



المملكة العربية السعودية
Kingdom of Saudi Arabia



الهيئة السعودية للملكية الفكرية
Saudi Authority for Intellectual Property

براءة اختراع

إن الرئيس التنفيذي للهيئة السعودية للملكية الفكرية و بموجب أحكام نظام براءات الاختراع و التصميمات التخطيطة للدارات المتكاملة و الأصناف النباتية و النماذج الصناعية الصادر بالمرسوم الملكي الكريم رقم م/27 وتاريخ 1425/05/29هـ و المعدل بقرار مجلس الوزراء رقم 536 و تاريخ 1439/10/19هـ ، و لأئحته التنفيذية. يقرر منح :

باير أكتينغز للشافت
Bayer Aktiengesellschaft
باير فارما أكتينغز للشافت
Bayer Pharma Aktiengesellschaft

بتاريخ : 1443/04/09 هـ
الموافق : 2021/11/14 م

براءة اختراع رقم : SA 8907

عن الاختراع المسمى :

مركبات 2-أريل غير متجانس-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد لمعالجة السرطان
2-HETEROARYL-3-OXO-2,3-DIHYDROPYRIDAZINE-4-CARBOXAMIDES FOR THE
TREATMENT OF CANCER

وفق ما هو موضح في وصف الاختراع المرفق، ولمالك البراءة الحق في الانتفاع بكامل الحقوق النظامية في المملكة العربية السعودية خلال فترة سريان الحماية.

الرئيس التنفيذي

د. عبدالعزيز بن محمد السويلم



[45] تاريخ المنح: 1443/04/09 هـ

الموافق: 2021/11/14 م

براءة اختراع

[19] الهيئة السعودية للملكية الفكرية

[11] رقم البراءة: SA 8907 B1

[86] رقم الطلب الدولي: PCT/EP2018/052627

تاريخ إيداع الطلب الدولي: 2018/02/02 م

[87] رقم النشر الدولي: WO 2018/146010 A1

تاريخ النشر الدولي: 2018/08/16 م

[51] التصنيف الدولي (IPC):

A61K 031/501, A61P 035/000

C07D 237/004

[56] المراجع:

WO 2017202816, EP 1130015

WO 2008080056

الفاحص: منير بن محمد الرويلي

[21] رقم الطلب: 519402422

[22] تاريخ دخول المرحلة الوطنية: 1440/12/07 هـ

الموافق: 2019/08/08 م

[30] بيانات الأسبقية:

EP 17155406.6 2017/02/09 م

EP 17202882.1 2017/11/21 م

[72] اسم المخترع: إلونا غوتشر، يولريك روهن، نوربرت

شميس، لودفيغ زورن، لارس روز، بنيامين بادر،

كريستينا كوب، رافائيل كارييتيرو، ديتليف ستوكيغت،

هورست إرباخ، ميكائيل بلاتين

[73] مالك البراءة: (1) باير أكتينغزلشافت، (2) باير فارما

أكتينغزلشافت

عنوانه: (1) كايزر-فيلهلم-ألي 1، 51373 ليفركوزن،

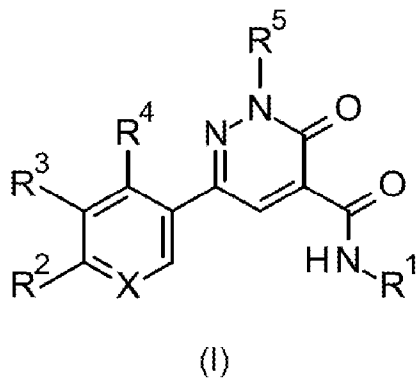
المانيا، (2) مولرستر 178، 13353 برلين، المانيا

جنسيته: (1) المانية، (2) المانية

[74] الوكيل: شركة سماس للملكية الفكرية

المناعية dysregulated immune responses وغيرها
من الاضطرابات المصاحبة لتأشير مستقبل الأريل
هيدروكربون AHR Aryl Hydrocarbon Receptor
الشاذ، كعامل وحيد أو بشكل مؤتلف مع مكونات
نشطة أخرى. الشكل (1)

عدد عناصر الحماية (16)، عدد الأشكال (3)



[54] اسم الاختراع: مركبات 2-أريل غير متجانس-3-أكسو-
2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد لمعالجة
السرطان

2-HETEROARYL-3-OXO-2,3-DIHYDROPYRIDAZINE-
4-CARBOXAMIDES FOR THE TREATMENT OF
CANCER

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بمركبات 2-أريل

غير متجانس-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو

بيريدازين-4-كربوكساميد 2-heteroaryl-3-oxo-

2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

العامة (I)، حيث X، R¹، R²، R³، R⁴، و R⁵ كما هي

موضحة ومحددة في هذه الوثيقة، بطرق لتحضير

المركبات المذكورة، بمركبات وسيطة مفيدة في

تحضير المركبات المذكورة، بتراكيب وتوليفات

صيدلانية تشتمل على المركبات المذكورة، وباستخدام

المركبات المذكورة في تصنيع تراكيب صيدلانية

مستخدمة في العلاج أو الوقاية من الأمراض، ولا سيما

السرطان أو حالات مرضية مقترنة باختلال الاستجابات

مركبات 2-أريل غير متجانس-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد
لمعالجة السرطان

2-HETEROARYL-3-OXO-2,3-DIHYDROPYRIDAZINE-4-CARBOXAMIDES
FOR THE TREATMENT OF CANCER

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

- يتعلق الاختراع الحالي بمركبات 2-أريل غير متجانس-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد heteroaryl-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide-2 بالصيغة العامة (I) كما هو موضح ومحدد في هذه الوثيقة، بطرق لتحضير المركبات المذكورة، بمركبات وسيطة مفيدة في تحضير المركبات المذكورة، بتراكيب وتوليفات صيدلانية تشتمل على المركبات المذكورة، وباستخدام المركبات المذكورة في تصنيع تراكيب صيدلانية مستخدمة في العلاج أو الوقاية من الأمراض، ولا سيما السرطان أو حالات مرضية مقترنة باختلال الاستجابات المناعية dysregulated immune responses، بشكل مفرد أو بشكل مؤتلف مع مكونات نشطة أخرى.
- إن مستقبل الأريل هيدروكربون AHR Aryl Hydrocarbon Receptor هو عبارة عن عامل انتساخ transcription factor منشط بربيطه، ينتمي إلى عائلة حلزون-حلقة-حلزون الأساسية basic helix-loop-helix/بير-أرنت-سيم Per-Arnt-Sim bHLH/PAS ، ويقع في العصارة الخلوية cytosol. وعند ارتباط الربيطه، ينتقل الـ AHR إلى النواة حيث يشكل دايمرات غير متجانسة heterodimerises مع ناقل نووي من نوع مستقبل الأريل هيدروكربون وأثناء ذلك يتفاعل مع عناصر استجابة من الديوكسين Dioxin Response Elements DREs لجينات سريعة الاستجابة لـ AHR من أجل تنظيم انتساخها. ويُعرف الـ AHR بارتباطه بالسموم البيئية وتحفيزه لعملية الأيض، مثل إنزيمات السيتوكروم P450 cytochrome enzymes (على سبيل المثال CYP1A1، CYP1A2 و CYP1B1)، اللازمة لإزالتها (Reyes et al., Science, 1992, 256(5060):1193-5). وقد أثبت تنشيط الـ AHR بواسطة المواد الكيميائية غير الحيوية xenobiotics دوره في العديد من العمليات الخلوية مثل التطور الجنيني mbryogenesis، تكوّن الأورام tumorigenesis والالتهاب inflammation. ويتم التعبير عن الـ AHR في العديد من خلايا الجهاز المناعي، بما في ذلك الخلايا التغصنية dendritic cells DCs، الخلايا البلعمية macrophages، الخلايا التائية T cells والخلايا القاتلة الطبيعية natural killer (NK) cells، كما له دوراً هاماً في التنظيم المناعي (Nguyen et al., Front

- Immunol, 2014, 5:551). فعلى سبيل المثال، من المعروف أن ربيطات الـ AHR التقليدية وخارجية المنشأ من 2، 3، 7، 8-رباعي كلورو ثنائي بنزو-بارا-ديوكسين tetrachlorodibenzo-p-dioxin و TCDD و 3-مثيل كولانثرين methylcholanthrene-3، تعزز من تثبيط المناعة العميق، تحفز التسرطن وتعزز من نمو الورم (Bui et al., Oncogene, 2009, 28(28):2593-605; Gramatzki et al., Oncogene, 2009, 28(41):3642-51; Esser et al., Trends Immunol, 2009, 30:447-454). 5
- وبالحديث عن تثبيط المناعة، فإن تنشيط الـ AHR يحفز توليد الخلايا التائية التنظيمية، يثبط تمايز الخلية المساعدة من النوع 1 T helper type 1 cell TH1 والخلية المساعدة من النوع 17 T helper 17 cell Th17، بشكل مباشر وغير مباشر، كما يقلل من تنشيط ونضج الـ DCs (Wang et al., Clin Exp Immunol, 2014, 177(2):521-30; Mezrich et al., J Immunol, 2010, 185(6):3190-8; Wei et al., Lab Invest, 2014, 94(5):528-35; Nguyen et al., PNAS, 2010, 107(46):19961-6). 10
- ويؤدي تنشيط الـ AHR إلى تعديل الاستجابة المناعية الطبيعية وقد تبين أن التعبير عن الـ AHR البنيوي يعمل على تنظيم استجابة الإنترفيرون interferon من النوع-I للعدوى الفيروسية بشكل سلبي (Yamada et al., Nat Immunol, 2016). بالإضافة إلى ذلك، فإن الفئران ذات الـ AHR المنشط بشكل بنيوي يتولد فيها الورم بشكل تلقائي.
- وبالإضافة إلى المواد الكيميائية غير الحيوية، يستطيع الـ AHR أيضاً الارتباط بالنواتج الأيضية الناتجة عن انحلال التربتوفان tryptophan. حيث تعتبر هذه النواتج، مثل الكينورينين kynurenine وحمض الكينورينيك kynurenic acid، ربيطات للمستقبل AHR داخلية المنشأ من شأنها تنشيط الـ AHR تحت ظروف فسيولوجية (DiNatale et al., Toxicol Sci, 2010, 115(1):89-97; Mezrich et al., J Immunol, 2010, 185(6):3190-8; Opitz et al., Nature, 2011, 478(7368):197-203). 20
- ومن المعروف أن الربيطات الأخرى داخلية المنشأ ترتبط مع الـ AHR على الرغم من أن وظيفتها الفسيولوجية غير معروفة حالياً (Nguyen & Bradfield, Chem Res Toxicol, 2008, 21(1):102-116).
- وقد تم توضيح الخصائص المثبطة للمناعة الخاصة بالكينورينين kynurenine ونواتج انحلال التربتوفان tryptophan بشكلٍ وافي كما تشارك هذه النواتج في تثبيط المناعة المرتبطة بالسرطان. وتكون إنزيمات الإندولامين-2،3-ثنائي أكسيجيناز 1 indoleamine-2,3-dioxygenases و 2 IDO1/IDO2 وكذلك التربتوفان-2،3-ثنائي أكسيجيناز 2 tryptophan-2,3-dioxygenase 2 مسؤولة عن تحفيز الخطوة الأولى المحددة لسرعة عملية أيض التربتوفان tryptophan. حيث يعمل انحلال التربتوفان الذي يتوسطه IDO1/2 في عملية في الأورام والعقد الليمفاوية التي تستنزف الورم على تقليل الاستجابات المناعية المقاومة للورم كما يمكن كبح تشكّل الورم في النماذج الحيوانية عن طريق تثبيط الـ IDO (Uyttenhove et al., Nat Med, 2003, 9(10):1269-74; Liu et al., 30

Blood, 2005, 115(17): 3520-30; Muller et al., Nat Med, 11(3):312-9; Metz, Cancer Res, 67(15):7082-7 (2007).

ويتم أيضاً التعبير عن الـ TDO2 بقوة في الخلايا السرطانية ويمكن أن يؤدي إلى إنتاج الكينورينين kynurenine المثبط للمناعة. وفي الورم الدبقي glioma، يعزز تنشيط الـ AHR بواسطة الكينورينين، اللاحق لانحلال التريبتوفان بواسطة TDO ، من نمو الورم نتيجة لتنشيط الاستجابات المناعية المقاومة للورم وكذلك تعزيز بقاء الخلايا السرطانية وقدرتها الحركية بشكل مباشر (Opitz et al., Nature, 2011, 478(7368):197-203). وبالتالي فإن ربيطات الـ AHR التي تنتجها الخلايا السرطانية تعمل بنمط كل من الهرمون ذاتي التأثير autocrine والنظير الصماوي paracrine على الخلايا السرطانية والخلايا الليمفاوية، على التوالي، لتعزيز نمو الورم.

10 ويتعلق الاختراع الحالي بمركبات 2-أريل غير متجانس-3-أكسو-2,3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد heteroaryl-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide-2 بالصيغة العامة (I) التي تثبط من الـ AHR. التقنية السابقة

يتعلق طلب براءة الاختراع الدولية رقم 059401/2010 بمركبات وتراكيب تستخدم في زيادة عدد خلايا عنقود التمايز 34+ +CD34 cluster of differentiation 34+ المستخدمة في الزرع. 15 وتحديداً، يتعلق طلب براءة الاختراع الدولية رقم 059401/2010 بجملة أمور من بينها مركبات حلقة غير متجانسة heterocyclic compounds قادرة على تنشيط نشاط الـ AHR و/أو التعبير عنه. ويتعلق طلب براءة الاختراع الدولية رقم 015914/2012 بتراكيب وطرق تستخدم في تعديل نشاط الـ AHR. وتحديداً، يتعلق طلب براءة الاختراع الدولية رقم 015914/2012 بجملة أمور من بينها مركبات حلقة غير متجانسة تعيد نشاط الـ AHR من أجل استخدامه في تراكيب علاجية. 20 ويتعلق طلب براءة الاختراع الدولية رقم 058392/2007 بمركبات حلقة غير متجانسة جديدة وباستخدام الصيدلاني لها. وتحديداً، يتعلق طلب براءة الاختراع الدولية رقم 058392/2007 بجملة أمور من بينها مركبات حلقة غير متجانسة لها نشاط مثبط للعدوى بفيروس التهاب الكبد C . hepatitis C virus

25 ويتعلق طلب براءة الاختراع الدولية رقم 022587/2002 بمركبات جديدة تُظهر أنشطة مثبطة ضد مستقبل حمض ألفا-أمينو-3-هيدروكسي-5-مثيل-4-أيزوكسازول بروبيونيك α amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid AMPA - و/أو مستقبل الكينيات kainate. وتحديداً، يتعلق طلب براءة الاختراع الدولية رقم 022587/2002 بجملة أمور من بينها مركبات البيريدازينون pyridazinone والتريازينون triazinone.

ويتعلق طلب براءة الاختراع الأمريكية رقم 5418233 بمشتقات ثنائي الأريل غير المتجانس heterobiaryl المثبطة لتخثر الخلايا وتفاعلات نسيج الخلايا. وتحديدًا، يتعلق طلب براءة الاختراع الأمريكية رقم 5418233 بمشتقات ثنائي الأريل غير المتجانس heterobiaryl التي تعتبر مضادات لمستقبل الهستامين histamine receptor antagonists.

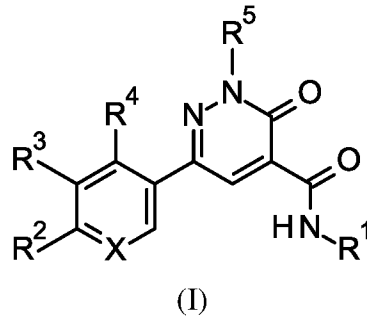
5 ويتعلق طلب براءة الاختراع الدولية رقم 143164/2015 بعوامل مضادة للميكروبات antimicrobial agents وبطرق فحصها. وتحديدًا، يتعلق طلب براءة الاختراع الدولية رقم 143164/2015 بجملة أمور من بينها مركبات البيريديازينون pyridazinone كمضادات حيوية. ويتعلق طلب براءة الاختراع الدولية رقم 142732/2009 بمشتقات البيريديازينون pyridazinone التي تحمل بدائل واستخدامها كمضادات من نوع H_3 /منبهات عكسية inverse agonists. يصف طلب براءة الاختراع الدولي رقم 2008080056 مركبات البيريديازينون المفيدة في علاج السرطان.

وبالرغم من ذلك، فإن التقنية السابقة لا تصف مركبات 2-أريل غير متجانس-3-أكسو-2,3-ثنائي هيدروبيديازين-4-كربوكساميد heteroaryl-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-2-carboxamide بالصيغة العامة (I) من الاختراع الحالي كما هو موضح ومحدد في هذه الوثيقة. 15 ولقد تبين حالياً، وهذا يشكل أساس الاختراع الحالي، أن المركبات وفقاً للاختراع الحالي لها خصائص مدهشة ومفيدة. وتحديدًا، لقد تبين بشكل مدهش أن المركبات وفقاً للاختراع الحالي تثبط بشكل فعال عمل الـ AHR الذي تم إعطاء بيانات خاصة به في قسم التجارب الحيوية وبالتالي يمكن استخدامها للعلاج أو الوقاية من السرطان أو غيرها من الحالات حيث تحفز ربيطات الـ AHR خارجية المنشأ وداخلية المنشأ استجابات اختلال المناعة، نمو الخلايا غير المنضبط، تكاثر و/أو بقاء الخلايا السرطانية، تثبيط المناعة في حالة السرطان، الاستجابات المناعية الخلوية غير الملائمة، 20 أو الاستجابات الالتهابية الخلوية غير الملائمة أو الأمراض التي يرافقها نمو خلايا غير منضبط، تكاثر و/أو بقاء الخلايا السرطانية، تثبيط المناعة في حالة السرطان، الاستجابات المناعية الخلوية غير الملائمة، أو الاستجابات الالتهابية الخلوية غير الملائمة، تحديدًا نمو الخلايا غير المنضبط، تكاثر و/أو بقاء الخلايا السرطانية، تثبيط المناعة في حالة السرطان، الاستجابات المناعية الخلوية غير الملائمة، أو الاستجابات الالتهابية الخلوية غير الملائمة التي يتوسطها الـ AHR، مثل، على 25 سبيل المثال، الأورام السائلة والصلبة، و/أو النقائل المنبئة منها metastases، على سبيل المثال، أورام الرأس والرقبة بما في ذلك أورام الدماغ ونقائل الدماغ، أورام الصدر بما في ذلك أورام الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة non-small cell lung tumour والخلايا الصغيرة، أورام الجهاز الهضمي بما في ذلك القولون، القولون والمستقيم وأورام البنكرياس، أورام الكبد، أورام الغدد الصماء endocrine

tumours، أورام الثدي وغيرها من الأمراض النسائية، أورام المسالك البولية بما في ذلك أورام الكلى، المثانة والبروستات، أورام الجلد، والسرطان، و/أو النقائل المنبثقة منها.

الوصف العام للاختراع

وفقا للجانب الأول، يتعلق الاختراع الحالي بمركبات بالصيغة العامة (I):



5

حيث:

- R^1 يمثل هيدروكسي ألكيل C_2-C_6 -hydroxyalkyl، حيث تحمل مجموعات هيدروكسي ألكيل C_2-C_6 -hydroxyalkyl المذكورة بشكل اختياري بديلا واحدا من سيانو $cyano$ ، $-COOR^{10}$ ، $-CONR^{11}R^{12}$ ، ألكوكسي C_1-C_4 -alkoxy أو ألكيل حلقي C_3-C_6 -cycloalkyl وبديلا إلى ثلاثة بدائل بشكل اختياري من هالوجين $halogen$ ، أو
- ألكيل حلقي C_3-C_6 -cycloalkyl يحمل بديلا واحداً من هيدروكسي $hydroxy$ وبديلا واحداً بشكل اختياري من ألكيل C_1-C_3 alkyl و/أو بديلا إلى ثلاثة بدائل من هالوجين، أو
- ألكيل حلقي C_3-C_6 -cycloalkyl-ألكيل C_1-C_3 يحمل بديلا واحداً من هيدروكسي $hydroxyl$ وبديلا واحداً بشكل اختياري من ألكيل C_1-C_3 و/أو بديلا إلى ثلاثة بدائل من هالوجين، أو
- (ألكيل حلقي C_3-C_6 -cycloalkyl)-ألكيل C_1-C_3 يحمل بديلا واحداً من هيدروكسي $hydroxyl$ وبديلا واحداً بشكل اختياري من ألكيل C_1-C_3 و/أو بديلا إلى ثلاثة بدائل من هالوجين، أو
- ألكيل حلقي غير متجانس $heterocycloalkyl$ به 4 إلى 6 أعضاء يحمل بديلا واحداً من هيدروكسي $hydroxyl$ وبديلا واحداً بشكل اختياري من ألكيل C_1-C_3 و/أو بديلا إلى ثلاثة بدائل من هالوجين؛

20

- R^2 يمثل كلورو $chloro$ ، سيانو $cyano$ ، ثنائي مثيل أمينو $dimethylamino$ ، مثيل $methyl$ ، فلورو مثيل $fluoromethyl$ ، ثنائي فلورو مثيل $difluoromethyl$ ، ثلاثي فلورو مثيل $trifluoromethyl$ ، ميثوكسي $methoxy$ ، ثنائي فلورو ميثوكسي $difluoromethoxy$ أو ثلاثي فلورو ميثوكسي $trifluoromethoxy$ ؛

- R^3 يمثل هيدروجين، فلورو $fluoro$ ، كلورو $chloro$ أو مثيل $methyl$ ؛

25

- R⁴ يمثل هيدروجين hydrogen أو فلورو fluoro؛
- R⁵ يمثل أريل غير متجانس أحادي الحلقة monocyclic heteroaryl، يحمل بشكل اختياري بدلاً إلى ثلاثة بدائل تختار كل على حده من R⁶؛
- R⁶ يمثل ألكيل C₁-C₄-alkyl، هالو ألكيل C₁-C₄-haloalkyl، ألكيل حلقي C₃-cycloalkyl
- 5 C₆، ألكوكسي C₁-C₄-alkoxy، هالوجين أو سيانو cyano؛
- X يمثل CH أو N؛
- R¹⁰ يمثل ألكيل C₁-C₄؛
- R¹¹ و R¹² متشابهة أو مختلفة وتمثل، كل على حده، هيدروجين أو ألكيل C₁-C₃، أو تشكل مع ذرة النيتروجين التي ترتبطان بها حلقة غير متجانسة بها من 4 إلى 6 أعضاء وتحتوي على النيتروجين nitrogen وتحتوي هذه الحلقة بشكل اختياري على ذرة واحدة مغايرة إضافية مختارة من O، S، NH، NR^a حيث يمثل R^a مجموعة ألكيل C₁-C₄؛
- أشكال بلورية متعددة polymorphs، أبعاد enantiomers، أصناء فراغية diastereomers، مركبات راسيمية racemates، زمراء تناوبية tautomers، أكاسيد نتروجينية N-oxides، هيدرات hydrates وذوابات solvates منها بالإضافة إلى أملاحها المقبولة فسيولوجيا وذوابات من هذه الأملاح، بالإضافة إلى مخاليط منها.
- 15 وعلاوة على ذلك، يتعلق الاختراع الحالي باستخدام هذه المركبات في توليفة مع الأدوية الأخرى المضادة للسرطان مثل العلاجات المناعية، العوامل المقاومة للسرطان المستهدفة أو العلاج الكيميائي.
- التعريفات
- 20 يقصد بالمصطلح "يحمل بدائل" أنه يتم الاستعاضة عن ذرة هيدروجين واحدة أو أكثر على الذرة أو المجموعة المحددة بذرة أو مجموعة مختارة من المجموعة المشار إليها، شريطة أن لا يتم تجاوز عدد التكافؤ الطبيعي للذرة المحددة في الظروف الموجودة. ويجوز استخدام توليفات من البدائل و/أو المتغيرات.
- ويقصد بالمصطلح "يحمل بدائل بشكل اختياري" أنه قد يبلغ عدد البدائل صفراً أو عدداً غير الصفراً، وما لم يشار إلى خلاف ذلك، من المحتمل أن يتم الاستعاضة عن المجموعات التي تحمل بدائل بشكل اختياري بعدة بدائل اختيارية كما هو ملأئم عن طريق الاستعاضة عن ذرة هيدروجين ببديل غير الهيدروجين على أي ذرة كربون متوفرة. وعادة من المحتمل أن يبلغ عدد البدائل الاختيارية، إن وجدت، 1، 2، أو 3 بدائل.
- 25 ويقصد بمصطلح "يشتمل" عند استخدامه في الموصفة "يتكون من".

وإذا ذكرت العبارة "كما ذكر هنا" في السياق الحالي قبل أية مفردة، فإن هذا يعني أنها قد ذكرت في أي مكان في النص الحالي.

ويكون للمصطلحات المذكورة في النص الحالي المعاني التالية:

- يقصد بالمصطلح "هالوجين" فلور، كلور، بروم أو يود، وتحديدًا ذرة فلور، كلور أو بروم.
- 5 ويقصد بالمصطلح "ألكيل-C₁-C₆" مجموعة هيدروكربونية خطية أو متفرعة، مشبعة، أحادية التكافؤ بها 1، 2، 3، 4، 5 أو 6 ذرات كربون، مثل مجموعة ميثيل methyl، إيثيل ethyl، بروبييل propyl، أيزوبروبييل isopropyl، بيوتيل butyl، ثن-بيوتيل sec-butyl، أيزوبيوتيل isobutyl، ثت-بيوتيل tert-butyl، بنتيل pentyl، أيزوبنتيل isopentyl، 2-ميثيل بيوتيل 2-methylbutyl، 1-ميثيل بيوتيل 1-methylbutyl، 1-إيثيل بروبييل 1-ethylpropyl، 1، 2-ثنائي ميثيل بروبييل 1,2-dimethylpropyl، نيو-بنتيل neo-pentyl، 1، 1-ثنائي ميثيل بروبييل 1,1-dimethylpropyl، هكسيل hexyl، 1-ميثيل بنتيل 1-methylpentyl، 2-ميثيل بنتيل 2-methylpentyl، 3-ميثيل بنتيل 3-methylpentyl، 4-ميثيل بنتيل 4-methylpentyl، 1-إيثيل بيوتيل 1-ethylbutyl، 2-إيثيل بيوتيل 2-ethylbutyl، 1، 1-ثنائي ميثيل بيوتيل 1,1-dimethylbutyl، 2، 2-ثنائي ميثيل بيوتيل 2,2-dimethylbutyl، 3، 3-ثنائي ميثيل بيوتيل 3,3-dimethylbutyl، 2، 3-ثنائي ميثيل بيوتيل 2,3-dimethylbutyl، 1، 2-ثنائي ميثيل بيوتيل 1,2-dimethylbutyl، أو 1، 3-ثنائي ميثيل بيوتيل 1,3-dimethylbutyl، أو زمير فراغي منها. وبالتحديد، تشتمل المجموعة المذكورة على 1، 2، 3 أو 4 ذرات كربون ("ألكيل-C₁-C₄"), مثل مجموعة ميثيل methyl، إيثيل ethyl، بروبييل propyl، أيزوبروبييل isopropyl، بيوتيل butyl، ثن-بيوتيل sec-butyl، أيزوبيوتيل isobutyl، أو ثت-بيوتيل tert-butyl، وأكثر تحديدًا 1، 2 أو 3 ذرات كربون ("ألكيل-C₁-C₃"), مثل مجموعة ميثيل methyl، إيثيل ethyl، بروبييل propyl، أو أيزوبروبييل isopropyl.
- 20

- ويقصد بالمصطلح "هالو ألكيل haloalkyl-C₁-C₆" مجموعة هيدروكربونية خطية أو متفرعة، مشبعة، أحادية التكافؤ حيث المصطلح "ألكيل-C₁-C₆" كما عرّف أعلاه، وحيث يتم الاستعاضة عن ذرة أو أكثر من الهيدروجين، بشكل متماثل أو مختلف بذرة هالوجين. وبالتحديد، تكون ذرة الهالوجين المذكورة عبارة عن ذرة فلور. وتكون مجموعة "هالو ألكيل-C₁-C₆" المذكورة، على سبيل المثال، عبارة عن فلورو ميثيل fluoromethyl، ثنائي فلوروميثيل difluoromethyl، ثلاثي فلورو ميثيل trifluoromethyl، 2-فلورو إيثيل fluoroethyl، 2، 2-ثنائي فلورو إيثيل difluoroethyl، 2، 2، 2-ثلاثي فلورو إيثيل trifluoroethyl، خماسي فلورو إيثيل pentafluoroethyl، 3، 3، 3-ثلاثي فلورو بروبييل trifluoropropyl أو 1، 3-ثنائي فلورو بروبان 1,3-difluoropropan-2-yl. وبالتحديد، تشتمل المجموعة المذكورة على 1، 2، 3 أو 4 ذرات كربون
- 25
- 30

- 5 ("هالو ألكيل-C₁-C₄"), وبشكل أكثر تحديداً 1، 2 أو 3 ذرات كربون ("هالو ألكيل-C₁-C₃"), مثل فلوروميثيل fluoromethyl، ثنائي فلوروميثيل difluoromethyl أو ثلاثي فلوروميثيل trifluoromethyl. ويقصد بالمصطلح "هيدروكسي ألكيل C₂-C₆- hydroxyalkyl" مجموعة هيدروكربونية خطية أو متفرعة، مشبعة، أحادية التكافؤ حيث يتم تعريف المصطلح "ألكيل-C₂-C₆" كما ذكر أعلاه، وحيث يتم الاستعاضة عن ذرة أو ذرتي هيدروجين بمجموعة هيدروكسي، مثل مجموعة 1-هيدروكسي إيثيل hydroxyethyl، 2-هيدروكسي إيثيل، 2-هيدروكسي إيثيل، 1، 2-ثنائي هيدروكسي إيثيل، 3-هيدروكسي بروبيل hydroxypropyl، 2-هيدروكسي بروبيل، 1-هيدروكسي بروبيل، 1-هيدروكسي بروبان-2-يل، 2-هيدروكسي بروبان-2-يل، 2، 3-ثنائي هيدروكسي بروبيل، 1، 3-ثنائي هيدروكسي بروبان-2-يل، 3-هيدروكسي بروبان-2-يل، 2-هيدروكسي-2-مethyl-بروبيل، 1-هيدروكسي-2-مethyl-بروبيل. 10

ويقصد بالمصطلح "ألكوكسي C₁-C₄-alkoxy" مجموعة خطية أو متفرعة، مشبعة، أحادية التكافؤ بالصيغة (ألكيل-C₁-C₄)-O-، وتعني مجموعة ميثوكسي methoxy، إيثوكسي ethoxy، ع-بروبوكسي n-propoxy، أيزو بروبوكسي isopropoxy، ع-بيوتوكسي n-butoxy، ثن-بيوتوكسي sec-butoxy، أيزو بيوتوكسي isobutoxy، أو ثث-بيوتوكسي tert-butoxy.

