J=7.50 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=7.48 Hz, 1 H) 7.26 (t, J=7.50 Hz, 1 H) 7.31 (dd, J=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=7.26 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.67 (d, J=8.80 Hz, 1 H); m/z = 529.11 (M+H)+Cl pattern; نقطة الانصهار = ٢٤٧,٩٨ °مئوية		
1'-({5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl)methyl)-1-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]spiro[azetidine-3,3'-indol]-2'(1'H)-one		٣٣

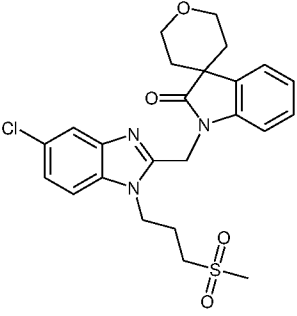
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.02 – 2.17 (m, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 3.12 – 3.24 (m, 2 H) 3.91 – 4.12 (m, 4 H) 4.40 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 5.13 (s, 2 H) 6.98 (d, J=7.26 Hz, 1 H) 7.06 (t, J=7.30 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.23 – 7.35 (m, 2 H) 7.56 – 7.72 (m, 4 H) 7.97 – 8.07 (m, 2 H); m/z = 617.40 (M+H) ⁺ +Cl pattern		
1-({5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl}methyl)-1'-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]spiro[indole-3,4'-piperidin]-2(1H)-one		٣٤

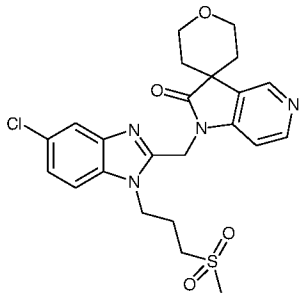
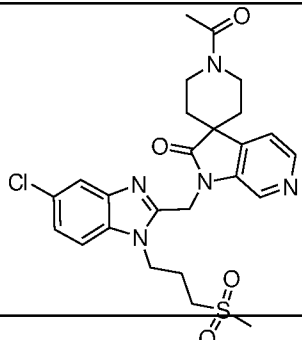
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.77 – 1.90 (m, 2 H) 1.99 – 2.18 (m, 4 H) 2.97 (s, 3 H) 3.08 – 3.23 (m, 4 H) 3.46 – 3.59 (m, 2 H) 4.40 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 5.15 (s, 2 H) 6.99 – 7.08 (m, 1 H) 7.14 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.20 – 7.26 (m, 1 H) 7.29 (dd, J=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=7.26 Hz, 1 H) 7.48 – 7.57 (m, 2 H) 7.61 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.83 – 7.94 (m, 2 H); m/z = 645.47 (M+H)+Cl pattern; نقطة الانصهار = ١٨٣,٩٧ °مئوية		
1-(5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl)methyl)-1'-(cyclopropylsulfonyl)spiro[indole-3,4'-piperidin]-2(1H)-one		٣٥

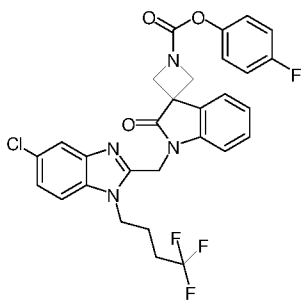
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.93 – 1.10 (m, 4 H) 1.84 – 2.04 (m, 4 H) 2.10 – 2.24 (m, 2 H) 2.68 – 2.81 (m, 1 H) 3.01 (s, 3 H) 3.19 – 3.28 (m, 2 H) 3.49 – 3.73 (m, 4 H) 4.47 (t, J=7.04 Hz, 2 H) 5.24 (s, 2 H) 7.03 – 7.12 (m, 1 H) 7.17 – 7.35 (m, 3 H) 7.50 (d, J=7.48 Hz, 1 H) 7.60 – 7.73 (m, 2 H); m/z = 591.04 (M+H)+Cl pattern; نقطة الانصهار = ١٩٤,٨٥ °مئوية		
1-(5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl)methyl)-1'-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]spiro[indole-3,4'-piperidin]-2(1H)-one		٣٦

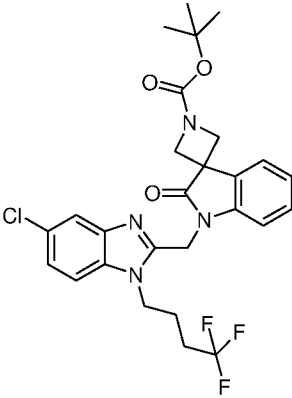
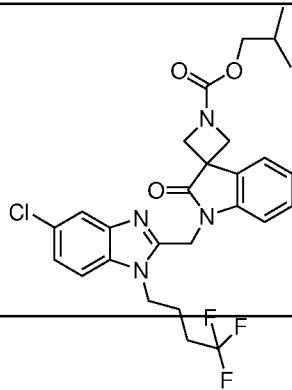
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.74 – 1.87 (m, 2 H) 1.98 – 2.18 (m, 4 H) 2.96 (s, 3 H) 3.06 – 3.23 (m, 4 H) 3.43 – 3.55 (m, 2 H) 3.87 (s, 3 H) 4.40 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.15 (s, 2 H) 7.03 (t, J=7.37 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.15 – 7.20 (m, 2 H) 7.20 – 7.26 (m, 1 H) 7.29 (dd, J=8.58, 1.76 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=7.48 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.70 – 7.77 (m, 2 H); m/z = 657.05 (M+H)+Cl pattern; نقطة الانصهار = ٢٣٧,٣٣ °مئوية		
1'-((5-chloro-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)spiro[cyclopentane-1,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-one		
1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.79 – 2.30 (m, 10 H) 2.91 (s, 3 H) 3.10 (t, J=7.15 Hz, 2 H) 4.38 – 4.51 (m, 2 H) 5.18 (s, 2 H) 7.10 (dd, J=4.77, 0.75 Hz, 1 H) 7.17 – 7.23 (m, 1 H) 7.27 – 7.32 (m, 1 H) 7.68 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.32 (d, J=4.77 Hz, 1 H) 8.68 (s, 1 H); m/z = 473 (M+H)+		٣٧

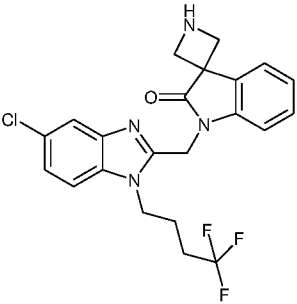
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
1'-((5-chloro-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-one		٣٨
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.83 (t, J=5.39 Hz, 4 H) 2.19 (quin, J=7.65 Hz, 2 H) 3.02 (s, 3 H) 3.21 – 3.29 (m, 2 H) 3.78 – 3.91 (m, 2 H) 4.04 (dt, J=11.72, 5.69 Hz, 2 H) 4.48 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.30 (s, 2 H) 7.31 (dd, J=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=8.58 Hz, 1 H) 7.70 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.35 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.48 (s, 1 H); m/z = 489 (M+H)+		
tert-butyl 1-((5-chloro-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-2-oxospiro[indoline-3,4'-piperidine]-1'-carboxylate		٣٩

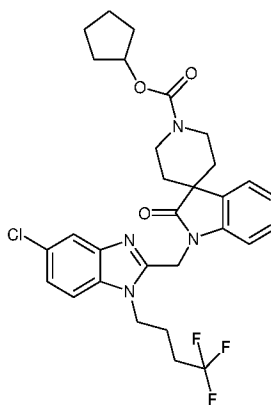
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.51 (s, 9 H), 1.73 – 1.91 (m, 4 H), 2.22 – 2.36 (m, 2 H), 2.96 (d, J=0.75 Hz, 3 H), 3.11 (t, J=7.15 Hz, 2 H), 3.72 – 3.92 (m, 4 H), 4.49 (t, J=7.78 Hz, 2 H), 5.19 (s, 2 H), 7.05 – 7.11 (m, 1 H), 7.30 (s, 4 H), 7.49 (d, J=7.78 Hz, 1 H), 7.75 (d, J=2.01 Hz, 1 H) m/z = 587 (M+H)⁺, Cl pattern		
1-((5-chloro-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[indoline-3,4'-pyran]-2-one		٤٠
¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.80 – 1.96 (m, 4 H), 2.29 (quin, J=7.47 Hz, 2 H), 2.95 (s, 3 H), 3.12 (t, J=7.28 Hz, 2 H), 3.88 – 4.02 (m, 2 H), 4.23 (ddd, J=11.80, 7.28, 4.52 Hz, 2 H), 4.44 – 4.56 (m, 2 H), 5.19 (s, 2 H), 7.05 – 7.13 (m, 1 H), 7.27 – 7.36 (m, 3 H), 7.39 (d, J=7.28 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=7.78 Hz, 1 H), 7.76 (d, J=1.76 Hz, 1 H); m/z = 488 (M+H)⁺, Cl pattern		

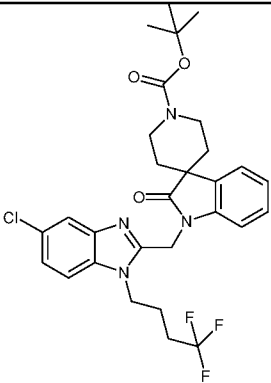
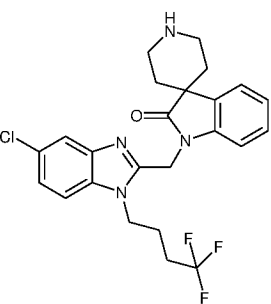
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
1'-((5-chloro-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrrolo[3,2-c]pyridin]-2'(1'H)-one 1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.76 - 1.89 (m, 2 H), 2.01 (ddd, J=13.64, 7.37, 3.63 Hz, 2 H), 2.27 - 2.39 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 3.14 (d, J=14.30 Hz, 2 H), 3.94 (ddd, J=11.72, 7.54, 3.63 Hz, 2 H), 4.19 (ddd, J=11.66, 7.37, 3.85 Hz, 2 H), 4.45 - 4.57 (m, 2 H), 5.17 (s, 2 H), 7.27 - 7.31 (m, 1 H), 7.31 - 7.36 (m, 1 H), 7.46 (d, J=5.28 Hz, 1 H), 7.73 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 8.51 (d, J=5.28 Hz, 1 H), 8.63 (s, 1 H); m/z = 489 (M+H)⁺, Cl pattern		٤١
1-acetyl-1'-((5-chloro-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-one		٤٢

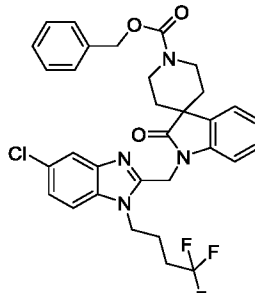
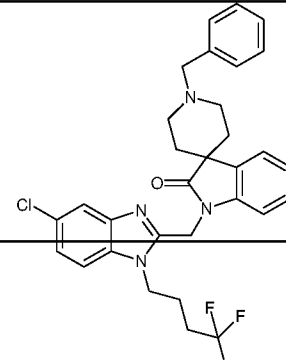
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.72 – 1.82 (m, 2 H), 1.83 – 1.92 (m, 2 H), 2.08 (s, 3 H), 2.19 (m, J=7.4, 7.4 Hz, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.22 – 3.29 (m, 2 H), 3.66 – 3.79 (m, 2 H), 3.80 – 3.93 (m, 2 H), 4.48 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 5.31 (s, 2 H), 7.31 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=2.0 Hz, 2 H), 7.68 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 8.34 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H)		
4-fluorophenyl 1'-((5-chloro-1-(4,4,4-trifluorobutyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-2'-oxospiro[azetidine-3,3'-indoline]-1-carboxylate		٤٣
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.89 – 2.04 (m, 2 H), 2.33 – 2.48 (m, 2 H), 4.27 (br. s., 2 H), 4.44 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 5.25 (s, 2 H), 7.17 (td, J=7.5, 0.8 Hz, 1 H), 7.21 – 7.28 (m, 5 H), 7.28 – 7.38 (m, 2 H), 7.65 – 7.73 (m, 2 H), 7.80 – 7.86 (m, 1 H); m/z = 587 (M+H)+, Cl pattern		

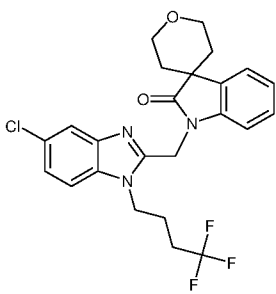
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
tert-butyl 1'-((5-chloro-1-(4,4,4-trifluorobutyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-2'-oxospiro[azetidine-3,3'-indoline]-1-carboxylate		٤٤
1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.47 – 1.53 (m, 9 H), 1.95 (m, J=7.8, 7.8 Hz, 2 H), 2.14 – 2.29 (m, 2 H), 4.08 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 4.33 – 4.41 (m, 4 H), 5.19 (s, 2 H), 7.13 – 7.19 (m, 1 H), 7.20 – 7.29 (m, 2 H), 7.29 – 7.35 (m, 1 H), 7.51 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 7.76 (d, J=1.8 Hz, 1 H); m/z = 587 (M+H)+, Cl pattern		
isobutyl 1'-((5-chloro-1-(4,4,4-trifluorobutyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-2'-oxospiro[azetidine-3,3'-indoline]-1-carboxylate		٤٥

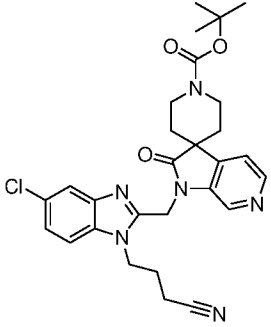
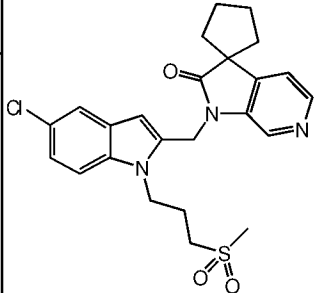
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.95 (d, J=6.5 Hz, 6 H), 1.88 – 2.03 (m, 3 H), 2.14 – 2.29 (m, 2 H), 3.92 (d, J=6.8 Hz, 2 H), 4.14 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 4.37 (t, J=7.8 Hz, 2 H), 4.42 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 5.19 (s, 2 H), 7.12 – 7.20 (m, 1 H), 7.21 – 7.30 (m, 2 H), 7.33 (td, J=7.8, 1.3 Hz, 1 H), 7.53 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 7.76 (d, J=1.5 Hz, 1 H); m/z = 549 (M+H)⁺, Cl pattern		
1'-((5-chloro-1-(4,4,4-trifluorobutyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl) methyl)spiro[azetidine-3,3'-indolin]-2'-one		٤٦
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.92 – 2.05 (m, 2 H), 2.35 – 2.46 (m, 2 H), 4.19 – 4.26 (m, 2 H), 4.26 – 4.33 (m, 2 H), 4.43 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 5.21 (s, 2 H), 7.20 (t, J=7.4 Hz, 1 H), 7.26 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.33 – 7.40 (m, 1 H), 7.65 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.70 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.85 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 9.39 (br. s., 1 H); m/z = 449 (M+H)⁺, Cl pattern		

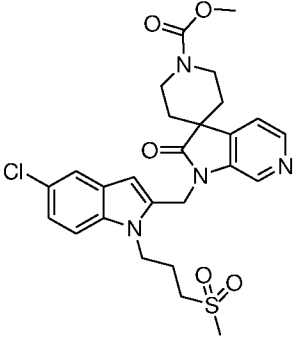
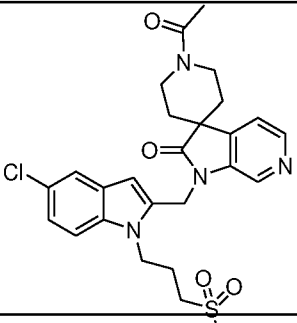
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
Cyclopentyl 1-((5-chloro-1-(4,4,4-trifluorobutyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-2-oxospiro[indoline-3,4'-piperidine]-1'-carboxylate ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.54 – 1.67 (m, 2 H), 1.68 – 2.06 (m, 12 H), 2.22 (m, J=10.2, 8.1, 8.1 Hz, 2 H), 3.75 – 3.96 (m, 4 H), 4.32 – 4.41 (m, 2 H), 5.14 – 5.23 (m, 3 H), 7.05 – 7.11 (m, 1 H), 7.19 – 7.25 (m, 1 H), 7.27 – 7.32 (m, 2 H), 7.52 – 7.61 (m, 1 H), 7.77 (d, J=1.8 Hz, 1 H) m/z = 590 (M+H)⁺, Cl pattern		٤٧
tert-butyl 1-((5-chloro-1-(4,4,4-trifluorobutyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-2-oxospiro[indoline-3,4'-piperidine]-1'-carboxylate		٤٨

الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.51 (s, 10 H), 1.73 – 1.89 (m, 4 H), 1.91 – 2.02 (m, 2 H), 2.15 – 2.30 (m, 2 H), 3.74 – 3.91 (m, 4 H), 4.32 – 4.40 (m, 2 H), 5.19 (s, 2 H), 7.05 – 7.11 (m, 1 H), 7.20 – 7.24 (m, 1 H), 7.26 – 7.31 (m, 2 H), 7.55 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.77 (d, J=1.8 Hz, 1 H) m/z = 577 (M+H)⁺, Cl pattern		
1-((5-chloro-1-(4,4,4-trifluorobutyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl) spiro[indoline-3,4'-piperidin]-2-one		
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.89 – 2.03 (m, 4 H), 2.04 – 2.17 (m, 2 H), 2.34 – 2.47 (m, 2 H), 3.35 – 3.41 (m, 2 H), 3.52 (br. s., 2 H), 4.42 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 5.24 (s, 2 H), 7.13 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 7.21 – 7.27 (m, 1 H), 7.27 – 7.35 (m, 1 H), 7.41 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.76 (br. s., 1 H); m/z = 477 (M+H)⁺, Cl pattern		٤٩

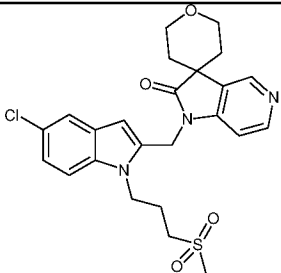
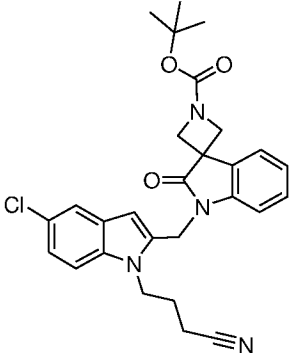
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
benzyl 1-((5-chloro-1-(4,4,4-trifluorobutyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-2-oxospiro[indoline-3,4'-piperidine]-1'-carboxylate 1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.75 - 1.91 (m, 4 H), 1.91 - 2.03 (m, 2 H), 2.21 (m, J=10.4, 8.0, 8.0 Hz, 2 H), 3.84 - 4.01 (m, 4 H), 4.31 - 4.42 (m, 2 H), 5.15 - 5.25 (m, 4 H), 7.04 - 7.11 (m, 1 H), 7.20 - 7.30 (m, 4 H), 7.30 - 7.37 (m, 2 H), 7.37 - 7.43 (m, 3 H), 7.55 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.77 (d, J=1.8 Hz, 1 H) m/z = 612 (M+H)⁺, Cl pattern		٥٠
1'-benzyl-1-((5-chloro-1-(4,4,4-trifluorobutyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)spiro[indoline-3,4'-piperidin]-2-one		٥١

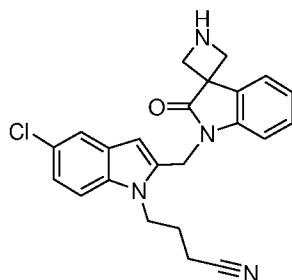
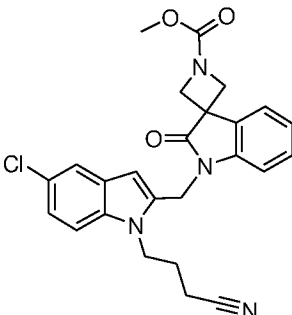
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.71 – 1.80 (m, 2 H), 1.81 – 1.89 (m, 2 H), 1.93 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 2.31 – 2.47 (m, 3 H), 2.58 – 2.69 (m, 2 H), 2.83 (m, J=7.7, 7.7, 3.8, 3.8 Hz, 2 H), 3.63 (s, 2 H), 4.40 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 5.22 (s, 2 H), 7.01 – 7.08 (m, 1 H), 7.17 – 7.41 (m, 8 H), 7.53 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=8.8 Hz, 1 H); m/z = 568 (M+H)⁺, Cl pattern		
1-((5-chloro-1-(4,4,4-trifluorobutyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl) -2',3',5',6'-tetrahydrospiro[indoline-3,4'-pyran]-2-one		
¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.87 (t, J=5.52 Hz, 4 H), 1.91 – 2.02 (m, 2 H), 2.14 – 2.33 (m, 2 H), 3.95 (dt, J=11.73, 4.93 Hz, 2 H), 4.24 (dt, J=11.86, 5.99 Hz, 2 H), 4.32 – 4.43 (m, 2 H), 5.19 (s, 2 H), 7.04 – 7.14 (m, 1 H), 7.19 – 7.25 (m, 1 H), 7.25 – 7.32 (m, 2 H), 7.37 (d, J=7.28 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=7.78 Hz, 1 H), 7.77 (d, J=1.76 Hz, 1 H); m/z = 478 (M+H)⁺, Cl pattern		٥٢

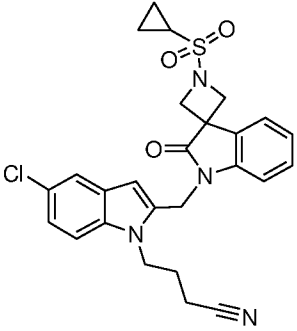
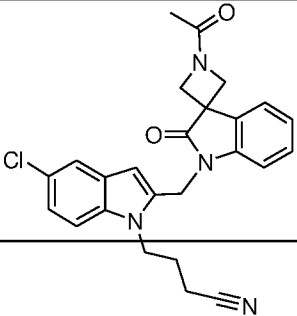
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
tert-butyl 1'-((5-chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl) methyl)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridine]-1-carboxylate 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.44 (s, 9 H), 1.79 (m, J=5.7, 5.7 Hz, 4 H), 2.02 – 2.16 (m, 2 H), 2.63 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 3.61 – 3.78 (m, 2 H), 4.39 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 5.30 (s, 1 H), 7.30 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 8.32 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H)		٥٣
1'-({5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-indol-2-yl)methyl}spiro [cyclopentane-1,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-one 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.81 – 2.16 (m, 10 H) 3.00 (s, 3 H) 3.14 – 3.24 (m, 2 H) 4.37 (t, J=7.40 Hz, 2 H) 5.19 (s, 2 H) 6.37 (s, 1 H) 7.16 (dd, J=8.78, 2.01 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=4.77 Hz, 1 H) 7.55 (m, J=5.40, 3.40 Hz, 2 H) 8.31 (d, J=4.77 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H); m/z = 472.44 (M+H)+, Cl pattern		٥٤