15 ويقصد بالمصطلح "ألكيل حلقي C₃-C₆- cycloalkyl" حلقة هيدروكربونية واحدة مشبعة أحادية التكافؤ تحتوي على 3، 4، 5 أو 6 ذرات كربون ("ألكيل حلقي C₃-C₆- cycloalkyl"). وتكون مجموعة الألكيل الحلقي C₃-C₆ المذكورة عبارة عن حلقة هيدروكربونية أحادية مثل بروبيل حلقي cyclopropyl، بيوتيل حلقي cyclobutyl، بنتيل حلقي cyclopentyl أو هكسيل حلقي cyclohexyl.

20 ويقصد بالمصطلح "ألكيلين C₂-C₇- alkylene" مجموعة هيدروكربونية مشبعة خطية أو متفرعة، ثنائية التكافؤ حيث يكون المصطلح "ألكيل-C₂-C₇" كما هو معرف أعلاه وحيث يتم إزالة ذرتي هيدروجين من ذرات الكربون المختلفة لتشكيل مجموعة ثنائية الشق.

25 ويقصد بالمصطلح "ألكيل حلقي غير متجانس heterocycloalkyl" به 4 إلى 6 أعضاء حلقة غير متجانسة مشبعة أحادية بها ما مجموعه 4 أو 5 أو 6 ذرات حلقيّة، وتحتوي على ذرة أو ذرتين من الذرات المغايرة الحلقيّة المتماثلة أو المختلفة التي تختار من N أو O، ومن الممكن أيضاً أن ترتبط مجموعة الألكيل الحلقي غير المتجانس المذكورة مع باقي الجزيء بواسطة أية واحدة من ذرات الكربون أو ذرة النتروجين إن وجدت.

وقد تكون مجموعة ألكيل حلقي غير متجانس المذكورة، بدون التقيد بأية نظرية، عبارة عن حلقة بها 4 أعضاء، مثل أزيديدينيل azetidiny، أو أوكسيتانيل oxetanyl، مثلاً؛ أو حلقة بها 5 أعضاء مثل رباعي هيدرو فورانيل tetrahydrofuranyl، 1، 3-ثنائي أكسولانيل dioxolanyl،

بيروليدينيل pyrrolidinyl، إيميدازوليدينيل imidazolidinyl، بيرازوليدينيل pyrazolidinyl، 1، 2-أكسازوليدينيل oxazolidinyl، أو 1، 3-أكسازوليدينيل oxazolidinyl، مثلاً؛ أو حلقة بها 6 أعضاء، مثل رباعي هيدرو بيرانيل tetrahydropyranyl، بيريدينيل piperidinyl، مورفولينيل morpholinyl، بيرازينيل piperazinyl، 1، 3-ثنائي أكسانيل dioxanyl، 1، 4-ثنائي أكسانيل، أو 1، 2-أكسازينانيل oxazinanyl، مثلاً.

5

وبالتحديد، يقصد بـ "ألكيل حلقي غير متجانس به 4 إلى 6 أعضاء" ألكيل حلقي غير متجانس به 4 إلى 6 كما عرّف أعلاه يحتوي على ذرة نتروجين حلقة واحدة وبشكل اختياري ذرة مغايرة حلقة إضافية من المجموعة: N، O. وبالتحديد، يقصد بـ "ألكيل حلقي غير متجانس به 5- أو 6-أعضاء" حلقة غير متجانسة أحادية مشبعة بها 5 أو 6 ذرات حلقة بالمجمل، وتحتوي على ذرة أكسجين حلقة واحدة.

10

ويقصد بالمصطلح "أريل غير متجانس أحادي الحلقة" حلقة عطرية أحادية التكافؤ بها 5، أو 6 ذرات حلقة (مجموعة "أريل غير متجانس بها من 5 أو 6 أعضاء")، وتحتوي على ذرة مغايرة حلقة واحدة على الأقل وبشكل اختياري على ذرة واحدة أو ذرتين من الذرات المغايرة الحلقة من المجموعة N، O و/أو S، وتكون مرتبطة بواسطة ذرة كربون حلقة أو بشكل اختياري بواسطة ذرة نتروجين حلقة (إن سمح من خلال التكافؤ).

15

وقد تكون مجموعة الأريل غير المتجانس المذكورة عبارة عن مجموعة أريل غير متجانس بها 5 أعضاء، مثل ثينيل thienyl، فورانيل furanyl، بيروليل pyrrolyl، أكسازوليل oxazolyl، ثيازوليل thiazolyl، إيميدازوليل imidazolyl، بيرازوليل pyrazolyl، أيزوكسازوليل isoxazolyl، أيزوثيازوليل isothiazolyl، أكساديازوليل oxadiazolyl، تريازوليل triazolyl، ثياديازوليل thiadiazolyl، أو تترازوليل tetrazolyl؛ أو مجموعة أريل غير متجانس بها 6 أعضاء، مثل بيريدينيل pyridinyl، بيريدازينيل pyridazinyl، بيريميدينيل pyrimidinyl، بيرازينيل pyrazinyl أو تريازينيل triazinyl.

20

وعموماً وما لم يذكر غير ذلك، تتضمن مجموعات الأريل غير المتجانس heteroaryl أو الأريلين غير المتجانس heteroarylene كافة الأشكال الزميرية المحتملة لها مثل الزمراء التناوبية والزمراء الموضعية بالنسبة لنقطة الارتباط ببقية الجزيء. وهكذا، بالنسبة لبعض الأمثلة غير التوضيحية غير المحددة، يتضمن المصطلح بيريدين-2-يل pyridin-2-yl، بيريدين-3-يل pyridin-3-yl وبيريدين-4-يل pyridin-4-yl؛ أو يتضمن المصطلح ثينيل thienyl المركب ثين-2-يل thien-2-yl وثنين-3-يل thien-3-yl.

25

وبالتحديد، تكون مجموعة الأريل غير المتجانس عبارة عن أيزوثيازوليل isothiazolyl، بيرازوليل pyrazolyl، بيريدينيل pyridinyl، بيريدازينيل pyridazinyl أو بيريميدينيل pyrimidinyl.

30

وعند استخدام صيغ الجمع للمركبات، الأملاح، الأشكال البلورية المتعددة، مركبات الهيدرات، الذوابات وما شابه ذلك، فإن هذا يعني أيضاً صيغ المفرد من مركب، ملح، شكل بلوري متعدد، زمير، هيدرات، ذوابة أو ما شابه ذلك.

ويقصد بالمصطلح "مركب ثابت" أو "بنية ثابتة" مركب يكون قوياً بما فيه الكفاية بحيث يقبل العزل بدرجة نقاوة مفيدة من مزيج التفاعل والتشكيل إلى عامل علاجي فعال.

وقد تحتوي المركبات وفقاً للاختراع الحالي بشكل اختياري على واحد أو أكثر من المراكز اللاتماثلية، اعتماداً على موقع وطبيعة البدائل المختلفة المرغوبة. ومن الممكن وجود ذرات الكربون اللاتماثلية في التشكيلة (R) أو (S)، والذي ينتج عنه مخاليط راسيمية في حالة وجود مركز لاتماثلي مفرد، ومخاليط من أصناء فراغية في حالة وجود مراكز لاتماثلية متعددة. وفي حالات معينة، من الممكن أن يوجد اللاتماثل أيضاً بسبب الدوران المقيد حول رابطة معينة، على سبيل المثال، الرابطة المركزية التي تربط حلقتين عطريتين بديلتين لمركبات محددة.

وتمثل المركبات المفضلة تلك التي تنتج الفعالية الحيوية المرغوبة أكثر. وبشكل منفصل، يقصد بالزمرء المنقّية جزئياً أو بشكل كامل والزمراء الفراغية أو المخاليط الراسيمية أو مخاليط الأصناء الفراغية لمركبات الاختراع الحالي أن تقع أيضاً ضمن نطاق الاختراع الحالي. ويمكن تحقيق التنقية والفصل لهذه المركبات بواسطة تقنيات عيارية معروفة في التقنية.

وتمثل الزمرء المفضلة تلك التي تنتج الفعالية الحيوية المرغوبة أكثر. وبشكل منفصل، يقصد بالزمرء المنقّية جزئياً أو بشكل كامل أو المخاليط الراسيمية لمركبات الاختراع الحالي أن تقع أيضاً ضمن نطاق الاختراع الحالي. ويمكن تحقيق التنقية والفصل لهذه المواد بواسطة تقنيات عيارية معروفة في التقنية.

ويمكن الحصول على الزمرء البصرية باستبانة المخاليط الراسيمية وفقاً للعمليات التقليدية، على سبيل المثال، بواسطة تشكيل أملاح الأصناء الفراغية باستخدام حمض أو قاعدة فعالة بصرياً أو تشكيل أصناء فراغية إسهامية. ومن الأمثلة على الأحماض المناسبة: حمض الطرطريك tartaric acid، حمض ثنائي أسيتيل طرطريك diacetyltartaric acid، حمض ثنائي تولويل طرطريك ditoluoyltartaric acid وحمض كافوركبريتونيك camphorsulfonic acid. ويتم فصل مخاليط

الأصناء الفراغية إلى أصنائها الفراغية المستقلة اعتماداً على فروقها الكيميائية و/أو الفيزيائية بالطرق المعروفة في التقنية، على سبيل المثال، بالاستشراب أو بالتبلور التجزيئي. ثم يتم تحرير الأحماض أو القواعد البصرية من أملاح الأصناء الفراغية المفصولة. وتتضمن العملية المختلفة لفصل الزمرء البصرية استخدام الاستشراب اللاتماثلي (مثلاً، أعمدة الاستشراب بسائل عالي الأداء High HPLC performance liquid chromatography باستخدام طور لاتماثلي)، مع أو بدون الاشتقاق التقليدي، وتم اختياره بشكل أمثل لزيادة فصل الأبداد. وتعتبر أعمدة HPLC المناسبة التي تستخدم

الطور اللاتماثلي متوفرة تجارياً، مثل تلك التي تم تصنيعها بواسطة Daicel، مثلاً Chiracel OD و Chiracel OJ، على سبيل المثال، من بين مواد أخرى، والتي يتم اختيار كل منها بشكل روتيني. ومن المفيد أيضاً، الفصل الإنزيمي، مع أو بدون اشتقاق. ويتم الحصول على المركبات الفعالة بصرياً للاختراع الحالي بواسطة التصنيع اللاتماثلي باستخدام مواد أولية فعالة بصرياً.

5 ومن أجل تمييز الأنواع المختلفة للزمراء عن بعضها البعض، يتم الرجوع إلى قواعد الاتحاد الدولي للكيمياء التطبيقية والمجردة International Union of Pure and Applied Chemistry الجزء E (انظر المرجع Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

ويشتمل الاختراع الحالي على كل الزمراء الفراغية المحتملة لمركبات الاختراع الحالي كزمراء فراغية مفردة، أو كأبي خليط من الزمراء الفراغية المذكورة، مثلاً، الزمراء (R)- أو (S)-، بأي نسبة. ويتم تحقيق عزل لزمير فراغي مفرد لمركب الاختراع الحالي، مثلاً، أبعاد مفردة أو أصناء فراغية مفردة، بأي حالة مناسبة لطريقة الاختراع، مثل الاستشراب، وبالتحديد الاستشراب اللاتماثلي، على سبيل المثال.

وعلاوة على ذلك، يمكن أن تتواجد مركبات الاختراع الحالي كأكاسيد نتروجينية، التي يتم تعريفها بحيث يتم أكسدة ذرة نتروجين واحدة على الأقل في مركبات الاختراع الحالي. ويتضمن الاختراع الحالي كافة أكاسيد النتروجين المحتملة.

ويشمل الاختراع الحالي أيضاً أشكالاً مفيدة لمركبات الاختراع الحالي، مثل نواتج الأيض، الهيدرات، الذوابات، العقاقير الأولية، الأملاح، وبالتحديد الأملاح المقبولة صيدلياً و/أو الرواسب الإسهامية.

ويمكن أن تتواجد مركبات الاختراع الحالي في صورة هيدرات، أو ذوابة، حيث يمكن أن تحتوي مركبات الاختراع الحالي على مذيبات قطبية، وبالتحديد ماء، ميثانول methanol، أو إيثانول ethanol على سبيل المثال كعنصر بنيوي لشبكات المركبات البلورية. ومن المحتمل أن يتواجد مقدار من المذيبات القطبية وبالتحديد الماء كنسبة منضبطة كيميائياً أو غير منضبطة كيميائياً. وفي حالة الذوابات المنضبطة كيميائياً مثل الهيدرات، تكون الهيدرات أو الذوابات الموجودة في صورة نصف-، (شبه-)، أحادي-، مرة ونصف-، ثنائي-، ثلاثي-، رباعي-، خماسي-، وما إلى ذلك، على الترتيب، محتملة.

25 وعلاوة على ذلك، من المحتمل أن تتواجد مركبات الاختراع الحالي في صورة حرة، مثلاً في صورة قاعدة حرة، أو حمض حر، أيون متذبذب، أو تتواجد في صورة ملح. وقد يكون الملح المذكور عبارة عن أي ملح، إما في صورة ملح ناتج بإضافة مادة عضوية أو غير عضوية، وبالتحديد أي ملح ناتج بإضافة مادة عضوية أو غير عضوية مقبول صيدلياً، مستخدم عادة في الصيدلة أو مستخدم، على سبيل المثال، لعزل أو تنقية مركبات الاختراع الحالي.

ويشير مصطلح "ملح مقبول صيدلياً" إلى ملح ناتج بإضافة حمض عضوي أو غير عضوي

لمركب الاختراع الحالي. انظر على سبيل المثال المرجع S. M. Berge, et al. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

وقد يكون الملح المقبول صيدلياً الملائم لمركبات الاختراع الحالي، على سبيل المثال، عبارة

- 5 عن ملح ناتج بإضافة حمض لمركب الاختراع الحالي الذي يحتوي على ذرة نتروجين، في سلسلة أو في حلقة، على سبيل المثال، والتي تكون قاعدية بدرجة كافية، مثل ملح ناتج بإضافة حمض باستخدام حمض غير عضوي، أو "حمض معدني"، مثل حمض هيدروكلوريك hydrochloric، هيدروبروميك hydrobromic، هيدرويوديك hydroiodic، كبريتيك sulfuric، كبريتاميك sulfamic، ثنائي كبريتيك bisulfuric، فوسفوريك phosphoric، أو حمض نيتريك nitric acid، على سبيل المثال، أو باستخدام حمض عضوي organic acid، مثل حمض فورميك formic، أسيتيك acetic، أسيتو أسيتيك acetoacetic، بيروفيك pyruvic، ثلاثي فلور أسيتيك trifluoroacetic، بروبيونيك propionic، بيوتريك butyric، هكسانويك hexanoic، هبتانويك heptanoic، أندكانويك undecanoic، لوريك lauric، بنزويك benzoic، ساليسيليك salicylic، 2-(4-hydroxybenzoyl)-benzoic، كافوريك camphoric، سيناميك cinnamic، بنتان حلقي بروبيونيك cyclopentanepropionic، ثنائي غلوكونيك digluconic، 3-هيدروكسي-2-نفثويك 3-hydroxy-2-naphthoic، نيكوتينيك nicotinic، بامويك pamoic، بكتينيك pectinic، 3-فينيل بروبيونيك 3-phenylpropionic، بيغاليك pivalic، 2-هيدروكسي إيثان كبريتونيك 2-hydroxyethanesulfonic، إيتاكونيك itaconic، ثلاثي فلور ميثان كبريتونيك trifluoromethanesulfonic، دوديسيل كبريتيك dodecylsulfuric، إيثان كبريتونيك ethanesulfonic، بنزين كبريتونيك benzenesulfonic، بارا-تولين كبريتونيك para-toluenesulfonic، ميثان كبريتونيك methanesulfonic، 2-نفثالين كبريتونيك 2-naphthalenesulfonic، نفثالين ثنائي كبريتونيك naphthalenedisulfonic، كافوركبريتونيك camphorsulfonic acid، سيتريك citric، طرطريك tartaric، ستياريك stearic، لاكتيك lactic، أكساليك oxalic، مالونيك malonic، سكسينيك succinic، ماليك malic، أدبيك adipic، ألغينيك alginic، 25 maleic، فوماريك fumaric، D-غلوكونيك D-gluconic، مانديليك mandelic، أسكوربيك ascorbic، غلوكوهبتانويك glucoheptanoic، غليسر فوسفوريك glycerophosphoric، أسبارتيك aspartic، كبريتوساليسيليك sulfosalicylic، أو ثيوسيانيك thiocyanic acid، مثلاً.

وعلاوة على ذلك، قد يكون ملح آخر مقبول صيدلياً ملائم لمركب الاختراع الحالي الذي

يكون حمضياً بدرجة كافية، عبارة عن ملح فلز قلوي، مثل ملح بوتاسيوم potassium أو صوديوم

sodium، أو ملح فلز ترابي قلوي، مثل ملح الكالسيوم calcium، المغنيسيوم magnesium أو

- السترونشيوم strontium، أو ملح الألومنيوم aluminium أو الخارصين zinc، أو ملح أمونيوم ammonium مشتق من الأمونيا ammonia أو من أمين amine عضوي أولي، ثانوي أو ثالثي به من 1 إلى 20 ذرة كربون، مثل إيثيل أمين ethylamine، ثنائي إيثيل أمين diethylamine، ثلاثي إيثيل أمين triethylamine، إيثيل ثنائي أيزو بروبيل أمين ethyldiisopropylamine، أحادي إيثانول أمين monoethanolamine، ثنائي إيثانول أمين diethanolamine، ثلاثي إيثانول أمين triethanolamine، ثنائي هكسيل حلقي أمين dicyclohexylamine، ثنائي مثيل أمينو إيثانول dimethylaminoethanol، ثنائي إيثيل أمينو إيثانول diethylaminoethanol، ثلاثي (هيدروكسي مثيل) أمينو ميثان tris(hydroxymethyl)aminomethane، بروكاين procaine، ثنائي بنزيل أمين dibenzylamine، N-مثيل مورفولين N-methylmorpholine، أرجينين arginine، ليسين lysine، 1، 2-إيثيلين ثنائي أمين 1,2-ethylenediamine، N-مثيل بيبيريدين N-methylpiperidine، N-مثيل-غلوكامين N-methyl-glucamine، N-ثنائي-غلوكامين N,N-dimethyl-glucamine، N-إيثيل غلوكامين N-ethyl-glucamine، 1، 6-هكسان ثنائي أمين 1,6-hexanediamine، غلوكوسامين glucosamine، ساركوسين sarcosine، سيرينول serinol، 2-أمينو-3-بروبان ديول 2-amino-1,3-propanediol، 3-بروبان ديول 3-amino-1,2,3-butanetriol، 4-أمينو-1، 2، 3-بيوتان تريول 4-amino-1,2,3-butanetriol، أو ملح مع أيون أمونيوم رباعي quarternary ammonium ion به من 1 إلى 20 ذرة كربون، مثل رباعي مثيل أمونيوم tetramethylammonium، رباعي إيثيل أمونيوم tetraethylammonium، رباعي (ع-بروبيل) أمونيوم tetra(n-propyl)ammonium، رباعي (ع-بيوتيل) أمونيوم tetra(n-butyl)ammonium، N-بنزيل-N، N، N-ثلاثي مثيل أمونيوم N-benzyl-N,N,N-trimethylammonium، كولين choline، أو بنزالكونيوم benzalkonium. 20
- وسيدرك أولئك المتمرسون في التقنية أنه من المحتمل تحضير أملاح ناتجة بإضافة حمض للمركبات المطالب حمايتها حالياً عن طريق مفاعلة المركبات مع حمض غير عضوي أو حمض عضوي ملائم بواسطة أي عدد من الطرق المعروفة. وبشكل بديل، يتم تحضير أملاح الفلزات القلوية والفلزات الترابية القلوية للمركبات الحمضية وفقاً للاختراع الحالي عن طريق مفاعلة مركبات الاختراع الحالي مع القاعدة الملائمة بتشكيلة من الطرق المعروفة. 25
- ويتضمن الاختراع الحالي كافة الأملاح المحتملة لمركبات الاختراع الحالي كألاح مفردة، أو كأبي خليط من الأملاح المذكورة بأية نسبة.
- وفي السياق الحالي، وبالتحديد في القسم التجريبي، لتصنيع مركبات وسيطة وأمثلة الاختراع الحالي، عندما يذكر مركب في صورة ملح مع القاعدة أو الحمض المقابل، يكون التركيب المنضبط

كيميائياً الدقيق للملح المذكور، كما تم الحصول عليه بواسطة عملية التحضير و/أو التنقية المعنية، في معظم الحالات، غير معروف.

وما لم يذكر غير ذلك، تشير المصطلحات التي تكون لاحقة للأسماء الكيميائية أو الصيغ البنيوية المتعلقة بالأملاح، مثل "هيدروكلوريد hydrochloride"، "ثلاثي فلورو أسيتات trifluoroacetate"، "ملح صوديوم sodium salt"، أو "x HCl"، "x CF₃COOH"، إلى الشكل الملحي الذي يكون تركيبه المنضبط غير محدد.

وهذا ينطبق بشكل مماثل على الحالات التي يتم فيها الحصول على مركبات التصنيع الوسيطة أو مركبات الأمثلة أو أملاحها، عن طريق عمليات التحضير و/أو التنقية الموصوفة، كذوابات، مثل الهيدرات hydrate، مع تركيب منضبط كيميائياً غير معروف (إن حدد).

وعلاوة على ذلك، يتضمن الاختراع الحالي كافة الأشكال البلورية المحتملة، أو الأشكال البلورية المتعددة، لمركبات الاختراع الحالي، سواء في صورة أشكال بلورية متعددة مفردة، أو خليط من شكل بلوري متعدد واحد أو أكثر بأية نسبة.

ويشمل الاختراع الحالي أيضاً عقاقير أولية من مركبات الاختراع. ويشير مصطلح "عقاقير أولية prodrugs" في هذا السياق إلى مركبات تكون بحد ذاتها فعالة أو غير فعالة حيويًا لكن يتم تحويلها (على سبيل المثال أيضاً أو مائياً) لإنتاج مركبات الاختراع أثناء تكوينها في الجسم.

ويتضمن الاختراع الحالي كافة الأشكال البلورية والأشكال البلورية المتعددة المحتملة لمركبات الاختراع الحالي، حيث توجد الأشكال البلورية المتعددة إما على شكل بلوري متعدد مفرد أو توجد على شكل خليط من الأشكال البلورية المتعددة في كافة التراكيز.

ووفقاً لتجسيد ثان للجانب الأول، يتعلق الاختراع الحالي بالمركبات بالصيغة العامة (I) السابقة حيث:

R¹ يمثل هيدروكسي ألكيل C₂-C₆- hydroxyalkyl، حيث تحمل مجموعات هيدروكسي ألكيل C₂-C₆- hydroxyalkyl المذكورة بشكل اختياري بديلاً واحداً من سيانو cyano، -COOR¹⁰، -CONR¹¹R¹²، ألكوكسي C₁-C₄-alkoxy أو ألكيل حلقي C₃-C₆- cycloalkyl وبديلاً إلى ثلاثة بدائل بشكل اختياري من هالوجين، أو

ألكيل حلقي C₃-C₆- cycloalkyl يحمل بديلاً واحداً من هيدروكسي hydroxy وبديلاً إلى ثلاثة بدائل بشكل اختياري من هالوجين، أو

ألكيل حلقي C₃-C₆- cycloalkyl - ألكيل C₁-C₃ يحمل بديلاً واحداً من هيدروكسي hydroxy وبديلاً إلى ثلاثة بدائل بشكل اختياري من هالوجين، أو

(ألكيل حلقي C₃-C₆- cycloalkyl)₂ - ألكيل C₁-C₃ يحمل بديلاً واحداً من هيدروكسي hydroxy وبديلاً إلى ثلاثة بدائل من هالوجين، أو

ألكيل حلقي غير متجانس به 4 إلى 6 أعضاء يحمل بديلاً واحداً من هيدروكسي hydroxy وبديلاً إلى ثلاثة بدائل بشكل اختياري من هالوجين؛

R² يمثل كلورو chloro، سيانو cyano، ثنائي مثيل أمينو dimethylamino، مثيل methyl، فلورو مثيل fluoromethyl، ثنائي فلورو مثيل difluoromethyl، ثلاثي فلورو مثيل trifluoromethyl، ميثوكسي methoxy، ثنائي فلورو ميثوكسي difluoromethoxy أو ثلاثي فلورو ميثوكسي trifluoromethoxy؛

R³ يمثل هيدروجين، فلورو fluoro، كلورو chloro أو مثيل methyl؛

R⁴ يمثل هيدروجين hydrogen أو فلورو fluoro؛

R⁵ يمثل أريل غير متجانس أحادي الحلقة، يحمل بشكل اختياري بديلاً إلى ثلاثة بدائل تختار كل على حده من R⁶؛

R⁶ يمثل ألكيل -C₁-C₄، هالو ألكيل -C₁-C₄، ألكيل حلقي cycloalkyl -C₃-C₆، ألكوكسي C₁-C₄-alkoxy، هالوجين أو سيانو cyano؛

X يمثل CH أو N؛

R¹⁰ يمثل ألكيل -C₁-C₄؛

15 R¹¹ و R¹² متشابهة أو مختلفة وتمثل، كل على حده، هيدروجين أو ألكيل -C₁-C₃، أو

تشكل R¹¹ و R¹² مع ذرة النيتروجين التي ترتبط بها حلقة غير متجانسة بها من 4 إلى 6 أعضاء وتحتوي هذه الحلقة بشكل اختياري على ذرة واحدة مغايرة إضافية مختارة من O، S، NH، حيث يمثل R^a مجموعة ألكيل -C₁-C₄؛

أشكال بلورية متعددة، أبعاد، أصناء فراغية، مركبات راسيمية، زمراء تناوبية، أكاسيد نتروجينية، هيدرات وذوابات منها بالإضافة إلى أملاحها المقبولة فسيولوجيا وذوابات من هذه الأملاح، بالإضافة إلى مخاليط منها.

ووفقاً لتجسيد ثالث للجانب الأول، يتعلق الاختراع الحالي بالمركبات بالصيغة العامة (I) السابقة حيث:

R¹ يمثل هيدروكسي ألكيل C₂-C₆-hydroxyalkyl، حيث تحمل مجموعات هيدروكسي ألكيل

25 C₂-C₆-hydroxyalkyl المذكورة بشكل اختياري بديلاً واحداً من سيانو cyano، -COOR¹⁰،

-CONR¹¹R¹²، ألكوكسي C₁-C₄-alkoxy أو ألكيل حلقي C₃-C₆-cycloalkyl وبديلاً إلى ثلاثة بدائل بشكل اختياري من هالوجين، أو

ألكيل حلقي C₃-C₆-cycloalkyl يحمل بديلاً واحداً من هيدروكسي hydroxy وبديلاً واحداً بشكل اختياري من ألكيل C₁-C₃ و/أو بديلاً إلى ثلاثة بدائل من هالوجين، أو

- ألكيل حلقي $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-cycloalkyl}$ - ألكيل - $\text{C}_1\text{-C}_3$ يحمل بديلاً واحداً من هيدروكسي hydroxy وبديلاً واحداً بشكل اختياري من ألكيل - $\text{C}_1\text{-C}_3$ و/أو بديلاً إلى ثلاثة بدائل من هالوجين، أو (ألكيل حلقي $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-cycloalkyl}$) - ألكيل - $\text{C}_1\text{-C}_3$ يحمل بديلاً واحداً من هيدروكسي hydroxy وبديلاً واحداً بشكل اختياري من ألكيل - $\text{C}_1\text{-C}_3$ و/أو بديلاً إلى ثلاثة بدائل من هالوجين، أو
- 5 ألكيل حلقي غير متجانس به 4 إلى 6 أعضاء يحمل بديلاً واحداً من هيدروكسي hydroxy وبديلاً واحداً بشكل اختياري من ألكيل - $\text{C}_1\text{-C}_3$ و/أو بديلاً إلى ثلاثة بدائل من هالوجين؛
- R^2 يمثل كلورو chloro، سيانو cyano، ثنائي مثيل أمينو dimethylamino، مثيل methyl، فلورو ميثيل fluoromethyl، ثنائي فلورو ميثيل difluoromethyl، ثلاثي فلورو ميثيل trifluoromethyl، ميثوكسي methoxy، ثنائي فلورو ميثوكسي difluoromethoxy أو ثلاثي فلورو ميثوكسي trifluoromethoxy؛ 10
- R^3 يمثل هيدروجين، فلورو fluoro، كلورو chloro أو مثيل methyl؛
- R^4 يمثل هيدروجين hydrogen أو فلورو fluoro؛
- R^5 يمثل أريل غير متجانس أحادي الحلقة، يحمل بشكل اختياري بديلاً إلى ثلاثة بدائل تختار كل على حده من R^6 ؛
- R^6 يمثل ألكيل - $\text{C}_1\text{-C}_4$ ، ألكيل حلقي $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-cycloalkyl}$ ، ألكوكسي $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkoxy}$ ، هالوجين أو سيانو cyano؛ 15
- X يمثل CH أو N؛
- أشكال بلورية متعددة، أبعاد، أصناء فراغية، مركبات راسيمية، زمراء تناوبية، أكاسيد نتروجينية، هيدرات وذوابات منها بالإضافة إلى أملاحها المقبولة فسيولوجيا وذوابات من هذه الأملاح، بالإضافة إلى مخاليط منها. 20
- ووفقاً لتجسيد رابع للجانب الأول، يتعلق الاختراع الحالي بالمركبات بالصيغة العامة (I) السابقة حيث:
- R^1 يمثل هيدروكسي ألكيل $\text{C}_2\text{-C}_5\text{-hydroxyalkyl}$ ، حيث تحمل مجموعات هيدروكسي ألكيل $\text{C}_2\text{-C}_5\text{-hydroxyalkyl}$ المذكورة بشكل اختياري بديلاً واحداً من سيانو cyano، -COOCH_3 ، -CONH₂، ميثوكسي أو بروبيل حلقي cyclopropyl، وبديلاً إلى ثلاثة بدائل بشكل اختياري من فلورو، أو
- ألكيل حلقي $\text{C}_3\text{-C}_4\text{-cycloalkyl}$ - مثيل يحمل بديلاً واحداً من هيدروكسي، أو ألكيل حلقي غير متجانس به 5 أو 6 أعضاء يحمل بديلاً واحداً من هيدروكسي ويحتوي الألكيل الحلقي غير المتجانس المذكور على ذرة أكسجين؛

R² يمثل كلورو chloro، سيانو cyano، ثنائي مثيل أمينو dimethylamino، مثيل methyl، فلورو مثيل fluoromethyl، ثنائي فلورو مثيل difluoromethyl، ثلاثي فلورو مثيل trifluoromethyl، ميثوكسي methoxy، ثنائي فلورو ميثوكسي difluoromethoxy أو ثلاثي فلورو ميثوكسي trifluoromethoxy؛

5 R³ يمثل هيدروجين hydrogen أو فلورو fluoro؛

R⁴ يمثل هيدروجين hydrogen أو فلورو fluoro؛

R⁵ يمثل أريل غير متجانس أحادي الحلقة، يحمل بشكل اختياري بديلاً إلى ثلاثة بدائل تختار كل على حده من R⁶؛

R⁶ يمثل مثيل methyl، ثنائي فلورو مثيل difluoromethyl، ميثوكسي methoxy، هالوجين halogen أو سيانو cyano؛

X يمثل CH أو N؛

R¹⁰ يمثل ألكيل -C₁-C₄؛

R¹¹ و R¹² متشابهة أو مختلفة وتمثل، كل على حده، هيدروجين أو ألكيل -C₁-C₃، أو

تشكل مع ذرة النيتروجين التي ترتبط بها حلقة غير متجانسة بها من 4 إلى 6 أعضاء وتحتوي هذه الحلقة بشكل اختياري على ذرة واحدة مغايرة إضافية مختارة من O، S، NH، NR^a حيث تمثل الـ R^a مجموعة ألكيل -C₁-C₄؛

أشكال بلورية متعددة، أبعاد، أصناء فراغية، مركبات راسيمية، زمراء تناوبية، أكاسيد نتروجينية، هيدرات وذوابات منها بالإضافة إلى أملاحها المقبولة فسيولوجيا وذوابات من هذه الأملاح، بالإضافة إلى مخاليط منها.

20 ووفقاً لتجسيد خامس للجانب الأول، يتعلق الاختراع الحالي بالمركبات بالصيغة العامة (I) السابقة حيث:

R¹ يمثل هيدروكسي ألكيل C₂-C₅- hydroxyalkyl، حيث تحمل مجموعات هيدروكسي ألكيل C₂-C₅- hydroxyalkyl المذكورة بشكل اختياري بديلاً واحداً من سيانو cyano، -COOCH₃، -CONH₂، ميثوكسي أو بروبييل حلقي cyclopropyl، وبديلاً إلى ثلاثة بدائل بشكل اختياري من فلورو، أو

ألكيل حلقي C₄-C₆- cycloalkyl - يحمل بديلاً واحداً من هيدروكسي hydroxy وبشكل اختياري بديلاً من ميثي و/أو بديلاً إلى بديلين من فلورو، أو

ألكيل حلقي C₃-C₄- cycloalkyl - مثيل يحمل بديلاً واحداً من هيدروكسي، أو

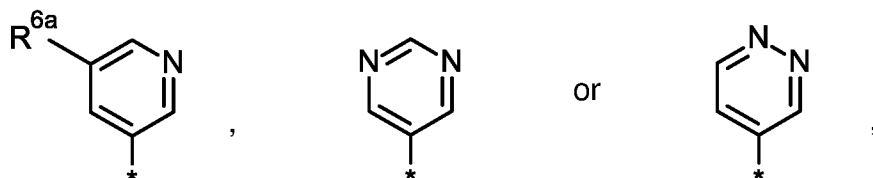
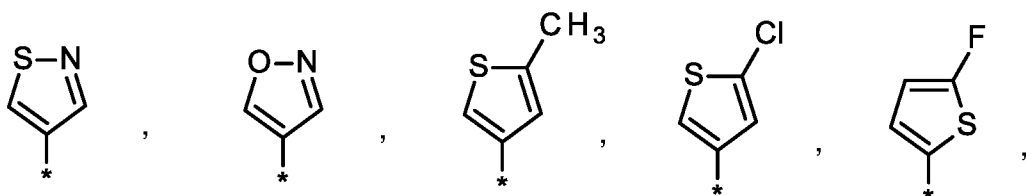
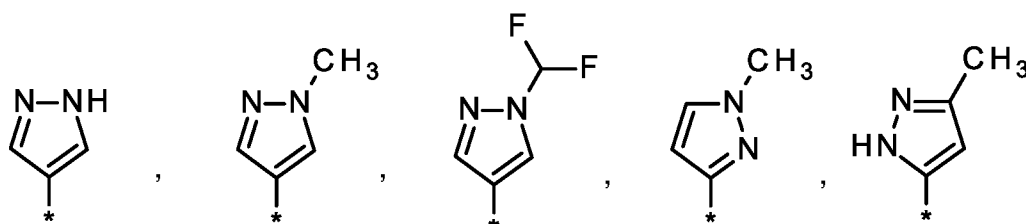
ألكيل حلقي غير متجانس به 5 أو 6 أعضاء يحمل بديلاً واحداً من هيدروكسي hydroxy ويحتوي الألكيل الحلقي غير المتجانس المذكور على ذرة أكسجين؛

R² يمثل كلورو chloro، ثنائي مثيل أمينو dimethylamino، مثيل methyl، فلورو مثيل fluoromethyl، ثنائي فلورو مثيل difluoromethyl، ثلاثي فلورو مثيل trifluoromethyl، ثنائي فلورو ميثوكسي difluoromethoxy أو ثلاثي فلورو ميثوكسي trifluoromethoxy؛

R³ يمثل هيدروجين؛

5 R⁴ يمثل هيدروجين hydrogen أو فلورو fluoro؛

R⁵ يمثل مجموعة تختار من:



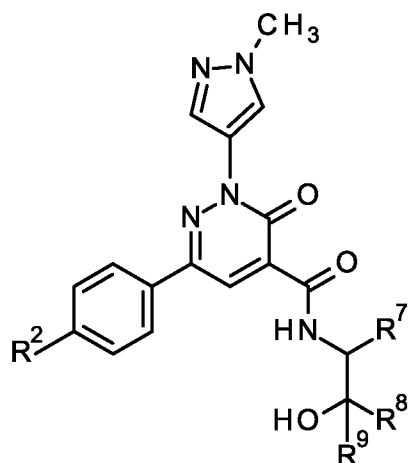
حيث يدل * على نقطة ارتباط المجموعة المذكورة مع باقي الجزيء؛

10 R^{6a} يمثل هيدروجين، مثيل methyl، فلورو fluoro أو كلورو chloro؛

X يمثل CH أو N؛

أشكال بلورية متعددة، أبعاد، أصناء فراغية، مركبات راسيمية، زمراء تناوبية، أكاسيد نتروجينية، هيدرات وذوابات منها بالإضافة إلى أملاحها المقبولة فسيولوجيا وذوابات من هذه الأملاح، بالإضافة إلى مخاليط منها.

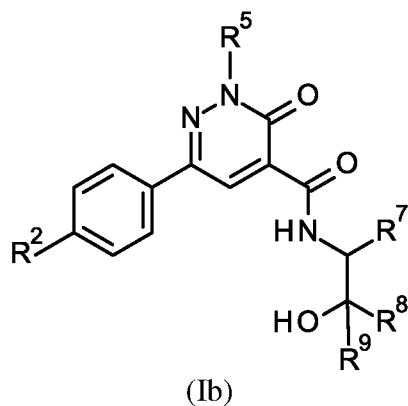
15 ووفقاً لتجسيد سادس للجانب الأول، يشمل الاختراع الحالي المركبات بالصيغة العامة (Ia):



(Ia)

حيث

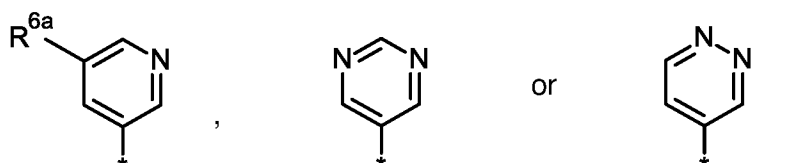
- R^2 يمثل كلورو chloro، ثنائي ميثيل أمينو dimethylamino، ميثيل methyl، فلورو ميثيل fluoromethyl، ثنائي فلورو ميثيل difluoromethyl، ثلاثي فلورو ميثيل trifluoromethyl، ثنائي فلورو ميثوكسي difluoromethoxy أو ثلاثي فلورو ميثوكسي trifluoromethoxy؛
- R^7 يمثل هيدروجين hydrogen، ميثيل methyl، فلورومثيل fluoromethyl، ثنائي فلورومثيل difluoromethyl، ثلاثي فلورومثيل trifluoromethyl، هيدروكسي ميثيل hydroxymethyl، ميثوكسي ميثيل methoxymethyl، إيثيل ethyl، أيزوبروبيل isopropyl، بروبيل حلقى cyclopropyl، سيانو cyano، $-COOCH_3$ أو $-CONH_2$ ؛
- R^8 يمثل هيدروجين hydrogen، ميثيل methyl، فلورومثيل fluoromethyl، ثنائي فلورومثيل difluoromethyl، ثلاثي فلورومثيل trifluoromethyl، هيدروكسي ميثيل hydroxymethyl، أو ميثوكسي ميثيل methoxymethyl،
- حيث واحد من R^7 و R^8 يمثل مجموعة غير الهيدروجين، أو
- يشكل R^7 و R^8 معاً حلقة بنتيل حلقى cyclopentyl أو هكسيل حلقى cyclohexyl، تحمل اختياريًا بديلاً أو بديلين يختاران من فلورو، حلقة ألكيل حلقى غير متجانس تحتوي على ذرة أكسجين واحدة؛
- R^9 يمثل هيدروجين أو ميثيل methyl، أو
- يشكل R^8 و R^9 معاً حلقة بروبيل حلقى cyclopropyl أو بيوتيل حلقى cyclobutyl؛
- أشكال بلورية متعددة، أبعاد، أصناء فراغية، مركبات راسيمية، زمراء تناوبية، أكاسيد نتروجينية، هيدرات وذوابات منها بالإضافة إلى أملاحها المقبولة فسيولوجيا وذوابات من هذه الأملاح، بالإضافة إلى مخاليط منها.
- ووفقاً لتجسيد سابع للجانب الأول، يشمل الاختراع الحالي المركبات بالصيغة العامة (Ib):



حيث

R² يمثل كلورو chloro، ثنائي مثيل أمينو dimethylamino، مثيل methyl، فلورو مثيل fluoromethyl، ثنائي فلورو مثيل difluoromethyl، ثلاثي فلورو مثيل trifluoromethyl، ثنائي فلورو ميثوكسي difluoromethoxy أو ثلاثي فلورو ميثوكسي trifluoromethoxy؛

R⁵ يمثل مجموعة تختار من:



حيث يدل * على نقطة ارتباط المجموعة المذكورة مع باقي الجزيء؛

R^{6a} يمثل هيدروجين، مثيل methyl، فلورو fluoro أو كلورو chloro؛

R⁷ يمثل هيدروجين hydrogen، مثيل methyl، فلورومثيل fluoromethyl، ثنائي فلورومثيل difluoromethyl، ثلاثي فلورومثيل trifluoromethyl، هيدروكسي مثيل hydroxymethyl، ميثوكسي مثيل methoxymethyl، إيثيل ethyl، أيزوبروبيل isopropyl، أو بروبيل حلقى cyclopropyl؛

R⁸ يمثل هيدروجين hydrogen، مثيل methyl، فلورومثيل fluoromethyl، ثنائي فلورومثيل difluoromethyl، ثلاثي فلورومثيل trifluoromethyl، هيدروكسي مثيل hydroxymethyl، أو ميثوكسي مثيل methoxymethyl؛

حيث واحد من R⁷ و R⁸ يمثل مجموعة غير الهيدروجين، أو

يشكل R⁷ و R⁸ معاً حلقة بروبيل حلقى cyclopropyl أو بيوتيل حلقى cyclobutyl، تحمل بشكل اختياري بدلاً أو بدليلين من فلورو، حلقة ألكيل حلقى غير متجانس تحتوي على ذرة أكسجين أو

كبريت؛

R⁹ يمثل هيدروجين أو مثيل methyl، أو

يشكل R⁸ و R⁹ معاً حلقة بروبيل حلقى cyclopropyl أو بيوتيل حلقى cyclobutyl؛

أشكال بلورية متعددة، أبعاد، أصناء فراغية، مركبات راسيمية، زمراء تناوبية، أكاسيد نتروجينية، هيدرات وذوابات منها بالإضافة إلى أملاحها المقبولة فسيولوجيا وذوابات من هذه الأملاح، بالإضافة إلى مخاليط منها.

ووفقاً لتجسيد آخر للجانب الأول، يتعلق الاختراع الحالي بمركبات بالصيغة العامة (I)،

5 أعلاه، حيث:

R^1 يمثل هيدروكسي ألكيل C_2-C_6 - hydroxyalkyl، حيث تحمل مجموعات هيدروكسي ألكيل C_2-C_6 - hydroxyalkyl المذكورة اختياريًا بديل واحد من سيانو cyano، $COOR^{10}$ ، - $CONR^{11}R^{12}$ ، ألكوكسي C_1-C_4 -alkoxy، أو ألكيل حلقي C_3-C_6 - cycloalkyl، واختياريًا بديل واحد إلى ثلاث بدائل من هالوجين، أو

10 ألكيل حلقي C_3-C_6 - cycloalkyl يحمل بديل واحد من هيدروكسي hydroxy واختياريًا بديل واحد من ألكيل C_1-C_3 - و/أو بديل واحد إلى ثلاث بدائل من هالوجين، أو

ألكيل C_1-C_3 - ألكيل حلقي C_3-C_6 - cycloalkyl يحمل بديل واحد من هيدروكسي hydroxy واختياريًا بديل واحد من ألكيل C_1-C_3 - و/أو بديل واحد إلى ثلاث بدائل من هالوجين، أو

15 ألكيل C_1-C_3 - (ألكيل حلقي C_3-C_6 - cycloalkyl) 2 يحمل بديل واحد من هيدروكسي hydroxy واختياريًا بديل واحد من ألكيل C_1-C_3 - و/أو بديل واحد إلى ثلاث بدائل من هالوجين، أو

ألكيل حلقي غير متجانس به 4 إلى 6 أعضاء يحمل بديل واحد من هيدروكسي hydroxy واختياريًا بديل واحد من ألكيل C_1-C_3 - و/أو بديل واحد إلى ثلاث بدائل من هالوجين؛

20 أشكال بلورية متعددة، أبعاد، أصناء فراغية، مركبات راسيمية، زمراء تناوبية، أكاسيد نتروجينية، هيدرات وذوابات منها، بالإضافة إلى أملاحها المقبولة فسيولوجياً وذوابات من هذه الأملاح، بالإضافة إلى مخاليط منها.

ووفقاً لتجسيد آخر للجانب الأول، يتعلق الاختراع الحالي بمركبات بالصيغة العامة (I)،

أعلاه، حيث:

25 R^1 يمثل هيدروكسي ألكيل C_2-C_5 - hydroxyalkyl، حيث تحمل مجموعات هيدروكسي ألكيل C_2-C_5 - hydroxyalkyl المذكورة اختياريًا بديل واحد من سيانو cyano، $COOCH_3$ ، - $CONH_2$ ، ميثوكسي أو بروبيل حلقي cyclopropyl واختياريًا بديل واحد إلى ثلاث بدائل من فلورو، أو

ألكيل حلقي C_4-C_6 - cycloalkyl يحمل بديل واحد من هيدروكسي واختياريًا بديل واحد من ميثيل و/أو بديل واحد إلى بديلين من فلورو، أو

30

- مثيل-ألكيل حلقي C₃-C₄- cycloalkyl يحمل بديل واحد من هيدروكسي hydroxy، أو ألكيل حلقي غير متجانس به 5 إلى 6 أعضاء يحمل بديل واحد من هيدروكسي hydroxy، حيث يحتوي الألكيل حلقي غير متجانس المذكور على ذرة أكسجين واحدة؛ أشكال بلورية متعددة، أبعاد، أصناء فراغية، مركبات راسيمية، زمراء تناوبية، أكاسيد نتروجينية، هيدرات وذوابات منها، بالإضافة إلى أملاحها المقبولة فسيولوجياً وذوابات من هذه الأملاح، بالإضافة إلى مخاليط منها.
- 5 ووفقاً لتجسيد آخر للجانب الأول، يتعلق الاختراع الحالي بمركبات بالصيغة العامة (I)، أعلاه، حيث:
- R¹ يمثل هيدروكسي ألكيل C₂-C₆- hydroxyalkyl، حيث تحمل مجموعات هيدروكسي ألكيل C₂-C₆- hydroxyalkyl المذكورة اختياريًا بديل واحد من سيانو cyano، -COOR¹⁰، -CONR¹¹R¹²، ألكوكسي C₁-C₄-alkoxy، أو ألكيل حلقي C₃-C₆- cycloalkyl، واختياريًا بديل واحد إلى ثلاث بدائل من هالوجين، أو ألكيل حلقي C₃-C₆- cycloalkyl يحمل بديل واحد من هيدروكسي hydroxy واختياريًا بديل واحد إلى ثلاث بدائل من هالوجين،
- 10 أو ألكيل-ألكيل حلقي C₁-C₃- cycloalkyl يحمل بديل واحد من هيدروكسي hydroxy واختياريًا بديل واحد أو ثلاث بدائل من هالوجين، أو ألكيل-ألكيل حلقي C₁-C₃- cycloalkyl يحمل بديل واحد من هيدروكسي hydroxy واختياريًا بديل واحد إلى ثلاث بدائل من هالوجين، أو ألكيل حلقي غير متجانس به 4 إلى 6 أعضاء يحمل بديل واحد من هيدروكسي hydroxy واختياريًا بديل واحد إلى ثلاث بدائل من هالوجين؛
- 15 أشكال بلورية متعددة، أبعاد، أصناء فراغية، مركبات راسيمية، زمراء تناوبية، أكاسيد نتروجينية، هيدرات وذوابات منها، بالإضافة إلى أملاحها المقبولة فسيولوجياً وذوابات من هذه الأملاح، بالإضافة إلى مخاليط منها.
- 20 ووفقاً لتجسيد آخر للجانب الأول، يتعلق الاختراع الحالي بمركبات بالصيغة العامة (I)، أعلاه، حيث:
- R¹ يمثل هيدروكسي ألكيل C₂-C₆- hydroxyalkyl، حيث تحمل مجموعات هيدروكسي ألكيل C₂-C₆- hydroxyalkyl المذكورة اختياريًا بديل واحد من ألكوكسي C₁-C₄-alkoxy، أو ألكيل حلقي C₃-C₆- cycloalkyl واختياريًا بديل واحد إلى ثلاث بدائل من هالوجين، أو ألكيل حلقي C₃-C₆- cycloalkyl يحمل بديل واحد من هيدروكسي hydroxy واختياريًا بديل واحد إلى ثلاث بدائل من هالوجين، أو
- 25 مثيل و/أو بديل واحد إلى ثلاث بدائل من هالوجين، أو
- 30

- ألكيل-C₁-C₃-ألكيل حلقي C₃-C₆- cycloalkyl يحمل بديل واحد من هيدروكسي hydroxy واختيارياً بديل واحد إلى ثلاث بدائل من هالوجين، أو ألكيل-C₁-C₃-(ألكيل حلقي C₃-C₆- cycloalkyl) 2 يحمل بديل من هيدروكسي hydroxy واختيارياً بديل واحد إلى ثلاث بدائل من هالوجين، أو ألكيل حلقي غير متجانس به 4 إلى 6 أعضاء يحمل بديل واحد من هيدروكسي hydroxy واختيارياً بديل واحد إلى ثلاث بدائل من هالوجين؛ أشكال بلورية متعددة، أبعاد، أصناء فراغية، مركبات راسيمية، زمراء تناوبية، أكاسيد نتروجينية، هيدرات وذوابات منها، بالإضافة إلى أملاحها المقبولة فسيولوجياً وذوابات من هذه الأملاح، بالإضافة إلى مخاليط منها.
- 10 ووفقاً لتجسيد آخر للجانب الأول، يتعلق الاختراع الحالي بمركبات بالصيغة العامة (I)، أعلاه، حيث:
- R¹ يمثل هيدروكسي ألكيل C₂-C₆- hydroxyalkyl، حيث تحمل مجموعات هيدروكسي ألكيل C₂-C₆- hydroxyalkyl المذكورة اختيارياً بديل واحد من ألكوكسي C₁-C₂-alkoxy أو بروبيل حلقي cyclopropyl واختيارياً بديل واحد إلى ثلاث بدائل من هالوجين، أو ألكيل حلقي C₄-C₆- cycloalkyl يحمل بديل واحد من هيدروكسي hydroxy واختيارياً بديل واحد من مثيل و/أو بديل واحد إلى ثلاث بدائل من هالوجين، أو مثيل-ألكيل حلقي C₃-C₆- cycloalkyl يحمل بديل واحد من هيدروكسي hydroxy واختيارياً بديل واحد إلى ثلاث بدائل من هالوجين، أو مثيل-(ألكيل حلقي C₃-C₆- cycloalkyl) 2 يحمل بديل من هيدروكسي hydroxy واختيارياً بديل واحد إلى ثلاث بدائل من هالوجين، أو ألكيل حلقي غير متجانس به 5 إلى 6 أعضاء يحمل بديل واحد من هيدروكسي hydroxy واختيارياً بديل واحد إلى ثلاث بدائل من هالوجين؛ أشكال بلورية متعددة، أبعاد، أصناء فراغية، مركبات راسيمية، زمراء تناوبية، أكاسيد نتروجينية، هيدرات وذوابات منها، بالإضافة إلى أملاحها المقبولة فسيولوجياً وذوابات من هذه الأملاح، بالإضافة إلى مخاليط منها.
- 25 ووفقاً لتجسيد آخر للجانب الأول، يتعلق الاختراع الحالي بمركبات بالصيغة العامة (I)، أعلاه، حيث:
- R¹ يمثل هيدروكسي ألكيل C₂-C₅- hydroxyalkyl، حيث تحمل مجموعات هيدروكسي ألكيل C₂-C₅- hydroxyalkyl المذكورة اختيارياً بديل واحد من مثوكسي أو بروبيل حلقي cyclopropyl واختيارياً بديل واحد إلى ثلاث بدائل من فلورو، أو

- ألكيل حلقي C₄-C₆- cycloalkyl يحمل بديل واحد من هيدروكسي hydroxy واختيارياً بديل واحد من مثيل و/أو بديل واحد إلى بدلين من فلورو، أو
- مثيل-ألكيل حلقي C₃-C₄- cycloalkyl يحمل بديل واحد من هيدروكسي hydroxy، أو
- ألكيل حلقي غير متجانس به 5 إلى 6 أعضاء يحمل بديل واحد من هيدروكسي hydroxy، حيث يحتوي الألكيل الحلقي غير المتجانس المذكور على ذرة أكسجين واحدة؛ 5
- أشكال بلورية متعددة، أبعاد، أصناء فراغية، مركبات راسيمية، زمراء تناوبية، أكاسيد نتروجينية، هيدرات وذوابات منها، بالإضافة إلى أملاحها المقبولة فسيولوجياً وذوابات من هذه الأملاح، بالإضافة إلى مخاليط منها.
- ووفقاً لتجسيد آخر للجانب الأول، يتعلق الاختراع الحالي بمركبات بالصيغة العامة (I)، 10
- أعلاه، حيث:
- R¹ يمثل هيدروكسي ألكيل C₂-C₅- hydroxyalkyl، حيث تحمل مجموعات هيدروكسي ألكيل C₂-C₅- hydroxyalkyl المذكورة اختيارياً بديل واحد من ميثوكسي أو بروبيل حلقي cyclopropyl واختيارياً بديل واحد إلى ثلاث بدائل من فلورو، أو
- ألكيل حلقي C₄-C₆- cycloalkyl يحمل بديل واحد من هيدروكسي hydroxy واختيارياً بديل واحد من مثيل أو بديل واحد إلى بدلين من فلورو، أو 15
- مثيل-ألكيل حلقي C₃-C₄- cycloalkyl يحمل بديل واحد من هيدروكسي hydroxy، أو
- ألكيل حلقي غير متجانس به 5 إلى 6 أعضاء يحمل بديل واحد من هيدروكسي hydroxy، حيث يحتوي الألكيل الحلقي غير المتجانس المذكور على ذرة أكسجين واحدة؛
- أشكال بلورية متعددة، أبعاد، أصناء فراغية، مركبات راسيمية، زمراء تناوبية، أكاسيد نتروجينية، هيدرات وذوابات منها، بالإضافة إلى أملاحها المقبولة فسيولوجياً وذوابات من هذه الأملاح، بالإضافة إلى مخاليط منها. 20
- ووفقاً لتجسيد آخر للجانب الأول، يتعلق الاختراع الحالي بمركبات بالصيغة العامة (I)،
- أعلاه، حيث:
- R² يمثل كلورو chloro، سيانو cyano، ثنائي مثيل أمينو dimethylamino، مثيل methyl، فلورو مثيل fluoromethyl، ثنائي فلورو مثيل difluoromethyl، ثلاثي فلورو مثيل trifluoromethyl، ميثوكسي methoxy، ثنائي فلورو ميثوكسي difluoromethoxy أو ثلاثي فلورو ميثوكسي trifluoromethoxy؛ 25
- أشكال بلورية متعددة، أبعاد، أصناء فراغية، مركبات راسيمية، زمراء تناوبية، أكاسيد نتروجينية، هيدرات وذوابات منها، بالإضافة إلى أملاحها المقبولة فسيولوجياً وذوابات من هذه الأملاح، بالإضافة إلى مخاليط منها. 30

ووفقاً لتجسيد آخر للجانب الأول، يتعلق الاختراع الحالي بمركبات بالصيغة العامة (I)،
أعلاه، حيث:

R² يمثل كلورو chloro، ثنائي مثيل أمينو dimethylamino، مثيل methyl، فلورو مثيل fluoromethyl، ثنائي فلورو مثيل difluoromethyl، ثلاثي فلورو مثيل trifluoromethyl، ثنائي فلورو ميثوكسي difluoromethoxy أو ثلاثي فلورو ميثوكسي trifluoromethoxy؛
5 أشكال بلورية متعددة، أبعاد، أصناء فراغية، مركبات راسيمية، زمراء تناوبية، أكاسيد نتروجينية، هيدرات وذوابات منها، بالإضافة إلى أملاحها المقبولة فسيولوجياً وذوابات من هذه الأملاح، بالإضافة إلى مخاليط منها.

ووفقاً لتجسيد آخر للجانب الأول، يتعلق الاختراع الحالي بمركبات بالصيغة العامة (I)،
أعلاه، حيث: 10

R³ يمثل هيدروجين، فلورو fluoro، كلورو chloro، أو مثيل methyl؛
أشكال بلورية متعددة، أبعاد، أصناء فراغية، مركبات راسيمية، زمراء تناوبية، أكاسيد نتروجينية، هيدرات وذوابات منها، بالإضافة إلى أملاحها المقبولة فسيولوجياً وذوابات من هذه الأملاح، بالإضافة إلى مخاليط منها.

ووفقاً لتجسيد آخر للجانب الأول، يتعلق الاختراع الحالي بمركبات بالصيغة العامة (I)،
أعلاه، حيث: 15

R³ يمثل هيدروجين hydrogen أو فلورو fluoro؛
أشكال بلورية متعددة، أبعاد، أصناء فراغية، مركبات راسيمية، زمراء تناوبية، أكاسيد نتروجينية، هيدرات وذوابات منها، بالإضافة إلى أملاحها المقبولة فسيولوجياً وذوابات من هذه الأملاح، بالإضافة إلى مخاليط منها. 20

ووفقاً لتجسيد آخر للجانب الأول، يتعلق الاختراع الحالي بمركبات بالصيغة العامة (I)،
أعلاه، حيث:

R³ يمثل هيدروجين؛
أشكال بلورية متعددة، أبعاد، أصناء فراغية، مركبات راسيمية، زمراء تناوبية، أكاسيد نتروجينية، هيدرات وذوابات منها، بالإضافة إلى أملاحها المقبولة فسيولوجياً وذوابات من هذه الأملاح، بالإضافة إلى مخاليط منها. 25

ووفقاً لتجسيد آخر للجانب الأول، يتعلق الاختراع الحالي بمركبات بالصيغة العامة (I)،
أعلاه، حيث:

R⁴ يمثل هيدروجين hydrogen أو فلورو fluoro؛

أشكال بلورية متعددة، أبعاد، أصناء فراغية، مركبات راسيمية، زمراء تناوبية، أكاسيد نتروجينية، هيدرات وذوابات منها، بالإضافة إلى أملاحها المقبولة فسيولوجياً وذوابات من هذه الأملاح، بالإضافة إلى مخاليط منها.

ووفقاً لتجسيد آخر للجانب الأول، يتعلق الاختراع الحالي بمركبات بالصيغة العامة (I)،

5 أعلاه، حيث:

R⁴ يمثل هيدروجين؛

أشكال بلورية متعددة، أبعاد، أصناء فراغية، مركبات راسيمية، زمراء تناوبية، أكاسيد نتروجينية، هيدرات وذوابات منها، بالإضافة إلى أملاحها المقبولة فسيولوجياً وذوابات من هذه الأملاح، بالإضافة إلى مخاليط منها.