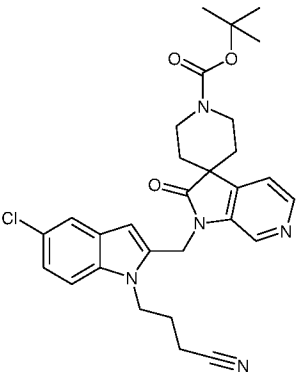
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
1'-({5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-indol-2-yl)methyl)-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridine]-1-carboxylate 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.73 - 1.92 (m, 4 H) 2.03 - 2.15 (m, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.16 - 3.24 (m, 2 H) 3.66 (s, 3 H) 3.70 - 3.85 (m, 4 H) 4.38 (t, J=7.59 Hz, 2 H) 5.20 (s, 2 H) 6.37 (s, 1 H) 7.16 (dd, J=8.69, 2.09 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.68 - 7.71 (m, 1 H) 8.34 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H); m/z = 545.04 (M+H)⁺, Cl pattern; نقطة الانصهار = ٢٣٤,٢٨ °مئوية		٥٥
1-acetyl-1'-({5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-indol-2-yl)methyl)spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-one		٥٦

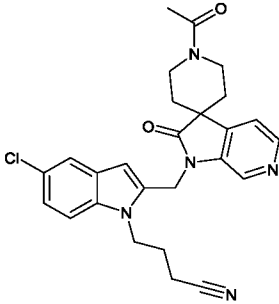
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.75 – 1.82 (m, 2 H) 1.84 – 1.96 (m, 2 H) 2.04 – 2.17 (m, 5 H) 3.01 (s, 3 H) 3.17 – 3.24 (m, 2 H) 3.64 – 3.95 (m, 4 H) 4.38 (t, J=7.59 Hz, 2 H) 5.21 (s, 2 H) 6.38 (s, 1 H) 7.16 (dd, J=8.69, 2.09 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.56 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=4.62 Hz, 1 H) 8.34 (d, J=4.62 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H); m/z = 529.07 (M+H)⁺, Cl pattern; نقطة الانصهار = ٢٥٨,٣٢ °مئوية		
1'-((5-chloro-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-indol-2-yl)methyl)-2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrrolo[3,2-c]-pyridin]-2'(1'H)-one		٥٧

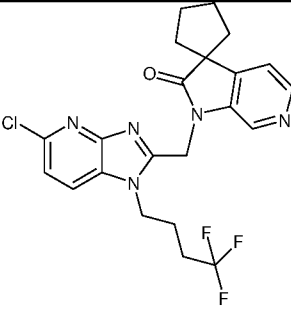
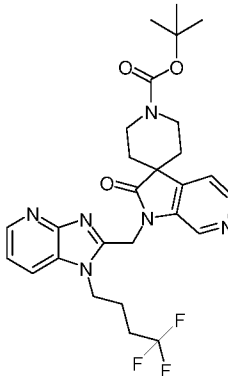
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.85 (ddd, J=13.64, 7.15, 3.63 Hz, 2 H), 2.01 (ddd, J=13.59, 7.10, 3.74 Hz, 2 H), 2.31 (quin, J=7.26 Hz, 2 H), 2.96 (s, 3 H), 3.07 (t, J=7.15 Hz, 2 H), 3.95 (ddd, J=11.72, 7.43, 3.74 Hz, 2 H), 4.16 – 4.26 (m, 2 H), 4.40 (t, J=7.37 Hz, 2 H), 5.07 (s, 2 H), 6.37 (s, 1 H), 6.99 (d, J=5.28 Hz, 1 H), 7.14 – 7.21 (m, 1 H), 7.23 – 7.29 (m, 1 H), 7.50 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 8.47 (d, J=5.28 Hz, 1 H), 8.64 (s, 1 H); m/z = 488 (M+H)⁺, Cl pattern		
tert-butyl 1'-{[5-chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-indol-2-yl]methyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[azetidine-3,3'-indole]-1-carboxylate		٥٨
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.45 (s, 9 H) 1.87 – 2.03 (m, 2 H) 2.57 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 4.03 – 4.21 (m, 4 H) 4.30 (t, J=7.59 Hz, 2 H) 5.13 (s, 2 H) 6.36 (s, 1 H) 7.08 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.11 – 7.18 (m, 2 H) 7.25 – 7.31 (m, 1 H) 7.49 – 7.55 (m, 2 H) 7.68 (d, J=6.82 Hz, 1 H) ; m/z = 505.42 (M+H)⁺, Cl pattern		

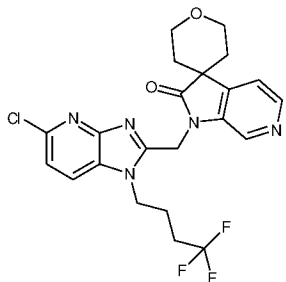
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
4-{5-chloro-2-[(2'-oxospiro[azetidine-3,3'-indol]-1'(2'H)-yl)methyl]-1H-indol-1-yl}butanenitrile		٥٩
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.83 - 2.00 (m, 2 H) 2.53 - 2.65 (m, 2 H) 3.45 (s, 1 H) 3.51 - 3.85 (m, 4 H) 4.21 - 4.39 (m, 2 H) 5.13 (s, 2 H) 6.25 - 6.45 (m, 1 H) 6.99 - 7.20 (m, 3 H) 7.21 - 7.32 (m, 1 H) 7.44 - 7.61 (m, 2 H) 7.78 (d, J=6.82 Hz, 1 H); m/z = 405.03 (M+H)+, Cl pattern		
1'-{[5-chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-indol-2-yl)methyl]-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[azetidine-3,3'-indole]-1-carboxylate		٦٠
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.97 (quin, J=7.48 Hz, 2 H) 2.57 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 3.65 (s, 3 H) 4.11 - 4.36 (m, 6 H) 5.13 (s, 2 H) 6.37 (s, 1 H) 7.08 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.11 - 7.18 (m, 2 H) 7.29 (td, J=7.81, 1.10 Hz, 1 H) 7.48 - 7.55 (m, 2 H) 7.70 - 7.76 (m, 1 H) ; m/z = 463.09 (M+H)+, Cl pattern		

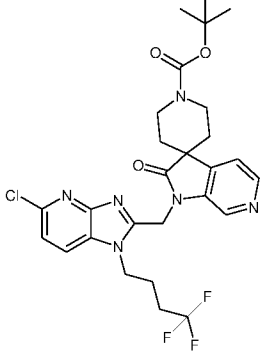
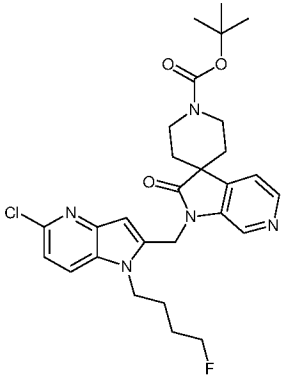
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
4-(5-chloro-2-{[1-(cyclopropylsulfonyl)-2'-oxospiro[azetidine-3,3'-indol]-1'(2'H)-yl]methyl}-1H-indol-1-yl)butanenitrile		٦١
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.99 - 1.08 (m, 2 H) 1.12 - 1.20 (m, 2 H) 1.90 - 2.02 (m, 2 H) 2.58 (t, J=7.26 Hz, 2 H) 2.93 - 3.04 (m, 1 H) 4.13 - 4.37 (m, 6 H) 5.13 (s, 2 H) 6.38 (s, 1 H) 7.07 - 7.21 (m, 3 H) 7.27 - 7.35 (m, 1 H) 7.48 - 7.55 (m, 2 H) 7.67 (d, J=7.04 Hz, 1 H); m/z = 509.07 (M+H)+, Cl pattern		
4-{2-[(1-acetyl-2'-oxospiro[azetidine-3,3'-indol]-1'(2'H)-yl)methyl]-5-chloro-1H-indol-1-yl}butanenitrile		٦٢

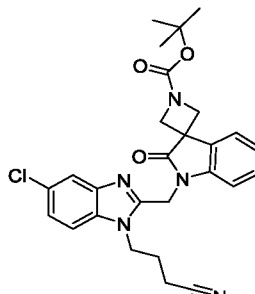
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.88 (s, 3 H) 1.91 – 2.03 (m, 2 H) 2.58 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 4.03 – 4.19 (m, 2 H) 4.31 (t, J=7.59 Hz, 2 H) 4.37 – 4.47 (m, 2 H) 5.14 (s, 2 H) 6.37 (s, 1 H) 7.05 – 7.19 (m, 3 H) 7.29 (td, J=7.70, 1.10 Hz, 1 H) 7.48 – 7.56 (m, 2 H) 7.71 (dd, J=6.82, 0.70 Hz, 1 H) ; m/z = 447.42 (M+H)⁺, Cl pattern; نقطة الانصهار = ١٩٥,٢٥ °مئوية		
tert-butyl 1'-((5-chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-indol-2-yl)methyl)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]-pyridine]-1-carboxylate		٦٣
1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.45 (s, 9 H) 1.80 (t, J=5.61 Hz, 4 H) 1.92 – 2.04 (m, 2 H) 2.58 (t, J=7.26 Hz, 2 H) 3.58 – 3.82 (m, 4 H) 4.29 (t, J=7.59 Hz, 2 H) 5.20 (s, 2 H) 6.36 (s, 1 H) 7.10 – 7.18 (m, 1 H) 7.48 – 7.57 (m, 2 H) 7.69 (d, J=4.62 Hz, 1 H) 8.33 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H); m/z = 534 (M+H)⁺		

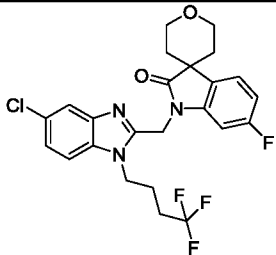
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
4-(2-((1-acetyl-2'-oxospiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-1'(2'H)-yl)methyl)-5-chloro-1H-indol-1-yl)butanenitrile 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.71 - 1.82 (m, 2 H) 1.83 - 1.93 (m, 2 H) 1.99 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 2.09 (s, 3 H) 2.59 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 3.60 - 3.96 (m, 4 H) 4.20 - 4.37 (m, 2 H) 5.20 (s, 2 H) 6.36 (s, 1 H) 7.09 - 7.19 (m, 1 H) 7.46 - 7.57 (m, 2 H) 7.68 (d, J=4.62 Hz, 1 H) 8.34 (d, J=4.62 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H) m/z = 476 (M+H)+		٦٤
1'-((5-chloro-1-(4,4,4-trifluorobutyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)methyl)spiro[cyclopentane-1,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-one		٦٥

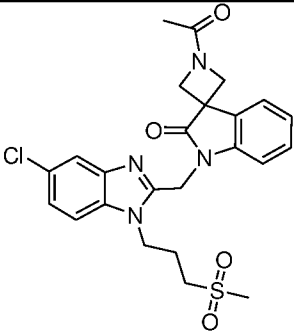
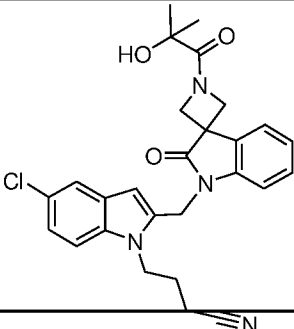
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.81 – 1.92 (m, 2 H), 1.94 – 2.06 (m, 4 H), 2.07 – 2.32 (m, 7 H), 4.39 – 4.47 (m, 2 H), 5.26 (s, 2 H), 7.12 (dd, J=4.8, 1.0 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.40 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.83 (d, J=0.5 Hz, 1 H); m/z = 464 (M+H)+		
tert-butyl-2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-yl)methyl)-1',2'-dihydrospiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridine]-1-carboxylate		
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.44 (s, 9 H) 1.79 (t, J=5.61 Hz, 4 H) 1.94 – 2.11 (m, 2 H) 2.34 – 2.46 (m, 2 H) 3.51 – 3.83 (m, 4 H) 4.45 (t, J=7.59 Hz, 2 H) 5.35 (s, 2 H) 7.28 (dd, J=8.03, 4.73 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.11 (dd, J=8.14, 1.32 Hz, 1 H) 8.34 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.37 (dd, J=4.62, 1.32 Hz, 1 H) 8.52 (s, 1 H); m/z = 476 (M+H)+		٦٦

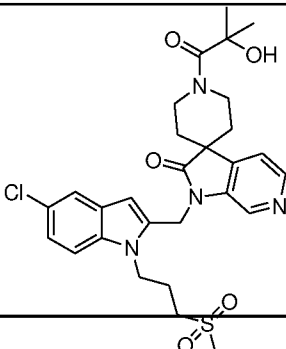
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
1'-((5-chloro-1-(4,4,4-trifluorobutyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)methyl)-2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-one		٦٧
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.69 - 1.89 (m, 4 H) 1.92 - 2.08 (m, 2 H) 2.28 - 2.45 (m, 2 H) 3.75 - 3.91 (m, 2 H) 3.96 - 4.09 (m, 2 H) 4.45 (t, J=7.59 Hz, 2 H) 5.34 (s, 2 H) 7.36 (d, J=8.36 Hz, 1 H) 7.70 (dd, J=4.73, 0.55 Hz, 1 H) 8.19 (d, J=8.36 Hz, 1 H) 8.35 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.46 (s, 1 H); m/z = 480 (M+H)+		
tert-butyl-1'-((5-chloro-1-(4,4,4-trifluorobutyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)methyl)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro-[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridine]-1-carboxylate		٦٨

الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.51 (s, 9 H), 1.72 – 1.82 (m, 2 H), 1.82 – 1.92 (m, 2 H), 1.97 – 2.10 (m, 2 H), 2.19 – 2.36 (m, 2 H), 3.67 – 3.80 (m, 2 H), 3.80 – 3.91 (m, 2 H), 4.44 (t, J=7.90 Hz, 2 H), 5.24 (s, 2 H), 7.24 (dd, J=4.84, 0.66 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=8.36 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=8.58 Hz, 1 H), 8.42 (d, J=4.84 Hz, 1 H), 8.84 (s, 1 H); m/z = 480 (M+H)⁺, Cl pattern		
tert-butyl 1'-((5-chloro-1-(4-fluorobutyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)methyl)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridine]-1-carboxylate ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.51 (s, 9 H), 1.68 – 1.95 (m, 8 H), 3.69 – 3.82 (m, 2 H), 3.83 – 3.93 (m, 2 H), 4.20 – 4.29 (m, 2 H), 4.43 (t, J=5.61 Hz, 1 H), 4.55 (t, J=5.50 Hz, 1 H), 5.13 (s, 2 H), 6.61 (s, 1 H), 7.12 (d, J=8.58 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=0.66 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J=8.58, 0.66 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.40 (d, J=4.84 Hz, 1 H); m/z = 542 (M+H)⁺, Cl pattern		٦٩

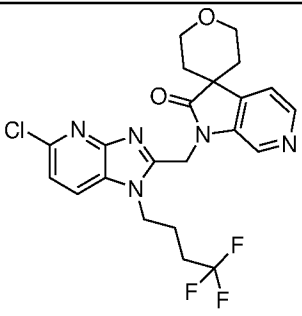
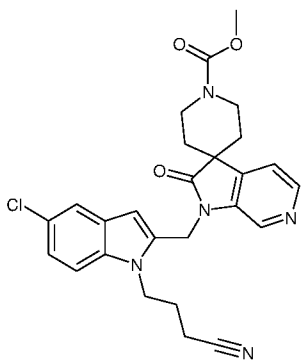
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
tert-butyl 1'-((5-chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-2'-oxospiro[azetidine-3,3'-indoline]-1-carboxylate		٧٠
1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.44 (s, 9 H) 2.06 (quin, J=7.48 Hz, 2 H) 2.62 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 3.97 – 4.23 (m, 4 H) 4.39 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.22 (s, 2 H) 7.08 – 7.22 (m, 2 H) 7.26 – 7.36 (m, 2 H) 7.60 – 7.73 (m, 3 H) m/z = 506.14 (M+H)+Cl pattem; نقطة الانصهار = ١٤٤,١٠ °مئوية		
1-((5-chloro-1-(4,4,4-trifluorobutyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl) -6-fluoro-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[indoline-3,4'-pyran]-2-one		٧١

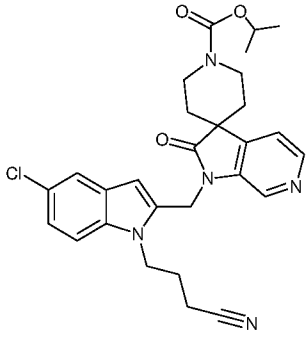
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.68 – 1.89 (m, 4 H) 1.90 – 2.04 (m, 2 H) 2.34 – 2.47 (m, 2 H) 3.78 – 3.87 (m, 2 H) 3.99 – 4.13 (m, 2 H) 4.41 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.23 (s, 2 H) 6.80 – 6.91 (m, 1 H) 7.16 (dd, J=9.46, 2.20 Hz, 1 H) 7.30 (dd, J=8.58, 1.76 Hz, 1 H) 7.59 (dd, J=8.14, 5.50 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=8.58 Hz, 1 H); m/z = 496.11(M+H)+Cl pattern; نقطة الانصهار = ١٧٢,٧٠ °مئوية		
1-acetyl-1'-((5-chloro-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)spiro[azetidine-3,3'-indolin]-2'-one		٧٢

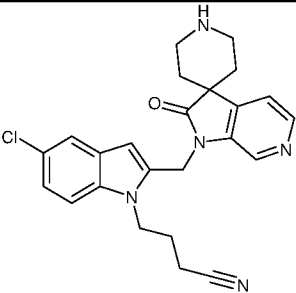
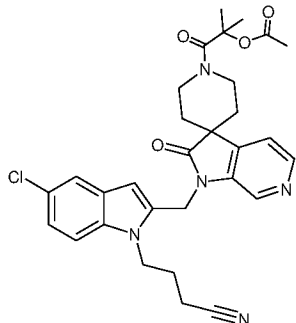
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.87 (s, 3 H) 2.08 – 2.23 (m, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 3.19 – 3.27 (m, 2 H) 4.03 – 4.18 (m, 2 H) 4.36 – 4.44 (m, 2 H) 4.47 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.13 – 5.35 (m, 2 H) 7.09 – 7.17 (m, 1 H) 7.20 (d, J=7.48 Hz, 1 H) 7.25 – 7.36 (m, 2 H) 7.64 – 7.74 (m, 3 H); m/z = 501.03 (M+H)+Cl pattern; نقطة الانصهار = ٢٢٦,٥١ °مئوية		
4-(5-chloro-2-((1-(2-hydroxy-2-methylpropanoyl)-2'-oxospiro [azetidine-3,3'-indolin]-1'-yl)methyl)-1H-indol-1-yl)butane-nitrile		٧٣

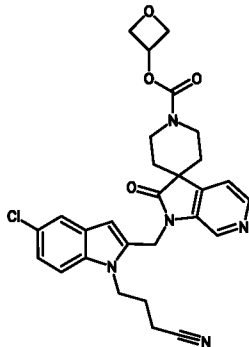
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.32 (s, 3 H) 1.34 (s, 3 H) 1.98 (quin, J=7.21 Hz, 2 H) 2.57 (t, J=7.26 Hz, 2 H) 4.07 (d, J=9.46 Hz, 1 H) 4.18 (d, J=9.46 Hz, 1 H) 4.31 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 4.60 (d, J=9.68 Hz, 1 H), 4.73 (d, J=9.68 Hz, 1 H) 5.14 (s, 2 H) 5.27 (s, 1 H) 6.34 (s, 1 H) 7.08 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.11 – 7.20 (m, 2 H) 7.24 – 7.34 (m, 1 H) 7.46 – 7.56 (m, 2 H) 7.64 (d, J=7.26 Hz, 1 H); m/z = 491.13 (M+H)+Cl pattern; نقطة الانصهار = ٨٦,٨٩° مئوية		
1'-((5-chloro-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-indol-2-yl)methyl)-1-(2-hydroxy-2-methylpropanoyl)spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-one		٧٤

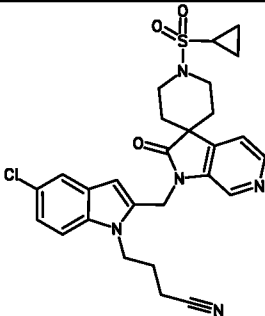
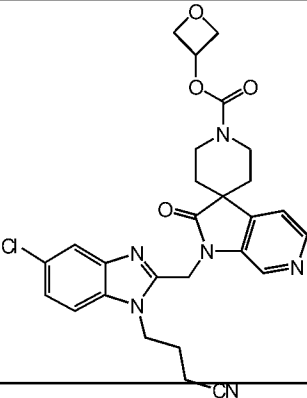
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.38 (s, 6 H) 1.72 – 1.97 (m, 4 H) 2.03 – 2.16 (m, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.15 – 3.25 (m, 2 H) 3.69 – 4.04 (m, 2 H) 4.07 – 4.33 (m, 2 H) 4.38 (t, J=7.59 Hz, 2 H) 5.21 (s, 2 H) 5.49 (s, 1 H) 6.37 (s, 1 H) 7.16 (dd, J=8.69, 2.09 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.56 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=4.62 Hz, 1 H) 8.35 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.40 (s, 1 H); m/z = 573.08 (M+H)⁺+Cl pattern		
1'-((5-chloro-1-(4,4,4-trifluorobutyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)methyl)-2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-one		٧٥

الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.69 – 1.89 (m, 4 H) 1.92 – 2.08 (m, 2 H) 2.28 – 2.45 (m, 2 H) 3.75 – 3.91 (m, 2 H) 3.96 – 4.09 (m, 2 H) 4.45 (t, $J=7.59$ Hz, 2 H) 5.34 (s, 2 H) 7.36 (d, $J=8.36$ Hz, 1 H) 7.70 (dd, $J=4.73, 0.55$ Hz, 1 H) 8.19 (d, $J=8.36$ Hz, 1 H) 8.35 (d, $J=4.84$ Hz, 1 H) 8.46 (s, 1 H); $m/z = 480$ (M+H)+Cl pattern; نقطة الانصهار = ١٨٨,٦٧$^{\circ}$ مئوية		
methyl 1'-((5-chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-indol-2-yl)methyl)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]-pyridine]-1-carboxylate		٧٦
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.71 – 1.90 (m, 4 H) 1.98 (dt, $J=14.96, 7.48$ Hz, 2 H) 2.58 (t, $J=7.37$ Hz, 2 H) 3.66 (s, 3 H) 3.69 – 3.84 (m, 4 H) 4.21 – 4.34 (m, 2 H) 5.19 (s, 2 H) 6.36 (s, 1 H) 7.08 – 7.18 (m, 1 H) 7.48 – 7.57 (m, 2 H) 7.70 (d, $J=4.18$ Hz, 1 H) 8.34 (d, $J=4.84$ Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H); $m/z = 492$ (M+H)+Cl pattern		