10 ووفقاً لتجسيد آخر للجانب الأول، يتعلق الاختراع الحالي بمركبات بالصيغة العامة (I)،

أعلاه، حيث:

R⁵ يمثل أريل غير متجانس أحادي الحلقة، يحمل اختيارياً بديل واحد إلى ثلاث بدائل، بشكل مستقل عن بعضها البعض، من R⁶؛

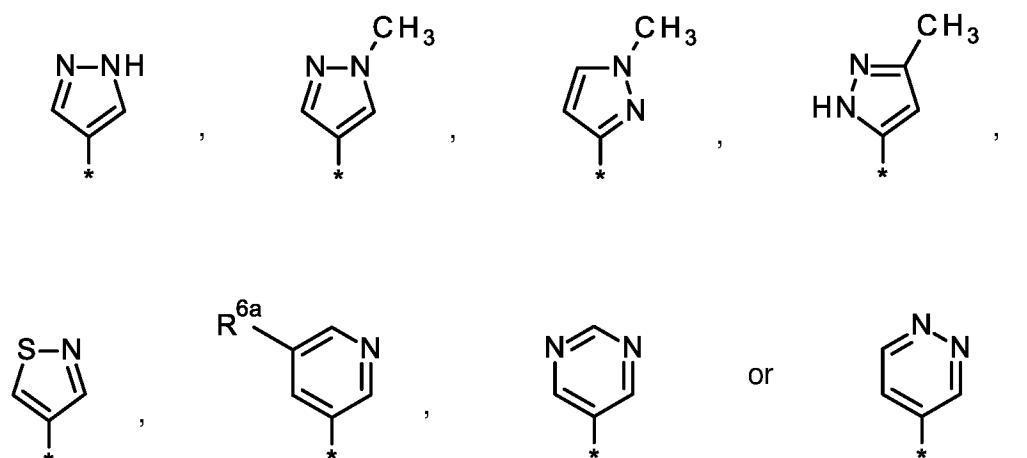
أشكال بلورية متعددة، أبعاد، أصناء فراغية، مركبات راسيمية، زمراء تناوبية، أكاسيد نتروجينية، هيدرات وذوابات منها، بالإضافة إلى أملاحها المقبولة فسيولوجياً وذوابات من هذه الأملاح، بالإضافة إلى مخاليط منها.

15

ووفقاً لتجسيد آخر للجانب الأول، يتعلق الاختراع الحالي بمركبات بالصيغة العامة (I)،

أعلاه، حيث:

R⁵ يمثل مجموعة يتم اختيارها من:



20

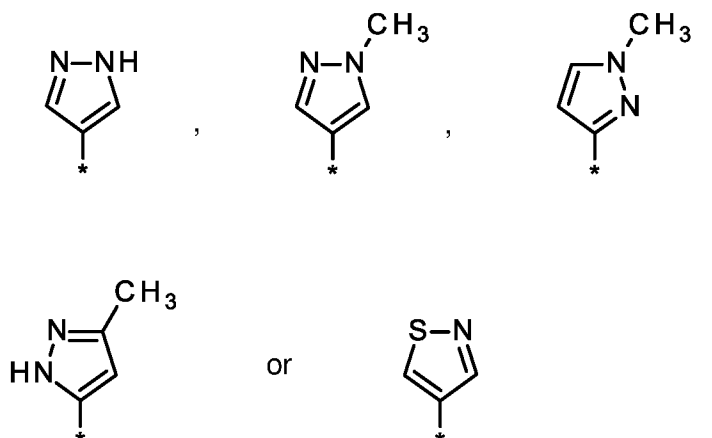
حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعة المذكورة مع بقية الجزيء؛

أشكال بلورية متعددة، أبعاد، أصناء فراغية، مركبات راسيمية، زمراء تناوبية، أكاسيد نتروجينية، هيدرات وذوابات منها، بالإضافة إلى أملاحها المقبولة فسيولوجياً وذوابات من هذه الأملاح، بالإضافة إلى مخاليط منها.

ووفقاً لتجسيد آخر للجانب الأول، يتعلق الاختراع الحالي بمركبات بالصيغة العامة (I)،

5 أعلاه، حيث:

R⁵ يمثل مجموعة يتم اختيارها من:



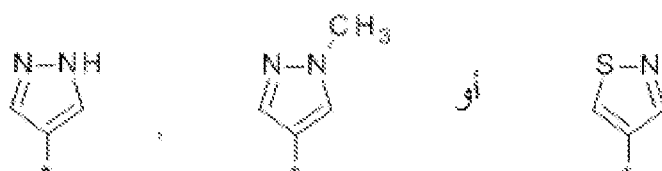
حيث تشير * إلى نقطة اتصال المجموعة المذكورة مع بقية الجزيء؛

أشكال بلورية متعددة، أبعاد، أصناء فراغية، مركبات راسيمية، زمراء تناوبية، أكاسيد نتروجينية، هيدرات وذوابات منها بالإضافة إلى أملاحها المقبولة فسيولوجياً وذوابات من هذه الأملاح، بالإضافة إلى مخاليط منها.

ووفقاً للتجسيد الإضافي للجانب الأول، يغطي الاختراع الحالي ذو الصيغة العامة (I)،

المذكورة أعلاه، حيث:

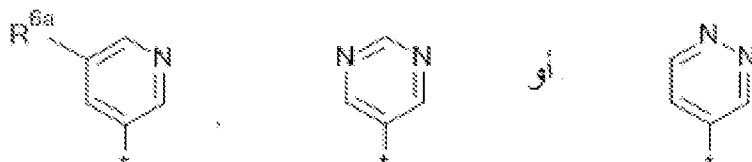
R⁵ تمثل مجموعة مختارة من:



حيث * تشير إلى نقطة اتصال المجموعة المذكورة ببقية الجزيء؛ أشكال بلورية متعددة، أبعاد، أصناء فراغية، مركبات راسيمية، زمراء تناوبية، أكاسيد نتروجينية، هيدرات وذوابات منها بالإضافة إلى أملاحها المقبولة فسيولوجياً وذوابات من هذه الأملاح، بالإضافة إلى مخاليط منها.

ووفقاً للتجسيد الإضافي للجانب الأول، يغطي الاختراع الحالي ذو الصيغة العامة (I)،
المذكورة أعلاه، حيث:

R⁵ تمثل مجموعة مختارة من:



5 حيث * تشير إلى نقطة اتصال المجموعة المذكورة ببقية الجزيء؛ أشكال بلورية متعددة، أبعاد،
أصناء فراغية، مركبات راسيمية، زمراء تناوبية، أكاسيد نتروجينية، هيدرات وذوابات منها بالإضافة
إلى أملاحها المقبولة فسيولوجياً وذوابات من هذه الأملاح، بالإضافة إلى مخاليط منها.
ووفقاً للتجسيد الإضافي للجانب الأول، يغطي الاختراع الحالي ذو الصيغة العامة (I)،
المذكورة أعلاه، حيث:

10 R⁶ تمثل الكيل C₁-C₄- alkyl، هالو الكيل C₁-C₄- haloalkyl، ألكيل حلقي cycloalkyl،
C₁-C₄- ألكوكسي C₁-C₄- alkoxy، هالوجين halogen أو سيانو cyano؛
أشكال بلورية متعددة، أبعاد، أصناء فراغية، مركبات راسيمية، زمراء تناوبية، أكاسيد نتروجينية،
هيدرات وذوابات منها بالإضافة إلى أملاحها المقبولة فسيولوجياً وذوابات من هذه الأملاح،
بالإضافة إلى مخاليط منها.

15 ووفقاً للتجسيد الإضافي للجانب الأول، يغطي الاختراع الحالي ذو الصيغة العامة (I)،
المذكورة أعلاه، حيث:

20 R⁶ تمثل الكيل C₁-C₄-، ألكيل حلقي C₃-C₆- cycloalkyl، ألكوكسي C₁-C₄- alkoxy،
هالوجين أو سيانو cyano؛
أشكال بلورية متعددة، أبعاد، أصناء فراغية، مركبات راسيمية، زمراء تناوبية، أكاسيد نتروجينية،
هيدرات وذوابات منها بالإضافة إلى أملاحها المقبولة فسيولوجياً وذوابات من هذه الأملاح،
بالإضافة إلى مخاليط منها.

ووفقاً للتجسيد الإضافي للجانب الأول، يغطي الاختراع الحالي ذو الصيغة العامة (I)،
المذكورة أعلاه، حيث:

25 R⁶ تمثل مثيل methyl، ميثوكسي methoxy، هالوجين أو سيانو cyano؛
أشكال بلورية متعددة، أبعاد، أصناء فراغية، مركبات راسيمية، زمراء تناوبية، أكاسيد نتروجينية،
هيدرات وذوابات منها بالإضافة إلى أملاحها المقبولة فسيولوجياً وذوابات من هذه الأملاح،
بالإضافة إلى مخاليط منها.

ووفقاً للتجسيد الإضافي للجانب الأول، يغطي الاختراع الحالي ذو الصيغة العامة (I)،
المذكورة أعلاه، حيث:

R^{10} تمثل مثل؛

أشكال بلورية متعددة، أبعاد، أصناء فراغية، مركبات راسيمية، زمراء تناوبية، أكاسيد نتروجينية،
هيدرات وذوابات منها بالإضافة إلى أملاحها المقبولة فسيولوجياً وذوابات من هذه الأملاح،
بالإضافة إلى مخاليط منها.

5

ووفقاً للتجسيد الإضافي للجانب الأول، يغطي الاختراع الحالي ذو الصيغة العامة (I)،
المذكورة أعلاه، حيث:

R^{11} و R^{12} متماثلة أو مختلفة وتمثل، بشكل مستقل عن بعضها البعض، هيدروجين أو الكيل

C_1-C_3 أو مع ذرة النيتروجين المرتبطة بها تشكل حلقة حلقية غير متجانسة تحتوي على نيتروجين
بها من 4-6 أعضاء، وتحتوي الحلقة اختياريًا على ذرة مغايرة إضافية مختارة من O، S، NH،
 NR^a حيث تمثل R^a مجموعة الكيل C_1-C_4 ؛

10

أشكال بلورية متعددة، أبعاد، أصناء فراغية، مركبات راسيمية، زمراء تناوبية، أكاسيد نتروجينية،
هيدرات وذوابات منها بالإضافة إلى أملاحها المقبولة فسيولوجياً وذوابات من هذه الأملاح،
بالإضافة إلى مخاليط منها.

15

ووفقاً للتجسيد الإضافي للجانب الأول، يغطي الاختراع الحالي ذو الصيغة العامة (I)،
المذكورة أعلاه، حيث:

R^{11} و R^{12} متماثلة أو مختلفة وتمثل، بشكل مستقل عن بعضها البعض، هيدروجين أو الكيل

C_1-C_3 أو مع ذرة النيتروجين المرتبطة بها تشكل حلقة حلقية غير متجانسة تحتوي على نيتروجين
بها من 4-6 أعضاء؛

20

أشكال بلورية متعددة، أبعاد، أصناء فراغية، مركبات راسيمية، زمراء تناوبية، أكاسيد نتروجينية،
هيدرات وذوابات منها بالإضافة إلى أملاحها المقبولة فسيولوجياً وذوابات من هذه الأملاح،
بالإضافة إلى مخاليط منها.

ووفقاً للتجسيد الإضافي للجانب الأول، يغطي الاختراع الحالي ذو الصيغة العامة (I)،
المذكورة أعلاه، حيث:

25

R^{11} و R^{12} متماثلة أو مختلفة وتمثل، بشكل مستقل عن بعضها البعض، هيدروجين أو الكيل
؛ C_1-C_3

أشكال بلورية متعددة، أبعاد، أصناء فراغية، مركبات راسيمية، زمراء تناوبية، أكاسيد نتروجينية،
هيدرات وذوابات منها بالإضافة إلى أملاحها المقبولة فسيولوجياً وذوابات من هذه الأملاح،
بالإضافة إلى مخاليط منها.

30

ووفقاً للتجسيد الإضافي للجانب الأول، يغطي الاختراع الحالي ذو الصيغة العامة (I)،
المذكورة أعلاه، حيث:

R^{11} و R^{12} متماثلة أو مختلفة وتمثل، بشكل مستقل عن بعضها البعض، هيدروجين أو مثيل؛
أشكال بلورية متعددة، أبعاد، أصناء فراغية، مركبات راسيمية، زمراء تناوبية، أكاسيد نتروجينية،
5 هيدرات وذوابات منها بالإضافة إلى أملاحها المقبولة فسيولوجياً وذوابات من هذه الأملاح،
بالإضافة إلى مخاليط منها.

ووفقاً للتجسيد الإضافي للجانب الأول، يغطي الاختراع الحالي ذو الصيغة العامة (I)،
المذكورة أعلاه، حيث:

X تمثل CH أو N؛

10 أشكال بلورية متعددة، أبعاد، أصناء فراغية، مركبات راسيمية، زمراء تناوبية، أكاسيد نتروجينية،
هيدرات وذوابات منها بالإضافة إلى أملاحها المقبولة فسيولوجياً وذوابات من هذه الأملاح،
بالإضافة إلى مخاليط منها.

ووفقاً للتجسيد الإضافي للجانب الأول، يغطي الاختراع الحالي ذو الصيغة العامة (I)،
المذكورة أعلاه، حيث:

15 X تمثل CH؛

أشكال بلورية متعددة، أبعاد، أصناء فراغية، مركبات راسيمية، زمراء تناوبية، أكاسيد نتروجينية،
هيدرات وذوابات منها بالإضافة إلى أملاحها المقبولة فسيولوجياً وذوابات من هذه الأملاح،
بالإضافة إلى مخاليط منها.

وفي تجسيد آخر محدد للجانب الأول، يغطي الاختراع الحالي توليفات لتجسيدين أو أكثر
20 من التجسيديات المذكورة أعلاه تحت العنوان "تجسيديات أخرى للجانب الأول من الاختراع الحالي".
ويغطي الاختراع الحالي أي توليفة فرعية ضمن أي تجسيد أو جانب من الاختراع الحالي
للمركبات ذات الصيغة العامة (I)، المذكورة أعلاه.

ويغطي الاختراع الحالي أي توليفة فرعية ضمن أي تجسيد أو جانب من الاختراع الحالي
للمركبات الوسيطة ذات الصيغة العامة (VII). ويغطي الاختراع الحالي مركبات الصيغة العامة (I)
25 التي تم الكشف عنها في قسم الأمثلة التابع لهذا النص، فيما يلي.

شرح مختصر للرسومات

الشكل 1: يمثل الصيغة (I) لمركبات الاختراع.

الشكل 2: يصف قائمة سياقات السلسلة الخفيفة للجسم المضاد TPP-3911 (anti-PD-L1- muIgG1- mIgG1Kappa_RG7446chimera|light_chain| pTT5-anti-PD-L1-huVH- (CH1-CH3-kappa-chimera).

الشكل 3: يصف قائمة سياقات السلسلة الثقيلة للجسم المضاد TPP-3911 (anti-PD-L1- mIgG1Kappa_RG7446chimera|heavy_chain| pTT5-anti-PD-L1-huVH-muIgG1-CH1- (CH3-kappa-chimera).

5

الوصف التفصيلي:

يمكن تحضير المركبات وفقاً للاختراع للصيغة العامة (I) وفقاً للمخطط التالي 1. ويوضح المخطط والإجراءات الموصوفة أدناه الطرق الاصطناعية لمركبات الصيغة العامة (I) وفقاً للاختراع وليس المقصود منها أن تحد منه. ومن الواضح للشخص المتمرس في التقنية أنه يمكن تعديل ترتيب التحولات كما هو موضح في المخطط 1 بطرق مختلفة. وبالتالي، لا يقصد بترتيب التحولات الموضحة في هذا المخطط لا يقصد به أن تكون محدّدة. وبالإضافة إلى ذلك، يمكن تحقيق تحويل بين أي من البدائل R^1 أو R^2 أو R^3 أو R^4 أو R^5 أو R^6 قبل و/أو بعد التحولات التمثيلية. ويمكن لهذه التعديلات أن تكون مثل إدخال مجموعة واقية، انقسام مجموعات الوقاية، والحد من أو أكسدة المجموعات الوظيفية، الهلجنة halogenation، المعدنة metallation، تفاعلات اقتران محفزة بفلز، استبدال أو تفاعلات أخرى معروفة للشخص المتمرس في التقنية. وتشمل هذه التحولات تلك التي تدخل مجموعة وظيفية تسمح لمزيد من تحويلات البدائل. وتكون المجموعات الواقية المناسبة وإدخالها وانقسامها معروفة جيداً للشخص المتمرس في التقنية. ويتم وصف أمثلة محددة في الفقرات اللاحقة.

10

15

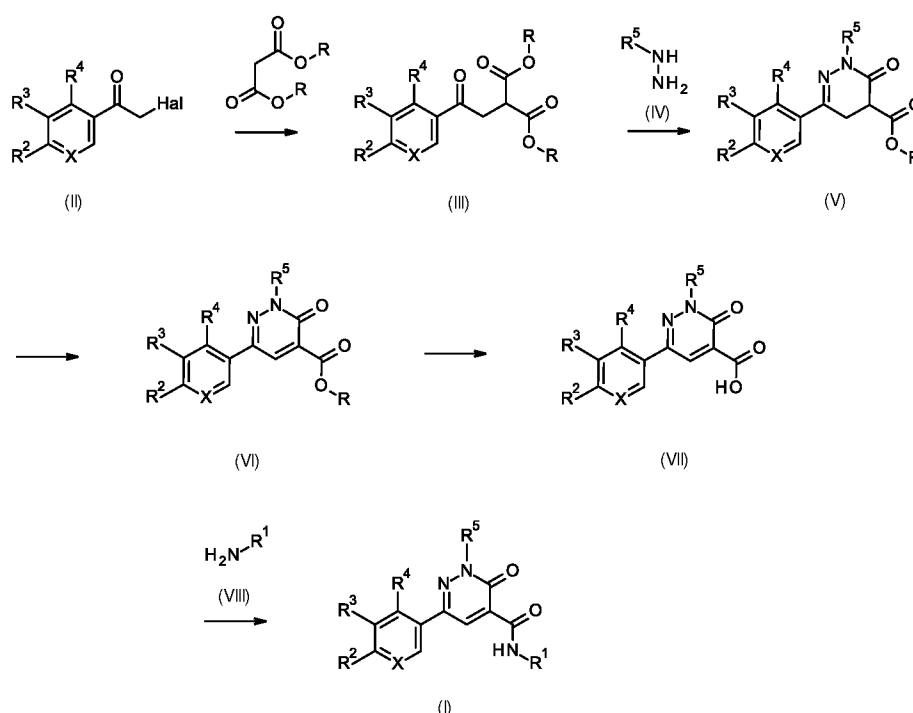
ويظهر المخطط 1 طريقاً لتحضير مركبات ذات الصيغة العامة (I) حيث يكون X ، R^1 ، R^2 ، R^3 ، R^4 ، R^5 و R^6 المعنى المعطى للصيغة العامة (I) المذكور أعلاه. وتكون مركبات الكيتو مالونات ketomalonate المتمثلة بوسائط وفقاً للصيغة (III) هي في بعض الحالات القليلة متاحة تجارياً أو يمكن تصنيعها من مركبات ألفا هالو- أسيتو فينونون alpha-halo-acetophenone (II) وفقاً للإجراءات المعروفة للشخص المتمرس في التقنية. وتكون المركبات ذات الصلة مركبات ألفا هالو- أسيتو فينونون alpha-halo-acetophenone متاحة تجارياً. وينتج عن تحويل مركبات ألفا هالو- أسيتو فينونون alpha-halo-acetophenone مع مركبات إستر حمض المالونيك malonic acid esters بوجود قاعدة مناسبة في مذيب مناسب إلى تشكيل مركبات كيتو مالونات ketomalonates غير تجارية وفقاً للصيغة (III). وتمثل R في الصيغة (III)، (V) و (VI) مجموعة الكيل مناسبة مثل ميثيل methyl، إثيل ethyl، بروبيل propyl أو مجموعات أخرى متجانسة.

20

25

ويمكن أن يشمل المذيب المناسب، ولكن لا ينبغي أن يقتصر على، أسيتونتريل acetonitril، ثنائي مثيل فورماميد DMF dimethylformamide، ثنائي مثيل أسيتاميد DMA dimethylacetamide، ثنائي مثيل كبريتوكسيد DMSO dimethyl sulphoxide — THF، أو حتى مخاليط من هذه المذيبات أو مذيبات أخرى. ويمكن أن تشمل القاعدة المناسبة، ولكن لا ينبغي أن تقتصر على، كربونات البوتاسيوم potassium carbonate، هيدريد الصوديوم sodium hydride، كربونات السيزيوم caesium carbonate لهكسا مثيلين ثنائي سيلازان البوتاسيوم potassium hexamethyldisilazane.

ويمكن تشكيل مركبات من ثنائي هيدرو بيريدازينون dihydropyridazinone، وفقاً للصيغة (V) من المركبات الوسيطة (III) ومركبات أريل-هيدرازين aryl-hydrazine المناسبة (IV)، والمتوفرة تجارياً، عن طريق تفاعل هذه المركبات بمذيب مناسب عند درجات حرارة مرتفعة. ويمكن أن يكون المذيب المناسب، وليس حصراً بذلك، عبارة عن إيثانول ethanol أو حمض الأسيتيك acetic acid.

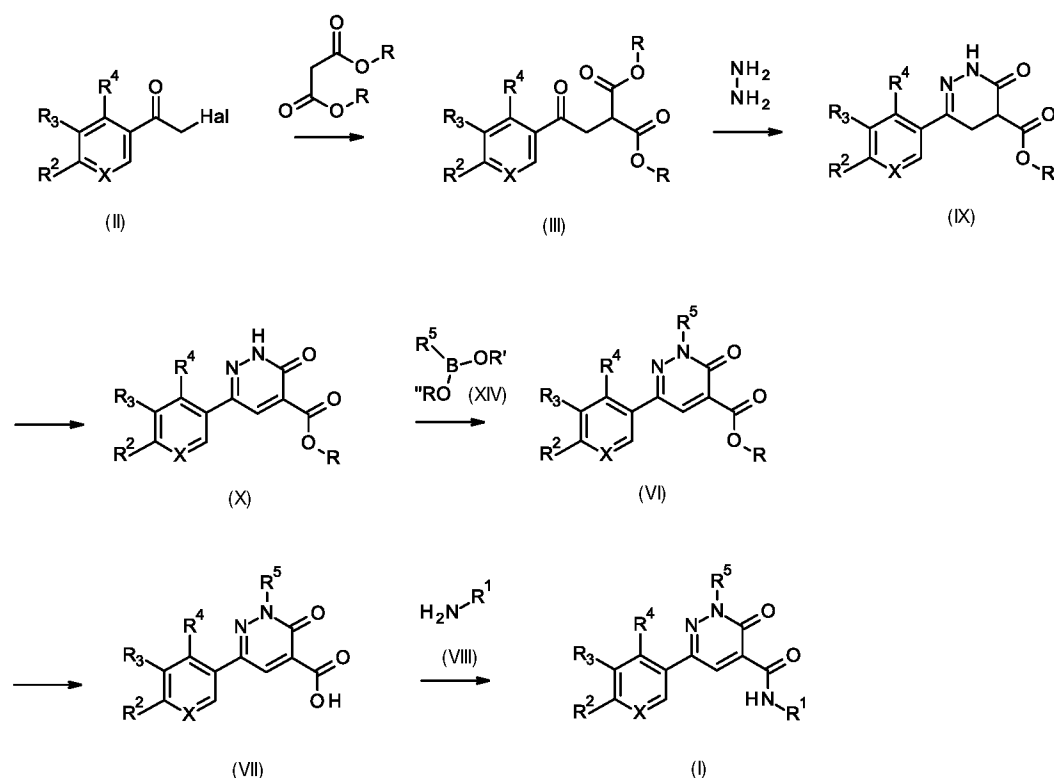


المخطط 1: طريقة لتحضير مركبات الصيغة العامة (I) حيث يكون R^3 ، R^2 ، R^1 ، X ، R^5 و R^4 المعنى المعطى للصيغة العامة (I)، المذكورة أعلاه وتمثل هال هالوجين halogen وتمثل R ألكيل C₁-C₄.

ويمكن نقل مركبات ثنائي هيدرو بيريدازينون dihydropyridazinones وفقاً للصيغة (V) إلى مركبات بيريدازينون pyridazinone وفقاً للصيغة (VI). ويمكن تحقيق هذا عن طريق استخدام كواشف مناسبة مثل ثنائي كلوريد النحاس copper dichloride عند درجات حرارة مرتفعة.

ويمكن تحويل مركبات ثنائي هيدرو بيريدازينون dihydropyridazinones الناتجة وفقاً للصيغة (VI) مع مجموعة وظيفية من استر عن طريق طرق معروفة للشخص المتمرس في التقنية، على سبيل المثال عن طريق الحلمأة القاعدية basic hydrolysis مع، على سبيل المثال، مركبات هيدروكسيد فلزية قلوية مائية aqueous alkali metal hydroxides، أو عن طريق حلمأة حمضية acidic hydrolysis باستخدام، على سبيل المثال، كلوريد الهيدروجين hydrogen chloride في ديوكسان dioxane أو حمض ثلاثي فلورو أستيك trifluoroacetic acid، إلى أحماض بيريدازينون كربوكسيلية pyridazinone carboxylic acids (VII).

وقد يتم تحويل هذه الأحماض عن طريق قرننها مع أمينات الصيغة (VIII) حيث تكون R^1 كما عرفت للصيغة العامة (I). عوامل اقتران وطرق لمثل هذه التصنيعات من مركبات كربوكسي أميد carboxamides من الأحماض الكربوكسيلية carboxylic acids والأمينات amines معروفة للشخص المتمرس في التقنية. ومن الأمثلة التي يمكن ذكرها هنا استخدام (7-أزا-1H-بنزو تريازول-1-يل)-1، 1، 3، 3-تترامثيل يورونيوم سداسي فلورو فوسفات (7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate، أورثو-بنزو تريازول-N، N، N'، N'-رباعي مثيل يورونيوم سداسي فلورو فوسفات O-benzotriazole-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate، (بنزو تريازول-1-يل) أكسي ثلاثي بيروليدون فوسفونيوم سداسي فلورو فوسفات (1-benzotriazol-1-yl)oxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate أو PyBOB yl)oxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate، 2، 4، 6-ثلاثي بروبيل-1، 3، 5، 2، 4، 6-ثلاثي أكسا ثلاثي فوسفورينان 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinane 2,4,6-trioxide مع إضافة قاعدة مناسبة. ويتم وصف تحويل الأحماض الكربوكسيلية carboxylic acids إلى مركبات أميد amides بشكل عام في الكتب المرجعية.



المخطط 2: طريقة لتحضير مركبات الصيغة العامة (I) حيث $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$ و R^5 لها المعنى كما هو معطى للصيغة العامة (I)، ويمثل أعلاه وهال الهالوجين، R يمثل $\text{C}^1\text{-C}^4$ -ألكيل و R' و R تمثل في وقت واحد H أو $\text{C}_1\text{-C}_4$ -ألكيل أو تشكل معا مجموعة $\text{C}_2\text{-C}_7$ -ألكيلين 5 alkylene من اسـتر 1، 2- أو 1، 3-ديول البورونيك diol boronic أو مجموعة $\text{CO-CH}_2\text{-}$ $\text{(NCH}_3\text{)-CH}_2\text{-CO-}$.

وتمثل مركبات كيتومالونات ketomalonates كمواد وسيطة وفقاً للصيغة (III) في بعض الحالات القليلة المتاحة تجارياً أو يمكن تصنيعها من ألفا-هالو-استوفينونات alpha-halo- acetophenones (II) وفقاً للإجراءات المعروفة أن الأشخاص ذوي الخبرة في التقنية. وعادة ما تكون ألفا-هالو-استوفينونات alpha-halo-acetophenones ذات الصلة متاحة تجارياً. وينتج تحويل مثل ألفا-هالو-استوفينونات alpha-halo-acetophenones مع استرات حمض المالونيك malonic acid esters في وجود قاعدة مناسبة المذيبات المناسبة في تشكيل مركبات كيتومالونات ketomalonates غير تجارية وفقاً للصيغة (III). ويمثل R في الصيغة (III)، (IX)، (X) و (VI) مجموعة ألكيل مناسبة مثل المثل methyl، إثيل ethyl، بروبيل propyl أو مجموعات أخرى متماثلة. ويمكن أن يكون مذيب مناسب، ولكن لا ينبغي أن يقتصر على، أسيتونتريل acetonitrile، 15 DMF، DMA، DMSO من THF، أو حتى مخاليط من هذه أو المذيبات الأخرى. ويمكن أن تكون قاعدة مناسبة، ولكن لا ينبغي أن يقتصر على، كربونات البوتاسيوم potassium carbonate،

هيدريد الصوديوم sodium hydride، كربونات السيزيوم caesium carbonate من هيكسا مثيلين ثنائي سيلازان البوتاسيوم potassium hexamethyldisilazane.

ويمكن تحقيق تشكيل ثنائي هيدرو مركبات بيريدازينون dihydropyridazinones وفقاً لصيغة (IX) من المركبات الوسيطة (III) والهيدرازين hydrazine، عن طريق مفاعلة هذه المكونات في مذيب مناسب في درجة حرارة مرتفعة. ويمكن أن يكون مذيب مناسب، ولكن لا ينبغي أن يقتصر على، الإيثانول ethanol أو حمض الأسيتيك acetic acid.

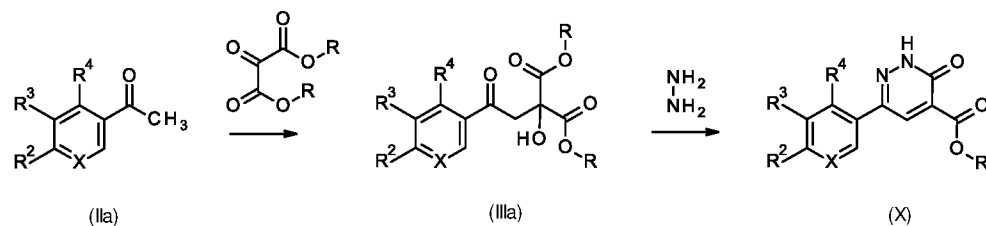
ويمكن نقل ثنائي هيدرو مركبات بيريدازينون dihydropyridazinones وفقاً للصيغة (IX) إلى مركبات بيريدازينون pyridazinone وفقاً للصيغة (X). ويمكن تحقيق ذلك عن طريق استخدام كاشف مناسب. ويمكن أن يكون الكاشف المناسب، ولكن لا ينبغي أن يقتصر على، ثنائي كلوريد النحاس copper dichloride في درجة حرارة مرتفعة.