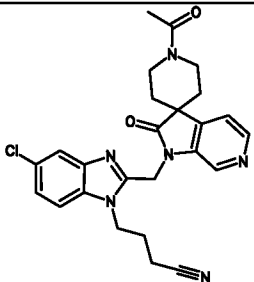
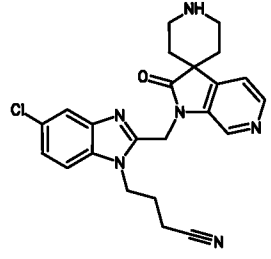
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
isopropyl 1'-((5-chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-indol-2-yl)methyl)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]-pyridine]-1-carboxylate		
1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.23 (d, J=6.38 Hz, 6 H) 1.69 – 1.90 (m, 4 H) 1.92 – 2.05 (m, 2 H) 2.58 (t, J=7.90 Hz, 2 H) 3.57 – 3.90 (m, 4 H) 4.15 – 4.40 (m, 2 H) 4.72 – 4.91 (m, 1 H) 5.20 (s, 2 H) 6.36 (s, 1 H) 7.09 – 7.20 (m, 1 H) 7.49 – 7.57 (m, 2 H) 7.71 (d, J=5.06 Hz, 1 H) 8.34 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H); m/z = 520 (M+H)+Cl pattern		٧٧
4-(5-chloro-2-((2'-oxospiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-1'(2'H)-yl)methyl)-1H-indol-1-yl)butanenitrile hydrochloride		
		٧٨

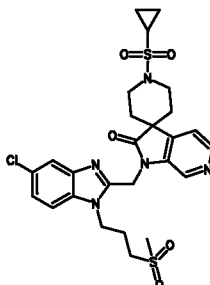
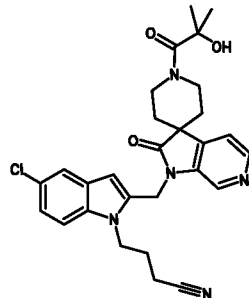
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.97 – 2.12 (m, 4 H) 2.16 – 2.30 (m, 2 H) 2.52 – 2.58 (m, 2 H) 3.27 – 3.42 (m, 2 H) 3.47 – 3.64 (m, 2 H) 4.29 (t, J=7.70 Hz, 2 H) 5.19 (s, 2 H) 6.17 – 6.51 (m, 1 H) 7.13 (dd, J=8.58, 2.20 Hz, 1 H) 7.38 – 7.63 (m, 3 H) 8.38 (s, 1 H) 8.42 (d, J=5.06 Hz, 1 H) 9.08 (br. s, 2 H); m/z = 434 (M+H)+Cl pattern; نقطة الانصهار = ٨٢,٠٢ °مئوية		
1-(1'-((5-chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-indol-2-yl)methyl)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-1-yl)-2-methyl-1-oxopropan-2-yl acetate 1H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.55 (s, 6 H), 1.80 (br. s., 4 H), 1.91 – 2.04 (m, 2 H), 2.08 (s, 3 H), 2.59 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 3.93 (br. s., 4 H), 4.29 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 5.20 (s, 2 H), 6.37 (s, 1 H), 7.16 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.47 – 7.60 (m, 2 H), 7.65 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.23 – 8.50 (m, 2 H); m/z = 562 (M+H)+Cl pattern		٧٩

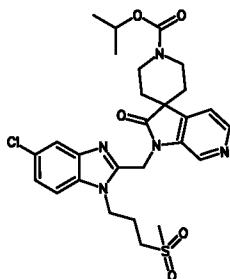
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
oxetan-3-yl 1'-((5-chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-indol-2-yl)methyl)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[piperidine-4,3'-pyrrolo-[2,3-c]pyridine]-1-carboxylate 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.84 (br. s., 4 H) 1.99 (quin, J=7.54 Hz, 2 H) 2.59 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 3.60 – 3.97 (m, 4 H) 4.21 – 4.35 (m, 2 H) 4.48 – 4.60 (m, 2 H) 4.80 (t, J=7.04 Hz, 2 H) 5.20 (s, 2 H) 5.31 – 5.40 (m, 1 H) 6.37 (s, 1 H) 7.15 (dd, J=8.80, 2.42 Hz, 1 H) 7.48 – 7.56 (m, 2 H) 7.71 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.34 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H); m/z = 534 (M+H)+Cl pattern; نقطة الانصهار = ٢٠٨,٢٤ °مئوية		٨٠
4-(5-chloro-2-((1-(cyclopropylsulfonyl)-2'-oxospiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-1'(2'H)-yl)methyl)-1H-indol-1-yl)butanenitrile		٨١

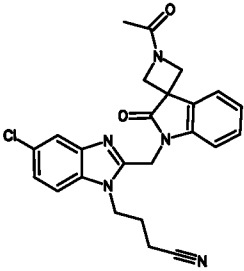
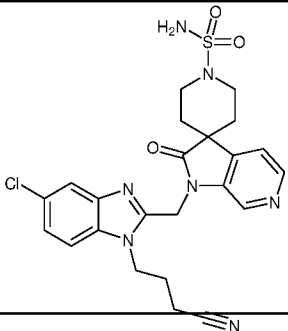
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
$^1\text{H NMR}$ (360 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.94 – 1.11 (m, 4 H), 1.86 – 2.11 (m, 6 H), 2.59 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H), 2.69 – 2.82 (m, 1 H), 3.46 – 3.60 (m, 2 H), 3.61 – 3.76 (m, 2 H), 4.20 – 4.39 (m, 2 H), 5.20 (s, 2 H), 6.37 (s, 1 H), 7.10 – 7.20 (m, 1 H), 7.49 – 7.58 (m, 2 H), 7.66 (d, $J=4.4$ Hz, 1 H), 8.31 – 8.44 (m, 2 H); $m/z = 538$ (M+H)+Cl pattern; نقطة الانصهار = ٩٣,٠٤° مئوية		
oxetan-3-yl 1'-((5-chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-2'-oxo-1',2'-dihydro-spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridine]-1-carboxylate		٨٢

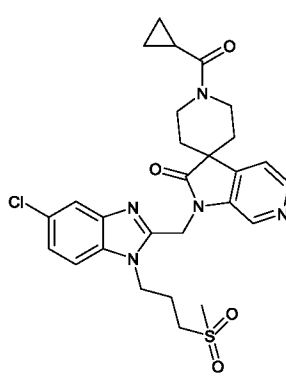
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.84 (d, J=13.4 Hz, 4 H), 2.02 – 2.19 (m, 2 H), 2.63 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 3.65 – 3.93 (m, 4 H), 4.39 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 4.48 – 4.60 (m, 2 H), 4.79 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 5.32 – 5.40 (m, 1 H), 7.30 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.59 – 7.73 (m, 3 H), 8.34 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H); m/z = 535 (M+H)+Cl pattern; نقطة الانصهار = ٢٠٣,٤١ °مئوية		
4-(2-((1-acetyl-2'-oxospiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-1'(2'H)-yl)methyl)-5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butanenitrile		٨٣

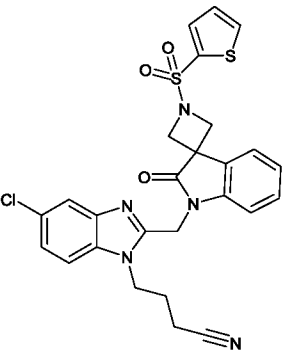
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.71 – 1.82 (m, 2 H), 1.82 – 1.95 (m, 2 H), 2.08 (s, 3 H), 2.09 – 2.15 (m, 2 H), 2.63 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 3.67 – 3.79 (m, 2 H), 3.80 – 3.94 (m, 2 H), 4.39 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 7.30 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.62 – 7.69 (m, 3 H), 8.33 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H); m/z = 477 (M+H)+Cl pattern; نقطة الانصهار = ٢٢٣,٥٣ °مئوية		
4-(5-chloro-2-((2'-oxospiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-1'(2'H)-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butanenitrile hydrochloride		
1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.15 – 2.35 (m, 4 H), 2.41 – 2.48 (m, 2 H), 2.74 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 3.41 (br. s., 4 H), 4.53 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 5.22 (br. s., 10 H), 5.62 (br. s., 3 H), 7.49 (dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1 H), 7.71 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 8.14 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.77 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 9.67 (br. s., 2 H); m/z = 435 (M+H)+Cl pattern		٨٤

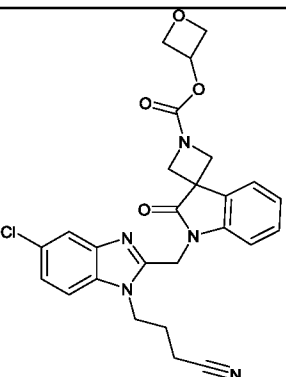
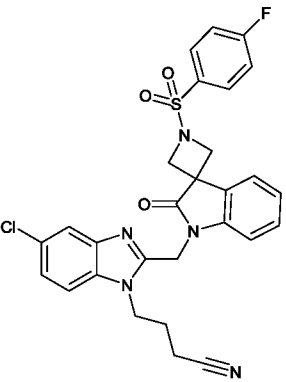
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
1'-((5-chloro-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-1-(cyclopropylsulfonyl)spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-one		٨٥
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.93 – 1.01 (m, 2 H) 1.01 – 1.08 (m, 2 H) 1.86 – 1.95 (m, 2 H) 1.97 – 2.07 (m, 2 H) 2.13 – 2.26 (m, 2 H) 2.67 – 2.78 (m, 1 H) 3.02 (s, 3 H) 3.22 – 3.29 (m, 2 H) 3.47 – 3.58 (m, 2 H) 3.60 – 3.70 (m, 2 H) 4.48 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.30 (s, 2 H) 7.31 (dd, J=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=8.58 Hz, 1 H) 8.36 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.50 (s, 1 H); m/z = 592 (M+H)+Cl pattern; نقطة الانصهار = ١٥٠,٤٢ °مئوية		
4-(5-chloro-2-((1-(2-hydroxy-2-methylpropanoyl)-2'-oxospiro [piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-1'(2'H)-yl)methyl)-1H-indol-1-yl)butanenitrile		٨٦

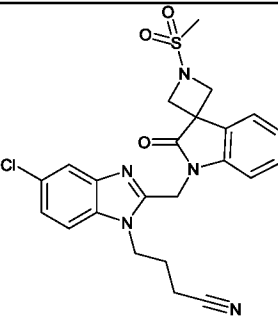
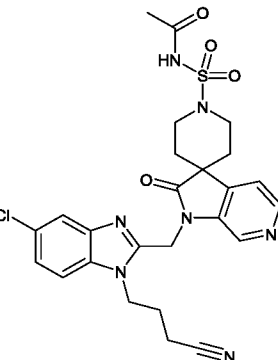
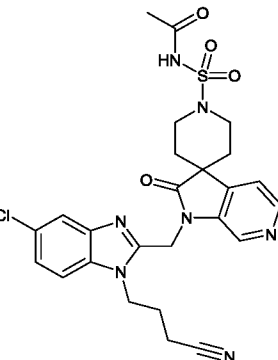
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.37 (s, 6 H), 1.71 – 1.90 (m, 4 H), 1.90 – 2.08 (m, 2 H), 2.59 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 4.09 – 4.43 (m, 4 H), 5.21 (s, 2 H), 5.51 (s, 1 H), 6.36 (s, 1 H), 7.15 (m, J=10.6 Hz, 1 H), 7.48 – 7.59 (m, 2 H), 7.69 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.35 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H); m/z = 520 (M+H)⁺Cl pattern		
isopropyl 1'-((5-chloro-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridine]-1-carboxylate		
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.23 (d, J=6.16 Hz, 6 H) 1.65 – 1.90 (m, 4 H) 2.19 (quin, J=7.59 Hz, 2 H) 3.02 (s, 3 H) 3.18 – 3.30 (m, 2 H) 3.62 – 3.83 (m, 4 H) 4.48 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 4.84 (quin, J=6.22 Hz, 1 H) 5.31 (s, 2 H) 7.31 (dd, J=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.64 – 7.68 (m, 2 H) 7.69 (d, J=2.42 Hz, 1 H) 8.33 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.49 (s, 1 H); m/z = 574 (M+H)⁺Cl pattern		٨٧

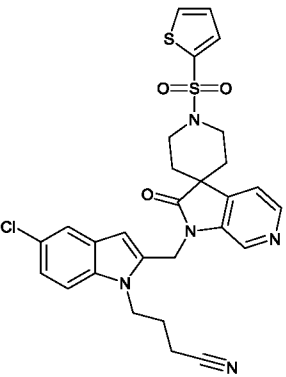
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
4-(2-((1-acetyl-2'-oxospiro[azetidine-3,3'-indolin]-1'-yl)methyl)-5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butanenitrile ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.87 (s, 3 H) 2.07 (quin, J=7.59 Hz, 2 H) 2.63 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 3.98 – 4.18 (m, 2 H) 4.34 – 4.47 (m, 4 H) 5.16 – 5.31 (m, 2 H) 7.14 (td, J=7.48, 0.88 Hz, 1 H) 7.18 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.27 – 7.34 (m, 2 H) 7.64 – 7.68 (m, 2 H) 7.68 – 7.72 (m, 1 H); m/z = 448.04 (M+H)⁺+Cl pattern		٨٨
1'-((5-chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-benzo[d]-imidazol-2-yl)methyl)-2'-oxo-1',2'-dihydrospiro[piperidine-4,3'-pyrrolo-[2,3-c]pyridine]-1-sulfonamide		٨٩

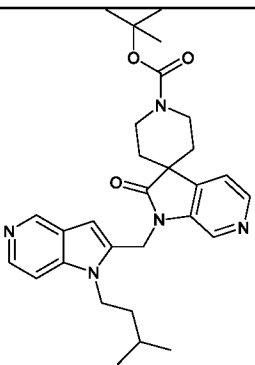
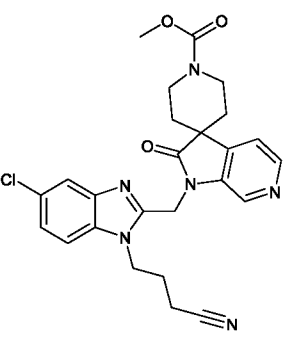
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.80 – 2.04 (m, 4 H), 2.10 (quin, J=7.43 Hz, 2 H), 2.63 (t, J=7.37 Hz, 2 H), 3.26 – 3.30 (m, 2 H), 3.38 – 3.50 (m, 2 H), 4.40 (t, J=7.48 Hz, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 6.88 (br. s, 2 H), 7.30 (dd, J=8.58, 1.98 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=4.84 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=8.58 Hz, 1 H), 8.36 (d, J=4.84 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H): m/z = 514 (M+H) + Cl pattern		
1'-({5-Chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl}methyl)-1-(cyclopropylcarbonyl)spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-one		
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.60 – 0.88 (m, 4 H) 1.67 – 1.96 (m, 4 H) 1.98 – 2.11 (m, 1 H) 2.14 – 2.25 (m, 2 H) 3.02 (s, 3 H) 3.22 – 3.28 (m, 2 H) 3.71 – 4.12 (m, 4 H) 4.48 (t, J=7.26 Hz, 2 H) 5.31 (s, 2 H) 7.31 (dd, J=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.61 – 7.73 (m, 3 H) 8.34 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.49 (s, 1 H); m/z = 556 (M+H)+; نقطة الانصهار = ٢٠٨,٦٤ °مئوية		٩٠

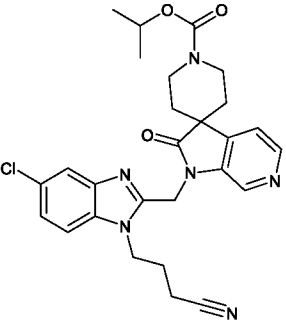
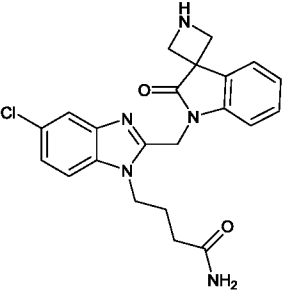
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
4-(5-Chloro-2-{{2'-oxo-1-(thiophen-2-ylsulfonyl)spiro[azetidine-3,3'-indol]-1'(2'H)-yl)methyl}-1H-benzimidazol-1-yl)butanenitrile 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.03 (quin, J=7.48 Hz, 2 H) 2.59 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 3.91 – 4.20 (m, 4 H) 4.35 (t, J=7.59 Hz, 2 H) 5.15 (s, 2 H) 6.78 – 6.84 (m, 1 H) 7.03 (td, J=7.54, 0.77 Hz, 1 H) 7.12 – 7.19 (m, 1 H) 7.23 – 7.32 (m, 2 H) 7.48 (dd, J=4.95, 3.85 Hz, 1 H) 7.59 – 7.67 (m, 2 H) 7.92 (dd, J=3.74, 1.10 Hz, 1 H) 8.27 (dd, J=5.06, 1.32 Hz, 1 H); m/z = 552.04 (M+H)+		٩١
Oxetan-3-yl 1'-{{5-chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-benzimidazol-2-yl)methyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[azetidine-3,3'-indole]-1-carboxylate		٩٢

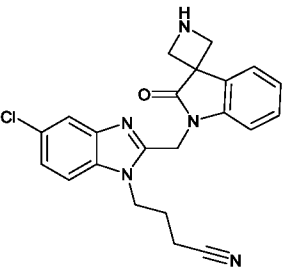
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.08 (quin, J=7.48 Hz, 2 H) 2.62 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 4.09 – 4.35 (m, 4 H) 4.36 – 4.43 (m, 2 H) 4.50 – 4.57 (m, 2 H) 4.76 – 4.84 (m, 2 H) 5.23 (s, 2 H) 5.34 – 5.42 (m, 1 H) 7.11 – 7.23 (m, 2 H) 7.27 – 7.35 (m, 2 H) 7.63 – 7.69 (m, 2 H) 7.72 – 7.78 (m, 1 H); m/z = 506.09 (M+H)+		
4-[5-Chloro-2-({1-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]-2'-oxospiro[azetidine-3,3'-indol]-1'(2'H)-yl)methyl}-1H-benzimidazol-1-yl]butanenitrile		٩٣
1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.02 (quin, J=7.48 Hz, 2 H) 2.57 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 3.92 – 4.09 (m, 4 H) 4.32 (t, J=7.59 Hz, 2 H) 5.13 (s, 2 H) 6.95 – 7.01 (m, 1 H) 7.02 – 7.09 (m, 1 H) 7.11 – 7.16 (m, 1 H) 7.23 – 7.33 (m, 2 H) 7.58 – 7.67 (m, 4 H) 7.99 – 8.07 (m, 2 H); m/z = 564.06 (M+H)+		
4-(5-Chloro-2-{{1-(methylsulfonyl)-2'-oxospiro[azetidine-3,3'-indol]-1'(2'H)-yl)methyl}-1H-benzimidazol-1-yl)butanenitrile		٩٤

الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.01 – 2.14 (m, 2 H) 2.63 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 3.21 (s, 3 H) 4.12 – 4.27 (m, 4 H) 4.40 (t, J=7.59 Hz, 2 H) 5.23 (s, 2 H) 7.12 – 7.23 (m, 2 H) 7.27 – 7.37 (m, 2 H) 7.62 – 7.71 (m, 3 H); m/z = 484.04 (M+H)⁺; نقطة الانصهار = ٢١٤,١١ °مئوية		
N-[(1'-{[5-Chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-1-yl)sulfonyl]acetamide		٩٥
1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δppm 1.92 – 2.01 (m, 4 H), 2.09 – 2.17 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 2.38 (s, 6 H), 2.49 (s, 2 H), 2.55 (br. s., 8 H), 3.66 – 3.75 (m, 2 H), 3.75 – 3.81 (m, 8 H), 3.81 – 3.90 (m, 2 H), 4.38 – 4.47 (m, 2 H), 4.61 – 4.80 (m, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 7.28 – 7.32 (m, 2 H), 7.72 (d, J=1.32 Hz, 1 H), 8.44 (d, J=4.84 Hz, 1 H), 8.81 (s, 1 H); m/z = 556 (M+H)⁺		

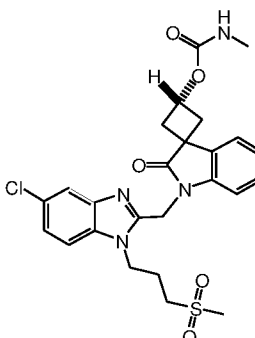
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
4-(5-Chloro-2-{{2'-oxo-1-(thiophen-2-ylsulfonyl)spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-1'(2'H)-yl]methyl}-1H-indol-1-yl)butanenitrile		٩٦
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.86 - 2.00 (m, 4 H) 2.10 - 2.21 (m, 2 H) 2.52 - 2.57 (m, 2 H) 3.20 - 3.29 (m, 2 H) 3.47 - 3.58 (m, 2 H) 4.13 - 4.31 (m, 2 H) 5.11 (s, 2 H) 6.28 (s, 1 H) 7.14 (dd, J=8.69, 2.09 Hz, 1 H) 7.33 (dd, J=5.06, 3.74 Hz, 1 H) 7.44 - 7.55 (m, 3 H) 7.71 (dd, J=3.74, 1.32 Hz, 1 H) 8.09 (dd, J=5.06, 1.32 Hz, 1 H) 8.31 - 8.36 (m, 2 H); m/z = 580 (M+H)+		
tert-Butyl 1'-{{1-(3-methylbutyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-yl]methyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridine]-1-carboxylate		٩٧

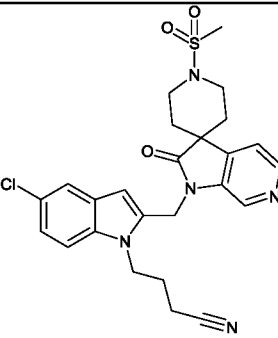
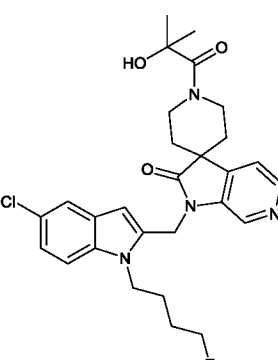
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.05 (d, J=6.38 Hz, 6 H), 1.51 (s, 9 H), 1.63 – 1.84 (m, 3 H), 1.93 (t, J=5.39 Hz, 4 H), 3.72 – 3.86 (m, 2 H), 3.86 – 3.99 (m, 2 H), 4.27 – 4.42 (m, 2 H), 5.20 – 5.38 (m, 2 H), 6.90 (s, 1 H), 7.63 (d, J=6.60 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=4.84 Hz, 1 H), 8.38 (d, J=6.60 Hz, 1 H), 8.54 (br. s., 1 H), 8.67 (br. s., 1 H), 9.01 (br. s., 1 H); m/z = 504 (M+H)+		
Methyl 1'-{[5-chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridine]-1-carboxylate		٩٨
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.66 – 1.93 (m, 4 H), 2.09 (quin, J=7.5 Hz, 2 H), 2.63 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 3.71 – 3.84 (m, 4 H), 4.39 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 7.30 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.56 – 7.75 (m, 2 H), 8.33 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H); m/z = 493 (M+H)+		

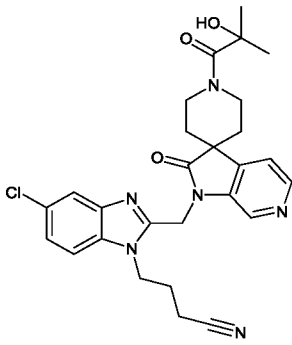
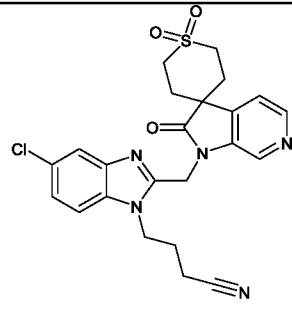
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
1-Methylethyl 1'-{[5-chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridine]-1-carboxylate 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.18 – 1.27 (m, 6 H), 1.72 – 1.89 (m, 4 H), 2.09 (quin, J=7.4 Hz, 2 H), 2.63 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 3.65 – 3.83 (m, 4 H), 4.39 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 4.84 (dt, J=12.5, 6.2 Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 7.30 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.62 – 7.72 (m, 3 H), 8.33 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H); m/z = 521 (M+H)+		٩٩
4-{5-Chloro-2-[(2'-oxospiro[azetidine-3,3'-indol]-1'(2'H)-yl)methyl]-1H-benzimidazol-1-yl}butanamide 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.86 – 2.00 (m, 2 H) 2.34 (t, J=7.26 Hz, 2 H) 4.15 – 4.32 (m, 4 H) 4.32 – 4.44 (m, 2 H) 5.21 (s, 2 H) 7.16 – 7.25 (m, 2 H) 7.27 – 7.32 (m, 1 H) 7.32 – 7.39 (m, 1 H) 7.61 – 7.69 (m, 2 H) 7.81 – 7.88 (m, 1 H); m/z = 425.02 (M+H)+		١٠٠

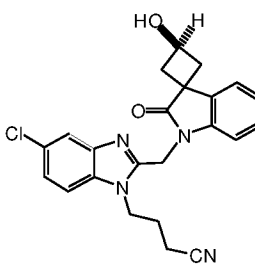
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
4-{5-Chloro-2-[(2'-oxospiro[azetidine-3,3'-indol]-1'(2'H)-yl)methyl]-1H-benzimidazol-1-yl}butanenitrile		١٠ ١
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.00 (quin, J=7.54 Hz, 2 H) 2.57 – 2.67 (m, 2 H) 3.56 (d, J=7.26 Hz, 2 H) 4.00 (d, J=7.48 Hz, 2 H) 4.38 (t, J=7.59 Hz, 2 H) 5.21 (s, 2 H) 7.08 – 7.18 (m, 2 H) 7.21 – 7.32 (m, 2 H) 7.62 – 7.68 (m, 2 H) 7.73 – 7.82 (m, 1 H); m/z = 405.96 (M+H)+		
1-({5-Chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl)methyl}-1'-(thiophen-2-ylsulfonyl)spiro[indole-3,4'-piperidin]-2(1H)-one		١٠ ٢

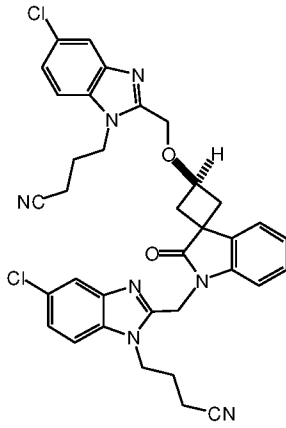
الاسم / تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.79 – 1.94 (m, 2 H) 2.00 – 2.26 (m, 4 H) 2.98 (s, 3 H) 3.07 – 3.25 (m, 4 H) 3.42 – 3.78 (m, 2 H) 4.41 (t, J=6.60 Hz, 2 H) 5.17 (s, 2 H) 6.98 – 7.09 (m, 1 H) 7.14 (d, J=7.48 Hz, 1 H) 7.20 – 7.42 (m, 4 H) 7.54 – 7.78 (m, 3 H) 8.03 – 8.15 (m, 1 H); m/z = 632.94 (M+H)+; نقطة الانصهار = ۲۳۳،۰۶ °مئوية		١٠
Cyclobutyl 1'--[5-chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-indol-2-yl]methyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridine]-1-carboxylate		١١

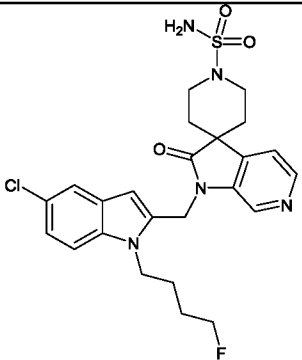
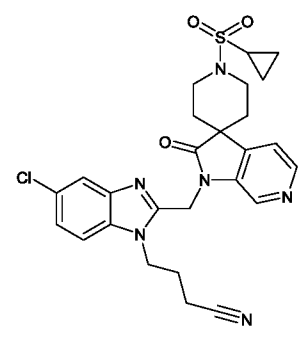
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
(1R,3R)-1'-((5-chloro-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-2'-oxospiro[cyclobutane-1,3'-indoline]-3-yl methylcarbamate 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.16 (quin, J=7.59 Hz, 2 H) 2.45 – 2.52 (m, 2 H) 2.59 (d, J=4.62 Hz, 3 H) 2.73 – 2.82 (m, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 3.20 – 3.27 (m, 2 H) 4.47 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 5.22 (s, 2 H) 5.25 – 5.35 (m, 1 H) 7.07 – 7.16 (m, 3 H) 7.22 – 7.28 (m, 1 H) 7.28 – 7.33 (m, 1 H) 7.48 – 7.54 (m, 1 H) 7.64 – 7.70 (m, 2 H); m/z = 531.15 (M+H)+; نقطة الانصهار = ١٧٠,٤ °مئوية		١٠ ٤
4-(5-Chloro-2-[[1-(methylsulfonyl)-2'-oxospiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-1'(2'H)-yl]methyl]-1H-indol-1-yl)butanenitrile		١٠ ٥

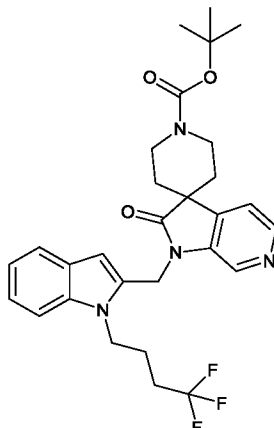
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
^1H NMR (360 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.85 – 2.12 (m, 6 H), 2.60 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.40 – 3.51 (m, 2 H), 3.51 – 3.64 (m, 2 H), 4.30 (t, $J=7.7$ Hz, 2 H), 5.20 (s, 2 H), 6.38 (s, 1 H), 7.09 – 7.21 (m, 1 H), 7.47 – 7.59 (m, 2 H), 7.71 (d, $J=4.8$ Hz, 1 H), 8.36 (d, $J=4.8$ Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H); m/z = 512 (M+H)+; نقطة الانصهار = ١٤٥,٣٠ °مئوية		
1'-{[5-Chloro-1-(4-fluorobutyl)-1H-indol-2-yl]methyl}-1-(2-hydroxy-2-methylpropanoyl)spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo-[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-one ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.40 (s, 6 H) 1.58 – 1.98 (m, 8 H) 3.99 – 4.16 (m, 4 H) 4.20 – 4.31 (m, 2 H) 4.33 – 4.42 (m, 1 H) 4.46 – 4.54 (m, 1 H) 5.07 (s, 1 H) 5.16 (s, 2 H) 6.37 (s, 1 H) 7.02 – 7.15 (m, 1 H) 7.41 – 7.47 (m, 1 H) 7.47 – 7.50 (m, 1 H) 7.53 – 7.57 (m, 1 H) 8.29 – 8.35 (m, 2 H); m/z = 527 (M+H)+		١٠٦

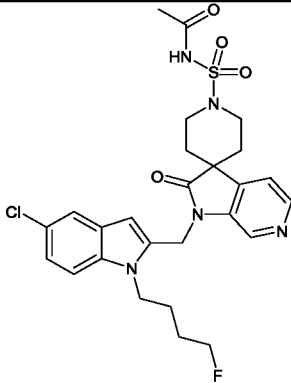
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
4-(5-Chloro-2-([1-(2-hydroxy-2-methylpropanoyl)-2'-oxospiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-1'(2'H)-yl]methyl)-1H-benzimidazol-1-yl)butanenitrile 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.37 (s, 6 H), 1.83 (br. s., 4 H), 2.04 – 2.15 (m, 2 H), 2.64 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 3.69 – 4.01 (m, 2 H), 4.12 – 4.34 (m, 2 H), 4.39 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 5.31 (s, 2 H), 7.30 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.63 – 7.69 (m, 3 H), 8.34 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H); m/z = 521 (M+H)⁺		١٠٧
4-{5-Chloro-2-[(1',1'-dioxido-2-oxo-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[pyrrolo[2,3-c]pyridine-3,4'-thiopyran]-1(2H)-yl)methyl]-1H-benzimidazol-1-yl}butanenitrile		١٠٨

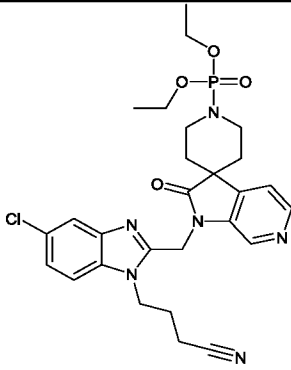
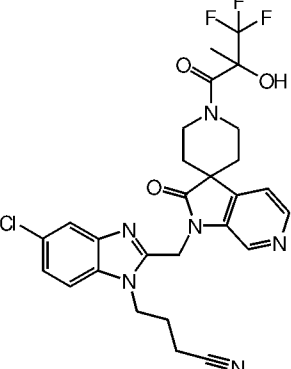
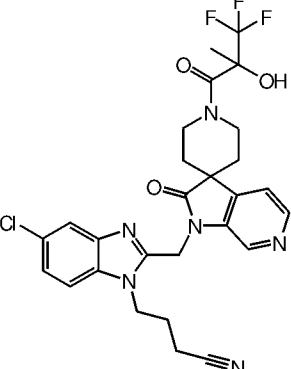
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.12 (quin, J=7.26 Hz, 2 H) 2.25 (m, J=15.19 Hz, 2 H) 2.41 – 2.48 (m, 2 H) 2.65 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 3.16 – 3.28 (m, 2 H) 3.56 – 3.76 (m, 2 H) 4.40 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 5.32 (s, 2 H) 7.30 (dd, J=8.69, 1.65 Hz, 1 H) 7.56 – 7.72 (m, 3 H) 8.37 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.50 (s, 1 H); m/z = 484.07 (M+H)⁺		
4-{5-Chloro-2-[(3-hydroxy-2'-oxospiro[cyclobutane-1,3'-indol]-1'(2'H)-yl)methyl]-1H-benzimidazol-1-yl}butanenitrile		
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.96 (quin, J=7.65 Hz, 2 H) 2.38 – 2.48 (m, 4 H) 2.59 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 4.30 – 4.43 (m, 2 H) 4.65 – 4.79 (m, 1 H) 5.22 (s, 2 H) 5.58 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 7.07 (td, J=7.48, 0.88 Hz, 1 H) 7.10 – 7.14 (m, 1 H) 7.22 (td, J=7.70, 1.10 Hz, 1 H) 7.29 (dd, J=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.48 – 7.53 (m, 1 H) 7.65 (d, J=8.58 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=1.98 Hz, 1 H); m/z = 421 (M+H)⁺		١٠ ٩

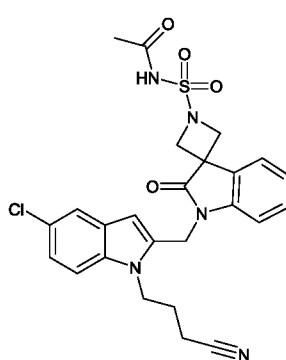
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
4-(5-chloro-2-(((1S,3S)-1'-((5-chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-2'-oxospiro[cyclobutane-1,3'-indoline]-3-yloxy)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butanenitrile		١١
1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.97 (quin, J=7.54 Hz, 2 H) 2.15 (quin, J=7.37 Hz, 2 H) 2.44 – 2.56 (m, 4 H) 2.59 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 2.66 (t, J=7.15 Hz, 2 H) 4.29 – 4.46 (m, 4 H) 4.75 – 4.87 (m, 3 H) 5.22 (s, 2 H) 7.06 – 7.15 (m, 2 H) 7.20 – 7.26 (m, 1 H) 7.29 (dd, J=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.33 (dd, J=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.48 – 7.53 (m, 1 H) 7.62 – 7.66 (m, 2 H) 7.69 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.72 (d, J=1.76 Hz, 1 H); m/z = 652 (M+H) ⁺		١١
1'-{[5-Chloro-1-(4-fluorobutyl)-1H-indol-2-yl]methyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridine]-1-sulfonamide		١١

الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.60 – 1.81 (m, 4 H), 1.84 – 2.09 (m, 4 H), 3.31 (s, 2 H), 3.41 – 3.53 (m, 2 H), 4.27 (t, J=7.04 Hz, 2 H), 4.40 (t, J=5.83 Hz, 1 H), 4.47 – 4.57 (m, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 6.38 – 6.47 (m, 1 H), 6.89 (s, 2 H), 7.13 (dd, J=8.69, 2.09 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=1.98 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=5.28 Hz, 1 H), 8.35 (d, J=4.62 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H); m/z = 520 (M+H)⁺;		
4-(5-Chloro-2-{[1-(cyclopropylsulfonyl)-2'-oxospiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-1'(2'H)-yl]methyl}-1H-benzimidazol-1-yl)butanenitrile		
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.94 – 1.11 (m, 4 H), 1.86 – 1.97 (m, 2 H), 1.98 – 2.15 (m, 4 H), 2.64 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 2.68 – 2.78 (m, 1 H), 3.49 – 3.59 (m, 2 H), 3.60 – 3.72 (m, 2 H), 4.40 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 5.31 (s, 2 H), 7.30 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.61 – 7.71 (m, 3 H), 8.37 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H); m/z = 539 (M+H)⁺;		١١ ٢

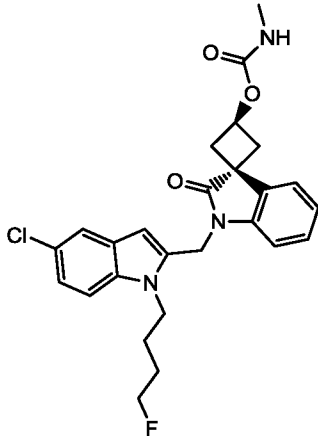
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
tert-Butyl 2'-oxo-1'-{[1-(4,4,4-trifluorobutyl)-1H-indol-2-yl]methyl}-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridine]-1-carboxylate		
1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.51 (s, 9 H), 1.71 – 1.82 (m, 2 H), 1.83 – 1.92 (m, 2 H), 1.93 – 2.04 (m, 2 H), 2.11 – 2.27 (m, 2 H), 3.70 – 3.81 (m, 2 H), 3.84 – 3.96 (m, 2 H), 4.23 – 4.32 (m, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 6.62 (s, 1 H), 7.12 (ddd, J=7.81, 6.60, 1.43 Hz, 1 H), 7.19 – 7.30 (m, 3 H), 7.58 (d, J=7.92 Hz, 1 H), 8.38 (d, J=4.62 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H); m/z = 543 (M+H)+;		١١ ٣
N-[(1'-{[5-Chloro-1-(4-fluorobutyl)-1H-indol-2-yl]methyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-1-yl)sulfonyl]acetamide		
		١١ ٤

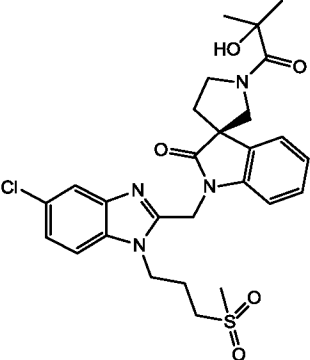
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) d ppm 1.60 – 1.78 (m, 4 H), 1.85 – 2.02 (m, 4 H), 2.04 (s, 3 H), 3.50 – 3.61 (m, 2 H), 3.68 (ddd, J=12.71, 8.97, 3.63 Hz, 2 H), 4.27 (t, J=7.04 Hz, 2 H), 4.40 (t, J=5.72 Hz, 1 H), 4.52 (s, 1 H), 5.17 (s, 2 H), 6.41 (s, 1 H), 7.13 (dd, J=8.69, 2.09 Hz, 1 H), 7.49 – 7.54 (m, 2 H), 7.56 (d, J=4.84 Hz, 1 H), 8.35 (d, J=4.84 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 11.54 (s, 1 H); m/z = 562 (M+H)⁺; نقطة الانصهار = ٢٣٦,٩٢ °مئوية		
Diethyl (1'-{[5-chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-1-yl)phosphonate		١١ ٥

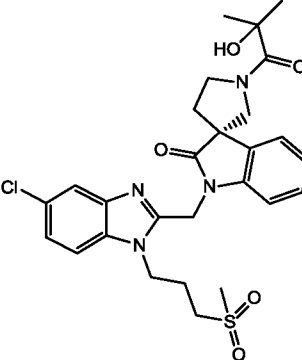
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.28 (t, J=7.70 Hz, 6 H) 1.66 – 1.89 (m, 4 H) 1.99 – 2.16 (m, 2 H) 2.63 (t, J=7.30 Hz, 2 H) 3.26 – 3.38 (m, 2 H) 3.41 – 3.58 (m, 2 H) 3.89 – 4.07 (m, 4 H) 4.37 (t, J=7.50 Hz, 2 H) 5.27 (s, 2 H) 7.30 (dd, J=8.80, 1.98 Hz, 1 H) 7.54 – 7.71 (m, 3 H) 8.34 (d, J=6.16 Hz, 1 H) 8.47 (s, 1 H); m/z = 571 (M+H)⁺		
4-(5-Chloro-2-{{2'-oxo-1-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropanoyl)spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-1'(2'H)-yl)methyl}-1H-benzimidazol-1-yl)butanenitrile		
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.55 (s, 3 H) 1.70 – 1.99 (m, 4 H) 2.02 – 2.17 (m, 2 H) 2.63 (t, J=7.50 Hz, 2 H) 3.73 – 3.99 (m, 2 H) 4.15 – 4.29 (m, 2 H) 4.40 (t, J=7.90 Hz, 2 H) 5.26 (s, 2 H) 7.17 (br. s, 1 H) 7.29 (dd, J=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.56 – 7.74 (m, 3 H) 8.32 (d, J=5.06 Hz, 1 H) 8.47 (s, 1 H); m/z = 575 (M+H)⁺		١١ ٦

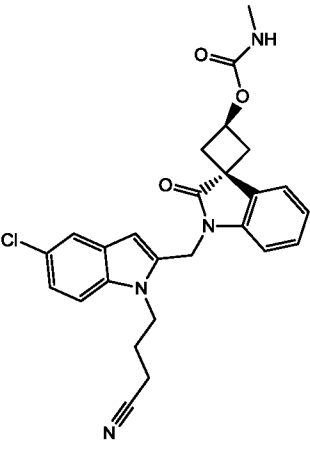
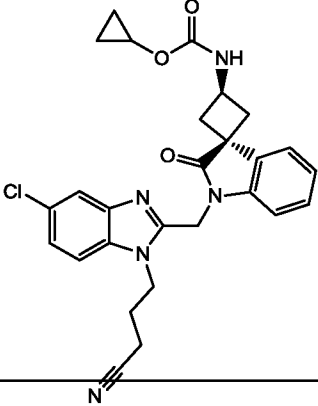
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد
N-[(1'-{[5-Chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-indol-2-yl]methyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[azetidine-3,3'-indol]-1-yl)-sulfonyl]acetamide ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.93 – 2.04 (m, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 2.58 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 4.25 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 4.27 – 4.35 (m, 2 H), 4.40 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 5.12 (s, 2 H), 6.38 (s, 1 H), 7.08 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.11 – 7.21 (m, 2 H), 7.26 – 7.35 (m, 1 H), 7.48 – 7.55 (m, 2 H), 7.58 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 10.84 – 10.85 (m, 0 H), 11.75 (br. s., 2 H); m/z = 524 (M-H)-; نقطة الانصهار = ١٨٢,٨٥ °مئوية		١١ ٧

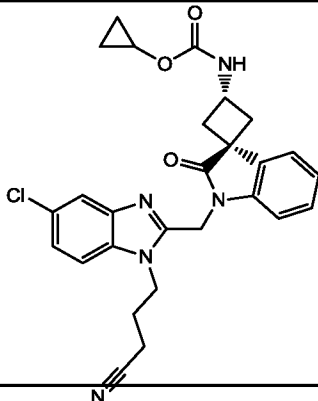
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	العدد

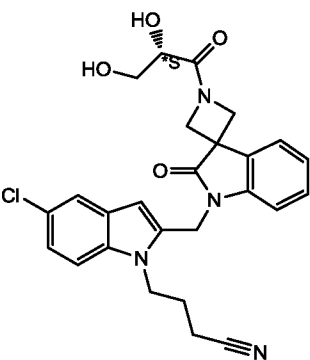
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال ع دد
(1r,3r)-1'-((5-chloro-1-(4-fluorobutyl)-1H-indol-2-yl)methyl)-2'-oxospiro[cyclobutane-1,3'-indolin]-3-yl methylcarbamate ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.58 – 1.76 (m, 4 H) 2.59 (d, J=4.62 Hz, 3 H) 2.78 (ddd, J=9.96, 7.32, 2.53 Hz, 2 H) 4.28 (t, J=6.82 Hz, 2 H) 4.38 (t, J=5.61 Hz, 1 H) 4.50 (t, J=5.39 Hz, 1 H) 5.08 – 5.14 (m, 2 H) 5.31 (quin, J=7.32 Hz, 1 H) 6.33 – 6.37 (m, 1 H) 7.02 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.07 – 7.16 (m, 3 H) 7.19 – 7.26 (m, 1 H) 7.46 – 7.55 (m, 3 H); m/z = 484 (M+H)⁺		١ ٢ ٠