ويمكن تحضير مركبات بيريدازينون pyridazinone التي تحمل بدائل وفقاً للصيغة (VI) من قبل تفاعلات اقتران تشان-لام Chan-Lam من مركبات بيريدازينون pyridazinone وفقاً للصيغة (X) باستخدام مشتقات البورون مثل أحماض البورونيك boronic acids، بيناكولات حمض البورونيك boronic acid pinacولات، رباعي فلورو بورات tetrafluoroborate مع المذيبات المناسبة في درجة حرارة الغرفة أو درجات حرارة مرتفعة. ويمكن أن يكون مذيب مناسب، ولكن لا ينبغي أن يقتصر على، أسيتونتريل acetonitrile، ثنائي كلورو ميثان dichloromethane، بيريدين pyridine أو DMF. ويمكن أن يكون حفاز مناسب، ولكن لا ينبغي أن يقتصر على أسيتات النحاس copper acetate (2). ويمكن أن تكون الإضافات الأساسية المناسبة، ولكن لا ينبغي أن يقتصر على، ثلاثي مثيل أمين trimethylamine، 2، 2-بيبيريدين bipyridine، كربونات الصوديوم sodium carbonate أو كربونات السيزيوم caesium carbonate.

ويمكن تحويل مركبات بيريدازينون pyridazinone التي تحمل بدائل وفقاً للصيغة (VI) مع مجموعة استر وظيفية عن طريق طرق معروفة للشخص المتمرس بالتقنية، على سبيل المثال عن طريق التحلل الأساسي مع، على سبيل المثال، هيدروكسيدات الفلزية القلوية المائية، أو عن طريق التحلل الحمضي باستخدام، على سبيل المثال، كلوريد الهيدروجين hydrogen chloride في ديوكسان dioxane أو حمض ثلاثي فلورو اسيتيك trifluoroacetic acid، في الأحماض بيريدازينون كربوكسيلييك pyridazinone carboxylic acids (VII).

ويمكن تحويل هذه عن طريق الاقتران مع الأمينات amines بالصيغة (VI) حيث يتم تعريف R¹ كما للصيغة العامة (I). وتكون عوامل اقتران وطرق لمثل هذه توليفات من مركبات كربوكسيميد carboxamides من الأحماض الكربوكسيلية carboxylic acids والأمينات amines معروفة للشخص المتمرس في التقنية. ومن الأمثلة التي يمكن ذكرها هنا استخدام HATU،

PyBOB، HBTU أو T3P مع إضافة قاعدة مناسبة. ويتم وصف تحويل الأحماض الكربوكسيلية carboxylic acids إلى مركبات اميد amides بشكل عام في الكتب المرجعية.



المخطط 2: طريقة لتحضير المركبات الوسيطة من الصيغة العامة (X) حيث R^1 ، X ،

R^2 ، R^3 و R^4 لها المعنى المعطى للصيغة العامة (I)، أعلاه، و R يمثل C1-C4-ألكيل.

ويمكن أن تتفاعل مركبات الصيغة العامة (IIa) متاحة تجارياً مع كيتومالونات ثنائي الكيل

dialkyl ketomalonate حيث R يمثل C1-C4-ألكيل alkyl. ويكون ثنائي اثيل كيتومالونات

diethyl ketomalonate الذي في صورة كاشف متاح تجارياً. ويمكن تحضير كيتومالونات ثنائي

الكيل dialkyl ketomalonates من مالونات ثنائي الكيل dialkyl malonates المقابلة مع

توسيلازيد tosylazide وديوكسييران dioxirane (انظر على سبيل المثال: Synth. Commun.

1994, 24, 695) أو بروم bromine وبوتاسيوم أسيتات potassium acetate (انظر على سبيل

المثال: J. Org. Chem. 1981, 46, 2598). ويتم تسخين الأسيتوفينونات acetophenones من

الصيغة العامة (IIa) وكيتومالونات ثنائي الكيل dialkyl ketomalonates دون ماء عند درجة حرارة

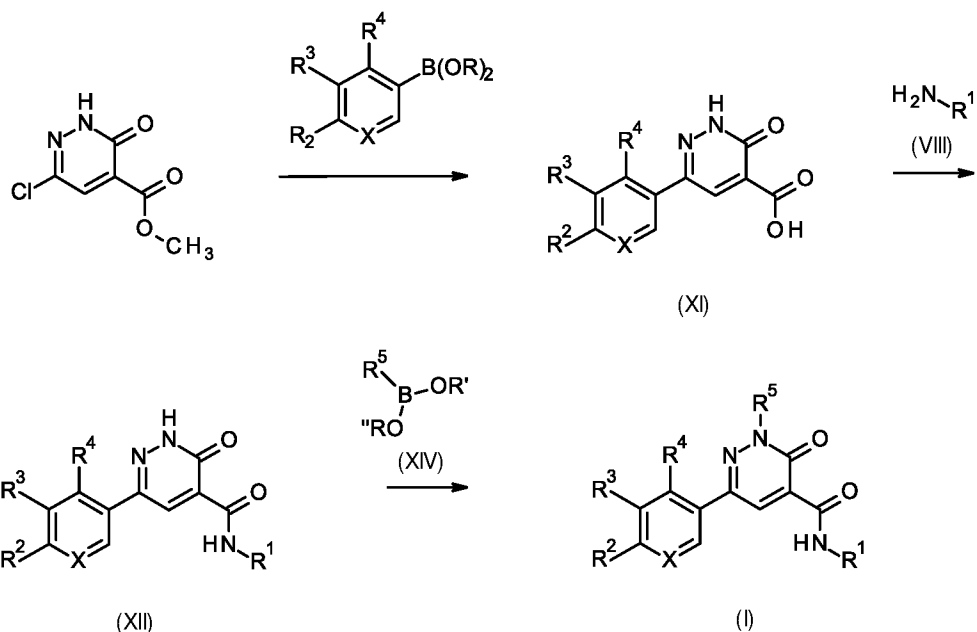
95-100°م أو مع المذيب، على سبيل المثال البيريدين pyridine، تحت الدفع عند درجة حرارة

120°م. وبعد ذلك، يتم تفاعل المركبات الوسيطة للصيغة (IIIa) مع هيدرات الهيدرازين

hydrazine hydrate في حمض الأسيتيك acetic acid تحت الدفع أو هيدروزينيوم ثنائي

هيدروكلوريد hydrazinium dihydrochloride في الإيثانول ethanol تحت الدفع لإعطاء المركبات

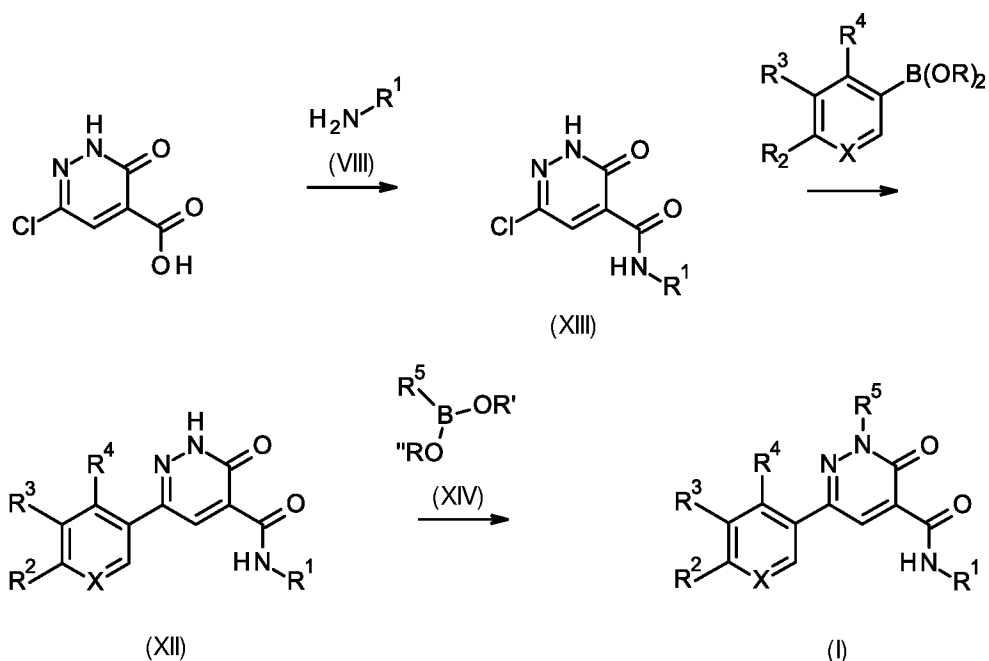
الوسيطة (X).



المخطط 3: طريقة إضافية لتحضير مركبات الصيغة العامة (I) حيث يكون لكل من X، R¹، R²، R³، R⁴ و R⁵ المعنى المعطى للصيغة العامة (I)، أعلاه، و R تمثل C1-C4- ألكيل و R' و R تمثل في وقت واحد H أو C1-C4- ألكيل أو تشكل معا مجموعة C2-C7- ألكيلين كجزء من استر 1، 2- أو 1، 3- ديول البورونيك diol boronic أو مجموعة -CO-CH₂-(NCH₃)-CH₂- CO-

ويكون ميثيل 6-كلورو-3-أكسو-2،3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات Methyl 6-chloro-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate [رقم تسجيل المركب الكيميائي 6-89581-64] متاح تجاريا. ويؤدي تحويل ميثيل 6-كلورو-3-أكسو-2،3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات Methyl 6-chloro-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate مع مشتقات البورون العضوي (organoboron) (أحماض البورونيك boronic acids، بيناكولات حمض البورونيك boronic acid pinacolates، ميذا بورونات mida boronate، أملاح ثلاثي فلورو بورات العضوية organotrifluoroborate salts) في وجود حفاز البالاديوم palladium (0)، قاعدة مناسبة وفي مذيب مناسب في درجة حرارة الغرفة أو درجات حرارة مرتفعة إلى تشكيل 6-أريل يحمل بدائل من 3-أكسو-2،3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-الأحماض الكربوكسيلية 3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acids من الصيغة (XI). وتكون مشتقات البورون العضوي المستخدمة متاحة تجاريا أو يمكن تصنيعها من سوائل عضوية. وتكون طرق هذا التصنيع معروفة للشخص المتمرس في التقنية. ويمكن أن يكون حفاز مناسب، ولكن لا ينبغي أن يقتصر على، عبارة عن مركبات البالاديوم الفوسفين palladium-phosphine مثل PdCl₂، Pd(PPh₃)₄ أو حفازات البالاديوم palladium التي يمكن تحضيرها في الموقع من السلائف مثل (PPH₃)₂،

- 5 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ أو $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ ، مع كميات مناسبة من الفوسفينات phosphines أو الحفازات بالاداء حلقي palladacycle catalysts على سبيل المثال (2- ثنائي هكسيل فوسفينو حلقي -2 ، 6- ثنائي سووبروبوكسي -1-1- ثنائي فنيل) [2- (2'-أمينو-1،1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1،1'-chloro(2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxy-1،1'-biphenyl)]palladium (2)، Pd-G2- RuPhos ، ويمكن أن تكون قاعدة مناسبة، ولكن لا ينبغي أن يقتصر على، فوسفات البوتاسيوم potassium phosphate، كربونات البوتاسيوم potassium carbonate، ث-بيوتيلات البوتاسيوم potassium tert.-butylate وكربونات السيزيوم cesium carbonate وثلاثي إيثيل أمين triethylamine. ويمكن أن يكون مذيب مناسب، ولكن لا ينبغي أن يقتصر على، ديوكسان dioxane، التولوين toluene، THF، وثنائي مثيل الفورماميد dimethylformamide أو حتى مخاليط من هذه أو المذيبات الأخرى.
- 10 ويمكن تحويل الأحماض 3-أوكسو-2،3-ثنائي هيدرو بيريدازين 4- الكربوكسيلية 3-oxo- 2،3-dihydropyridazine-4-carboxylic acids (XI) إلى الأميدات amides (XII) عن طريق اقتران مع الأمينات من الصيغة (VIII). وتكون عوامل اقتران وطرق لمثل هذه توليفات من مركبات كربوكسيميد carboxamides من الأحماض الكربوكسيلية والأمينات معروفة للشخص المتمرس في التقنية. ومن الأمثلة التي يمكن ذكرها هنا استخدام HATU، HBTU، PyBOB أو T3P مع إضافة قاعدة مناسبة. ويتم وصف تحويل الأحماض الكربوكسيلية إلى مركبات اميد بشكل عام في الكتب المرجعية.
- 20 ويمكن تحضير مركبات بيريدازينون pyridazinone التي تحمل بدائل للصيغة (I) من خلال تفاعلات اقتران تشان-لام باستخدام مشتقات حمض البورونيك boronic acid (أحماض البورونيك boronic acids، بيناكولات حمض البورونيك boronic acid pinacolates، ميذا بورونات mida boronate، أملاح ثلاثي فلورو بورات العضوية organotrifluoroborate salts) في المذيبات المناسبة في درجة حرارة الغرفة أو درجات الحرارة المرتفعة. ويمكن أن يكون مذيب مناسب، ولكن لا ينبغي أن يقتصر على، أسيتونتريل acetonitrile، ثنائي كلورو ميثان dichloromethane، بيريدين pyridine وDMF. ويمكن أن يكون الحفاز المناسب، ولكن لا ينبغي أن يقتصر على، أسيتات النحاس (II). ويمكن أن تكون الإضافات الأساسية المناسبة، ولكن لا ينبغي أن يقتصر على، ثلاثي مثيل أمين trimethylamine، 2،2-بيبيردين bipyridine، كربونات الصوديوم sodium carbonate أو كربونات السيزيوم caesium carbonate.
- 25

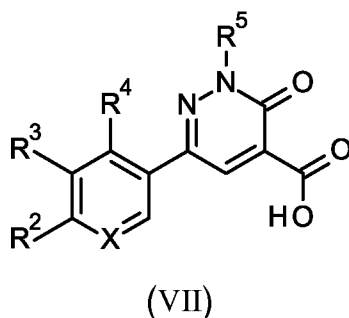


المخطط 4: طريقة إضافية لتحضير مركبات الصيغة العامة (I) حيث R^3, R^2, R^1, X ،
 R^4 و R^5 لها المعنى المعطى للصيغة العامة (I) أعلاه، و R تمثل C_1-C_4 -ألكيل و R'' و R'
 تمثل في وقت واحد H أو C_1-C_4 -ألكيل أو تشكل مع مجموعة C_2-C_7 -ألكيلين كجزء من استر 1
 5، 2- أو 1، 3-ديول البورونيك أو مجموعة $-\text{CO}-\text{CH}_2-(\text{NCH}_3)-\text{CH}_2-\text{CO}-$.

ويكون حامض 6-كلورو-3-أوكسو-2،3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 6-
 Chloro-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid [رقم تسجيل المركب الكيميائي 0-
 50681-26] متاح تجارياً ويمكن تحويله عن طريق الاقتران مع الأمينات من الصيغة (VI) إلى
 مركبات اميد amides من الصيغة (XIII). وتكون عوامل اقتران وطرق لمثل هذه توليفات من
 مركبات كربوكسيميد carboxamides من الأحماض الكربوكسيلية والأمينات معروفة للشخص
 المتمرس في التقنية. ومن الأمثلة التي يمكن ذكرها هنا استخدام HATU، HBTU، PyBOB أو
 T3P مع إضافة قاعدة مناسبة.

ويمكن أن تتحول مركبات 6-كلورو-3-أوكسو-2،3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-
 كربوكسيميد 6-Chloro-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamides (XIII) مع مشتقات
 البورون العضوي (أحماض البورونيك boronic acids، بيناكولات حمض البورونيك boronic
 acid pinacolates، ميدا بورونات mida boronate، أملاح ثلاثي فلورو بورات العضوية
 organotrifluoroborate salts) في وجود حفاز بلاديوم palladium (0) مناسب، وقاعدة مناسبة
 وفي مذيب مناسب في درجة حرارة الغرفة أو درجات حرارة مرتفعة إلى 6-أريل تحمل بدائل من
 3-أكسو-2،3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-مركبات كربوكسيميد 3-aryl substituted 3-oxo-2,3-
 dihydropyridazine-4-carboxamides من الصيغة (XII). وتكون مشتقات البورون العضوي
 20

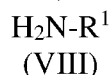
- المستخدمة متاحة تجارياً أو يمكن تصنيعها من سوائيل عضوية. وتكون طرق هذا التصنيع معروفة للشخص المتمرس في التقنية. ويمكن أن يكون حفاز مناسب، ولكن لا ينبغي أن يقتصر على مركبات البلاديوم الفوسفين palladium-phosphine مثل $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ، $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ أو حفاز البلاديوم التي يمكن تحضيرها في الموقع من السلائف مثل $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ أو $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ مع كميات مناسبة من الفوسفينات phosphines أو حفازات بالادا حلقي palladacycle على سبيل المثال. (2- ثنائي هكسيل فوسفينو حلقي -2'، 6'-ثنائي سوبروبوكسي -1-1'-ثنائي فنيل) [2- (2'-أمينو-1،1'-dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxy-1,1'-biphenyl)] (2- ثنائي فنيل) [2- (2'-أمينو-1،1'-biphenyl)] palladium potassium أن يقتصر على فوسفات البوتاسيوم potassium phosphate، كربونات البوتاسيوم potassium carbonate، ثث- بيوتيلات البوتاسيوم potassium tert.-butylate، كربونات السيزيوم cesium carbonate وثلاثي أثيل أمين triethylamine. ويمكن أن يكون مذيب مناسب، ولكن لا ينبغي أن يقتصر على، ديوكسان dioxane، التولوين toluene، THF وثنائي ميثيل الفورماميد dimethylformamide أو حتى مخاليط من هذه أو المذيبات الأخرى.
- ويمكن تحضير مركبات بيريدازينون pyridazinone تحمل بدائل وفقاً للصيغة (I) من تفاعلات اقتران تشان-لام من 6-أريل تحمل بدائل من 3-أكسو-2،3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-مركبات كربوكسيميد 6-aryl substituted 3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamides وفقاً للصيغة (XII) باستخدام مشتقات حمض البورونيك (أحماض البورونيك boronic acids، بيناكولات حمض البورونيك boronic acid pinacolates، رباعي فلورو بورات tetrafluoroborate) مع المذيبات المناسبة في درجة حرارة الغرفة أو درجات الحرارة المرتفعة. ويمكن أن يكون مذيب مناسب، ولكن لا ينبغي أن يقتصر على، أسيتونتريل acetonitrile، ثنائي كلورو ميثان dichloromethane، بيريدين pyridine وDMF. ويمكن أن يكون حفاز مناسب، ولكن لا ينبغي أن يقتصر على أسيتات النحاس copper acetate (2). ويمكن أن تكون الإضافات الأساسية المناسبة، ولكن لا ينبغي أن يقتصر على، ثلاثي ميثيل أمين trimethylamine، 2، 2'-بيبيردين bipyridine، كربونات الصوديوم sodium carbonate أو كربونات السيزيوم caesium carbonate..
- وتكون المركبات إما متاحة تجارياً أو يمكن تحضيرها وفقاً للإجراءات المتاحة من الملك العام، كما هو مفهوم للشخص المتمرس في التقنية. وترد أمثلة محددة في القسم التجريبي.
- وطبقاً للجانب الثاني، يغطي الاختراع الحالي طرق تحضير المركبات ذات الصيغة العامة (I) على النحو المحدد أعلاه، وهي الطرق التي تتضمن خطوة السماح للمركب الوسيط بالصيغة العامة (VII):



حيث

- 5 R² تمثل كلورو chloro، سيانو cyano، ثنائي مثيل أمينو dimethylamino، مثيل methyl،
فلورو مثيل fluoromethyl، ثنائي فلورو مثيل difluoromethyl، ثلاثي فلورو مثيل
trifluoromethyl، ميثوكسي methoxy، ثنائي فلورو ميثوكسي difluoromethoxy أو ثلاثي فلورو
ميثوكسي trifluoromethoxy؛
R³ تمثل هيدروجين hydrogen، فلورو fluoro، كلورو chloro أو مثيل methyl؛
R⁴ تمثل هيدروجين hydrogen أو فلورو fluoro؛
10 R⁵ تمثل أريل غير متجانس أحادي الحلقة monocyclic heteroaryl، والذي يتم استبداله اختياريًا
مرة إلى ثلاث مرات، بشكل مستقل عن بعضها البعض، بـ R⁶؛
R⁶ تمثل ألكيل alkyl - C1-C4، هالو ألكيل haloalkyl - C1-C4، ألكيل حلقي cycloalkyl -
C3-C6، ألكوكسي alkoxy - C1-C4، هالوجين halogen أو سيانو cyano؛
X تمثل CH أو N؛

15 ليتفاعل مع مركب بالصيغة العامة (VIII):



حيث

- R¹ تمثل هيدروكسي ألكيل hydroxyalkyl - C₆-C₂، حيث أنه يتم استبدال مجموعات
20 هيدروكسي ألكيل hydroxyalkyl - C₆-C₂ المذكورة اختياريًا مرة واحدة بسيانو cyano،
CONR¹¹R¹²، ألكوكسي alkoxy - C₄-C₁ أو ألكيل حلقي cycloalkyl - C₆-C₃ ومرة إلى ثلاث
مرات اختياريًا بهالوجين halogen، أو
ألكيل حلقي cycloalkyl - C₆-C₃ يتم استبداله مرة واحدة بهيدروكسي hydroxyl واختياريًا مرة إلى
ثلاث مرات بهالوجين halogen، أو
25 ألكيل حلقي cycloalkyl - C₆-C₃ ألكيل alkyl - C₃-C₁ يتم استبداله مرة بهيدروكسي hydroxy
واختياريًا مرة إلى ثلاث مرات بهالوجين halogen، أو

(ألكيل حلقي C₆-C₃)₂ ألكيل C₃-C₁ (C₃-C₆-cycloalkyl)₂-C₁-C₃-alkyl يتم استبداله مرة واحدة بهيدروكسي hydroxyl واختيارياً مرة إلى ثلاث مرات بهالوجين halogen، أو ألكيل حلقي غير متجانس heterocycloalkyl به 4- إلى 6- أعضاء يتم استبداله مرة واحدة بهيدروكسي hydroxyl واختيارياً مرة إلى ثلاث مرات بهالوجين halogen؛

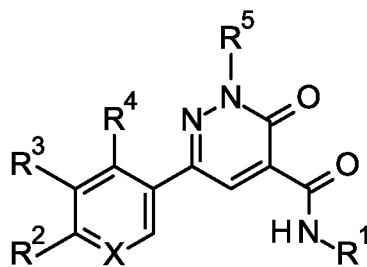
5 R¹⁰ تمثل ألكيل C₄-C₁ - alkyl؛

R¹¹ و R¹² يكونا مثنائين أو مختلفين ويمثلان، بشكل مستقل عن بعضهما البعض، هيدروجين hydrogen أو ألكيل C₃-C₁ alkyl، أو

يشكلان معاً مع ذرة نتروجين nitrogen يرتبطان بها حلقة غير متجانسة محتوية على النتروجين nitrogen بها 4-6 أعضاء، وتحتوي الحلقة المذكورة بشكل اختياري على ذرة مغايرة إضافية مختارة

10 من O، S، NH، NR^a حيث تمثل R^a مجموعة ألكيل C₄-C₁ - alkyl؛

وبالتالي تعطي مركباً بالصيغة العامة (I):



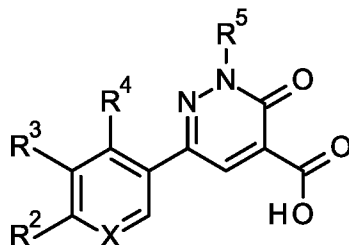
(I)

حيث تكون X، R¹، R²، R³، R⁴ و R⁵ كما عرفت أعلاه.

15 ويغطي الاختراع الحالي طرق تحضير مركبات الاختراع الحالي بالصيغة العامة (I)، وهي الطرق التي تتضمن الخطوات الموضحة في القسم التجريبي هنا.

ووفقاً للجانب الثالث، يشمل الاختراع الحالي مركبات وسيطة مفيدة في تحضير مركبات بالصيغة العامة (I)، أعلاه.

وبصفة خاصة، تغطي الاختراعات المركبات الوسيطة ذات الصيغة العامة (VII):



(VII)

حيث:

R² تمثل كلورو chloro، سيانو cyano، ثنائي مثيل أمينو dimethylamino، مثيل methyl، فلورو مثيل fluoromethyl، ثنائي فلورو مثيل difluoromethyl، ثلاثي فلورو مثيل trifluoromethyl، ميثوكسي methoxy، ثنائي فلورو ميثوكسي difluoromethoxy أو ثلاثي فلورو ميثوكسي trifluoromethyl

5 R³ تمثل هيدروجين hydrogen، فلورو fluoro، كلورو chloro أو مثيل methyl؛

R⁴ تمثل هيدروجين hydrogen أو فلورو fluoro؛

R⁵ تمثل أريل غير متجانس أحادي الحلقة monocyclic heteroaryl، والذي يتم استبداله اختياريًا مرة إلى ثلاث مرات، بشكل مستقل عن بعضها البعض، بـ R₆؛

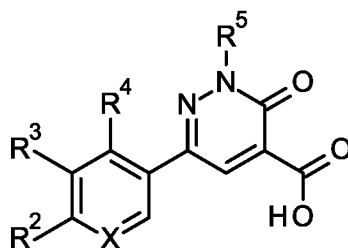
R⁶ تمثل ألكيل C₁-C₄ - alkyl، هالو ألكيل C₁-C₄ - haloalkyl، ألكيل حلقي cycloalkyl

10 C₃-C₆ - ألكوكسي C₁-C₄ - alkoxy، هالوجين halogen أو سيانو cyano؛

X تمثل CH أو N؛

ووفقاً للجانب الرابع، يغطي الاختراع الحالي استخدام المركبات الوسيطة المذكورة في تحضير مركبات بالصيغة العامة (I)، كما هو معرف أعلاه.

وبصفة خاصة، تغطي الاختراعات استخدام المركبات الوسيطة ذات الصيغة العامة (VII):



(VII)،

15

حيث:

R² تمثل كلورو chloro، سيانو cyano، ثنائي مثيل أمينو dimethylamino، مثيل methyl، فلورو مثيل fluoromethyl، ثنائي فلورو مثيل difluoromethyl، ثلاثي فلورو مثيل trifluoromethyl، ميثوكسي methoxy، ثنائي فلورو ميثوكسي difluoromethoxy أو ثلاثي فلورو ميثوكسي trifluoromethyl

R³ تمثل هيدروجين hydrogen، فلورو fluoro، كلورو chloro أو مثيل methyl؛

R⁴ تمثل هيدروجين hydrogen أو فلورو fluoro؛

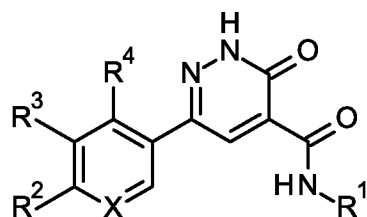
R⁵ تمثل أريل غير متجانس أحادي الحلقة monocyclic heteroaryl، والذي يتم استبداله اختياريًا

25 مرة إلى ثلاث مرات، بشكل مستقل عن بعضها البعض، بـ R₆؛

R⁶ تمثل ألكيل C1-C4، alkyl - C1-C4، هالو ألكيل C1-C4، haloalkyl - ألكيل حلقي - cycloalkyl، ألكوكسي C1-C4، alkoxy - هالوجين halogen أو سيانو cyano؛
X تمثل CH أو N؛

لتحضير مركب بالصيغة العامة (I) كما هو محدد أعلاه.

5 ووفقاً للجانب الخامس، يغطي الاختراع الحالي طرق تحضير مركبات بالصيغة العامة (I) كما حدد أعلاه، وتشمل الطرق المذكورة خطوة السماح لمركب وسيط بالصيغة العامة (XII):



(XII)،

حيث

10 R¹ تمثل هيدروكسي ألكيل C₂-C₆ - hydroxyalkyl، حيث أنه يتم استبدال مجموعات هيدروكسي ألكيل C₂-C₆ - hydroxyalkyl المذكورة اختياريًا مرة واحدة بسيانو cyano، -COOR¹⁰، -CONR¹¹R¹²، ألكوكسي C₁-C₄ أو ألكيل حلقي C₃-C₆ - cycloalkyl ومرة إلى ثلاث مرات اختياريًا بهالوجين halogen، أو

15 ألكيل حلقي C₃-C₆ - cycloalkyl يتم استبداله مرة واحدة بهيدروكسي hydroxyl واختياريًا مرة إلى ثلاث مرات بهالوجين halogen، أو

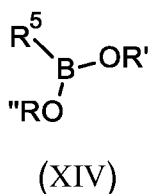
ألكيل حلقي C₃-C₆ - cycloalkyl ألكيل C₁-C₃ - alkyl يتم استبداله مرة بهيدروكسي hydroxy واختياريًا مرة إلى ثلاث مرات بهالوجين halogen، أو

20 (ألكيل حلقي C₃-C₆)₂ ألكيل C₁-C₃ - alkyl (C₃-C₆-cycloalkyl)₂ يتم استبداله مرة واحدة بهيدروكسي hydroxyl واختياريًا مرة إلى ثلاث مرات بهالوجين halogen، أو ألكيل حلقي غير متجانس heterocycloalkyl به 4- إلى 6- أعضاء يتم استبداله مرة واحدة بهيدروكسي hydroxyl واختياريًا مرة إلى ثلاث مرات بهالوجين halogen؛

25 R² تمثل كلورو chloro، سيانو cyano، ثنائي مثيل أمينو dimethylamino، مثيل methyl، فلورو مثيل fluoromethyl، ثنائي فلورو مثيل difluoromethyl، ثلاثي فلورو مثيل trifluoromethyl، ميثوكسي methoxy، ثنائي فلورو ميثوكسي difluoromethoxy أو ثلاثي فلورو ميثوكسي trifluoromethoxy

R³ تمثل هيدروجين hydrogen، فلورو fluoro، كلورو chloro أو مثيل methyl؛

- R⁴ تمثل هيدروجين hydrogen أو فلورو fluoro؛
 X تمثل CH أو N؛
 R¹⁰ تمثل ألكيل C₁-C₄؛
 R¹¹ و R¹² يكونا مثنائين أو مختلفين ويمثلان، بشكل مستقل عن بعضهما البعض، هيدروجين hydrogen أو ألكيل C₁-C₃، أو
 يشكلان معاً مع ذرة نيتروجين nitrogen يرتبطان بها حلقة غير متجانسة محتوية على النيتروجين nitrogen بها 4-6 أعضاء، وتحتوي الحلقة المذكورة بشكل اختياري على ذرة مغايرة إضافية مختارة من O، S، NH، NR^a حيث تمثل R^a مجموعة ألكيل C₁-C₄؛
 لتتفاعل مع المركب بالصيغة العامة (XIV):

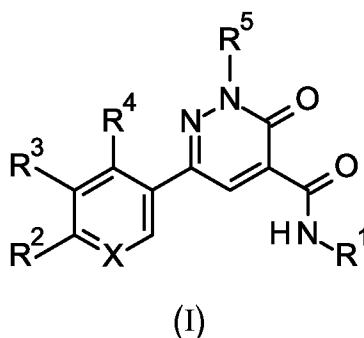


10

حيث:

- R⁵ تمثل أريل غير متجانس أحادي الحلقة monocyclic heteroaryl، والذي يتم استبداله اختياريًا مرة إلى ثلاث مرات، بشكل مستقل عن بعضها البعض، بـ R⁶؛
 R⁶ تمثل ألكيل C₁-C₄، haloalkyl - C₁-C₄، ألكيل حلقي - cycloalkyl، C₃-C₆، ألكوكسي C₁-C₄ - alkoxy، هالوجين halogen أو سيانو cyano؛
 "R، R" تمثل في الوقت ذاته H أو ألكيل C₁-C₄ - alkyl أو تشكل معاً مجموعة ألكيلين alkylene - C₂-C₇ كجزء من 1، 2- أو 1، 3-ديول بورونيك إستر diol boronic ester أو مجموعة CO-CH₂-(NCH₃)-CH₂-CO وبالتالي تعطي مركب بالصيغة العامة (I):

20

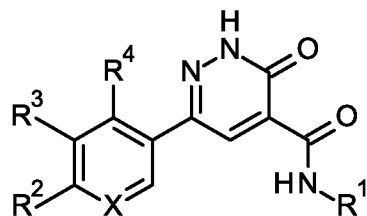


- حيث تكون X، R¹، R²، R³، R⁴ و R⁵ كما تم تحديدها أعلاه.
 ويغطي الاختراع الحالي طرق تحضير مركبات الاختراع الحالي بالصيغة العامة (I)، وهي الطرق التي تتضمن الخطوات الموضحة في القسم التجريبي هنا.