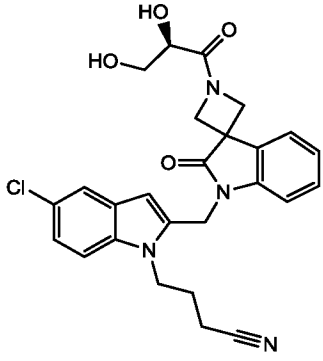
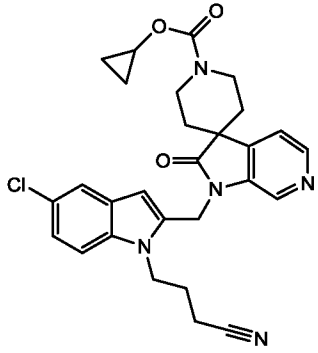
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال ع دد
(R)-1-({5-Chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl}methyl)-1'-(2-hydroxy-2-methylpropanoyl)spiro[indole-3,3'-pyrrolidin]-2(1H)-one 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.27 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.36 (d, J=9.5 Hz, 3 H), 2.05 – 2.39 (m, 4 H), 3.01 (s, 3 H), 3.24 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 3.59 – 3.85 (m, 2 H), 4.04 (s, 1 H), 4.20 (br. s., 1 H), 4.47 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 5.17 – 5.35 (m, 3 H), 7.04 – 7.12 (m, 1 H), 7.17 – 7.41 (m, 4 H), 7.61 – 7.74 (m, 2 H); m/z = 559 (M+H)⁺		١ ٢ ٣

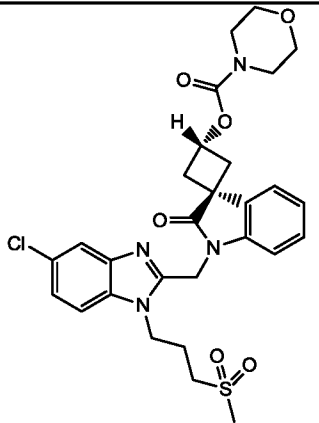
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال ع دد
(S)-1-((5-chloro-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-1'-(2-hydroxy-2-methylpropanoyl)spiro[indoline-3,3'-pyrrolidin]-2-one ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.27 (d, J=7.3 Hz, 3 H), 1.37 (d, J=9.5 Hz, 3 H), 2.05 – 2.39 (m, 4 H), 3.01 (s, 3 H), 3.24 (t, J=7.8 Hz, 2 H), 3.59 – 3.86 (m, 2 H), 4.05 (s, 1 H), 4.20 (br. s., 1 H), 4.48 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 5.18 – 5.35 (m, 3 H), 7.04 – 7.12 (m, 1 H), 7.17 – 7.42 (m, 4 H), 7.63 – 7.71 (m, 2 H); m/z = 559 (M+H)⁺		١ ٢ ٢

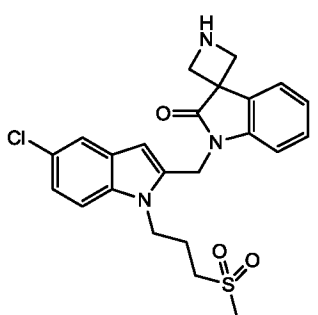
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال ع دد
(1r,3r)-1'-((5-chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-indol-2-yl)methyl)-2'-oxospiro[cyclobutane-1,3'-indolin]-3-yl methylcarbamate ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.92 – 2.02 (m, 2 H) 2.54 – 2.61 (m, 5 H) 2.79 (ddd, J=9.96, 7.32, 2.75 Hz, 2 H) 4.31 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.13 (s, 2 H) 5.31 (quin, J=7.37 Hz, 1 H) 6.27 (s, 1 H) 7.03 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.08 – 7.17 (m, 3 H) 7.20 – 7.28 (m, 1 H) 7.49 – 7.56 (m, 3 H); m/z = 478 (M+H)⁺		١ ٢ ٢
cyclopropyl ((1s,3s)-1'-((5-chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-2'-oxospiro[cyclobutane-1,3'-indolin]-3-yl)carbamate		١ ٢ ٥

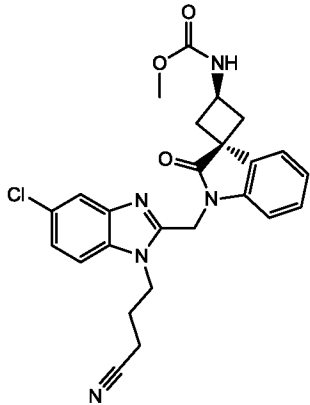
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.46 – 0.73 (m, 4 H) 1.86 – 2.05 (m, 2 H) 2.52 – 2.63 (m, 6 H) 3.79 – 4.07 (m, 1 H) 4.34 (t, J=7.70 Hz, 2 H) 4.49 – 4.65 (m, 1 H) 5.20 (s, 2 H) 7.07 – 7.15 (m, 2 H) 7.24 (td, J=8.80, 1.10 Hz, 1 H) 7.29 (dd, J=8.80, 2.20 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=7.26 Hz, 1 H) 7.62 – 7.67 (m, 2 H) 7.79 (d, J=6.82 Hz, 1 H); m/z = 504 (M+H)⁺		
cyclopropyl ((1r,3r)-1'-((5-chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-2'-oxospiro[cyclobutane-1,3'-indolin]-3-yl)carbamate		١ ٢ ٦

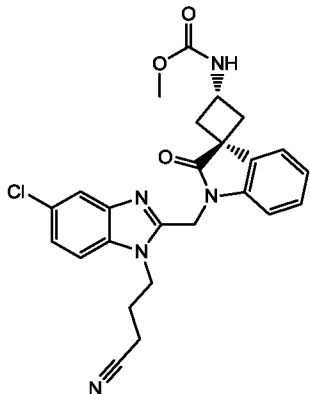
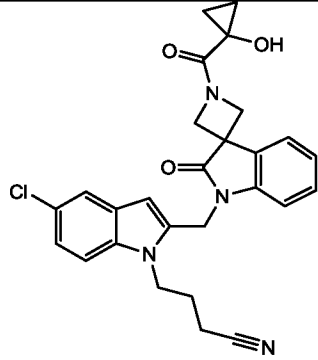
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال ع دد
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.50 – 0.69 (m, 4 H) 1.97 – 2.11 (m, 2 H) 2.51 – 2.56 (m, 2 H) 2.57 – 2.71 (m, 4 H) 3.89 – 4.02 (m, 1 H) 4.39 (t, J=7.30 Hz, 2 H) 4.43 – 4.53 (m, 1 H) 5.21 (s, 2 H) 7.04 – 7.15 (m, 2 H) 7.23 (td, J=7.70, 1.32 Hz, 1 H) 7.29 (dd, J=8.69, 1.87 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=7.04 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=5.28, 3.30 Hz, 2 H) 7.69 (br. d, J=8.60 Hz, 1 H); m/z = 504 (M+H)⁺		
(S)-4-(5-chloro-2-((1-(2,3-dihydroxypropanoyl)-2'-oxospiro[azetidine-3,3'-indolin]-1'-yl)methyl)-1H-indol-1-yl)butanenitrile		١ ٢ ٩
m/z = 493 (M+H)⁺		

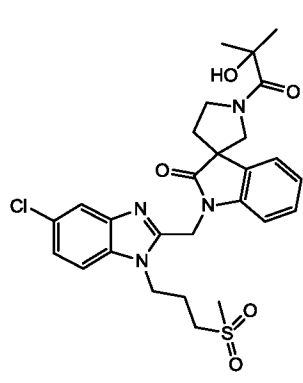
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال ع دد
(R)-4-(5-chloro-2-((1-(2,3-dihydroxypropanoyl)-2'-oxospiro[azetidine-3,3'-indolin]-1'-yl)methyl)-1H-indol-1-yl)butanenitrile m/z = 493 (M+H)+		١ ٢ ١
Cyclopropyl 1'-{[5-chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-indol-2-yl]methyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridine]-1-carboxylate		١ ٢ ٢

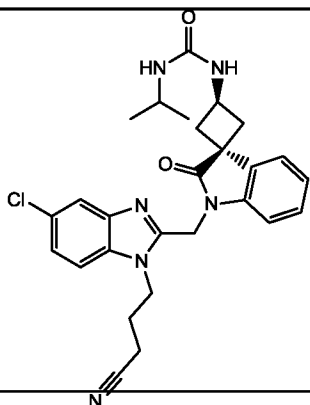
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال ع دد
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.49 – 0.74 (m, 4 H) 1.60 – 1.90 (m, 4 H) 1.92 – 2.05 (m, 2 H) 2.58 (t, J=7.50 Hz, 2 H) 3.61 – 3.84 (m, 4 H) 3.99 – 4.11 (m, 1 H) 4.30 (t, J=7.30 Hz, 2 H) 5.19 (s, 2 H) 6.36 (s, 1 H) 7.13 (dd, J=8.80, 1.98 Hz, 1 H) 7.46 – 7.57 (m, 2 H) 7.70 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.33 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H); m/z = 518 (M+H)⁺		
(1r,3r)-1'-((5-chloro-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-2'-oxospiro[cyclobutane-1,3'-indolin]-3-yl morpholine-4-carboxylate		١ ٢ ٣

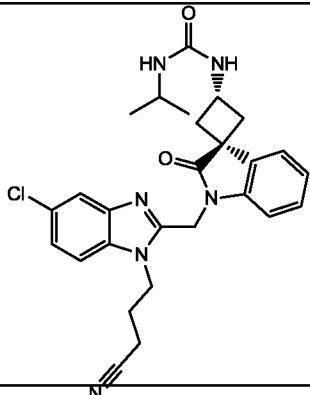
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال ع دد
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.16 (dt, J=15.24, 7.67 Hz, 2 H) 2.53 – 2.62 (m, 2 H) 2.72 – 2.84 (m, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 3.19 – 3.27 (m, 2 H) 3.33 – 3.55 (m, 4 H) 3.55 – 3.66 (m, 4 H) 4.47 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 5.22 (s, 2 H) 5.33 (quin, J=7.43 Hz, 1 H) 7.06 – 7.17 (m, 2 H) 7.22 – 7.28 (m, 1 H) 7.30 (dd, J=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.56 (d, J=7.48 Hz, 1 H) 7.64 – 7.72 (m, 2 H); m/z = 587.17 (M+H)⁺		
1'-({5-Chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-indol-2-yl}methyl)spiro[azetidine-3,3'-indol]-2'(1'H)-one m/z = 458 (M+H)⁺		١ ٣ ٤

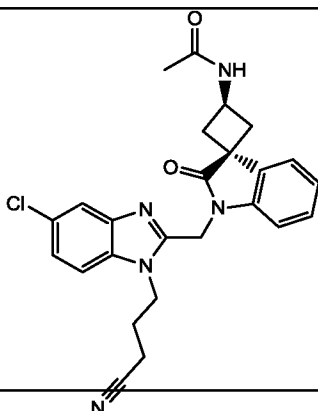
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال ع دد
methyl ((1s,3s)-1'-((5-chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-2'-oxospiro[cyclobutane-1,3'-indolin]-3-yl)carbamate ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.90 – 2.07 (m, 2 H) 2.36 – 2.49 (m, 2 H) 2.54 – 2.66 (m, 4 H) 3.55 (s, 3 H) 4.33 (t, J=7.70 Hz, 2 H) 4.48 – 4.66 (m, 1 H) 5.22 (s, 2 H) 7.06 – 7.15 (m, 2 H) 7.20 – 7.27 (m, 1 H) 7.30 (dd, J=8.58, 2.20 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=7.48 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.74 – 7.83 (m, 1 H); m/z = 478 (M+H)⁺		١ ٢ ٥

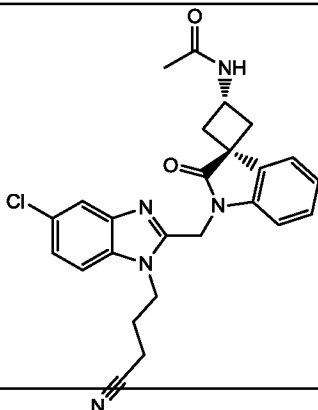
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال ع دد
methyl ((1r,3r)-1'-((5-chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-2'-oxospiro[cyclobutane-1,3'-indolin]-3-yl)carbamate ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.94 – 2.12 (m, 2 H) 2.51 – 2.57 (m, 2 H) 2.58 – 2.69 (m, 4 H) 3.58 (s, 3 H) 4.35 (t, J=7.50 Hz, 2 H) 4.43 – 4.54 (m, 1 H) 5.17 (s, 2 H) 7.06 – 7.16 (m, 2 H) 7.19 – 7.26 (m, 1 H) 7.19 (td, J=7.70, 1.32 Hz, 1 H) 7.29 (dd, J=8.80, 1.98 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=7.26 Hz, 1 H) 7.62 – 7.68 (m, 3 H); m/z = 478 (M+H)⁺		١ ٢ ٦
4-[5-Chloro-2-({1-[1-(1-hydroxycyclopropyl)carbonyl]-2'-oxospiro[azetidine-3,3'-indol]-1'(2'H)-yl}methyl)-1H-indol-1-yl]butanenitrile		١ ٢ ٧

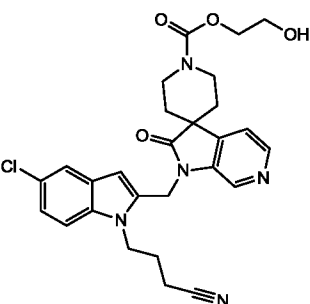
ال	ع	د
البناء	الاسم/ تفاصيل تحليلية	
	$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.87 (d, $J=3.7$ Hz, 2 H), 1.04 (d, $J=6.2$ Hz, 6 H), 1.12 (d, $J=5.5$ Hz, 1 H), 1.98 (s, 1 H), 2.58 (t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 3.60 (t, $J=6.0$ Hz, 1 H), 4.18 (s, 1 H), 4.31 (br. s., 1 H), 4.79 (s, 1 H), 5.15 (s, 1 H), 6.21 (br. s., 1 H), 6.35 (s, 1 H), 7.06 – 7.19 (m, 2 H), 7.29 (d, $J=1.1$ Hz, 1 H), 7.49 – 7.56 (m, 1 H), 7.69 (d, $J=6.6$ Hz, 1 H); $m/z = 489$ (M+H)$^+$	
١ ٣ ٨	1-((5-chloro-1-(3-(methylsulfonyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-1'-(2-hydroxy-2-methylpropanoyl)spiro[indoline-3,3'-pyrrolidin]-2-one	

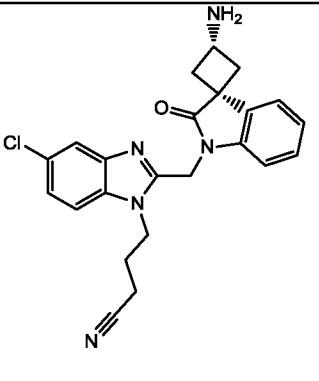
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال ع دد
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.27 (d, $J=7.3$ Hz, 6 H), 2.06 – 2.28 (m, 4 H), 3.01 (s, 3 H), 3.24 (t, $J=7.7$ Hz, 2 H), 3.59 – 3.86 (m, 2 H), 4.05 (s, 1 H), 4.20 (br. s., 1 H), 4.48 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H), 5.18 – 5.36 (m, 2 H), 7.04 – 7.12 (m, 1 H), 7.17 – 7.23 (m, 1 H), 7.25 – 7.33 (m, 2 H), 7.63 – 7.72 (m, 2 H); m/z = 559 ($M+H$)$^+$		
1-(((1s,3s)-1'-((5-chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-2'-oxospiro[cyclobutane-1,3'-indolin]-3-yl)-3-isopropylurea		١ ٤ ٣

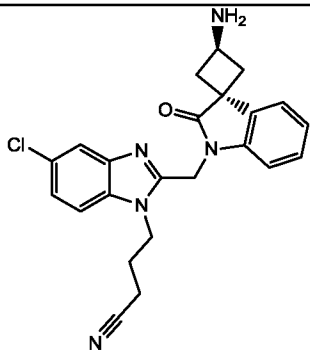
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال
1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.04 (d, J=6.60 Hz, 6 H) 1.90 – 2.06 (m, 2 H) 2.32 – 2.46 (m, 2 H) 2.60 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 3.50 – 3.81 (m, 1 H) 4.24 – 4.48 (m, 2 H) 4.54 – 4.75 (m, 1 H) 5.23 (s, 2 H) 5.65 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 6.32 (d, J=9.02 Hz, 1 H) 7.05 – 7.15 (m, 2 H) 7.23 (dd, J=8.14, 1.32 Hz, 1 H) 7.29 (dd, J=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=8.36 Hz, 1 H) 7.62 – 7.68 (m, 2 H); m/z = 505 (M+H)⁺; نقطة الانصهار = ٢٤٢,٤٩ °مئوية		
1-((1r,3r)-1'-((5-chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-2'-oxospiro[cyclobutane-1,3'-indolin]-3-yl)-3-isopropylurea		١ ٤ ٤

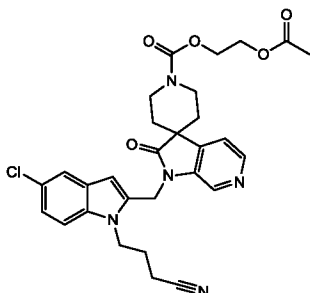
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.04 (d, J=6.60 Hz, 6 H) 1.92 – 2.12 (m, 2 H) 2.37 – 2.48 (m, 2 H) 2.55 – 2.69 (m, 4 H) 3.52 – 3.79 (m, 1 H) 4.24 – 4.46 (m, 2 H) 4.48 – 4.65 (m, 1 H) 5.21 (s, 2 H) 5.75 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 6.26 (d, J=8.58 Hz, 1 H) 7.09 (dd, J=15.19, 7.92 Hz, 2 H) 7.22 (s, 1 H) 7.29 (dd, J=8.80, 1.98 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=5.17, 3.19 Hz, 2 H); m/z = 505 (M+H)+; نقطة الانصهار = ٢١٩,٩٠ °مئوية		
N-(((1s,3s)-1'-((5-chloro-1-(3- cyanopropyl)-1H- benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-2'- oxospiro[cyclobutane-1,3'- indolin]-3-yl)acetamide		١ ٤ ٥

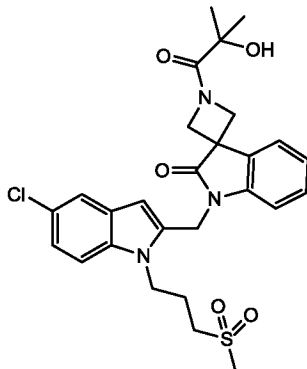
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال ع دد
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.85 (s, 3 H) 1.93 – 2.07 (m, 2 H) 2.52 – 2.65 (m, 6 H) 4.17 – 4.48 (m, 2 H) 4.66 – 4.87 (m, 1 H) 5.24 (s, 2 H) 7.07 – 7.16 (m, 2 H) 7.20 – 7.27 (m, 1 H) 7.30 (dd, $J=8.80, 2.20$ Hz, 1 H) 7.58 – 7.69 (m, 3 H) 8.45 (d, $J=7.92$ Hz, 1 H); $m/z = 462$ ($M+H$)$^+$; نقطة الانصهار = ٢٥٠,٩١$^\circ$ مئوية		
N-((1r,3r)-1'-((5-chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-2'-oxospiro[cyclobutane-1,3'-indolin]-3-yl)acetamide		١ ٤ ٦

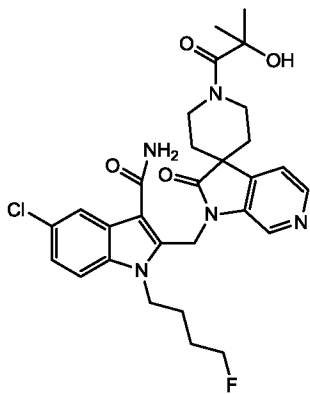
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال ع دد
1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.84 (s, 3 H) 1.96 – 2.10 (m, 2 H) 2.41 – 2.47 (m, 1 H) 2.57 – 2.67 (m, 5 H) 4.37 (t, J=7.30 Hz, 2 H) 4.61 – 4.75 (m, 1 H) 5.12 (s, 2 H) 7.04 – 7.15 (m, 2 H) 7.22 (td, J=7.70, 1.10 Hz, 1 H) 7.28 (dd, J=8.58, 1.76 Hz, 1 H) 7.53 (dd, J=8.80, 0.88 Hz, 1 H) 7.61 – 7.68 (m, 2 H) 8.26 (d, J=9.68 Hz, 1 H); m/z = 462 (M+H)⁺; نقطة الانصهار = ١٩٤,٧٧ °مئوية		
2-Hydroxyethyl 1'-{[5-chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-indol-2-yl]methyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridine]-1-carboxylate		١ ٤ ٧

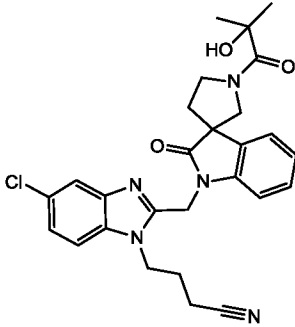
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال ع دد
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.75 – 1.91 (m, 4 H), 1.95 – 2.08 (m, 2 H), 2.56 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 3.61 (t, J=5.1 Hz, 2 H), 3.69 – 3.89 (m, 4 H), 4.03 – 4.13 (m, 2 H), 4.25 – 4.35 (m, 2 H), 4.61 (br. s., 1 H), 5.18 (s, 2 H), 6.35 (s, 1 H), 7.13 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J=5.5, 3.3 Hz, 2 H), 7.63 (dd, J=4.8, 0.7 Hz, 1 H), 8.33 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H); m/z = 522 (M+H)⁺ نقطة الانصهار = ١٤٤,٥ °مئوية		
4-(2-(((1r,3r)-3-amino-2'-oxospiro[cyclobutane-1,3'-indolin]-1'-yl)methyl)-5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butanenitrile		١ ٤ ٨

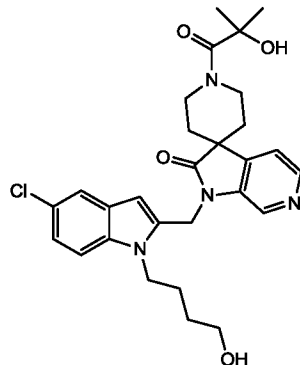
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال ع دد
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.91 – 2.10 (m, 2 H) 2.13 – 2.27 (m, 2 H) 2.55 – 2.71 (m, 4 H) 3.78 (quin, J=8.03 Hz, 1 H) 4.38 (t, J=7.59 Hz, 2 H) 5.20 (s, 2 H) 7.08 (td, J=8.10, 1.54 Hz, 2 H) 7.20 (td, J=7.70, 1.32 Hz, 1 H) 7.29 (dd, J=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.53 – 7.70 (m, 3 H); m/z = 420 (M+H)⁺		
4-(2-(((1s,3s)-3-amino-2'-oxospiro[cyclobutane-1,3'-indolin]-1'-yl)methyl)-5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butanenitrile		١ ٤ ٩

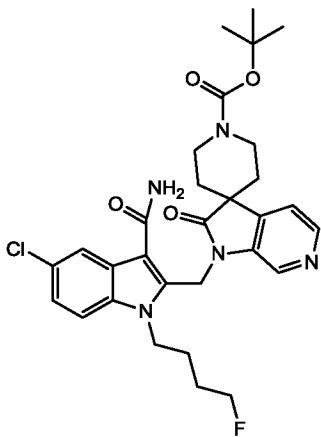
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.80 – 2.20 (m, 4 H) 2.20 – 2.34 (m, 2 H) 2.36 – 2.47 (m, 2 H) 2.59 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 3.77 – 3.95 (m, 1 H) 4.36 (t, J=7.50 Hz, 2 H) 5.21 (s, 2 H) 7.00 – 7.14 (m, 2 H) 7.16 – 7.25 (m, 1 H) 7.29 (dd, J=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=1.76 Hz, 1 H); m/z = 420 (M+H)⁺		
2-(Acetyloxy)ethyl 1'-{[5-chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-indol-2-yl]methyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridine]-1-carboxylate		١٥٠
m/z = 564 (M+H) ⁺		

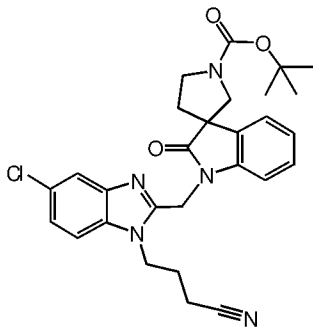
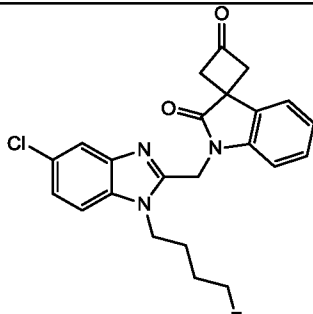
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال
1'-({5-Chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-indol-2-yl)methyl)-1-(2-hydroxy-2-methylpropanoyl)spiro[azetidine-3,3'-indol]-2'(1'H)-one 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.32 (s, 3 H) 1.34 (s, 3 H) 2.02 – 2.14 (m, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 3.14 – 3.23 (m, 2 H) 4.03 – 4.23 (m, 2 H) 4.39 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 4.55 – 4.78 (m, 2 H) 5.14 (s, 2 H) 5.26 (s, 1 H) 6.38 (s, 1 H) 7.08 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.12 – 7.19 (m, 2 H) 7.25 – 7.32 (m, 1 H) 7.52 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.64 (dd, J=7.37, 0.77 Hz, 1 H); m/z = 544.08 (M+H)⁺		١ ٥ ٢

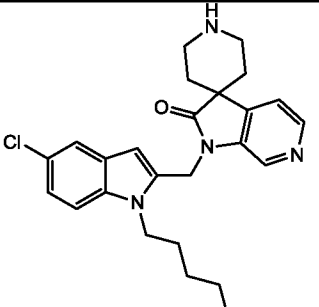
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال ع دد
5-Chloro-1-(4-fluorobutyl)-2- {[1-(2-hydroxy-2- methylpropanoyl)-2'- oxospiro[piperidine-4,3'- pyrrolo[2,3-c]pyridin]-1'(2'H)- yl]methyl}-1H-indole-3- carboxamide		
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.37 (s, 6 H), 1.54 – 1.69 (m, 4 H), 1.71 – 1.91 (m, 4 H), 3.63 – 4.06 (m, 2 H), 4.13 – 4.31 (m, 2 H), 4.14 – 4.23 (m, 2 H), 4.36 (br. s., 1 H), 4.47 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 5.48 (s, 1 H), 5.53 (s, 2 H), 7.26 (dd, J=8.9, 2.1 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 7.63 – 7.73 (m, 2 H), 7.84 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.29 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H); m/z = 570 (M+H)⁺		١ ٥ ٣

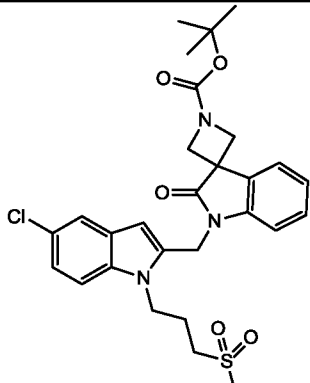
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال ع دد
4-(5-Chloro-2-{{1'-(2-hydroxy-2-methylpropanoyl)-2-oxospiro[indole-3,3'-pyrrolidin]-1(2H)-yl)methyl}-1H-benzimidazol-1-yl)butanenitrile		
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.22 – 1.43 (m, 6 H), 2.00 – 2.15 (m, 2 H), 2.15 – 2.38 (m, 2 H), 2.62 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 3.59 – 3.86 (m, 2 H), 4.04 (s, 1 H), 4.20 (br. s., 1 H), 4.39 (t, J=7.9 Hz, 2 H), 5.16 – 5.35 (m, 3 H), 7.04 – 7.12 (m, 1 H), 7.15 – 7.21 (m, 1 H), 7.22 – 7.40 (m, 3 H), 7.61 – 7.69 (m, 2 H); m/z = 506 (M+H)⁺		١ ٥ ٤

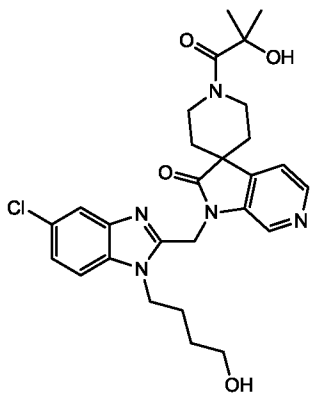
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال
1'-{[5-Chloro-1-(4-hydroxybutyl)-1H-indol-2-yl]methyl}-1-(2-hydroxy-2-methylpropanoyl)spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-one		
1H-NMR (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.37 (s, 6 H), 1.41 – 1.51 (m, 2 H), 1.65 (m, J=6.6 Hz, 2 H), 1.83 (br. s., 4 H), 3.37 – 3.46 (m, 2 H), 3.73 – 4.41 (m, 4 H), 4.24 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 4.48 (t, J=5.1 Hz, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 5.52 (s, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 7.13 (dd, J=8.8, 1.8 Hz, 1 H), 7.43 – 7.57 (m, 2 H), 7.68 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.33 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H); m/z = 525 (M+H)⁺		١ ٥ ٥

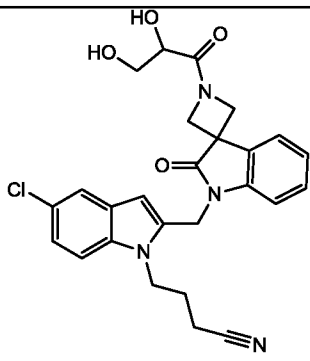
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال ع دد
tert-Butyl 1'-{[3-carbamoyl-5-chloro-1-(4-fluorobutyl)-1H-indol-2-yl]methyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridine]-1-carboxylate		
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.45 (s, 9 H), 1.54 – 1.70 (m, 4 H), 1.77 (t, J=5.6 Hz, 4 H), 3.59 – 3.69 (m, 2 H), 3.70 – 3.80 (m, 2 H), 4.18 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 4.33 – 4.39 (m, 1 H), 4.48 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 5.52 (s, 2 H), 7.26 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.57 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.64 – 7.71 (m, 2 H), 7.84 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.27 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H); m/z = 584 (M+H)⁺		١ ٥ ٦

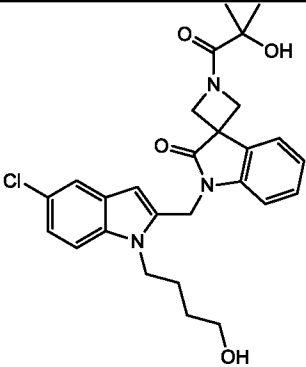
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال ع دد
tert-Butyl 1-[[5-chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-2-oxo-1,2-dihydro-1'H-spiro[indole-3,3'-pyrrolidine]-1'-carboxylate ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.35 – 1.52 (m, 9 H), 2.02 – 2.14 (m, 2 H), 2.18 – 2.30 (m, 2 H), 2.62 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 3.50 – 3.62 (m, 2 H), 3.62 – 3.77 (m, 2 H), 4.39 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 5.17 – 5.33 (m, 2 H), 7.08 (td, J=7.5, 0.9 Hz, 1 H), 7.16 – 7.21 (m, 1 H), 7.24 – 7.32 (m, 2 H), 7.35 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 7.62 – 7.69 (m, 2 H); m/z = 521 (M+H)⁺		١ ٥ ٧
1'-[[5-Chloro-1-(4-fluorobutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-3H-spiro[cyclobutane-1,3'-indole]-2',3(1'H)-dione		١ ٥ ٨

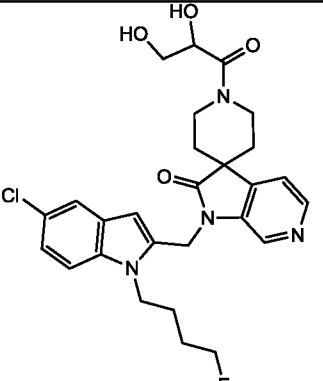
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال ع دد
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.52 – 1.86 (m, 4 H) 3.39 – 3.50 (m, 2 H) 3.60 – 3.74 (m, 2 H) 4.32 – 4.42 (m, 3 H) 4.50 (t, J=5.50 Hz, 1 H) 5.26 (s, 2 H) 7.11 (dd, J=7.48, 0.88 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.24 – 7.30 (m, 2 H) 7.60 – 7.69 (m, 3 H); m/z = 426 (M+H)⁺		
1'-{[5-Chloro-1-(4-fluorobutyl)-1H-indol-2-yl]methyl}spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-one		١ ٢ ٢

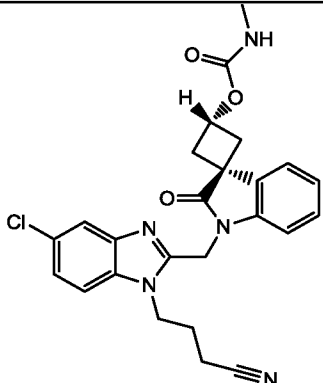
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.53 – 1.85 (m, 8 H) 2.77 – 3.00 (m, 2 H) 3.03 – 3.16 (m, 2 H) 4.26 (t, J=6.93 Hz, 2 H) 4.40 (t, J=5.72 Hz, 1 H) 4.47 – 4.56 (m, 1 H) 5.17 (s, 2 H) 6.40 (s, 1 H) 7.13 (dd, J=8.80, 2.20 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=8.58 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=4.62 Hz, 1 H) 8.32 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H); m/z = 441 (M+H)⁺		
tert-Butyl 1'-({5-chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-indol-2-yl}methyl)-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[azetidine-3,3'-indole]-1-carboxylate		١ ٢ ٣

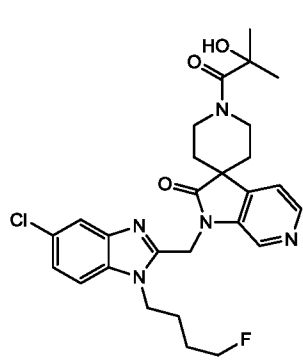
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.45 (s, 9 H) 1.98 – 2.13 (m, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 3.13 – 3.22 (m, 2 H) 4.01 – 4.24 (m, 4 H) 4.38 (t, J=7.59 Hz, 2 H) 5.13 (s, 2 H) 6.39 (s, 1 H) 7.05 – 7.19 (m, 3 H) 7.24 – 7.33 (m, 1 H) 7.52 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.65 – 7.71 (m, 1 H); m/z = 558.23 (M+H)⁺		
1'-{[5-Chloro-1-(4-hydroxybutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl}-1-(2-hydroxy-2-methylpropanoyl)spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-one		١ ٦ ٤

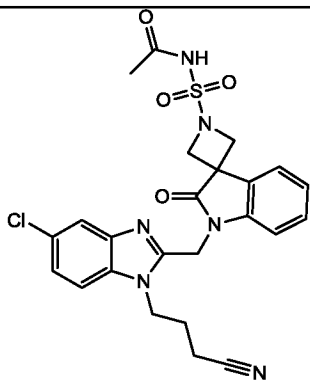
ال	ع	د	الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء
			$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (s, 6 H), 1.40 – 1.57 (m, 2 H), 1.63 – 1.79 (m, 2 H), 1.82 (br. s., 4 H), 3.42 (q, $J=6.1$ Hz, 2 H), 3.85 (br. s., 2 H), 4.34 (m, $J=7.5, 7.5$ Hz, 4 H), 4.50 (t, $J=5.1$ Hz, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 5.51 (s, 1 H), 7.28 (dd, $J=8.8, 1.8$ Hz, 1 H), 7.55 – 7.75 (m, 3 H), 8.34 (d, $J=4.8$ Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H); $m/z = 526$ ($M+H$)$^+$; نقطة الانصهار = ١٩١,٨٧$^\circ$ مئوية	
		١ ٦ ٥	4-(5-chloro-2-((1-(2,3-dihydroxypropanoyl)-2'-oxospiro[azetidine-3,3'-indolin]-1'-yl)methyl)-1H-indol-1-yl)butanenitrile	

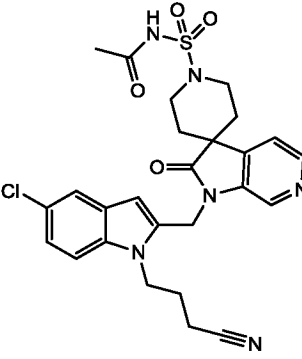
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.83 – 2.05 (m, 2 H) 2.56 (t, J=7.30 Hz, 2 H) 3.44 – 3.66 (m, 2 H) 4.01 – 4.24 (m, 3 H) 4.25 – 4.34 (m, 2 H) 4.43 – 4.67 (m, 2 H) 4.76 – 4.92 (m, 1 H) 5.13 (s, 2 H) 5.30 (dd, J=49.08, 5.50 Hz, 1 H) 6.32 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 7.05 (br. d, J=9.00 Hz, 1 H) 7.10 – 7.16 (m, 2 H) 7.22 – 7.31 (m, 1 H) 7.47 – 7.54 (m, 2 H) 7.59 – 7.69 (m, 1 H); m/z = 493 (M+H)⁺		
1'-{[5-Chloro-1-(4-hydroxybutyl)-1H-indol-2-yl]methyl}-1-(2-hydroxy-2-methylpropanoyl)spiro[azetidine-3,3'-indol]-2'(1'H)-one		١ ٦ ٦

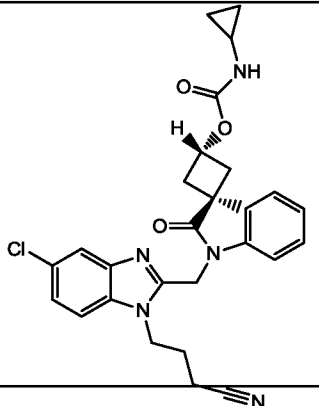
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال ع دد
$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (d, $J=5.9$ Hz, 6 H), 1.37 – 1.50 (m, 2 H), 1.61 (m, $J=7.0$ Hz, 2 H), 3.39 (q, $J=6.2$ Hz, 2 H), 4.06 (d, $J=9.5$ Hz, 1 H), 4.17 (d, $J=9.5$ Hz, 1 H), 4.24 (t, $J=7.7$ Hz, 2 H), 4.46 (t, $J=5.1$ Hz, 1 H), 4.59 (d, $J=9.9$ Hz, 1 H), 4.72 (d, $J=9.5$ Hz, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 5.29 (s, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 7.02 – 7.18 (m, 3 H), 7.27 (m, $J=7.0$ Hz, 1 H), 7.47 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.52 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H), 7.63 (d, $J=7.0$ Hz, 1 H); m/z = 496 ($M+H$)$^{+}$; نقطة الانصهار = ١٥٧,١١$^{\circ}$مئوية		
1'-{[5-Chloro-1-(4-fluorobutyl)-1H-indol-2-yl]methyl}-1-(2,3-dihydroxypropanoyl)spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-one		١ ٦ ٧

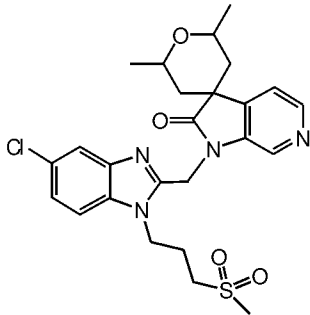
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.55 – 1.95 (m, 8 H) 3.42 – 3.52 (m, 1 H) 3.53 – 3.65 (m, 1 H) 3.74 – 4.02 (m, 4 H) 4.17 – 4.31 (m, 2 H) 4.38 (t, J=6.40 Hz, 2 H) 4.46 – 4.55 (m, 1 H) 4.71 (t, J=5.90 Hz, 1 H) 4.95 (dd, J=21.13, 6.82 Hz, 1 H) 5.18 (s, 2 H) 6.40 (s, 1 H) 7.11 (dd, J=8.80, 2.20 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.59 – 7.70 (m, 1 H) 8.32 (d, J=4.62 Hz, 1 H) 8.37 (s, 1 H); m/z = 530 (M+H)⁺		
(1r,3r)-1'-((5-chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-2'-oxospiro[cyclobutane-1,3'-indolin]-3-yl methylcarbamate		١ ٦ ٨

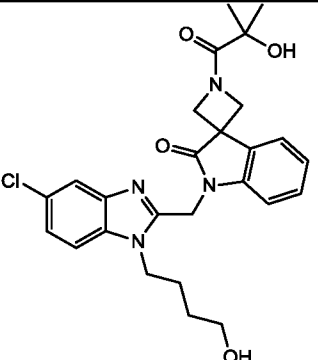
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال ع دد
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.07 (quin, J=7.48 Hz, 2 H) 2.44 – 2.53 (m, 2 H) 2.56 – 2.67 (m, 5 H) 2.72 – 2.83 (m, 2 H) 4.40 (t, J=7.50 Hz, 2 H) 5.23 (s, 2 H) 5.30 (quin, J=7.37 Hz, 1 H) 7.06 – 7.19 (m, 3 H) 7.22 – 7.27 (m, 1 H) 7.29 (dd, J=8.80, 1.98 Hz, 1 H) 7.48 – 7.55 (m, 1 H) 7.62 – 7.68 (m, 2 H); m/z = 478.10 (M+H)⁺		
1'-{[5-Chloro-1-(4-fluorobutyl)- 1H-benzimidazol-2-yl]methyl}-1- (2-hydroxy-2- methylpropanoyl)spiro[piperidine- 4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)- one		١ ٦ ٩

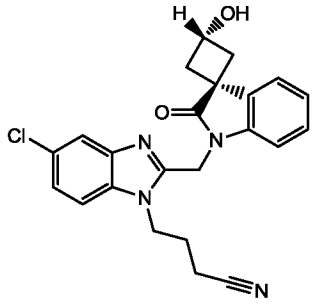
ال	ع	دد
البناء	الاسم/ تفاصيل تحليلية	
	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.40 (s, 6 H), 1.69 – 1.93 (m, 8 H), 4.05 (t, J=5.6 Hz, 4 H), 4.35 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 4.40 (t, J=6.1 Hz, 1 H), 4.52 (t, J=5.8 Hz, 1 H), 5.06 (s, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 7.24 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J=4.6, 0.7 Hz, 1 H), 7.55 – 7.61 (m, 1 H), 8.32 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H); m/z = 528 (M+H)⁺; نقطة الانصهار = ٢٢٢,٧٢ °مئوية	
	N-[(1'-{[5-Chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[azetidine-3,3'-indol]-1-yl)sulfonyl]acetamide	١ ٧ ٠

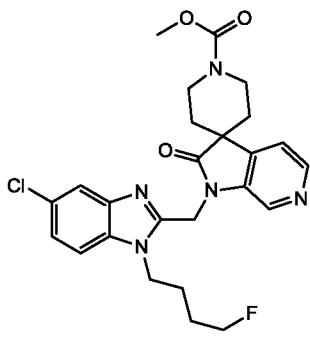
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال ع دد
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.00 – 2.13 (m, 2 H) 2.16 (s, 3 H) 2.62 (t, $J=7.37$ Hz, 2 H) 4.24 (d, $J=8.36$ Hz, 2 H) 4.33 – 4.44 (m, 4 H) 5.21 (s, 2 H) 7.07 – 7.23 (m, 2 H) 7.25 – 7.35 (m, 2 H) 7.56 (d, $J=6.82$ Hz, 1 H) 7.62 – 7.68 (m, 2 H) 11.73 (s, 1 H); $m/z = 527$ ($M+H$)$^+$		
N-[(1'-{[5-Chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-indol-2-yl]methyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-1-yl)sulfonyl]acetamide		١ ٧ ٢

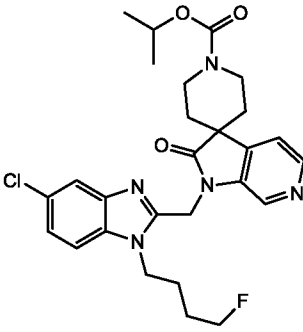
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال ع دد
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.84 – 2.08 (m, 9 H) 2.58 (t, $J=7.37$ Hz, 2 H) 3.49 – 3.74 (m, 4 H) 4.24 – 4.37 (m, 2 H) 5.19 (s, 2 H) 6.34 (s, 1 H) 7.15 (dd, $J=8.69, 2.09$ Hz, 1 H) 7.50 – 7.61 (m, 3 H) 8.36 (d, $J=4.84$ Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 11.54 (s, 1 H); $m/z = 555.06$ (M+H)+; نقطة الانصهار = ٢٣٠,٥٢ °مئوية		
(1r,3r)-1'-((5-chloro-1-(3-cyanopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methyl)-2'-oxospiro[cyclobutane-1,3'-indolin]-3-yl cyclopropylcarbamate		١ ٧ ٣

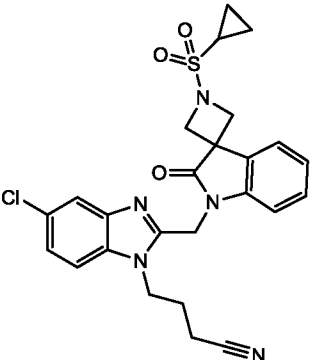
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال ع دد
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 0.36 – 0.50 (m, 2 H) 0.53 – 0.67 (m, 2 H) 2.06 (quin, J=7.43 Hz, 2 H) 2.42 – 2.52 (m, 3 H) 2.62 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 2.70 – 2.83 (m, 2 H) 4.40 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.23 (s, 2 H) 5.31 (quin, J=7.37 Hz, 1 H) 7.07 – 7.14 (m, 2 H) 7.22 – 7.27 (m, 1 H) 7.29 (dd, J=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.41 – 7.55 (m, 2 H) 7.62 – 7.69 (m, 2 H); m/z = 504.15 (M+H)⁺		
1'-({5-Chloro-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl}methyl)-2,6-dimethyl-2,3,5,6-tetrahydrospiro[pyran-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-2'(1'H)-one		١ ٧ ٤