25

ووفقاً للجانب السادس، يغطي الاختراع الحالي مركبات وسيطة مفيدة في تحضير مركبات بالصيغة العامة (I)، أعلاه.

وبصفة خاصة، تغطي الاختراعات المركبات الوسيطة ذات الصيغة العامة (XII):



(XII)

5

حيث

R¹ تمثل هيدروكسي ألكيل C₆-C₂ - hydroxyalkyl، حيث أنه يتم استبدال مجموعات هيدروكسي ألكيل C₆-C₂ - hydroxyalkyl المذكورة اختياريًا مرة واحدة بسيانو cyano، -COOR¹⁰، -CONR¹¹R¹²، ألكوكسي C₄-C₁ - alkoxy أو ألكيل حلقي C₆-C₃ - cycloalkyl ومرة إلى ثلاث مرات اختياريًا بهالوجين halogen، أو ألكيل حلقي C₆-C₃ - cycloalkyl يتم استبداله مرة واحدة بهيدروكسي hydroxyl واختياريًا مرة إلى ثلاث مرات بهالوجين halogen، أو

10

ألكيل حلقي C₃-C₆ - cycloalkyl ألكيل C₁-C₃ - alkyl يتم استبداله مرة بهيدروكسي hydroxy واختياريًا مرة إلى ثلاث مرات بهالوجين halogen، أو (ألكيل حلقي C₆-C₃)₂ ألكيل C₃-C₁ - (C₃-C₆-cycloalkyl)₂-C₁-C₃-alkyl يتم استبداله مرة واحدة بهيدروكسي hydroxyl واختياريًا مرة إلى ثلاث مرات بهالوجين halogen، أو ألكيل حلقي غير متجانس heterocycloalkyl به 4- إلى 6- أعضاء يتم استبداله مرة واحدة بهيدروكسي hydroxyl واختياريًا مرة إلى ثلاث مرات بهالوجين halogen؛

15

R² تمثل كلورو chloro، سيانو cyano، ثنائي مثيل أمينو dimethylamino، مثيل methyl، فلورو مثيل fluoromethyl، ثنائي فلورو مثيل difluoromethyl، ثلاثي فلورو مثيل trifluoromethyl، ميثوكسي methoxy، ثنائي فلورو ميثوكسي difluoromethoxy أو ثلاثي فلورو ميثوكسي trifluoromethoxy

20

R³ تمثل هيدروجين hydrogen، فلورو fluoro، كلورو chloro أو مثيل methyl؛

R⁴ تمثل هيدروجين hydrogen أو فلورو fluoro؛

25

X تمثل CH أو N؛

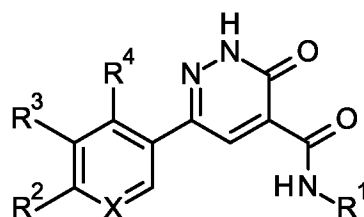
R¹⁰ تمثل ألكيل C₄-C₁ - alkyl؛

R^{11} و R^{12} يكونا مثنائين أو مختلفين ويمثلان، بشكل مستقل عن بعضهما البعض، هيدروجين hydrogen أو ألكيل C_1 -alkyl C_3 ، أو

يشكلان معاً مع ذرة نيتروجين nitrogen يرتبطان بها حلقة غير متجانسة محتوية على النيتروجين nitrogen بها 4-6 أعضاء، وتحتوي الحلقة المذكورة بشكل اختياري على ذرة مغايرة إضافية مختارة من O، S، NH، NR^a حيث تمثل R^a مجموعة ألكيل C_1 -alkyl C_4 ؛

ووفقاً للجانب VII، يغطي الاختراع الحالي استخدام المركبات الوسيطة المذكورة في تحضير مركب بالصيغة العامة (I)، كما تم تحديده أعلاه.

وبصفة خاصة، تغطي الاختراعات المركبات الوسيطة ذات الصيغة العامة (XII):



(XII)

R^1 تمثل هيدروكسي ألكيل C_2 -hydroxyalkyl C_6 ، حيث أنه يتم استبدال مجموعات هيدروكسي ألكيل C_2 -hydroxyalkyl C_6 المذكورة اختياريًا مرة واحدة بسيانو cyano، $COOR^{10}$ ، - $CONR^{11}R^{12}$ ، ألكوكسي C_1 -alkoxy C_4 أو ألكيل حلقي C_3 -cycloalkyl C_6 ومرة إلى ثلاث مرات اختياريًا بهالوجين halogen، أو

ألكيل حلقي C_3 -cycloalkyl C_6 يتم استبداله مرة واحدة بهيدروكسي hydroxyl واختياريًا مرة إلى ثلاث مرات بهالوجين halogen، أو

ألكيل حلقي C_3 -cycloalkyl ألكيل C_3 -C1-alkyl يتم استبداله مرة بهيدروكسي hydroxy واختياريًا مرة إلى ثلاث مرات بهالوجين halogen، أو

(ألكيل حلقي C_3 -C1) ألكيل C_3 -C1-alkyl $(C_3-C_6-cycloalkyl)_2$ يتم استبداله مرة واحدة بهيدروكسي hydroxyl واختياريًا مرة إلى ثلاث مرات بهالوجين halogen، أو

ألكيل حلقي غير متجانس heterocycloalkyl به 4- إلى 6- أعضاء يتم استبداله مرة واحدة بهيدروكسي hydroxyl واختياريًا مرة إلى ثلاث مرات بهالوجين halogen؛

R^2 تمثل كلورو chloro، سيانو cyano، ثنائي مثيل أمينو dimethylamino، مثيل methyl، فلورو مثيل fluoromethyl، ثنائي فلورو مثيل difluoromethyl، ثلاثي فلورو مثيل trifluoromethyl، ميثوكسي methoxy، ثنائي فلورو ميثوكسي difluoromethoxy أو ثلاثي فلورو ميثوكسي trifluoromethoxy

R^3 تمثل هيدروجين hydrogen، فلورو fluoro، كلورو chloro أو مثيل methyl؛

- R⁴ تمثل هيدروجين hydrogen أو فلورو fluoro؛
- X تمثل CH أو N؛
- R¹⁰ تمثل ألكيل alkyl - C₁-C₄؛
- 5 R¹¹ و R¹² يكونا مثنائين أو مختلفين ويمثلان، بشكل مستقل عن بعضهما البعض، هيدروجين hydrogen أو ألكيل C₁-alkyl C₃، أو
- يشكلان معاً مع ذرة نيتروجين nitrogen يرتبطان بها حلقة غير متجانسة محتوية على النيتروجين nitrogen بها 4-6 أعضاء، وتحتوي الحلقة المذكورة بشكل اختياري على ذرة مغايرة إضافية مختارة من O، S، NH، NR^a حيث تمثل R^a مجموعة ألكيل alkyl - C₁-C₄؛
- لتحضير مركب بالصيغة العامة (I) كما تم تحديده أعلاه.
- 10 ويتعلق الاختراع الحالي بالمركبات الوسيطة المكشوف عنها في قسم الأمثلة في هذا النص، كما ذكر أدناه.
- ويغطي الاختراع الحالي أي توليفة فرعية ضمن أي تجسيد أو جانب وفقاً للاختراع الحالي للمركبات الوسيطة بالصيغة العامة (VII)، كما ذكر أعلاه.
- 15 ويمكن أن يتم تحويل المركبات بالصيغة العامة (I) وفقاً للاختراع الحالي إلى أي ملح، يفضل أملاح مقبولة صيدلياً، كما هو موصوف هنا، باستخدام أي طريقة حيث تكون معروفة للشخص المتمرس في التقنية. وبالمثل، يمكن تحويل أي ملح لمركب بالصيغة العامة (I) وفقاً للاختراع الحالي إلى المركب الحر، باستخدام أي طريقة تكون معروفة للشخص المتمرس في التقنية.
- وتظهر المركبات بالصيغة العامة (I) وفقاً للاختراع الحالي تأثير طيف دوائي قيم الذي لا يمكن التنبؤ به. وقد وجد على نحو مثير للدهشة أن المركبات وفقاً للاختراع الحالي تثبط بنحو فعال كيناز AHR وبالتالي يكون من الممكن استخدام المركبات المذكورة لعلاج أو الوقاية من الأمراض، وعلى نحو مفضل السرطان أو الحالات المرضية ذات الاستجابة المناعية غير المنتظمة أو الاضطرابات الأخرى المرافقة لتأشير AHR الشاذ في البشر والحيوانات.
- 20 وتتضمن الاضطرابات والحالات المرضية الملائمة على وجه الخصوص لمعالجتها بمثبط AHR وفقاً للاختراع الحالي الأورام السائلة والأورام الصلبة مثل سرطانات الثدي، الجهاز التنفسي، الدماغ، الجهاز التناسلي، الجهاز الهضمي، المسالك البولية، العين، الكبد، الجلد، الرأس والرقبة، الغدة الدرقية، الغدة جارة الدرقية، والانبياث الشاسع. وتشمل تلك الاضطرابات أيضاً الأورام اللمفاوية lymphomas، الساركومة وسرطان الدم leukaemias.
- 25

- وتتضمن أمثلة سرطان الثدي، بدون حصر، سرطان الثدي الثلاثي السلبي triple negative، السرطانة القنوية الباذعة invasive ductal، سرطانة فصيصية باذعة invasive lobular، سرطانة قنوية في الموقع، وسرطانة فصيصية في الموقع.
- 5 وتتضمن أمثلة سرطانات الجهاز التنفسي، بدون حصر، سرطانة الرئة صغيرة الخلايا وغير صغيرة الخلايا، وكذلك الورم الحميد القصبي adenoma bronchial، ورم أرومي جنبي رئوي pleuropulmonary blastoma.
- 10 وتتضمن أمثلة سرطانات الدماغ، بدون حصر، ورم دقيقي glioma لجذع الدماغ وتحت المهاد، الورم النجمي astrocytoma للمخيخ والمخ، ورم أرومي دقيقي glioblastoma، ورم أرومي نخاعي medulloblastoma، ورم بطاني عصبي ependymoma، وكذلك ورم الأديم الظاهر العصبي neuroectodermal والورم الصنوبري pineal tumour.
- وتشمل أورام الأعضاء التناسلية الذكرية بدون حصر سرطان البروستاتا وسرطان الخصية. وتشمل أورام الأعضاء التناسلية الأنثوية بدون حصر سرطان بطانة الرحم، سرطان عنق الرحم، سرطان المبيض، سرطان المهبل والفرج، وكذلك ساركومة الرحم.
- 15 وتتضمن أمثلة سرطان المبيض، بدون حصر، الورم المصلي serous، ورم شبيه ببطانة الرحم endometrioid، سرطانة غدية كيسية مخاطية mucinous cystadenocarcinoma، ورم الخلايا الحبيبية granulosa cell، ورم خلايا لايدغ وسيرتولي Sertoli-Leydig cell وورم مذكر arrhenoblastoma.
- 20 وتتضمن أمثلة سرطان عنق الرحم، بدون حصر، سرطانة الخلايا الحرشفية، السرطانة الغدية adenocarcinoma، السرطانة الغدية الحرشفية adenosquamous، سرطانة صغيرة الخلايا، ورم الغدد الصم العصبية neuroendocrine، سرطانة الخلايا الزجاجية وسرطانة غدية لقناة فالوب villoglandular adenocarcinoma.
- وتشمل أورام الجهاز الهضمي، بدون حصر، سرطان الشرج، سرطان القولون، سرطان القولون والمستقيم، سرطان المريء، سرطان المرارة، سرطان المعدة، سرطان البنكرياس، سرطان المستقيم، سرطان الأمعاء الدقيقة، وسرطان الغدد اللعابية.
- 25 وتتضمن أورام المسالك البولية بدون حصر سرطان المثانة، سرطان القضيب، سرطان الكلى، سرطان الحوض الكلوي، سرطان الحالب، سرطان مجرى البول وسرطان كلوي حليمي بشري.
- وتشمل أمثلة سرطان المريء، بدون حصر، سرطانات خلايا المريء والسرطانات الغدية، وكذلك سرطانة الخلايا الحرشفية، الساركومة العضلية الملساء leiomyosarcoma، سرطان الجلد

الخبث melanoma، الساركومة العضلية المخططة rhabdomyosarcoma، سرطان الغدد الليمفاوية.

وتشمل أمثلة سرطان المعدة، بدون حصر، السرطانة الغدية المعدية من النوع المعوي والنوع المنتشر.

5 وتشمل أمثلة سرطان البنكرياس، بدون حصر، السرطانة الغدية القنوية، السرطانة الغدية الحشفية وأورام الغدد الصماء البنكرياسية.

وتشمل أورام المسالك البولية بدون حصر سرطان المثانة، سرطان القضيب، سرطان الكلى، سرطان الحوض الكلوي، سرطان الحالب، سرطان مجرى البول وسرطان كلوي حليمي بشري.

10 وتشمل أمثلة سرطان الكلى، بدون حصر، سرطانة الخلايا الكلوية، سرطانة الخلايا البطانية، ورم الخلايا المجاورة للكبيبة juxtaglomerular (ورم رينيوني reninoma)، ورم شحمي عضلي وقائي angiomyolipoma، ورم المنتبجات الكلوي renal oncocyoma، سرطانة قناة بيليني Bellini duct، ساركوما الخلايا الصافية للكلية، ورم كلوي للأرومات المتوسطة mesoblastic nephroma ورم ويلمز Wilms'.

15 وتشمل أمثلة سرطان المثانة، بدون حصر، سرطانة الخلايا الانتقالية، سرطانة الخلايا الحشفية، السرطانة الغدية، الساركومة وسرطانة صغيرة الخلايا.

وتتضمن سرطانات العين، بدون حصر، ورم ميلانيني داخل العين وورم أرومي شبكي retinoblastoma.

20 وتتضمن أمثلة سرطانات الكبد، بدون حصر، سرطانة الكبد hepatocellular (سرطانة خلايا الكبد مع أو بدون شكل مغاير رقائقي ليفي)، سرطانة الأوعية الصفراوية cholangiocarcinoma (سرطانة القناة الصفراوية داخل الكبد)، وسرطانة الأوعية الصفراوية الكبدية المختلطة.

وتتضمن سرطانات الجلد بدون حصر سرطانة الخلايا الحشفية، ساركومة كابوزي Kaposi، الورم الميلانيني الخبيث، سرطان الجلد لخلايا ميركل Merkel، سرطان الجلد غير الورم الميلانيني.

25 وتشمل سرطانات الرأس والرقبة، بدون حصر، سرطان الخلايا الحشفية للرأس والرقبة، سرطانة الحنجرة، سرطان البلعوم السفلي، سرطان الأنف والبلعوم، سرطان الفم والبلعوم، سرطان الغدة اللعابية، سرطان الشفة وتجويف الفم وسرطان الخلايا الحشفية.

وتشمل الأورام الليمفاوية، بدون حصر، الورم الليمفاوي المتصل بمتلازمة نقص المناعة المكتسبة AIDS Acquired Immune Deficiency Syndrome، الورم الليمفاوي غير هودجكين

non-Hodgkin's، الورم الليمفاوي الجلدي للخلايا التائية، ورم ليمفاوي بوركيت Burkitt، مرض هودجكين، والورم الليمفاوي في الجهاز العصبي المركزي.

وتتضمن أورام الساركومة، بدون حصر، ساركومة الأنسجة الرخوة، الساركومة العظمية، ورم المنسجات الليفية الخبيث histiocytoma، الساركومة الليمفاوية، الساركومة العضلية المخططة. وتشمل سرطانات الدم، بدون حصر، سرطان الدم النخاعي الحاد، سرطان الدم الليمفاوي الحاد، سرطان الدم الليمفاوي المزمن، سرطان الدم النقوي المزمن myelogenous، وسرطان الدم مشعر الخلايا.

5

ويستخدم المصطلح "علاج" أو "معالجة" كما ذكر في كامل هذه الوثيقة عادة للإشارة إلى تدبير أمور الخاضع للعلاج أو رعايته لغاية مقاومة، تخفيف، الحد من، تسكين، تحسين الحالة المرضية أو الاضطراب مثل السرطانة.

10

ويمكن استخدام المركبات وفقاً للاختراع الحالي على وجه التحديد في العلاج والوقاية، أي الوقاية من، نمو الورم والنقائل، وبشكل خاص في الأورام الصلبة لكل المؤشرات والمراحل مع أو بدون معالجة مسبقة لنمو الورم.

وبشكل عام، يمكن أن يؤدي استخدام العوامل العلاجية الكيميائية و/أو العوامل المضادة للسرطان في توليفة مع مركب أو تركيب صيدلي وفقاً للاختراع الحالي إلى:

15

1- الحصول على فعالية أفضل لتخفيض نمو الورم أو حتى الحد من الورم مقارنة بإعطاء العامل لوحده؛

2- إعطاء مقادير أقل من العوامل العلاجية الكيميائية المعطاة،

3- توفير معالجة كيميائية علاجية يتحملها جيداً المريض مع بعض المضاعفات الدوائية الضارة التي تكون أقل من تلك الملاحظة عند استخدام العلاج الكيماوي بعامل واحد وعلاجات مشتركة معينة أخرى،

20

4- توفير علاج لطيف واسع من أنواع السرطانات في الثدييات وخصوصاً البشر،

5- توفير معدل استجابة أعلى ضمن المرضى الخاضعين للمعالجة،

6- توفير مدة أطول للبقاء على قيد الحياة للمرضى الخاضعين للمعالجة مقارنة بالمعالجات الكيماوية العيانية،

25

7- توفير مدة أطول لتفاقم الورم، و/أو

8- الحصول على فعالية ونتائج قابلية تحمل جيدة بنحو يضاهي على الأقل تلك الفعالية والنتائج التي يتم الحصول عليها عند استخدام تلك العوامل بمفردها، مقارنة بالحالات المعروفة حيث تنتج توليفات عوامل السرطان الأخرى آثاراً مضادة.

وبالإضافة إلى ذلك، يمكن أيضاً استخدام المركبات بالصيغة (I) وفقاً للاختراع الحالي في توليفة مع العلاج بالأشعة و/أو التدخل الجراحي.

وفي تجسيد إضافي للاختراع الحالي، يمكن استخدام المركبات بالصيغة العامة (I) وفقاً للاختراع الحالي لجعل الخلية حساسة للأشعة، أي، علاج الخلية بمركب وفقاً للاختراع الحالي قبل أن يؤدي علاج الخلية بالأشعة إلى جعل الخلية أكثر عرضة لتلف DNA والموت مقارنة بالخلية التي لا تخضع لأي معالجة بمركب وفقاً للاختراع الحالي. وفي أحد الجوانب، يتم علاج الخلية بمركب واحد على الأقل بالصيغة العامة (I) وفقاً للاختراع الحالي.

وهكذا، يزود الاختراع الحالي أيضاً طريقة لقتل الخلية، حيث يتم إعطاء الخلية مركب واحد أو أكثر وفقاً للاختراع الحالي في توليفة مع العلاج بالأشعة التقليدية.

ويزود الاختراع الحالي أيضاً طريقة لجعل الخلية أكثر عرضة للموت، حيث يتم علاج الخلية بواحد أو أكثر من المركبات بالصيغة العامة (I) وفقاً للاختراع الحالي قبل علاج الخلية للتسبب بـ أو حث الخلية على الموت. وفي أحد الأوجه، بعد معالجة الخلية بواحد أو أكثر من المركبات بالصيغة العامة (I) وفقاً للاختراع الحالي، يتم علاج الخلية بمركب واحد على الأقل، طريقة واحدة على الأقل، أو توليفة منهما للتسبب بتلف DNA بهدف تثبيط وظيفة الخلية الطبيعية أو قتل الخلية.

وفي تجسيد آخر وفقاً للاختراع الحالي، يتم قتل الخلية عن طريق معالجة الخلية بعامل تدمير لـ DNA واحد على الأقل، أي، بعد علاج الخلية بواحد أو أكثر من المركبات بالصيغة العامة (I) وفقاً للاختراع الحالي لجعل الخلية حساسة لموت الخلية، ويتم علاج الخلية بعامل تدمير لـ DNA واحد على الأقل لقتل الخلية. وتتضمن عوامل تدمير DNA المفيدة في الاختراع الحالي، على سبيل المثال لا الحصر، عوامل العلاج الكيميائي (مثلاً، مجاور بلاتين)، إشعاع مؤين (الأشعة السينية، الأشعة فوق البنفسجية)، عوامل مسرطنة، وعوامل مطفرة.

وفي تجسيدات أخرى، يتم قتل الخلية عن طريق علاج الخلية باستخدام طريقة واحدة على الأقل للتسبب بـ أو الحث على تدمير DNA. وتتضمن الطرق المذكورة، على سبيل المثال لا الحصر، تفعيل مسار تأشير الخلية الذي يؤدي إلى تدمير DNA عند تفعيل المسار، تثبيط مسار تأشير الخلية الذي يؤدي إلى تدمير DNA عند تثبيط المسار، وحث التغير الكيميائي الحيوي في الخلية، بحيث يؤدي التغير إلى تدمير DNA. فعلى سبيل المثال لا الحصر، يمكن تثبيط مسار إصلاح DNA في الخلية، وبذلك يتم الحد من إصلاح DNA الذي تم تدميره مما يؤدي إلى تراكم غير طبيعي لـ DNA الذي تم تدميره في الخلية.

وفي أحد جوانب الاختراع، يتم إعطاء مركب بالصيغة العامة (I) وفقاً للاختراع الحالي إلى خلية قبل تعريضها للأشعة أو غيرها لحث تدمير DNA في الخلية. وفي جانب آخر للاختراع، يتم إعطاء مركب بالصيغة العامة (I) وفقاً للاختراع الحالي إلى خلية بالتزامن مع الأشعة أو غيرها

لحث تدمير DNA في الخلية. وفي جانب آخر أيضاً للاختراع الحالي، يتم إعطاء مركب بالصيغة العامة (I) وفقاً للاختراع الحالي مباشرةً بعد بدأ المعالجة بالأشعة أو غيرها لحث تدمير DNA في الخلية.

وفي جانب آخر، تكون الخلية في أنبوب الاختبار. وفي تجسيد آخر، تكون الخلية في

5 جسم الكائن الحي.

ويمكن إعطاء المركبات وفقاً للاختراع الحالي على شكل عامل صيدلي مفرد أو في توليفة مع مقوم فعال صيدلياً آخر واحد أو أكثر حيث تتسبب التوليفة في عدم حدوث تأثيرات ضارة غير مقبولة. ويغطي الاختراع الحالي أيضاً التوليفات الصيدلية المذكورة. فعلى سبيل المثال، يمكن مواءمة المركبات وفقاً للاختراع الحالي مع: 131I-chTNT، أباريليكس abarelix، أبيراتيرون abiraterone،

10 أكلاروبسيسين aclarubicin، أداليموماب adalimumab، أدو- تراس-توزوماب إمتانسين ado-

trastuzumab emtansine، أفاتينيب afatinib، أفليبرسيبت aflibercept، ألدسلوكين aldesleukin،

ألكتينيب alectinib، أليمتوزوماب alemtuzumab، حمض أليندورنيك alendronic acid،

اليتريتينيون alitretinoin، التريتامين altretamine، أميفوستين amifostine، أمينوغلوثيريمييد

aminogluthethimide، هكسيل مينوليفولينات hexyl aminolevulinate، أمروبيسين amrubicin،

15 أمساكرين amsacrine، اناستروزول anastrozole، أنسيستم ancestim، أنيثول ديثيوليثيون

anethole dithiolethione، أنيتوماب رافتانسين anetumab ravtansine، أنجيوتنسين angiotensin

II، مضاد الثرومبين antithrombin III، أبريبتانت apreptant، أرسيتوموماب arcitumomab،

أرغلابين arglabin، ثالث أكسيد الزرنيخ arsenic trioxide، أسباراجيناز asparaginase،

أتيزوليزوماب atezolizumab، أكسيتينيب axitinib، أزاسيتيدين azacitidine، باسيليكسيماب

20 basiliximab، بيلوتيكان belotecan، بنداموستين bendamustine، بيسيليزوماب besilesomab،

بيلينوستات belinostat، ييفاسيزوماب bevacizumab، بيكساروتين bexarotene، بيكلوتاميد

bicalutamide، بيسانترين bisantrene، بليومييسين bleomycin، بليناتوموماب blinatumomab،

بورتيزوميب bortezomib، بوسيريلين buserelin، بوسوتينيب bosutinib، برينتوكسيماب فيدوتين

brentuximab vedotin، بوسلفان busulfan، كابازيتاكسيل cabazitaxel، كابوزانتينيب

25 cabozantinib، كالسيتونين calcitonine، فولينات الكالسيوم calcium folinate، ليفوفولينات

الكالسيوم calcium levofolinate، كابسيتابين capecitabine، كابروماب capromab، كاربامازيبين

carboplatin carbamazepine، كاربوكون carboquone، كارفيلزوميب carfilzomib،

كارموفر carmofur، كارموستين carmustine، كاتوماكسوماب catumaxomab، سيليكوكسيب

celecoxib، سيلموليوكين celmoleukin، سيريتينيب ceritinib، ستوكسيماب cetuximab،

30 الكلورامبوسيل chlorambucil، كلورمادينون chlormadinone، كلورميثين chlormethine،

- سيدوفوفير cidofovir، سيناكالسيت cinacalcet، سيسبلاتين cisplatin، كالديبين cladribine،
حمض كلوردرونك clodronic acid، كلوفارابين clofarabine، كوبيميتينيب cobimetinib،
كوبانليسيب copanlisib، كريسانتاسپاز crisantaspase، كريزوتينيب crizotinib، فوسفاميد حلقى
cyclophosphamide، سيبروترون cyproterone، سيتارابين cytarabine، داكاربازين
5 dacarbazine، داكينومايسين dactinomycin، داراتوموماب daratumumab، داربيوتين ألفا
darbepoetin alfa، دابرافينيب dabrafenib، داساتينيب dasatinib، داونوروبيسين daunorubicin،
ديسيتابين decitabine، ديجارليكس degarelix، دينيلوكين دفتيتوكس denileukin diftotox،
دينوسوماب denosumab، ديبيروتيد depreotide، ديسلوريلين deslorelin، ديانهيدروجالاتينول
dianhydrogalactitol، دكسرازوكسان dexrazoxane، كلوريد ديبروسبيديوم dibrospidium
10 chloride، ديانهيدروجلاكتيتول dianhydrogalactitol، ديكلوفيناك diclofenac، دينوتوكسيماب
dinutuximab، دوسيتاكسيل docetaxel، دولاسيترون dolasetron، دوكسيفلوريدين doxifluridine،
دوكسوروبيسين doxorubicin، دوكسوروبيسين + إيسترون estrone، درونابينول
dronabinol، إكليزوماب eculizumab، إدرىكولوماب edrecolomab، أسيتات إلبيتينيوم
elliptinium acetate، إلتوزوماب elotuzumab، إلترومبوباغ eltrombopag، اندوستاتين
15 endostatin، اينوسيتابين enocitabine، إنزالوتاميد enzalutamide، إيبيروبيسين epirubicin،
إيبيتيوستانول epitiostanol، ايبوتين ألفا epoetin alfa، ايبوتين بيتا epoetin beta، ايبوتين زيتا
epoetin zeta، أيتابلاتين eptaplatin، أيريبولين eribulin، أيرلوتينيب erlotinib، إيسوميرازول
esomeprazole، إستراديول estradiol، إيستراميوستين estramustine، إثنيل إستراديول
ethinylestradiol، إيتوبوسيد etoposide، ايفيروليموس everolimus، إكسيمستان exemestane،
20 فادروزول fadrozole، فنتانيل fentanyl، فيلغراستيم filgrastim، فليوكسي ميسترون
fluoxymesterone، فلوكسوريدين floxuridine، فلودارابين fludarabine، فلورويوراسيل
fluorouracil، فلوتماميد flutamide، حمض الفوليك folinic acid، فورميستان formestane،
فوسابريبيتانت fosaprepitant، فوتيموستين fotemustine، فولفيسترانت fulvestrant، غادوبيوتول
gadobutrol، غادوتيريدول gadoteridol، حمض الغادوتيريك ميغلومين gadoteric acid،
25 meglumine، غادوفيرسيتاميد gadoversetamide، حمض غادوكسيتيك gadoxetic acid، نترات
الغاليوم gallium nitrate، غانيريليكس ganirelix، غيفيتينيب gefitinib، جيمسيتابين
gemcitabine، غيمتوزوماب gemtuzumab، غلوكاربيداز Glucarpidase، غلوتوكسيم glutoxim،
GM-CSF، غوسيريلين goserelin، غرانيسترون granisetron، العامل المنبه للمستعمرات المحبة
histamine، ثنائي هيدروكلوريد الهستامين histamine، بذور من نوع
30 dihydrochloride، هستريلين histrelin، هيدروكسي كراميد hydroxycarbamide،