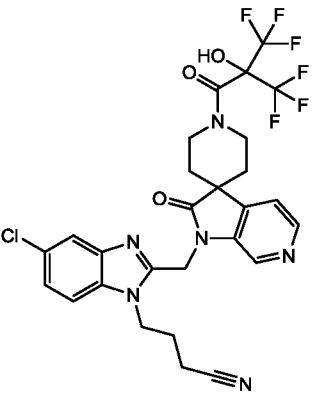
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال ع دد
¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.23 (d, J=6.16 Hz, 6 H) 1.59 – 1.74 (m, 4 H) 2.30 – 2.41 (m, 2 H) 2.98 (s, 3 H) 3.12 (t, J=7.04 Hz, 2 H) 4.33 – 4.43 (m, 2 H) 4.48 – 4.56 (m, 2 H) 5.18 (s, 2 H) 7.10 – 7.14 (m, 1 H) 7.27 – 7.35 (m, 2 H) 7.73 (d, J=1.54 Hz, 1 H) 8.43 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.69 – 8.74 (m, 1 H); m/z = 517.05 (M+H)⁺		
1'-{[5-Chloro-1-(4-hydroxybutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl}-1-(2-hydroxy-2-methylpropanoyl)spiro[azetidine-3,3'-indol]-2'(1'H)-one		١ ٧ ٥

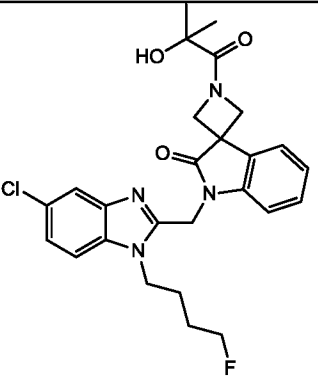
الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال
1H-NMR (360 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.31 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.39 – 1.51 (m, 2 H), 1.61 – 1.75 (m, 2 H), 3.36 – 3.44 (m, 2 H), 4.02 – 4.18 (m, 2 H), 4.33 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 4.48 (t, J=5.1 Hz, 1 H), 4.54 – 4.74 (m, 2 H), 5.21 (s, 2 H), 5.29 (s, 1 H), 7.10 – 7.21 (m, 2 H), 7.25 – 7.33 (m, 2 H), 7.59 – 7.65 (m, 2 H), 7.67 (d, J=1.8 Hz, 1 H); m/z = 497 (M+H)+		
4-(5-chloro-2-(((1r,3r)-3-hydroxy-2'-oxospiro[cyclobutane-1,3'-indolin]-1'-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)butanenitrile		١ ٧ ٦

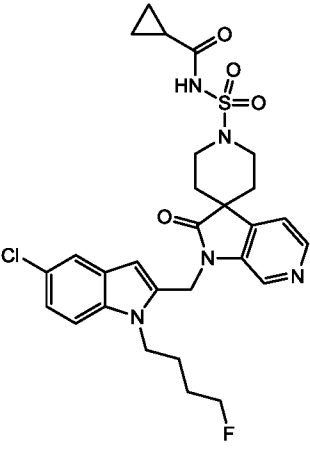
ال	ع	د
البناء	الاسم/ تفاصيل تحليلية	
	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.03 (quin, $J=7.54$ Hz, 2 H) 2.27 – 2.40 (m, 2 H) 2.57 – 2.73 (m, 4 H) 4.38 (t, $J=7.48$ Hz, 2 H) 4.56 (sxt, $J=7.35$ Hz, 1 H) 5.20 (s, 2 H) 5.45 (d, $J=7.26$ Hz, 1 H) 7.05 – 7.14 (m, 2 H) 7.22 (td, $J=7.70, 1.10$ Hz, 1 H) 7.29 (dd, $J=8.58, 1.76$ Hz, 1 H) 7.48 – 7.54 (m, 1 H) 7.61 – 7.68 (m, 2 H); $m/z = 421.01$ ($M+H$)$^+$; نقطة الانصهار = ٢١٧,٢٥$^{\circ}$ مئوية	
Methyl 1'-{[5-chloro-1-(4-fluorobutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridine]-1-carboxylate		١ ٧ ٨

الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال ع دد
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.65 – 1.91 (m, 8 H), 3.66 (s, 3 H), 3.71 – 3.81 (m, 4 H), 4.37 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H), 4.43 (t, $J=5.9$ Hz, 1 H), 4.55 (t, $J=5.6$ Hz, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 7.29 (dd, $J=8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.62 – 7.70 (m, 3 H), 8.33 (d, $J=4.8$ Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H); $m/z = 500$ ($M+H$)$^+$; نقطة الانصهار = ١٨٢,٦٨$^\circ$ مئوية		
1-Methylethyl 1'-{[5-chloro-1-(4-fluorobutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridine]-1-carboxylate		١ ٧ ٩

الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال ع دد
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.23 (d, $J=6.2$ Hz, 6 H), 1.65 – 1.91 (m, 8 H), 3.65 – 3.81 (m, 4 H), 4.37 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H), 4.43 (t, $J=5.9$ Hz, 1 H), 4.54 (t, $J=5.6$ Hz, 1 H), 4.78 – 4.90 (m, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 7.28 (dd, $J=8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.65 (dd, $J=5.4, 3.2$ Hz, 2 H), 7.68 (dd, $J=4.7, 0.6$ Hz, 1 H), 8.33 (d, $J=4.8$ Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H); m/z = 528 ($M+H$)$^{+}$; نقطة الانصهار = ١٩٨,٩٢$^{\circ}$ مئوية		
4-(5-Chloro-2-{[1-(cyclopropylsulfonyl)-2'-oxospiro[azetidine-3,3'-indol]-1'(2'H)-yl]methyl}-1H-benzimidazol-1-yl)butanenitrile		١ ٨ ٠

ال	ع	د
البناء	الاسم/ تفاصيل تحليلية	
	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.01 – 1.19 (m, 4 H) 2.01 – 2.14 (m, 2 H) 2.63 (t, $J=7.26$ Hz, 2 H) 2.93 – 3.03 (m, 1 H) 4.12 – 4.34 (m, 4 H) 4.40 (t, $J=7.59$ Hz, 2 H) 5.23 (s, 2 H) 7.12 – 7.24 (m, 2 H) 7.27 – 7.37 (m, 2 H) 7.61 – 7.72 (m, 3 H); m/z = 510.10 ($M+H$)$^+$; نقطة الانصهار = ١٩٠,٤٢$^\circ$ مئوية	
	4-[5-Chloro-2-({2'-oxo-1-[3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(trifluoromethyl)propanoyl]spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-1'(2'H)-yl)methyl)-1H-benzimidazol-1-yl]butanenitrile	١ ٨ ١

الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال ع دد
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.72 – 2.01 (m, 4 H) 2.03 – 2.16 (m, 2 H) 2.64 (t, J=7.50 Hz, 2 H) 3.81 – 4.03 (m, 2 H) 4.22 – 4.35 (m, 2 H) 4.35 – 4.45 (m, 2 H) 5.32 (s, 2 H) 7.29 (dd, J=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.57 – 7.73 (m, 3 H) 8.35 (d, J=4.62 Hz, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 9.41 (s, 1 H); m/z = 629 (M+H)⁺; نقطة الانصهار = ٢٤٠,٤١ °مئوية		
1'-{[5-Chloro-1-(4-fluorobutyl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl}-1-(2-hydroxy-2-methylpropanoyl)spiro[azetidine-3,3'-indol]-2'(1'H)-one		١ ٨ ٣

الاسم/ تفاصيل تحليلية	البناء	ال ع دد
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (d, $J=7.70$ Hz, 6 H) 1.60 – 1.83 (m, 4 H) 4.06 (d, $J=9.68$ Hz, 1 H) 4.16 (d, $J=9.68$ Hz, 1 H) 4.27 – 4.45 (m, 3 H) 4.52 (t, $J=5.39$ Hz, 1 H) 4.59 (d, $J=9.68$ Hz, 1 H) 4.71 (d, $J=9.68$ Hz, 1 H) 5.22 (s, 2 H) 7.10 – 7.23 (m, 2 H) 7.25 – 7.33 (m, 2 H) 7.59 – 7.66 (m, 2 H) 7.67 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H); $m/z = 499$ ($M+H$)$^{+}$; نقطة الانصهار = ٢١٩,٧١$^{\circ}$ مئوية		
N-[(1'-{[5-Chloro-1-(4-fluorobutyl)-1H-indol-2-yl]methyl}-2'-oxo-1',2'-dihydro-1H-spiro[piperidine-4,3'-pyrrolo[2,3-c]pyridin]-1-yl)sulfonyl]cyclopropanecarboxamide		١ ٨ ٤

ال ع دد	البناء	الاسم/ تفاصيل تحليلية
		$m/z = 588 (M+H)^+$

النشاط المضاد للفيروسات

- تعباً أطباق دقيقة العيار ذات قاع نقي لها ٩٦ عين سوداء (Corning, Amsterdam, The Netherlands) في نسختين باستخدام نظام آلي معد خصيصاً مع تخفيفات ٤ أضعاف
- متتابة لمركب في حجم نهائي من وسط زراعة ٥٠ ميكرو لتر [وسط RPMI بدون أحمر phenol ١٠٪، مصل بقرى جنيني (Fetal bovine serum) FBS، ٠,٠٤٪ gentamycin (٥٠ مجم/ مليلتر) و ٠,٥٪ DMSO]. بعد ذلك، يضاف ١٠٠ ميكرو لتر من معلق خلية HeLa (٥ × ١٠ خلية/ مليلتر) في وسط مزرعة لكل عين ثم إضافة ٥٠ ميكرو لتر فيروس rgRSV224 (MOI = ٠,٠٢) في وسط مزرعة باستخدام موزع متعدد القطرات (Thermo Scientific, Erembodegem, Belgium). يكون الفيروس rgRSV224 هو فيروس معدل هندسياً يتضمن جين بروتين استنشاع أخضر (green fluorescent protein) GFP إضافي (Hallak et al, 2000) ويصرح به من NIH (National Institute of Health) (معاهد الصحة الوطنية) (Bethesda, MD, USA). يتم تضمين الوسط، عينات مقارنة مصابة بفيروس أو بفيروس وهمي في كل اختبار. تحضن الخلايا عند ٣٧° مئوية في جو ٥٪ CO₂. ثلاثة أيام بعد التعرض للفيروسات، يقدر كمياً تنسخ الفيروس بواسطة قياس إظهار GFP في خلايا بواسطة ميكروسكوب ليزر MSM (Tibotec, Beersse, Belgium). تحدد القيمة EC₅₀ بأنها تركيز تثبيطي ٥٠٪ لأجل إظهار GFP. بصورة موازية، تحضن المركبات لمدة ثلاثة أيام في مجموعة أطباق ذات عيار دقيق لها ٩٦ عين بيضاء (Corning) وتحدد السمية الخلوية للمركبات في خلايا HeLa عن طريق قياس محتوى Adenosine triphosphate (ATP) للخلايا باستخدام مجموعة ATPlite (PerkinElmer, Zaventem, Belgium) طبقاً لتعليمات الصانع. تتحدد القيمة CC₅₀ على أنها تركيز بنسبة ٥٠٪ من السمية الخلوية. يحسب SI على أنه CC₅₀ / EC₅₀.

المراجع

- , Spillmann D, Collins PL, Peeples ME. Glycosaminoglycan Hallak LK sulfation requirements for respiratory syncytial virus infection. J. Virol. 740, 10508-10513 (2000). ٢٥

العدد	EC50	SI
١	٩,٢	١٩٣٧٠
٢	٧,٣	٢١٩٣,٧٦<
٣	١٠,٥	٠٠٦ + ٣,٢٣٦٦٨<
٤	١٠,١	٦٥٤٩٩٨
٥	٨,٣	٢٠٣٢٥<
٦	٩,٣	٢٢٠٤٩١<
٧	١٠,٦	٠٠٦ + ٣,٥٩١٣٧<
٨	٩,١	١٢٧٤٦٢<
٩	٩,٤	٢٣٤٦٣٤<
١٠	٨,٧	٤٩٥٤٤
١١	٩,٤	٢٤٩٧٣٥<
١٢	٩,٣	١٩٤٧٢٩<
١٣	١٠,٣	٠٠٦ + ٢,١٣٣٣٤<
١٤	٩,٨<	٦٥٥٣٦٠<
١٥	٩,٨<	٦٥٥٣٦٠<
١٦	٩,٨<	٦٤٣٥٩١<
١٧	٩,٥	٧٩٨٦٩

۸۴۲۸۸,۸<	۸,۹	۱۸
۲۱۴۱۷,۶<	۸,۴	۱۹
۱۸۸.	۸,۴	۲۰
۲۱۲۰۶,۹<	۸,۳	۲۱
۳۰۱۰	۸,۱	۲۲
۶.۶	۸,۱	۲۳
۱۳۹۱۳,۶<	۸,۱	۲۴
۱۳۸۶	۷,۰	۲۵
۱۶۴	۶,۰	۲۶
—		۲۷
۶۶.۸۶۱<	۹,۸<	۲۸
۶۶.۸۶۱<	۹,۸<	۲۹
۴.۰.۷.۰<	۹,۶	۳۰
۳۴.۰۰,۷<	۸,۰	۳۱
۱۴۷۸۳۹<	۹,۲	۳۲
۰۶۳۳.۰.<	۹,۸	۳۳
۷۹۷۴۴,۴<	۸,۹	۳۴
۶۰۰۳۰	۹,۱	۳۵

۳۵۳۴۱۹	۹,۶	۳۶
۹۳۵.۸۳<	۱۰	۳۷
۵۷۱۳۸۷<	۹,۸	۳۸
۵۹۸۹۴	۹,۲	۳۹
۴۳۴۶۱<	۸,۶	۴۰
۲۲۳.,۹۵<	۷,۳۴	۴۱
۶۵۵۳۶.<	۹,۸<	۴۲
۴۱۹۵۲۷<	۹,۶	۴۳
۳۸۴.۹۶<	۹,۶	۴۴
۲۲۷۵۲.<	۹,۴	۴۵
۱۵۵۲۵۳<	۹,۲	۴۶
۶۱۸۵.<	۸,۸	۴۷
۴۳.۵۴,۶<	۸,۶	۴۸
۲۶۱۵	۸,۳	۴۹
۸۹۹۵,۸<	۸	۵۰
۵۹۵	۷,۲	۵۱
۲۲۷۵۷	۸,۶	۵۲
۳.۵.۱۴<	۹,۸<	۵۳

۲.۱۵۵	۸,۸	۵۴
۱۳۸۲۱.۲	۱۰,۳	۵۵
۲۹۸۲.۲<	۹,۵	۵۶
۸۴۲,۹۱	۷,۰۸	۵۷
۳۸۶۳.۵<	۹,۷<	۵۸
۱۴۹۸.	۸,۳	۵۹
۳۹.۲۹۲<	۹,۶	۶۰
۲۴۱۳۲۴<	۹,۴	۶۱
۴۶۷۳۲	۹	۶۲
۱۰.۵۸.	۹,۸	۶۳
۳۷۹۷۷۸<	۹,۶	۶۴
۱۵۸۲۴۵	۹,۲	۶۵
۲۹۳۵۷,۶<	۸,۵	۶۶
۱۲۶.۱۱۵	۱۰,۳	۶۷
۲.۴۲۳۵<	۹,۳	۶۸
۴۸۹۱	۸,۳	۶۹
۳۲۵۴۸۴<	۹,۸<	۷۰
۳۱۳۱۴۸<	۹,۸<	۷۰

١٢٩٦٨	٨,٥	٧١
٤.٥.٧.<	٩,٦	٧٢
٥١٤٨٨	٩,٣	٧٣
٣٤٢٤٣٧	٩,٧	٧٤
٢١٧.٧,٥<	٨,٣	٧٥
٢٦٣.٥٧<	٩,٨<	٧٦
٩٦٥١١,٧<	٩,٨<	٧٧
٢٤٩٣٨	٩,٢	٧٨
٣١٩١٦١<	٩,٨<	٨٠
٦٥٥٣٦.<	٩,٨<	٨١
٦٥٥٣٦.<	٩,٨<	٨٢
٦٥٥٣٦.<	٩,٨<	٨٣
١٧٦٦٧٣<	٩,٢	٨٤
٦٥٥٣٦.<	٩,٨<	٨٥
٣٤٩٨٤٩<	٩,٨<	٨٦
٢٥٣٧.٠<	٩,٤	٨٨
١٢٤٣٨٥<	١٠,١	٨٩
SI_TOX-HELA_wt	RSV-wt_pEC50	رقم المركب

$۰.۶ + ۲,۱۳۹۰۴ <$	۱۰,۳۳	۹۰
$۴۲۸۹۲۴ <$	۹,۶۳	۹۱
$۰.۶ + ۱,۴۳۴۶۳ <$	۱۰,۱۶	۹۲
$۶۲۲۹۰,۲ <$	۸,۷۹	۹۳
$۷۷.۴۴۲ <$	۹,۸۹	۹۴
$۰.۶ + ۱,۲۰۰.۰ <$	۱۰,۱	۹۵
$۲۳۳۲۲۲ <$	۹,۳۷	۹۶
۳۱۷۶۴	۸,۸۴	۹۷
$۰.۶ + ۱,۴۶۰.۴ <$	۱۰,۱۷	۹۸
۲۴۳۷۷۰۰	۱۰,۶۲	۹۹
$۳۸۰,۰۴۱ <$	۶,۵۸	۱۰۰
$۱۱۱۴۹۱ <$	۹,۰۵	۱۰۱
$۶۸۴۳۳,۷ <$	۸,۸۴	۱۰۲
۷۶۳۹۲	۹,۵۸	۱۰۳
۳۹۲۷۵۳۴	۱۰,۶۴	۱۰۴
۸۹۵۲۶۲	۱۰,۰۸	۱۰۵
۸۰۳۹۰	۹,۶۲	۱۰۶
$۰.۶ + ۱,۲۰۲۱۹ <$	۱۰,۱	۱۰۷

٥٧١٤٩,٢<	٩,٠٦	١٠٨
٥٢٣٨٦٦<	٩,٧٢	١٠٩
٦٩٣٦٨,١<	٨,٨٤	١١٠
٢٧٤٥٣.	٩,٩١	١١١
٠.٦ + ٣,٩٦٩.٨<	١٠,٦	١١٢
١٥.٧,٥١<	٧,١٨	١١٣
١٢.٠.٣٦	٩,٣٧	١١٤
٠.٦ + ١,٤٥٥٢٢<	١٠,١٦	١١٥
٠.٦ + ١,٤٢.٣٣<	١٠,١٥	١١٦
٦٥٩٥	٨	١١٧

SI_TOX-HELA_wt	RSV-wt_pEC50	رقم المركب
٤٨١٧	٨,٦٢	١٢٠
١١٦٧٦,٢<	٨,٠٧	١٢١
١٢.٣٢,٣<	٨,٠٨	١٢٢
٣٣١٨.	٩,٤٧	١٢٣
١٦٨٤٩,٦<	٨,٢٣	١٢٤
٣٤٢٩٤٩<	٩,٥٤	١٢٥

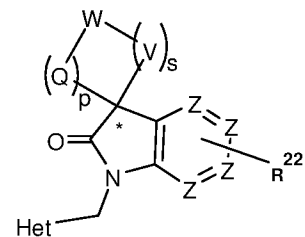
۱۹۹۷۱۹	۹,۵۹	۱۲۶
۱۴۴.۱۶	۹,۴۵	۱۲۹
۱.۷.۲۶	۹,۳۷	۱۳۱
۲۸۱.۴۱	۱۰,۱۹	۱۳۲
۷۱۴۶۲۸<	۹,۸۵	۱۳۳
۲۱۳۳.	۸,۷	۱۳۴
..۶ + ۱,۰۵۴۱۹<	۱۰,۰۲	۱۳۵
۲۵۱۲۹۹	۹,۶۱	۱۳۶
۲۳۲۹۶۵	۹,۹۷	۱۳۷
۴۶۶۳۱,۶<	۸,۶۷	۱۳۸
۳.۲۹۲,۸<	۸,۴۸	۱۴۳
۴۳۵۹۹۴<	۹,۶۴	۱۴۴
۳۳.۲۵۵<	۹,۵۲	۱۴۵
۱۹۸۵۷۷<	۹,۳	۱۴۶
۸۷۲.۸۷	۱۰,۲۶	۱۴۷
۱.۵۵.	۸,۳۳	۱۴۸
۴۳۱۵۵	۸,۹۲	۱۴۹
۸۶۲۷.۰	۱۰,۳۱	۱۵۰

3114Y	8,8	102
38878Y	10,24	103
8076Y<	8,93	104
29134.	9,77	100
178.0.8	10,17	106
7934	8,4	107
78873	9,24	108
24.0	8,34	162
90820	9,7	163
8.0.424<	9,9	164
288416	9,84	160
748.0	9,27	166
4.801Y<	9,91	167
2134019	10,46	168
-	10,06	169
37.143<	9,07	170
0.7 + 1,01471<	10,18	172
2178763	10,60	173

۵۵۹۷,۱۹<	۷,۷۵	۱۷۴
۰.۶ + ۱,۳۴۶۴۵<	۱۰,۱۳	۱۷۵
۲۷۸۲۷۲<	۹,۴۴	۱۷۶
۳۱۳۲۴۹۲	۱۰,۵۴	۱۷۸
۱۰.۴۵۹۹۶	۱۰,۳۶	۱۷۹
۸۴۷۷۵۴<	۹,۹۳	۱۸۰
۲۷۱۱۸۸	۹,۶	۱۸۱
۱۲۹۵۵۳۸	۱۰,۱۲	۱۸۳
۲۱۵۹.۹	۹,۶۶	۱۸۴

عناصر الحماية

١- مركب من الصيغة (RI)،

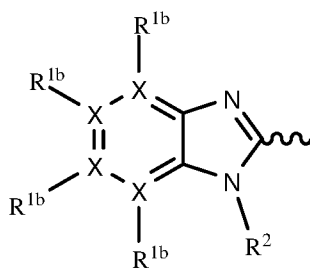


الصيغة (RI)

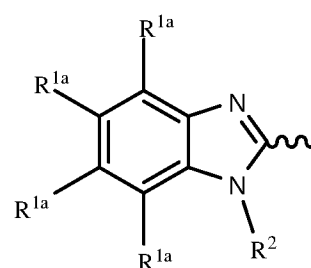
أو أي شكل أيزومري فراغي stereoisomeric من ذلك ، حيث

Het هو دائرة مغايرة من سواء الصيغ التالية (أ)، (ب)، (ج)، (د):

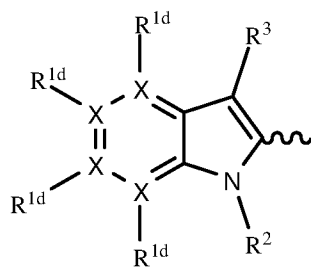
٥



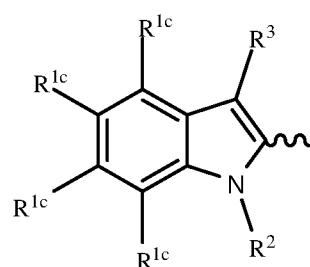
(أ)



(ب)



(د)



(ج)

١٠

كل X على حدة هو C أو N؛ بشرط أن اثنين على الأقل من X هما C؛

ينتقى كل على حدة R1a، R1b، R1c، أو R1d من المجموعة المتكونة من

H، مالوجين،

C1-C6alkyl، C3-C7cycloalkyl، CO(R7)، N(R6)2، C1-C6alkyloxy،

١٥

$C(=NOCH_3)NH_2$ ، $C(=NOH)NH_2$ ، CN ، CH_2OH ، CH_2NH_2
 OCF_3 و CF_3 ، $C(=NH)NH_2$ ؛

R1b أو R1d غائبان عندما يرتبط X مع N؛

كل R2 هو $-(CR_8R_9)_m-R_{10}$ ؛

m هو عدد صحيح من صفر إلى ٦؛

٥

ينتقى كل R3 على حدة من المجموعة المتكونة من H ، هالوجين ، aryl ، heteroaryl ،

$C_1-C_6alkyloxy$ ، $C_3-C_7cycloalkyl$ ، C_1-C_6alkyl و $CO(R_7)$ ؛

ينتقى كل R6 على حدة من المجموعة المتكونة من H ، C_1-C_6alkyl ، $COOCH_3$ و

$CONHSO_2CH_3$ ؛

ينتقى كل R7 على حدة من المجموعة المتكونة من H ، C_1-C_6alkyl ، OH ،

١٠

$NHSO_2NHCH_3$ ، $NHSO_2N(C_1-C_6alkyl)_2$ ، NH_2 ، $C_1-C_6alkyloxy$ ،

$N(C_1-C_6alkyl)_2$ و $NHSO_2(C_3-C_7cycloalkyl)$ ، $NHSO_2(C_1-C_6alkyl)$ و

NR_8R_9 و NR_9R_{10} ؛

ينتقى كل R8 و R9 على حدة من المجموعة المتكونة من H ، $C_1-C_{10}alkyl$ و C_3-

$C_7cycloalkyl$ ؛ أو R8 و R9 يؤخذان معا لتشكيل حلقة مشبعة لها ٤ إلى ٦ أعضاء تحتوي

١٥

اختياريا على ذرة مغايرة أو أكثر تنتقى من المجموعة المتكونة من S ، N ، O؛

ينتقى كل R10 على حدة من المجموعة المتكونة من H ، هالوجين ، OH ، CN ، CF_2H ،

CF_3 ، C_1-C_6alkyl ، $C_3-C_7cycloalkyl$ ، $C(=O)C_1-C_6alkyl$ ، $C(=O)C_3-$ ،

$C(=O)N(R_8)SO_2R_9$ ، SO_2R_8 ، $C(=O)OR_8$ ، $C(=O)NR_8R_9$ ، $C_7cycloalkyl$ ،

$OC(=O)R_8$ ، $NR_8C(=O)OR_9$ ، NR_8R_9 ، $C(=O)N(R_8)SO_2N(R_8R_9)$ ،

٢٠

$OC(=O)NR_8R_9$ ، SO_2R_8 ، $SO_2NR_8R_9$ ، $NR_8SO_2R_9$ ، O-benzyl ،

OR_{11} ، $N(R_8)C(=O)OR_{12}$ ، R_{11} ، $N(R_8)C(=O)N(R_8R_9)$ ، $OC(=O)NR_8R_{12}$ ،

$C(=O)R_{11}$ وحلقة مشبعة لها ٤ إلى ٦ أعضاء تحتوي على ذرة أكسجين؛

R11 هو phenyl ، pyridinyl أو pyrazolyl؛ قد يستبدل منهما اختياريا مع بديل واحد

أو أكثر ينتقى كل واحد منهما على حدة من المجموعة المتكونة من CF_3 ، CH_3 ، OCH_3 ،

٢٥

OCF_3 وهالوجين؛

R12 هو C1-C6 alkyl أو C3-C7cycloalkyl؛ قد يستبدل كل منهما مع بديل واحد أو أكثر ينتقى كل منهما على حدة من المجموعة المتكونة من CF₃، CH₃، OCH₃، OCF₃ وهالوجين؛

يكون كل Z على حدة هو C أو N، بشرط أن اثنين على الأقل من Z هما C؛

يمثل Q و V كل منهما على حدة C=O، SO₂ أو CR₂OR₂؛

يمثل p و s كل منهما على حدة عدد صحيح من صفر إلى ٣، حيث أن مجموع P و s يجب أن يكون بصورة أدنى ٢، وعندما يكون P = صفر أو s = صفر بعدئذ ترتبط بصورة مباشرة ذرة الكربون المرسومة بعلامة * مع W؛

ينتقى R20 و R21 كل على حدة من المجموعة المتكونة من هيدروجين، hydroxyl،

C1-C3alkyl، C3-C7cycloalkyl، CF₃، OCH₃، OCF₃ وهالوجين؛ ١٠

ينتقى R22 من المجموعة المتكونة من هيدروجين، hydroxyl، C1-C6alkyl،

C3-C7cycloalkyl، CF₃، OCH₃، OCF₃ وهالوجين؛

ينتقى W من المجموعة المتكونة من SO، SO₂، S، C، O و N، حيث يستبدل اختياريًا

C أو N مع R23 واحد أو أكثر؛

ينتقى R23 من المجموعة المتكونة من هيدروجين، hydroxyl، C1-C6alkyl، ١٥

C3-C7cycloalkyl، C1-C6alkyl-R24، SO₂R24، SO₂N(R24)₂، aryl،

heteroaryl، C(=O)OR24، OR24، C(=O)R24، C(=O)N(R24)₂،

N(R24)₂، OC(=O)N(R24)₂، P(=O)-(O-C1-C6-alkyl)₂، N(R24)₂،

NR25C(=O)OR24، NR25C(=O)N(R24)₂، NR25SO2R24 وحلقة مشبعة لها ٤ إلى

٦ أعضاء تحتوي على ذرة أكسجين، حيث يستبدل اختياريًا أي من C1-C6alkyl، ٢٠

aryl أو heteroaryl مع واحد أو أكثر من البدائل منتقى من المجموعة

المتكونة من هالوجين، OH، CN، OCH₃؛

حيث ينتقى R24 من المجموعة المتكونة من هيدروجين، OH، هالوجين، C1-

C6alkyl

C3-C7cycloalkyl، C(=O) C1-C6alkyl، C3-C7cycloalkyl، C(=O) aryl، ٢٥

benzyl، heteroaryl، وحلقة مشبعة لها ٤ إلى ٦ أعضاء تحتوي على ذرة أكسجين حيث قد

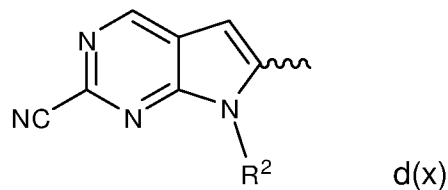
يسـ _____ تبدل اختياريـ _____ أـ أي مـ _____
 $C(=O)$ C_3- ، $C(=O)$ C_1-C_6alkyl ، $C_3-C_7cycloalkyl$ ، C_1-C_6alkyl
 $benzyl$ ، $heteroaryl$ ، $aryl$ ، $C_7cycloalkyl$ مع بديل واحد أو أكثر منتقى من المجموعة
 المتكونة من هالوجين، CF_3 ، OH ، CN ، OCH_3 ، $OC(=O)CH_3$ و C_1-C_3alkyl مستبدل
 ٥ مع CN واحد على الأقل؛

ينتقى R_{25} من المجموعة المتكونة من هيدروجين و $C_1-C_3 alkyl$ ؛

$aryl$ يمثل $phenyl$ أو $naphthalenyl$ ؛

يمثل $heteroaryl$ دائرة مغايرة أروماتية لها ٥ إلى ٦ أعضاء أحادية دائرية تحتوي على
 ذرة مغايرة واحدة أو أكثر ينتقى كل منها على حدة من المجموعة المتكونة من O ، S و N ؛ أو دائرة
 ١٠ مغايرة أروماتية لها ٨ إلى ١٢ عضو ثنائية دائرية تحتوي على ذرة مغايرة واحدة أو أكثر ينتقى كل
 منها على حدة من المجموعة المتكونة من O ، S و N ؛

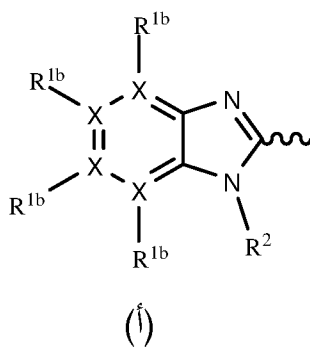
بشرط أن Het لا يلبي الصيغة $d(x)$



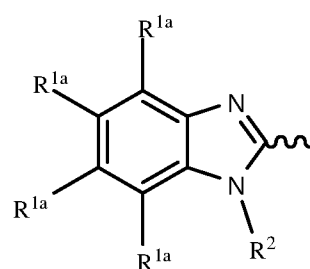
أو ملح إضافة مقبول دوائيا أو مادة منحلة من ذلك.

١٥ ٢- مركب من الصيغة (RI) كما تحدد في عنصر الحماية ١، أو أي شكل أيزومري فراغي
 stereoisomeric من ذلك ، حيث:

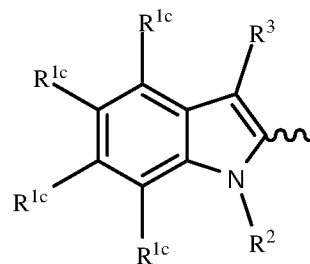
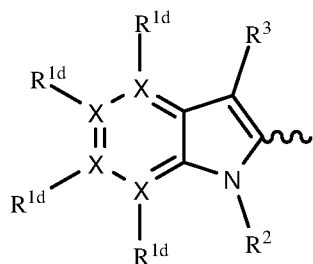
Het هو دائرة مغايرة من سواء الصيغ التالية (أ)، (ب)، (ج)، (د):



(ب)



٢٠



(ج)

(د)

كل X على حدة هو C أو N؛ بشرط أن اثنين على الأقل من X هما C؛
ينتقى كل على حدة R^{1a}، R^{1b}، R^{1c} أو R^{1d} من المجموعة المتكونة من H،

٥

هالوجين،

CF₃ و OCF₃، C₁-C₆alkyloxy، C₁-C₆alkyl

R^{1b} أو R^{1d} غائبان عندما يرتبط X مع N؛

كل R² هو -(CR⁸R⁹)_m-R¹⁰

m هو عدد صحيح من ٢ إلى ٦؛

١٠

كل R³ هو H، هالوجين أو C₁-C₆alkyl؛

ينتقى R⁸ و R⁹ كل على حدة من المجموعة المتكونة من H و C₁-C₁₀alkyl؛

ينتقى كل R¹⁰ على حدة من المجموعة المتكونة من H، هالوجين، OH، CN، CF₂H،

CF₃، C₁-C₆ alkyl، C₃-C₇cycloalkyl، C(=O)NR⁸R⁹، C(=O)OR⁸، و SO₂R⁸؛

كل Z على حدة هو C أو N، بشرط أن اثنين على الأقل من Z هما C؛

١٥

يمثل Q و V كل على حدة CR²⁰R²¹؛

يمثل p و s كل منهما على حدة عدد صحيح من صفر إلى ٣، حيث أن مجموع P و s

يجب أن يكون بصورة أدنى ٢، وعندما يكون P = صفر أو s = صفر بعدئذ ترتبط بصورة مباشرة

ذرة الكربون المرسومة بعلامة * مع W؛

يكون R²⁰ و R²¹ هما هيدروجين؛

٢٠

ينتقى R²² من المجموعة المتكونة من هيدروجين، hydroxyl، C₁-C₆alkyl، CF₃،

OCH₃، و OCF₃ هالوجين؛

ينتقى W من المجموعة المتكونة من SO₂، C، O و N، حيث يستبدل اختياريًا C أو N مع R₂₃ واحد أو أكثر؛

ينتقى R₂₃ من المجموعة المتكونة من هيدروجين، hydroxyl، C₁-C₆alkyl، C₃-C₇cycloalkyl، C₁-C₆alkyl-R₂₄، SO₂R₂₄، SO₂N(R₂₄)₂، aryl، C(=O)N(R₂₄)₂، C(=O)R₂₄، OR₂₄، C(=O)OR₂₄، heteroaryl ٥
N(R₂₄)₂، OC(=O)N(R₂₄)₂، P(=O)-(O-C₁-C₆-alkyl)₂، NR₂₅SO₂R₂₄، NR₂₅C(=O)N(R₂₄)₂، NR₂₅C(=O)OR₂₄ ٦
أعضاء تحتوي على ذرة أكسجين، حيث يستبدل اختياريًا أي من C₁-C₆alkyl، C₃-C₇cycloalkyl، aryl أو heteroaryl مع واحد أو أكثر من البدائل منتقى من المجموعة المتكونة من هالوجين، OH، CN، OCH₃؛ ١٠

ينتقى R₂₄ من المجموعة المتكونة من هيدروجين، OH، هالوجين، C₁-C₆alkyl، C₃-C₇cycloalkyl، C(=O)C₁-C₆alkyl، C(=O)C₃-C₇cycloalkyl، aryl، benzyl، heteroaryl وحلقة مشبعة لها ٤ إلى ٦ أعضاء تحتوي على ذرة أكسجين حيث قد يستبدل اختياريًا أي من C₁-C₆alkyl، C₃-C₇cycloalkyl، C(=O)C₁-C₆alkyl، C(=O)C₃-C₇cycloalkyl ١٥
benzyl، heteroaryl، aryl مع بديل واحد أو أكثر منتقى من المجموعة المتكونة من هالوجين، CF₃، OH، CN، OCH₃، OC(=O)CH₃ و C₁-C₃alkyl مستبدل مع CN واحد على الأقل؛

ينتقى R₂₅ من المجموعة المتكونة من هيدروجين و C₁-C₃ alkyl؛

aryl يمثل phenyl أو naphthalenyl؛ ٢٠

Heteroaryl هو pyrimidinyl، pyridazinyl، pyridinyl، thiophenyl، furanyl

؛ benzimidazolyl، أو quinoxalinyl، pyrazinyl

أو ملح إضافة مقبول دوائيا أو مادة منحلة من ذلك.

٣- المركب طبقا لعنصر الحماية ٢، حيث ينتقى R₂₃ من المجموعة المتكونة من هيدروجين،

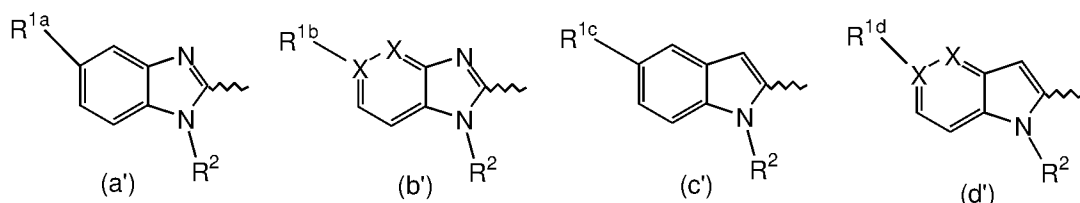
hydroxyl، C₁-C₆alkyl، C₃-C₇cycloalkyl، C₁-C₆alkyl-R₂₄، SO₂R₂₄ ٢٥

SO₂N(R₂₄)₂، aryl، heteroaryl، C(=O)OR₂₄، OR₂₄، C(=O)R₂₄

$C(=O)N(R^{24})_2$ ، و حلقة مشبعة لها ٤ إلى ٦ أعضاء تحتوي على ذرة أكسجين، حيث يستبدل اختياريًا أي من C_1-C_6alkyl ، $C_3-C_7cycloalkyl$ ، $aryl$ أو $heteroaryl$ مع واحد أو أكثر من البدائل منتقى من المجموعة المتكونة من هالوجين، OH ، OCH_3 ، CN ؛

٥ ينتقى R^{24} من المجموعة المتكونة من هيدروجين، OH ، هالوجين، C_1-C_6alkyl ، $C_3-C_7cycloalkyl$ ، $C(=O)C_1-C_6alkyl$ ، $C(=O)C_3-C_7cycloalkyl$ ، $aryl$ ، $benzyl$ ، $heteroaryl$ ، و حلقة مشبعة لها ٤ إلى ٦ أعضاء تحتوي على ذرة أكسجين حيث قد يسـتبدل اختياريًا أي مـن C_1-C_6alkyl ، $C_3-C_7cycloalkyl$ ، $C(=O)C_1-C_6alkyl$ ، $C(=O)C_3-C_7cycloalkyl$ ، $aryl$ ، $benzyl$ ، $heteroaryl$ ، $C_7cycloalkyl$ مع بديل واحد أو أكثر منتقى من المجموعة المتكونة من هالوجين، OH ، CF_3 ، OCH_3 ، و $OC(=O)CH_3$ ؛

١٠ ٤ - المركب طبقا للصيغة (RI) كما تحدد في عنصر الحماية ١، يتمثل Het بواسطة الصيغة (a')، (b')، (c') أو (d')؛



١٥ حيث واحد على الأقل من X هو N؛

و R^{1a} ، R^{1b} ، R^{1c} ، R^{1d} و R^2 هم كما تحدّدوا في عنصر الحماية ١.

٥ - المركب طبقا لأي واحد من عناصر الحماية السابقة، حيث لأجل الصيغة (b') و (d') يكون واحد من X هو N.

٦ - المركب طبقا لأي واحد من عناصر الحماية السابقة، حيث ينتقى على حدة R^{1a} ، R^{1b} ، R^{1c} أو R^{1d} من المجموعة المتكونة من H وهالوجين.

٧ - المركب طبقا لأي واحد من عناصر الحماية السابقة، حيث ينتقى على حدة R^{1a} ، R^{1b} ، R^{1c} أو R^{1d} من المجموعة المتكونة من $chloro$ ، $bromo$ و $fluoro$.

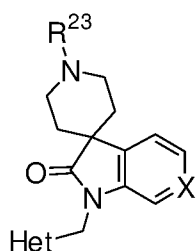
٨ - المركب طبقا لعنصر الحماية ٤، حيث يكون كل R^{1a} ، R^{1b} ، R^{1c} أو R^{1d} هو $chloro$.

٩- المركب طبقاً لأي واحد من عناصر الحماية السابقة، حيث يكون R2 عبارة عن -
 (CR8R9)m-R10 وحيث يكون m هو عدد صحيح من ١ إلى ٤ ويختار كل R8 و R9 على
 حدة من H أو
 C1-C6alkyl.

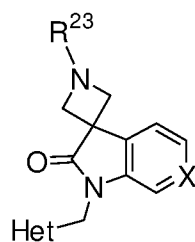
٥ ١٠- المركب طبقاً لأي واحد من عناصر الحماية السابقة، حيث يكون R2 هو C1-C6 alkyl- R10.

١١- المركب طبقاً لأي واحد من عناصر الحماية السابقة، حيث ينتقى R10 من المجموعة
 المتكونة من alkyl C1-C3 ، H ، OH ، CN ، F ، CF2H ، CF3 ، SO2-C1-C3alkyl ،
 و SO2C3-C6cycloalkyl.

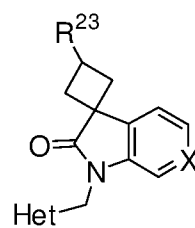
١٠ ١٢- المركب طبقاً لأي واحد من عناصر الحماية السابقة، حيث يكون للمركب الصيغة RII ،
 RIII ، RIV ، RV ، RVI أو RVII؛



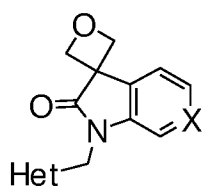
الصيغة RII



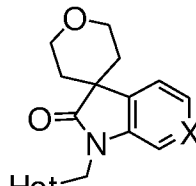
الصيغة RIII



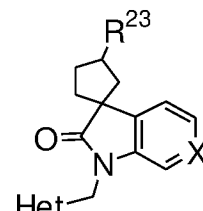
الصيغة RIV



الصيغة RV



الصيغة RVI



الصيغة RVII

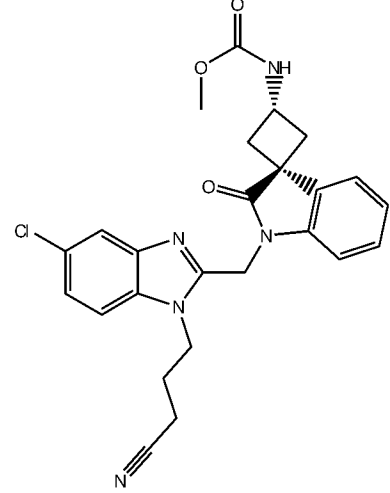
١٥

أو أي شكل أيزومري فراغي stereoisomeric من ذلك ، حيث Het ، X و R23 كما تحدد في
 أي واحد من عناصر الحماية السابقة.

١٣- المركب كما تحدد في عنصر الحماية ١٢ حيث ينتقى R23 من المجموعة المتكونة من
 هيدروجين ، hydroxyl ، C1-C6alkyl ، C1-C3alkyl-R24 ، SO2R24 ، O-R24 ،
 ٢٠ C(=O)R24 ، C(=O)OR24 ، pyrazolyl ، pyridinyl ، pyrimidyl ، phenyl ، حيث أي من

pyrazolyl، pyrimidyl، pyridinyl، phenyl، C1-C6alkyl يستبدل اختياريًا مع واحد أو أكثر من البدائل التالية؛ OCH₃، هالوجين، OH أو CN.

١٤- المركب كما تحدد في عنصر الحماية ١ حيث يكون المركب هو



٥ أو ملح إضافة مقبول دوائيا أو مادة منحلة من ذلك.

١٥- المركب كما تحدد في أي واحد من عناصر الحماية ١ إلى ١٤ للاستخدام كدواء.

١٦- تركيبة دوائية تشمل مادة حاملة مقبولة دوائيا، وكمقوم نشط كمية مؤثرة علاجيا من مركب كما تحدد في أي واحد من عناصر الحماية ١ إلى ١٤.

١٧- مركب كما تحدد في أي من عناصر الحماية ١ إلى ١٤، أو تركيبة دوائية كما تحدد في

١٠ عنصر الحماية ١٥ للاستخدام في معالجة عدوى فيروس الجهاز التنفسي المخلوي respiratory syncytial virus.

مدة سريان هذه البراءة عشرون سنة من تاريخ إيداع الطلب

وذلك بشرط تسديد المقابل المالي السنوي للبراءة وعدم بطلانها أو سقوطها لمخالفتها
لأي من أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيطية للدوائر المتكاملة والأصناف النباتية
والنماذج الصناعية أو لائحته التنفيذية

صادرة عن

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية ، مكتب البراءات السعودي

ص ب ٦٠٨٦ ، الرياض ١١٤٤٢ ، المملكة العربية السعودية

بريد الكتروني: patents@kacst.edu.sa