- I-125، لانزوبرازول lansoprazole، حمض إيباندورنيك ibandronic acid، إيبيريتوموماب تيوكسيتان
 tiuxetan ibritumomab، إبروتينيب ibrutinib، إيداروبيسين idarubicin، إيفوسفاميد ifosfamide،
 إيماتينب imatinib، إميكويمود imiquimod، امبروسلفان improsulfan، اندسترون indisetron،
 حمض انكادرونيك incadronic acid، إنجينول ميتوبيوتات ingenol mebutate، إنترفرون ألفا
 5 interferon alfa، إنترفرون بيتا interferon beta، إنترفرون غاما interferon gamma، أيوبيتريدول
 iobitridol، أيوبينغوان 123I iobenguane، إيوميبرول iomeprol، إيبيلوموماب ipilimumab،
 أيرينوتيكان irinotecan، يتراكونازول Itraconazole، إكسابيبيلون ixabepilone، إكسازوميب
 ixazomib، لانريوتايد lanreotide، لانزوبرازول lansoprazole، لابتينيب lapatinib، لاسوكولين
 lasocholine، ليناليدوميد lenalidomide، لينفاتينيب lenvatinib، لينوغراستيم lenograstim،
 لينتينان lentinan، ليتروزول letrozole، ليوبرولين leuprorelin، الليفاميزول levamisole،
 10 الليفونورغيستريل levonorgestrel، ليفوثيروكسين الصوديوم levothyroxine sodium، ليسوريد
 lisuride، لوبلاتين lobaplatin، لوموستين lomustine، لونيدامين lonidamine، ماسوبروكول
 masoprocol، ميدروكسي بروجيسترون medroxyprogesterone، ميجيسترون megestrol،
 الميلارسوبرول melarsoprol، ملفلان melphalan، ميبيتوستان mepitiostane، ميركاتوبورين
 15 mercaptopurine، ميسنا mesna، ميثادون methadone، ميثوتريكسات methotrexate،
 ميثوكسالين methoxsalen، مثيل أمينو ليفولينات methylaminolevulinate، مثيل بريدنيسولون
 methylprednisolone، مثيل تستوستيرون methyltestosterone، ميتيروسين metirosine،
 ميفامورتيد mifamurtide، ملتيفوسين miltefosine، ميريبلاتين miriplatin، ميتوبرونيتول
 mitobronitol، ميتوغوازون mitoguazone، ميتولاكتول mitolactol، ميتوميسين mitomycin،
 20 ميتوتان mitotane، ميتوكسانترون mitoxantrone، موغاموليزوماب mogamulizumab،
 مولغراموستين molgramostim، موبيدامول mopidamol، هيدروكلوريد المورفين morphine
 hydrochloride، كبريتات المورفين morphine sulfate، نابيلون nabilone، نابيكسيمولز
 nabiximols، نافاريلين nafarelin، نالوكسون naloxone + بنتازوسين pentazocine، النالتريكسون
 naltrexone، نارتوغراستيم nartograstim، نيسيتوموماب necitumumab، نيدابلاتين nedaplatin،
 25 نيلارابين nelarabine، حمض نيريدرونيك neridronic acid، نيتوبيتان netupitant/بالونوسيترون
 palonosetron، نيفولوماب nivolumab، بينيتروتيد pentetreotide، نيلوتينيب nilotinib، نيلوتاميد
 nilutamide، نيمورازول nimorazole، نيموتوزوماب nimotuzumab، نيموستين nimustine،
 نينتيدانيب nintedanib، نيتراكرين nitracrine، نيفولوماب nivolumab، أوبينوتوزوماب
 obinutuzumab، اوكتريوتيد octreotide، أوفاتوموماب ofatumumab، أولاباريب olaparib،
 30 أولاراتوماب olaratumab، أوماسيتاكسين ميبيسكسينات mepesuccinate omacetaxine، أوميبرازول

- omeprazole، أوندانسيترون ondansetron، أوبرلفيكان oprelvekin، أورغوتين orgotein، أوريلوتيمود orilolimod، أوزيميرتينيب osimertinib، اوكلالبلاتين oxaliplatin، أكسي كودون oxycodone، أوكسي ميثولون oxymetholone، أوزوغاميسين ozogamicine، علاج الجين من نوع p53، باكليتاكسيل paclitaxel، بالبوسيكليب palbociclib، باليفيرمين palifermin، بذرة من نوع بلاديوم -103 palladium، بالونوسيترون palonosetron، حمض باميدرونيك pamidronic acid، بانيتوموماب panitumumab، بانوبينوستات panobinostat، بانتوبرازول pantoprazole، بازوبانيب pazopanib، بيغاسبارغاز pegaspargase، بيتا إبتوتين-PEG (مثنوكسي بيتا إبتوتين-methoxy PEG-epoetin beta PEG)، بيمبروليزوماب pembrolizumab، بيغ فليغراس-تيم pegfilgrastim، بيغ انترفيرون ألفا-2b peginterferon 2b، بيمبروليزوماب pembrolizumab، بيميتريكسيد pemetrexed، بنتازوسين pentazocine، بنتوستاتين pentostatin، بيبيلوميسين peplomycin، بيرفلوبوتان Perflubutane، بيرفوسفاميد perfosfamide، بيرتوزوماب Pertuzumab، بيسيبانيل picibanil، بيلوكاربين pilocarpine، بيراروبيسين pirarubicin، بيكسانترون pixantrone، بليريكسافور plerixafor، باليكاميسين plicamycin، بوليغلوسام polyglusam، فوسفات متعدد إيستراديول polyestradiol phosphate، متعدد فذيل بيروليرون + polyvinylpyrrolidone هيالورونات الصوديوم sodium hyaluronate، متعدد السكر-كريد-K polysaccharide، بوماليدوميد pomalidomide، بوناتينيب ponatinib، بورفيمير الصوديوم porfimer sodium، برالاتكسات pralatrexate، برينديموستين prednimustine، برينديزون prednisone، بروكاربازين procarbazine، بروكودازول procodazole، بروبرانولول propranolol، كويناجوليد quinagolide، الرابيرازول rabeprazole، راکوتوموماب racotumomab، كلوريد الراديوم-223 radium chloride، رادوتينيب radotinib، رالوكسيفين raloxifene، رالتيريتيكسيد raltitrexed، راموسيترون ramosetron، راموسيروماب ramucirumab، رانيموستين ranimustine، راسبوريكاس rasburicase، رازوكسان razoxane، ريفامينتينيب refametinib، ريغورافينيب regorafenib، حمض ريسيدرونك risedronic acid، اتيدرونات الرنيوم-186 rhenium، ريتوكسيماب rituximab، رولايتانت rolapitant، روميديسين romidepsin، روميبلوستيم romiplostim، رومورتيد romurtide، رونيكيكليب roniciclib، ساماريوم samarium 153Sm، لكسيدرونام lexidronam، سارغراموستين sargramostim، ساتوموماب satumomab، سيكريتين secretin، سيلتوزيماب siltuximab، سيوليوسيل sipuleucel t، سيزوفيران sizofiran، سوبوزوكسان sobuzoxane، غلايسيديدازول الصوديوم sodium glycididazole، سونيديجيب sonidegib، سورافينيب sorafenib، ستانوزولول stanozolol، سترپيتيزوسين streptozocin، سونيتينيب sunitinib، تالابروفين talaporfin، تاليموغين لاهيرباريفيك talimogene

- laherparepvec، تاميباروتين tamibarotene، تاموكسيفين tamoxifen، تابينتادول tapentadol،
تاسونرمين tasonermin، تيسيليوكين teceleukin، تكنيتيوم 99mTc نوفيتومامب ميربنتان
techneium nofetumomab merpentan، أوكثريوتيد- 99mTc-HYNIC- [Tyr3] octreotide،
تيغافور tegafur، تيغافور + غيميراسيل gimeracil + أوتيراسيل oteracil، تيموبورفين temoporfin،
5 تيموزولوميد temozolomide، تيمسيروليموس temsirolimus، تينيوسيد teniposide، تستوستيرون
testosterone، تيتروفوسمين tetrafosmin، ثاليدومايد thalidomide، ثيوتيبا thiotepa، ثيمالفاسين
thymalfasin، ثيروتروبين ألفا thyrotropin alfa، تيوغوانين tioguanine، توسيليزوماب
tocilizumab، توبوتيكان topotecan، توريميفين toremifene، توسيتوموماب tositumomab،
ترابيكتيدين trabectedin، تراميتينيب trametinib، ترامادول tramadol، تراس-توزوماب
trastuzumab، تراس-توزوماب إمتانسين trastuzumab emtansine، تيروسلفان treosulfan،
10 تريتينوين tretinoin، تري فلوريدين trifluridine + تيبيراسيل tipiracil، تريلوستان trilostane،
تريبتوريلين triptorelin، تراميتينيب trametinib، تروفوسفاميد trofosfamide، ثرومبوبيتين
thrombopoietin، تريبتوفان tryptophan، أوبينيمكس ubenimex، فالاتينيب valatinib،
فالروبيسين valrubicin، فانديتانيب vandetanib، فابريوتيد vaporeotide، فيمورافينيب
15 vemurafenib، فينبلاستين vinblastine، فينكريستين vincristine، فينديزين vindesine، فينفلونين
vinflunine، فينوريلين vinorelbine، فيسموديجيب vismodegib، فورينوستات vorinostat،
فوروزول vorozole، حبيبات زجاج الإيتريوم 90، زينوستاتين yttrium glass microspheres،
زينوستاتين zinostatin، زينوستاتين ستيمالامر zinostatin stimalamer، حمض زوليدرونك
zoledronic acid، زوروبيسين zorubicin.
- 20 ويمكن أيضاً دمج مركبات الاختراع مع الكواشف الأخرى المستهدفة للنظام المناعي، مثل
مثبطات نقطة الفحص المناعية مثل الضادات PD-1/-L1 المحورية.
- ويعمل PD-1، مع ربيطاته PD-L1 و PD-L2، كمنظمات سلبية لتنشيط الخلية التائية.
ويقوم AHR بكتب وظيفة الخلية المناعية مع زيادة انتشار الخلايا السرطانية وقدرتها على الحركة.
ويتم التعبير عن PD-L1 بشكل مفرط في العديد من الأمراض السرطانية وغالباً ما يحدث التعبير
25 المفرط لـ PD-1 بالتزامن مع الخلايا التائية الراشحة نحو الورم. وهذا يؤدي إلى إضعاف تنشيط
الخلايا التائية والتملص من الإشراف المناعي، مما يسهم في إضعاف الاستجابات المناعية ضد
الورم (انظر المرجع (Keir M E et al. (2008) Annu. Rev. Immunol. 26:677).
- ويؤدي الاستهداف المتزامن لكل من المحور PD-1/-L1 و AHR إلى تعزيز الاستجابة
المناعية ضد الورم أكثر مقارنة بكيفية الإضافة، الأمر الذي يؤدي إلى تقليل نمو الورم وهو أمر
30 غير متوقع.

- وهكذا، وجد على نحو مدهش أن التراكييب المشتملة على ضادة المحور PD-1/-L1 وضادة AHR تعتبر فعالة بنحو مثير للدهشة في تعزيز الاستجابة المناعية في معالجة السرطان.
- وبالإضافة إلى ذلك، يمكن أيضاً استخدام المركبات المبتكرة كعوامل علاجية لتشكيلة من الاضطرابات المختلفة المنطوية على AHR مثل أمراض القلب والأوعية الدموية وأمراض الرئة.
- 5 ووفقاً لذلك، تعتبر المركبات وفقاً للاختراع ملائمة لمعالجة و/أو الوقاية من الاضطرابات وتحديد اضطرابات القلب والأوعية الدموية، الاضطرابات الالتهابية واضطرابات التليف واضرابات الكلى، وبالتحديد القصور الكلوي الحاد والمزمن، وكذلك الفشل الكلوي الحاد والمزمن.
- ووفقاً لذلك، يمكن استخدام المركبات وفقاً للاختراع في أدوية لمعالجة و/أو الوقاية من اضطرابات القلب والأوعية الدموية، الاضطرابات الالتهابية واضطرابات التليف، واضرابات الكلى، وبالتحديد القصور الكلوي الحاد والمزمن، وكذلك الفشل الكلوي الحاد والمزمن.
- 10 ولأغراض الاختراع الحالي يتضمن مصطلح القصور الكلوي كل من القصور الكلوي الحاد والمزمن، وهو أيضاً ينطوي على أو يتعلق بـ اضطرابات الكلى مثل الاعتلال الكلوي المتعلق بالسكري وغير المتعلق بالسكري، الاعتلال الكلوي المتعلق بارتفاع ضغط الدم، اضطرابات الكلى المؤدية لنقص التروية، نقص انسياب الدم الكلوي، انخفاض ضغط الدم داخلي دوالي، اعتلال بولي انسدادى، التضيق الكلوي، اعتلال كبيبات الكلى glomerulopathies، التهاب كبيبات الكلى glomerulonephritis (مثل، التهاب كبيبات الكلى الأولي؛ التهاب كبيبات الكلى الأدنى (كلاء شحمي lipoidnephrosis)؛ التهاب كبيبات الكلى الغشائي؛ تصلب الكبيبات القطاعي البؤري focal FSGS segmental glomerulosclerosis؛ التهاب كبيبات الكلى الغشائي-التكاثري؛ التهاب كبيبات الكلى الهلالي crescentic؛ التهاب كبيبات الكلى تكاثري-مسرقي mesangioproliferative glomerulonephritis (التهاب الكلية IgA، مرض بيرغر Berger)؛ التهاب كبيبات الكلى بعد العدوى؛ التهاب كبيبات الكلى الثانوي: داء السكري، الذئبة الحمامية lupus erythematosus، الداء النشواني amyloidosis، متلازمة غودباستشر Goodpasture، الورم الحبيبي ويجينر Wegener، granulomatosis، فرقية هينوخ شونلاين Henoch-Schönlein purpura، التهاب الأوعية المجهرية، التهاب كبيبات الكلى الحاد، التهاب الحويضة والكلية (على سبيل المثال نتيجة لـ: تحصي بولي، تضخم البروستاتا الحميد، السكري، التشوهات وإساءة استخدام المسكنات، مرض كرون Crohn)، تصلب الكبيبات، نخر شُرَينات الكلى، أمراض الالتهاب الكلوي الخلالي الأنبوبى، اضطرابات اعتلال الكلية مثل الاضطراب الأولي والخلقي أو الاضطراب الكلوي المكتسب، متلازمة ألبورت Alport، التهاب الكلية، اضطرابات الكلى المناعية مثل رفض زرع الكلى والاضطرابات الكلوية المستحثة بالمعقد المناعي، اعتلال الكلية الناجم عن المواد السامة، اعتلال الكلية الناجم عن عوامل التباين، اعتلال الكلية السكري وغير السكري، الكيسات الكلوية، تصلب الكلية، تصلب الكلية
- 15
- 20
- 25
- 30

- وارتفاع ضغط الدم والمتلازمة الكلوية التي يمكن تمييزها بالتشخيص، على سبيل المثال عن طريق الانخفاض غير الطبيعي للكرياتينين creatinine و/أو إفراز الماء، وتراكم الدم المرتفعة بشكل غير طبيعي لليوريا urea، النتروجين nitrogen، البوتاسيوم potassium و/أو الكرياتينين creatinine، والنشاط المعدل للإنزيمات الكلوية، على سبيل المثال غلوتاميل سينثيتاز glutamyl synthetase، 5 أسمولية البول المعدلة أو حجم البول المعدل، بيلة ألبومينية زهيدة مرتفعة microalbuminuria، بيلة ألبومينية ضخمة macroalbuminuria، آفات على الكبيبات والشرابين، التوسع الأنبوبي، فرط فوسفاتات الدم hyperphosphataemia و/أو الحاجة للدليزة (غسيل الكلى). ويشمل الاختراع الحالي أيضاً استخدام المركبات وفقاً للاختراع لمعالجة و/أو الوقاية من عقابيل القصور الكلوي، على سبيل المثال الوذمة الرئوية pulmonary oedema، قصور القلب، التسمم البولي، فقر الدم، اضطرابات الكهارل (على سبيل المثال فرط بوتاسيوم الدم hypercalemia، نقص صوديوم الدم hyponatremia) واضطرابات في العظام والتمثيل الغذائي للكربوهيدرات. 10 ويشمل الاختراع الحالي أيضاً استخدام المركبات وفقاً للاختراع لمعالجة و/أو الوقاية من عقابيل الفشل الكلوي، مثل الوذمة الرئوية، قصور القلب، تسمم الدم، فقر الدم، اضطرابات الكهارل (على سبيل المثال فرط بوتاسيوم الدم، نقص صوديوم الدم) واضطرابات في التمثيل الغذائي للعظام والكربوهيدرات. 15 وتعتبر المركبات وفقاً للاختراع ملائمة أيضاً لمعالجة و/أو الوقاية من مرض الكلى متعدد الكيسات PCKD polycystic kidney disease ومتلازمة إفراز ADH غير الملائم syndrome of inappropriate ADH secretion. 20 وعلاوة على ذلك، تعتبر المركبات وفقاً للاختراع ملائمة أيضاً لمعالجة و/أو الوقاية من متلازمة الأيض، ارتفاع ضغط الدم، ارتفاع ضغط الدم المقاوم، قصور القلب الحاد والمزمن، أمراض القلب التاجية، الذبحة الصدرية المستقرة وغير المستقرة، اضطرابات الأوعية الدموية الطرفية والقلبية، عدم انتظام ضربات القلب، عدم انتظام ضربات القلب الأذيني والبطيني وضعف التوصيل، على سبيل المثال الإعاقات الأذينية البطينية من الدرجات I-III (إعاقة AB من الدرجات I-III)، عدم انتظام ضربات القلب فوق البطيني، الرجفان الأذيني، الرفرفة الأذينية، 25 الرجفان البطيني، الرفرفة البطينية، عدم انتظام ضربات القلب البطيني، عدم انتظام دقات القلب تورساد دي بوانت، انقباضة خارجة في الأذين والبطين، انقباضة خارجة وصلية AV، متلازمة العقدة الجيبية المريضة، تسرع القلب معاد الدخول العقدي AV، متلازمة وولف-باركنسون-هوايت، متلازمة احتشاء متلازمة الشريان التاجي الحادة ACS acute coronary syndrome، الاضطرابات القلبية ذاتية المناعة (التهاب التأمور، التهاب الشغاف، التهاب الصمام، التهاب الأبهر، اعتلال عضلة القلب) الصدمة مثل الصدمة القلبية، الصدمة الإنتانية والصدمة التأقية، تمدد الأوعية 30

- الدموية، اعتلال عضلة القلب في البكر (انكماش البطين السابق لأوانه premature ventricular contraction)، للعلاج و/أو الوقاية من اضطرابات الانصمام الخثاري ونقص التروية مثل نقص تروية عضلة القلب، احتشاء عضلة القلب، السكتة الدماغية، تضخم القلب، الهجمات العابرة والهجمات الدماغية، تسمم الحمل، اضطرابات الشرايين التاجية الالتهابية، تشنجات الشرايين التاجية والشرايين الطرفية، تشكل الوذمة مثل الوذمة الرئوية، الوذمة الدماغية، الوذمة الكلوية أو الوذمة الناجمة عن قصور القلب، اضطرابات الدورة الدموية الطرفية، التلف الناجم عن نقص التروية، التخرثر الوريدي والشرايين، قصور عضلة القلب، اختلال وظيفي بطاني والوقاية من عودة التضيق، على سبيل المثال بعد علاجات التخرثر، رأب الأوعية الدموية عبر اللمعة من خلال الجلد PTA angioplasties percutaneous transluminal، رأب الأوعية التاجية عبر اللمعة من خلال الجلد PTCA transluminal coronary angioplasties، وزرع القلب وعمليات التحويل، وكذلك أضرار الأوعية الدموية الدقيقة والضخمة (التهاب الأوعية الدموية)، وزيادة مستويات الفيبرينوجين والبروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL low-density lipoprotein وزيادة تراكيز مثبط منشط مولد البلازمين PAI-1 plasminogen activator inhibitor 1، وأيضاً لمعالجة و/أو الوقاية من ضعف الانتصاب والعجز الجنسي للإناث.
- وبالإضافة إلى ذلك، تعتبر المركبات وفقاً للاختراع ملائمة أيضاً لمعالجة و/أو الوقاية من اضطرابات الربو، ارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي PAH pulmonary arterial hypertension وغيرها من أشكال ارتفاع ضغط الدم الرئوي PH pulmonary hypertension بما في ذلك مرض القلب الأيسر، وفيروس نقص المناعة البشرية المكتسبة human immunodeficiency viruses HIV، فقر الدم المنجلي، انصمام خثاري CTEPH thromboembolisms، غرناوية، مرض رئوي انسداد مزمن COPD Chronic Obstructive Pulmonary Disease أو ارتفاع ضغط الدم الرئوي المرتبط بالتليف الرئوي، COPD، متلازمة الضائقة التنفسية الحادة acute respiratory distress ARDS syndrome، إصابة الرئة الحادة ALI acute lung injury، ونقص ألفا-1-مضاد تريپسين AATD alpha-1-antitrypsin deficiency، التليف الرئوي، انتفاخ الرئة (على سبيل المثال انتفاخ الرئة الناجم عن دخان السجائر) والتليف الكيسي CF cystic fibrosis.
- وتعتبر المركبات الموصوفة في الاختراع الحالي مركبات نشطة للسيطرة على اضطرابات الجهاز العصبي المركزي التي تتميز باضطراب نظام NO/cGMP. وهي ملائمة على وجه التحديد للإدراك، التركيز، التعلم أو التذكر بعد الضعف الإدراكي مثل ذلك الذي يحدث على وجه الخصوص بالاقتران مع الحالات/الأمراض/المتلازمات مثل الضعف الإدراكي المتوسط، ضعف التعلم والتذكر المرتبط بالعمر، فقدان الذاكرة المرتبطة بالعمر، الخرف الوعائي، رضوح قحفية مخية، الصدمة، الخرف الذي يحدث بعد السكتات الدماغية (الخرف بعد السكتة الدماغية)، الرضوح

القحفية المخية التالية للرضح، ضعف التركيز العام، ضعف التركيز لدى الأطفال المصاحب لمشاكل التعلم والتذكر، مرض الزهايمر، الخرف المصاحب لأجسام ليوي Lewy، الخرف المصاحب لتكس الفصوص الجبهية بما في ذلك متلازمة بيك Pick، مرض باركنسون Parkinson، الخرف التقدمي المصاحب لتكس القشرية، التصلب الضموري الجانبي amyolateral ALS sclerosis 5، مرض هنتنغتون Huntington، إزالة الميالين، التصلب المتعدد، تنكس المهاد، خرف كروتزفيلد-جاكوب Creutzfeld-Jacob، خرف HIV، الفصام مع الخرف أو ذهان كورساكوف Korsakoff. وتعتبر المركبات ملائمة أيضاً لمعالجة و/أو الوقاية من اضطرابات الجهاز العصبي المركزي مثل القلق، التوتر والاكتئاب، الضعف الجنسي المرتبط بالنظام العصبي المركزي واضطرابات النوم، وللسيطرة على الاضطرابات المرضية لتناول الطعام والمنبهات والمواد الإدمانية. 10

وعلاوة على ذلك تعتبر المركبات وفقاً للاختراع ملائمة أيضاً للسيطرة على تدفق الدم المخي وبالتالي فهي تمثل عوامل فعالة للسيطرة على الشقيقة. وتعد ملائمة أيضاً للوقاية والسيطرة على عقابيل الاحتشاء المخي (السكنة الدماغية المخية) مثل السكتة الدماغية، نقص التروية المخي ورضح قحفي مخي. وبالمثل يمكن استخدام المركبات وفقاً للاختراع للسيطرة على حالات الألم والطنين. 15

وبالإضافة إلى ذلك، فإن للمركبات وفقاً للاختراع تأثير مضاد للالتهابات ويمكن بناء على ذلك استخدامها كموامل مضادة للالتهابات لمعالجة و/أو الوقاية من الإنتان sepsis (متلازمة الاستجابة المناعية الجهازية) (SIRS systemic inflammatory response syndrome)، قصور الأعضاء المتعددة MODS multiple organ failure، MOF، الاضطرابات الالتهابية للكلية، التهابات الأمعاء المزمنة (داء الأمعاء الالتهابي IBD Inflammatory Bowel Disease، مرض كرون Crohn، التهاب القولون التقرحي UC Ulcerative colitis)، التهاب البنكرياس، التهاب الصفاق، اضطرابات الروماتويد، اضطرابات الجلد الالتهابية واضطرابات العين الالتهابية. وعلاوة على ذلك، يمكن أيضاً استخدام المركبات وفقاً للاختراع لمعالجة و/أو الوقاية من أمراض المناعة الذاتية. 20

وتكون المركبات وفقاً للاختراع مناسبة أيضاً لمعالجة و/أو الوقاية من الاضطرابات التليف في الأعضاء الداخلية، على سبيل المثال الرئة، القلب، الكلى، نخاع العظم وخاصة الكبد، وكذلك اضطرابات تليف الجلد وتليف العيون. وفي سياق الاختراع الحالي، يشمل مصطلح اضطرابات التليف على وجه الخصوص المصطلحات التالية: تليف الكبد، تشمع الكبد، التليف الرئوي، تليف شغاف وعضلة القلب، اعتلال الكلية، التهاب كبيبات الكلى، التليف الكلوي الخلالي، التلف الليفي الناجم عن مرض السكري، تليف نخاع العظم والاضطرابات التليف المماثلة، التصلب الجلدي، القشعية، 25 30

الجدرة، التندب الضخامي (أيضاً بعد العمليات الجراحية)، الوحمات، اعتلال الشبكية السكري، اعتلال الشبكية الزجاجي التكاثري واضطرابات النسيج الضام (على سبيل المثال الساركويد).
وتكون المركبات وفقاً للاختراع مناسبة أيضاً للتحكم على تندب ما بعد العملية الجراحية، على سبيل المثال نتيجة لعمليات الزرق.

5 ويمكن أيضاً استخدام المركبات وفقاً للاختراع تجميلياً للشيخوخة والجلد المتقرن.
علاوةً على ذلك، تكون المركبات وفقاً للاختراع مناسبة لمعالجة و/أو الوقاية من التهاب الكبد، الأورام، هشاشة العظام، الزرق وخزل المعدة.
وينص الاختراع الحالي على استخدام المركبات وفقاً للاختراع لمعالجة و/أو الوقاية من الاضطرابات، وخاصة الاضطرابات المذكورة أعلاه.

10 وينص الاختراع الحالي أيضاً على استخدام المركبات وفقاً للاختراع لمعالجة و/أو الوقاية من الاضطرابات الكلوية المزمنة، القصور الكلوي الحاد والمزمن، السكري، التهابات أو ارتفاع ضغط الدم الكلوي، اضطرابات التليف، قصور القلب، الذبحة الصدرية، ارتفاع ضغط الدم، ارتفاع ضغط الدم الرئوي، نقص التروية، واضطرابات الأوعية الدموية، واضطرابات الانصمام الخثاري، تصلب الشرايين، فقر الدم المنجلي، ضعف الانتصاب، تضخم البروستاتا الحميد، عسر البول المرتبط بتضخم البروستاتا الحميد، مرض هنتنغتون، والخرف، الزهايمر ومرض كروتزفيلد-جاكوب.
15 ويوفر الاختراع الحالي أيضاً طريقة لمعالجة و/أو الوقاية من الاضطرابات، ولا سيما الاضطرابات المذكورة أعلاه، وذلك باستخدام كمية فعالة من واحد على الأقل من المركبات وفقاً للاختراع.

ويوفر الاختراع الحالي أيضاً طريقة لمعالجة و/أو الوقاية من اضطرابات الكلى المزمنة، 20 القصور الكلوي الحاد والمزمن، السكري، التهابات أو ارتفاع ضغط الدم الكلوي، واضطرابات التليف، قصور القلب، الذبحة الصدرية، ارتفاع ضغط الدم، ارتفاع ضغط الدم الرئوي، نقص التروية، اضطرابات الأوعية الدموية، اضطرابات الانصمام الخثاري، تصلب الشرايين، فقر الدم المنجلي، ضعف الانتصاب، تضخم البروستاتا الحميد، عسر البول المرتبط بتضخم البروستاتا الحميد، مرض هنتنغتون، الخرف، الزهايمر ومرض كروتزفيلد-جاكوب.

25 وفي تجسيد آخر، يمكن أيضاً استخدام المركبات الابتكارية لعلاج أو لمنع الأورام الليفية الرحمية (الورم العضلي الأملس الرحمي أو ورم الرحم) لدى النساء.

وتكون الأورام الليفية الرحمية هي الأورام الحميدة من عضلة الرحم، طبقة العضلة الملساء للرحم. وتنمو الأورام الليفية الرحمية ببطء خلال حياة المرأة، ونموها يعتمد على الهرمونات الجنسية

للإناث استراديول والبروجسترون [Kawaguchi K et al. Immunohistochemical analysis of oestrogen receptors, progesterone receptors and Ki-67 in leiomyoma and myometrium 30

- during the menstrual cycle and pregnancy Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. 1991;419(4):309-15]، وبالتالي يوجد أعلى معدل انتشار للأورام الليفية الرحمية عند تقريباً 70٪ و <80٪ من النساء البيض والأمريكيات من أصل أفريقي، بالترتيب، من عمر 35 سنة وصولاً إلى سن اليأس، حيث تتقلص بسبب انخفاض مستويات الهرمون [Baird DD et al. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: Ultrasound evidence Am J Obstet Gynecol. 2003 Jan;188(1):100-7]. وتظهر حوالي 30٪ و 45٪ من النساء البيض والأمريكيات من أصل أفريقي، على الترتيب، الأعراض ذات الصلة سريرياً بسبب الأورام الليفية، والتي تشمل نزيف الطمث كثيف وألم، والتي ترتبط بدورة الحيض [David M et al. Myoma-associated pain frequency and intensity: a retrospective evaluation of 1548 myoma patients. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016 Apr;199:137-40]. ويتم تعريف نزيف الحيض الكثيف في هذا الصدد بفقدان دم أكثر من 80 مل في فترة نزيف الحيض [Fraser IS et al. The FIGO Recommendations on Terminologies and Definitions for Normal and Abnormal Uterine Bleeding, Semin Reprod Med 2011; 29(5): 383-390]. ويبدو أن لدى الموقع تحت المخاطي للأورام الليفية الرحمية، على سبيل المثال، تلك التي تقع مباشرة تحت بطانة الرحم، تأثيراً أكثر شدة على نزيف الرحم، مما قد يؤدي إلى فقر الدم في النساء المتضررين [Yang JH et al. Impact of submucous myoma on the severity of anemia. Fertil Steril. 2011 Apr;95(5):1769-72]. علاوةً على ذلك، لا تؤثر الأورام الليفية الرحمية بشدة، بسبب أعراضها، على نوعية حياة النساء المصابات [Downes E et al. The burden of uterine fibroids in five European countries. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010 Sep;152(1):96-102]. وحتى الآن، فإنه ليس من المفهوم كيف تسبب الأورام الليفية الرحمية نزيف الطمث الكثيف. وقد تعطي الجينات غير المنتظمة في الأورام الليفية الرحمية، بالمقارنة مع عضلة الرحم الطبيعية، تلميحاً لفهم الآليات الكامنة. في الدراسات المنشورة والداخلية، وجدنا أنه يتم زيادة تنظيم TDO2 تريبتوفان 2، 3-ديوكسيجيناز [Tsibris JC et al. Insights from gene arrays on the development and growth regulation of uterine leiomyomata. Fertil Steril. 2002 Jul;78(1):114-21]. ويستقلب TDO2 الركيزة L-التربتوفان لـ L-كينورينين، والتي يمكن استقلابها أيضاً إلى حمض الكينورينيك. على حد سواء، L-كينورينين وحمض كينورينيك هي ربيطات فسيولوجية ومنتشطات لمستقبلات أريل هيدروكربون AHR [Opitz CA et al. An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor Nature. 2011 Oct 5;478(7368):197-203]. ويتحكم L-كينورينين باثنتين على الأقل من العمليات الفسيولوجية التي يساء تنظيمها في الأورام الليفية الرحمية. ويقمع L-كينورينين، الذي يتم توليفه من قبل زيادة مستوى IDO (إندوليامين 2، 3-ديوكسيجيناز) أو TDO2، ويعمل عن طريق مستقبلات AHR، جهاز المناعة، وبالتالي يمنع الخلايا المناعية من التعرف على وتطهير الخلايا السرطانية [Munn DH Blocking IDO

[activity to enhance anti-tumor immunity. Front Biosci (Elite Ed). 2012 Jan 1;4:734-45
علاوةً على ذلك، فإن زيادة تنظيم L-كينورينين يؤدي إلى توسع الأوعية الدموية، وبالتالي يمكن أن
تزيد من فقدان الدم والنزيف بشكل مباشر [Wang Y et al. Kynurenine is an endothelium-derived relaxing factor produced during inflammation Nature Medicine 16, 279-285
(2010)]. 5

وبالخلاصة، من الواضح أن زيادة تنظيم L-كينورينين من خلال تنشيط مستقبلاتها
الفسيوولوجي AHR يدعم نمو الأورام الليفية الرحمية عن طريق الكبت الموضعي للنظام المناعي،
ويمكن أن يسبب نزيف طمئي شديد عن طريق توسع أوعية بطانة الرحم القريبة من الورم.
وبناءً على ذلك، يوفر الاستخدام الشامل أو الموضعي للمركبات وفقاً للاختراع الحالي تثبيط
تنشيط AHR، وبالتالي إعاقة تأثير L-كينورينين الناتج من الأورام الليفية الرحمية، خياراً علاجياً
جديداً وصالحاً للأورام الليفية الرحمية. 10

ويمكن استخدام مركبات الاختراع الحالي لتثبيط، منع، تقليل أو الحد من نشاط AHR
بواسطة ربيطات خارجية المنشأ و/أو داخلية المنشأ للحد من نمو الورم وتعديل الاستجابات المناعية
غير المنظمة مثلاً لكبت المناعة المعاق ولزيادة تنشيط الخلايا المناعية والارتشاح في سياق
أمراض السرطان والعلاج المناعي للسرطان. وتشمل هذه الطريقة إعطاء ثديي بحاجة للعلاج، بما
في ذلك الإنسان، مقدار من مركب هذا الاختراع، أو ملح مقبول صيدلياً منه، زمير، متعدد
الأشكال، ناتج الأيض، هيدرات، ذوابة، أو إستر منها؛ والتي هي فعالة لمعالجة الاضطراب. 15

ويزود الاختراع الحالي أيضاً طرق لعلاج مجموعة مختلفة من الاضطرابات المنطوية على
AHR مثلاً بدون حصر الالتهابات، التطعيم للعدوى والسرطان، العدوى الفيروسية، السمّة والسمّة
الناجمة عن نظام غذائي، الشحامة، اضطرابات الأيض، تنكس دهني كبدي والأورام الليفية
الرحمية. 20

ويتم تمييز هذه الاضطرابات بشكل جيد في البشر، ولكنها تتواجد أيضاً بنفس المسببات
في الثدييات الأخرى، ويمكن علاجها عن طريق إعطاء تراكيب صيدلية وفقاً للاختراع الحالي.
ويستخدم المصطلح "علاج" أو "معالجة" كما ذكر في النص الحالي عادة للإشارة إلى تدبير
أمر الخاضع للمعالجة أو رعايته لغاية مقاومة، تخفيف، الحد من، تسكين، تحسين الحالة المرضية
أو الاضطراب مثل الأورام السائلة والصلبة. 25

ووفقاً لجانب إضافي، يغطي الاختراع الحالي مركبات بالصيغة العامة (I)، كما وُصف
أعلاه، أو زمراء فراغية، زمراء تناوبية، أكاسيد نتروجينية، هيدرات، ذوابات، وأملاح منها، وبالتحديد
أملاح مقبولة صيدلياً منها، أو مخاليط منها، للاستخدام في معالجة أو الوقاية من الأمراض،

بالتحديد السرطان أو الحالات المرضية ذات الاستجابة المناعية غير المنتظمة أو الاضطرابات الأخرى المرافقة لتأشير AHR الشاذ في البشر والحيوانات.

ويمكن توضيح الفعالية الدوائية للمركبات وفقاً للاختراع عن طريق فعاليتها كمثبطات AHR.

5 ووفقاً لجانب إضافي، يغطي الاختراع الحالي استخدام مركبات بالصيغة العامة (I)، كما وُصف أعلاه، أو زمراء فراغية، زمراء تناوبية، أكاسيد نتروجينية، هيدرات، ذوابات، وأملاح منها، وبالتحديد أملاح مقبولة صيدلياً منها، أو مخاليط منها، للاستخدام في معالجة أو الوقاية من الأمراض، بالتحديد السرطان أو الحالات المرضية ذات الاستجابة المناعية غير المنتظمة أو الاضطرابات الأخرى المرافقة لتأشير AHR الشاذ في البشر والحيوانات.

10 ووفقاً لجانب إضافي، يغطي الاختراع الحالي استخدام مركب بالصيغة العامة (I)، كما وُصف أعلاه، أو زمير فراغي، زمير تناوبي، أكسيد نتروجيني، هيدرات، ذوبة، وملح منه، وبالتحديد ملح مقبول صيدلياً منه، أو خليط منه، للاستخدام في معالجة أو الوقاية من الأمراض، بالتحديد السرطان أو الحالات المرضية ذات الاستجابة المناعية غير المنتظمة أو الاضطرابات الأخرى المرافقة لتأشير AHR الشاذ، وتحديداً الأورام السائلة والصلبة.

15 ووفقاً لجانب إضافي، يغطي الاختراع الحالي استخدام مركبات بالصيغة العامة (I)، كما وُصف أعلاه، أو زمراء فراغية، زمراء تناوبية، أكاسيد نتروجينية N-oxides، هيدرات hydrates، ذوابات، وأملاح منها، وبالتحديد أملاح مقبولة صيدلياً منها، أو مخاليط منها، لتحضير تركيب صيدلي، ويفضل دواء لمعالجة أو الوقاية من الأمراض، بالتحديد السرطان أو الحالات المرضية ذات الاستجابة المناعية غير المنتظمة أو الاضطرابات الأخرى المرافقة لتأشير AHR الشاذ وتحديداً الأورام السائلة والصلبة.

20 ووفقاً لجانب إضافي، يغطي الاختراع الحالي طريقة لمعالجة أو الوقاية من الأمراض، بالتحديد السرطان أو الحالات المرضية ذات الاستجابة المناعية غير المنتظمة أو الاضطرابات الأخرى المرافقة لتأشير AHR، وتحديداً الأورام السائلة والصلبة، باستخدام مقدار فعال من مركب بالصيغة العامة (I)، كما وُصف أعلاه، أو زمراء فراغية، زمراء تناوبية، أكاسيد نتروجينية N-oxides، هيدرات hydrates، ذوابات، وأملاح منها، وبالتحديد أملاح مقبولة صيدلياً منها، أو مخاليط منها.

25 ووفقاً لجانب إضافي، يغطي الاختراع الحالي تراكيب صيدلية، بالتحديد دواء، مشتمل على مركب بالصيغة العامة (I)، كما وصف أعلاه، أو زمير فراغي، زمير تناوبي، أكسيد نتروجيني N-oxide، هيدرات hydrates، ذوبة، ملح منه، وبالتحديد ملح مقبول صيدلياً منه، أو خليط منه،

وسواغ واحد أو أكثر، بالتحديد سواغ واحد أو أكثر مقبول صيدلياً. ويمكن استخدام طرق إجراء تقليدية لتحضير التراكيب الصيدلانية بأشكال جرعة ملائمة.

وعلاوة على ذلك، يغطي الاختراع الحالي تراكيب صيدلانية، بالتحديد أدوية، تشتمل على مركب واحد على الأقل وفقاً للاختراع، وعادة مع سواغ مناسب صيدلياً واحد أو أكثر، ولاستخدامها للأغراض المذكورة أعلاه.

5

ومن الممكن أن يكون للمركبات وفقاً للاختراع فعالية جهازية و/أو موضعية. ولهذا الغرض، يمكن إعطاؤها بكيفية مناسبة، على سبيل المثال، عن طريق الفم، بطريق غير معوي، عن طريق الرئة، الأنف، تحت اللسان، اللسان، الشدق، المستقيم، المهبل، الجلد، عبر الأدمة، الملتحمة، والطريق الأذني أو الطعوم أو الدعامات.

ولطرق الإعطاء هذه، من الممكن أن يتم إعطاء المركبات وفقاً للاختراع في أشكال إعطاء مناسبة.

10

وبالنسبة للإعطاء عن طريق الفم، يمكن تشكيل المركبات وفقاً للاختراع بأشكال جرعة معروفة في التقنية لنقل المركبات وفقاً للاختراع بنحو سريع و/أو بكيفية معدلة، مثل الأقراص (المغلقة أو غير المغلفة، على سبيل المثال الأقراص المزودة بأغلفة تطلق معوياً أو متحكم بإطلاقها ويتأخر ذوبانها أو تكون غير قابلة للذوبان)، الأقراص التي تتحلل بالفم، الأغشية/الرقائق، الأغشية/نواتج التجفيد، الكبسولات (مثل الكبسولات القاسية أو كبسولات الجيلاتين اللينة)، الأقراص المغلفة بالسكر، الحبيبات، الكريات، المساحيق، المستحلبات، المعلقات، الحلات الهوائية أو المحاليل. ومن الممكن دمج المركبات وفقاً للاختراع في صورة بلورية و/أو لابلورية و/أو مذابة في أشكال الجرعة المذكورة.

15

ويمكن إتمام إجراء الإعطاء عن طريق غير الجهاز الهضمي مع تفادي خطوة الامتصاص (على سبيل المثال عن طريق الوريد، عن طريق الشريان، بالقلب، داخل النخاع، في المنطقة القطنية) أو مع حدوث الامتصاص (على سبيل المثال عن طريق الحقن العضلي، تحت الجلد، داخل الجلد، عن طريق الجلد أو داخل الصفاق). وتتمثل أشكال الإعطاء المناسبة للإعطاء بطريق غير الجهاز الهضمي، من ضمن جملة أشكال أخرى، في تحضير المستحضرات المعدة للحقن والتسريب في صورة محاليل، معلقات، مستحلبات، نواتج تجفيد أو مساحيق معقمة.

20

وتتضمن الأمثلة الملائمة لطرق الإعطاء الأخرى في الأشكال الصيدلانية للاستنشاق [من ضمن مناشق المساحيق، الرذاذات]، قطرات الأنف، المحاليل الأنفية، الرشاشات الأنفية؛ الأقراص/الأغشية/الرقائق/الكبسولات المراد إعطاؤها باللسان، تحت اللسان أو بالشدق، التحاميل، قطرات العيون، مراهم العيون وحمامات العيون، قطرات الأذن، بخاخات الأذن، مساحيق الأذن، غسولات الأذن، سدادات الأذن؛ الكبسولات المهبلية، المعلقات المائية (الغسولات، المخاليط التي

25

30

تعد بالرج)، المعلقات المحبة للدهون، المستحلبات، المراهم، الكريمات، الطرق العلاجية عبر الجلد (مثل اللصقات، على سبيل المثال)، الحليب، المعاجين، الرغوات، مساحيق الرذاذ، الطعوم أو الدعامات.

ويمكن دمج المركبات وفقاً للاختراع في أشكال الإعطاء المذكورة. ويمكن أن يتم هذا بطريقة معروفة بحد ذاتها عن طريق خلطها مع سواغات مقبولة صيدلياً. وتتضمن السواغات المقبولة صيدلياً، من بين أمور أخرى:

• الحشوات والناقلات (مثلاً سيليلوز cellulose، سيليلوز دقيق البلورات (على سبيل المثال، Avicel®)، لاكتوز lactose، مانيتول mannitol، نشأ، فوسفات الكالسيوم calcium phosphate (مثلاً، على سبيل المثال، Di-Cafos®))،

10 • قواعد مرهمية (على سبيل المثال، هلام بترولي، بارافينات، مركبات ثلاثي غليسريد، المواد الشمعية، شمع صوفي، كحولات شمع صوفي، لانولين lanolin، مرهم أليف للماء، مركبات غليكول متعدد الإثيلين polyethylene glycols)،

• قواعد للتحاميل (على سبيل المثال مركبات غليكول متعدد الإثيلين، زبدة الكاكاو، دهون صلبة)،

• مذيبات (على سبيل المثال، ماء، إيثانول ethanol، أيزوبروبانول isopropanol، غليسيرول

glycerol، غليكول بروبيلين propylene glycol، زيوت دهنية من مركبات ثلاثي غليسريد متوسطة السلسلة، مركبات غليكول متعدد الإثيلين سائلة، بارافينات)،

• عوامل خافضة للتوتر السطحي، عوامل استحلاب، عوامل مشتتة أو عوامل ترطيب (على سبيل

المثال، كبريتات دوديسيل الصوديوم sodium dodecyl sulfate)، لسيثين lecithin، شحوم

فسفورية phospholipids، كحولات دهنية (مثلاً، Lanette®)، إسترات حمض دهني سوربيتاني

20 sorbitan fatty acid esters (على سبيل المثال، Span®)، إسترات حمض دهني سوربيتاني

المضاف إليه مجموعة متعدد أكسي إثيلين polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters

(مثلاً، Tween®)، مركبات غليكوسيد لحمض دهني مضاف إليه متعدد أكسي إثيلين

polyoxyethylene fatty acid glycerides (مثلاً، Cremophor®)، إسترات حمض دهني

مضاف إليه متعدد أكسي إثيلين polyoxethylene fatty acid esters، إثارات كحول دهني

25 مضاف إليه متعدد أكسي إثيلين polyoxyethylene fatty alcohol ethers، إسترات حمض دهني

مضاف إليه غليسيرول glycerol fatty acid esters، مركبات بولوكسامر poloxamers (مثلاً،

Pluronic®)،

• محاليل منظمة، أحماض وقواعد (على سبيل المثال مركبات فوسفات phosphates، مركبات

كربونات carbonates، حمض السيتريك citric acid، حمض الأسيتيك acetic acid، حمض

30 الهيدروكلوريك hydrochloric acid، محلول هيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxide،

كربونات الأمونيوم ammonium carbonate، تروميتامول trometamol، ثلاثي إيثانول أمين (triethanolamine)،

• عوامل تساوي التوتر (على سبيل المثال، غلوكوز glucose، كلوريد الصوديوم sodium chloride)،

5 • مواد مازة (على سبيل المثال، مركبات سليكا silicas مرتفعة التشتت)،

• عوامل زيادة اللزوجة، عوامل مشكلة للهلام، عوامل تخخين و/أو عوامل ربط (على سبيل المثال،

متعدد فينيل بيروليديون polyvinylpyrrolidone، مثيل سيليلوز methylcellulose، هيدروكسي

بروبيل مثيل سيليلوز hydroxypropylmethylcellulose، هيدروكسي بروبيل سيليلوز

hydroxypropylcellulose، كربوكسي مثيل سيليلوز الصوديوم -carboxymethylcellulose-

10 sodium، نشا، مركبات كربومر carbomers، أحماض متعدد أكريليك polyacrylic acids

(مثلاً، Carbopol®)؛ مركبات ألجينات alginates، جلاتين)،

• عوامل تفكيك (على سبيل المثال، نشا معدل، كربوكسي مثيل سيليلوز الصوديوم

sodium starch glycolate، غليكولات صوديوم النشا carboxymethylcellulose-sodium

(مثلاً، Explotab®)، متعدد فينيل بيروليديون polyvinylpyrrolidone متقاطع الروابط،

15 كروسكارميلوز الصوديوم croscarmellose-sodium (مثلاً، AcDiSol®)،

• عوامل تنظيم التدفق، عوامل تزليق، عوامل تهليم وعوامل مانعة للالتصاق بال قالب (على سبيل

المثال، ستيارات المغنيسيوم magnesium stearate، حمض الستريك stearic acid، تالك talc،

مركبات سليكا مرتفعة التشتت (مثلاً، Aerosil®)،

• مواد تغطية (مثلاً، سكر، صمغ اللك shellac) وعوامل تشكيل غشاء لأشرطة أو أغشية انتشار

20 التي تذوب بسرعة أو بكيفية معدلة (على سبيل المثال، مركبات متعدد فينيل بيروليديون

polyvinylpyrrolidones (مثلاً، Kollidon®)، كحول متعدد فينيل polyvinyl alcohol،

هيدروكسي بروبيل مثيل سيليلوز hydroxypropylmethylcellulose، هيدروكسي بروبيل

سيليلوز hydroxypropylcellulose، إثيل سيليلوز ethylcellulose، فثالات هيدروكسي بروبيل

مثيل سيليلوز hydroxypropylmethylcellulose phthalate، أسيات السيليلوز cellulose

25 acetate، فثالات أسيات السيليلوز cellulose acetate phthalate، مركبات متعدد أكريلات

polyacrylates، مركبات متعدد مثيل أكريلات polymethacrylates (مثلاً، Eudragit®)،

• مواد الكبسولة (على سبيل المثال، جيلاتين، هيدروكسي بروبيل مثيل سيليلوز

hydroxypropylmethylcellulose)،

• بوليمرات اصطناعية (على سبيل المثال، مركبات متعدد لاكتيد polylactides، مركبات متعدد

30 غليكوليد polyglycolides، مركبات متعدد أكريلات polyacrylates، مركبات متعدد ميثاكريلات

- polymethacrylates (مثلاً، Eudragit®)، مركبات متعدد فينيل بيروليدون
polyvinyl pyrrolidones (مثلاً، Kollidon®)، مركبات كحول متعدد فينيل polyvinyl alcohols
، مركبات أسيتات متعدد فينيل polyvinyl acetates، مركبات أكسيد متعدد إيثيلين polyethylene
oxides، مركبات غليكول متعدد الإيثيلين وبوليمرات إسهامية وبوليمرات إسهامية كتلية منها)،
5 • مواد ملدنة (مثلاً مركبات غليكول متعدد الإيثيلين، غليكول متعدد البروبيلين، غليسيرول، ثلاثي
أسيتين triacetine، سترات ثلاثي أسيتيل triacetyl citrate، فتالات ثنائي بيوتيل dibutyl
(phthalate)،
• مواد معززة للنفاذ،
• مواد مثبتة (على سبيل المثال، مضادات الأكسدة مثلاً، حمض السوربيك ascorbic acid،
10 بالميتات الأسكوربيل ascorbyl palmitate، أسكورات الصوديوم sodium ascorbate، بيوتيل
هيدروكسي أنيزول butylhydroxyanisole، بيوتيل هيدروكسي تولوين butylhydroxytoluene،
غالات برويل propyl gallate)،
• مواد حافظة (على سبيل المثال، مركبات بارابين، حمض السوربيك sorbic acid، ثيومرسال
thiomersal، كلوريد بنزالكونيوم benzalkonium chloride، أسيتات كلورو هكسدين
15 chlorhexidine acetate، بنزوات الصوديوم sodium benzoate)،
• مواد ملونة (على سبيل المثال، خضاب غير عضوية، مثلاً، أكاسيد الحديد iron oxides، ثنائي
أكسيد التيتانيوم titanium dioxide)،
• مواد منكهة، مواد تحلية، و/أو عوامل حجب النكهة و/أو الرائحة.
وعلاوة على ذلك، يتعلق الاختراع الحالي بتركيب صيدلي يشتمل على مركب واحد على
20 الأقل وفقاً للاختراع، وعادة مع سواغ ملائم صيدلياً واحد أو أكثر، وباستخدامه وفقاً للاختراع الحالي.
ووفقاً لجانب آخر، يغطي الاختراع الحالي تراكيب صيدلية، بالتحديد أدوية، مشتملة على
مركب واحد على الأقل بالصيغة العامة (I) وفقاً للاختراع الحالي ومقوم فعال إضافي واحد أو أكثر
على الأقل، بالتحديد لمعالجة و/أو الوقاية من السرطان أو الحالات المرضية ذات الاستجابة
المناعية غير المنتظمة أو الاضطرابات الأخرى المرافقة لتأشير AHR الشاذ وتحديداً الأورام السائلة
والصلبة. 25
ويستخدم المصطلح "توليفة" في الاختراع الحالي كما هو معروف للشخص المتمرس في
التقنية، ومن الممكن أن تمثل التوليفة المذكورة توليفة ثابتة، توليفة غير ثابتة أو طقم مكون من
أجزاء.
ويستخدم مصطلح "توليفة ثابتة" في الاختراع الحالي كما هو معروف للشخص المتمرس
30 في التقنية ويعرّف بأنه توليفة بحيث، على سبيل المثال، يتواجد فيها مقوم فعال أول، مثل مركب

واحد أو أكثر بالصيغة العامة (I) وفقاً للاختراع الحالي، مع مقوم فعال إضافي في وحدة جرعة واحدة أو بكيان مفرد واحد. وكمثال على "التوليفة الثابتة" تركيب صيدلي حيث يتواجد مقوم فعال أول ومقوم فعال إضافي في خليط للإعطاء المتزامن، مثلاً في تركيبة. وكمثال آخر على "التوليفة الثابتة" توليفة صيدلية حيث يتواجد مقوم فعال أول ومقوم فعال إضافي في وحدة واحدة دون أن تكون في خليط. 5

ويستخدم مصطلح توليفة غير ثابتة أو " طقم مكون من أجزاء" في الاختراع الحالي كما هو معروف للشخص المتمرس في التقنية ويعرّف بأنه توليفة يتواجد فيها مقوم فعال أول ومقوم فعال إضافي في أكثر من وحدة واحدة. وكمثال على توليفة غير ثابتة أو طقم مكون من أجزاء توليفة يتواجد فيها مقوم فعال أول ومقوم فعال إضافي بشكل منفصل. ومن الممكن إعطاء مكونات التوليفة غير الثابتة أو الطقم المكون من أجزاء بشكل منفصل، بشكل متتابع، بشكل متزامن، في وقت واحد أو على مراحل زمنية. 10

واعتماداً على التقنيات المختبرية العيانية المعروفة لتقييم المركبات المفيدة لمعالجة السرطان أو الحالات المرضية ذات الاستجابة المناعية غير المنتظمة أو الاضطرابات الأخرى المرافقة لتأثير AHR الشاذ، عن طريق اختبارات السمية العيانية وعن طريق المعايير الدوائية العيانية لتحديد معالجة الحالات المعرفة أعلاه في الثدييات، وعن طريق مقارنة هذه النتائج مع تلك النتائج الخاصة بالمقومات أو الأدوية الفعالة المعروفة المستخدمة لعلاج هذه الحالات، ويمكن بسهولة تحدد الجرعة الفعالة من المركبات وفقاً للاختراع الحالي لمعالجة كل مؤشر مرغوب. ويمكن أن يتفاوت مقدار المقوم الفعال المراد إعطاؤه في معالجة واحدة من هذه الحالات على نحو واسع وفقاً لهذه الاعتبارات مثل المركب الجسيمي ووحدة الجرعة المستخدمة، نمط الإعطاء، فترة المعالجة، عمر وجنس المريض المراد معالجته، وطبيعة ودرجة الحالة المراد معالجتها. 20

ويتراوح المقدار الإجمالي للمقوم الفعال المراد إعطاؤه عادة من حوالي 0.001 ملغم/كغم إلى حوالي 200 ملغم/كغم من وزن الجسم يومياً، ويفضل من حوالي 0.01 ملغم/كغم إلى حوالي 20 ملغم/كغم من وزن الجسم يومياً. وتتفاوت برامج إعطاء الجرعات المفيدة سريرياً من مرة واحدة إلى ثلاث مرات لإعطاء الجرعة لمدة أربعة أسابيع. وبالإضافة إلى ذلك، من الممكن أن تكون "فترات الراحة من العقار"، والتي لا يتم فيها إعطاء المريض جرعات من العقار لفترة زمنية محددة، مفيدة للتوازن الإجمالي بين التأثير الدوائي والتحملية. ومن الممكن لجرعة الوحدة أن تحتوي من حوالي 0.5 ملغم إلى حوالي 1500 ملغم من المقوم الفعال، ويمكن إعطاؤها لمرة واحدة أو أكثر يومياً أو أقل من مرة يومياً. ويتراوح المعدل اليومي للجرعة للإعطاء عن طريق الحقن، بما في ذلك في الوريد، في العضل، تحت الجلد، والحقن المعوي، واستخدام تقنيات التسريب بنحو مفضل من 0.01 إلى 200 ملغم/كغم من وزن الجسم الإجمالي. وبنحو مفضل يتراوح المعدل اليومي لنظام 25

30

الجرعة الشرجية من 0.01 إلى 200 ملغم/كغم من وزن الجسم الإجمالي. ويتراوح المعدل اليومي لنظام الجرعة المهبلية من 0.01 إلى 200 ملغم/كغم من وزن الجسم الإجمالي. وبنحو مفضل يتراوح المعدل اليومي لنظام الجرعة الموضعي اليومي من 0.1 إلى 200 ملغم من المقدار المعطى مرة واحدة إلى أربع مرات يومياً. وبنحو مفضل سوف يتراوح التركيز عبر الأدمة المطلوب للحفاظ على الجرعة اليومية من 0.01 إلى 200 ملغم/كغم. وعلى نحو مفضل يتراوح المعدل اليومي لنظام الجرعة عن طريق الاستنشاق من 0.01 إلى 100 ملغم/كغم من وزن الجسم الإجمالي.

وبالطبع يتراوح نظام الجرعة الأولي المحدد والمتواصل لكل مريض وفقاً لطبيعة وشدة الحالة كما هو محدد بالتشخيص المعني، فعالية المركب المحدد المستخدم، العمر وحالة المريض بوجه عام، زمن الإعطاء، طريقة الإعطاء، معدل إفراز العقار، توليفات العقار، وما شابه ذلك. ويمكن التأكد من النمط المرغوب للمعالجة وعدد الجرعات من المركب وفقاً للاختراع الحالي أو الأملاح أو الإسترات المقبولة صيدلياً منها أو تركيب منها من قبل الشخص المتمرس في التقنية باستخدام اختبارات المعالجة التقليدية.

القسم التجريبي

ذكرت أشكال ذروة رنين مغناطيسي نووي NMR Nuclear magnetic resonance كما تبدو في الطيف، والآثار الأعلى رتبة المحتملة لم تؤخذ بعين الاعتبار. وقد ذكرت المضاعفات وفقاً لشكل الإشارة الذي يظهر في الطيف، ولم تؤخذ بعين الاعتبار الآثار المطيافية-NMR ذات الرتبة الأعلى. ومضاعفة إشارات NMR هي على النحو التالي: s = مفرد، d = مزدوج، t = ثلاثي، q = رباعي، quin = خماسي، br = إشارة واسعة، m = متعدد. إشارات NMR: الفاصل المتكرر [ppm] بوحدة [جزء في المليون]. وقد تتواجد توليفات من المضاعفات مثلاً dd = مزدوج من المزدوج.

وتم تكوين الأسماء الكيميائية باستخدام برمجية ACD/Name المتوفرة من ACD/Labs. وفي بعض الحالات تم استخدام الأسماء المقبولة بوجه عام للكواشف المتوفرة تجارياً عوضاً عن الأسماء المكونة بـ ACD/Name.

وفي الجدول 1 تمت الإشارة إلى الاختصارات المستخدمة في هذه الفقرة وفي قسم الأمثلة طالما أنها غير موضحة ضمن السياق. ويكون للاختصارات الأخرى نفس المعنى المتعارف عليه من قبل المتمرس في التقنية.

الجدول 1: الاختصارات

أسيتونتريل	acetonitrile	ACN
حمض الأسيتيك	acetic acid	AcOH

deuterochloroform	دوتيرو كلوروفورم	CDCl ₃
diode array detector	كاشف ذي صفيف من الدايدات	DAD
diethylamine	ثنائي إيثيل أمين	DEA
N,N-dimethylformamide	N، N-ثنائي مثيل فورماميد	DMF
deuterated dimethyl sulphoxide	ثنائي مثيل كبريتوكسيد معالج بالدوتيريوم	DMSO-d ₆
dimethyl sulphoxide	ثنائي مثيل كبريتوكسيد	DMSO
evaporative light scattering detector	كاشف مبعثر للضوء تبخري	ELSD
electrospray ionization positive	تأين إيجابي بالرش الإلكتروني	ESIpos
	المثال	Expl.
(7-أزا-1H-بنزو تريازول-1-يل)-1، 1، 3، 3-رباعي مثيل يورونيوم		HATU
(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-	سداسي فلورو فوسفات	
tetramethyluronium		
hexafluorophosphate		
أورثو-بنزو تريازول-N، N، N'، N'-رباعي مثيل يورونيوم سداسي فلورو فوسفات		HBTU
O-benzotriazole-N,N,N',N'-tetramethyluronium		
hexafluorophosphate		
high-pressure liquid chromatography	الاستشراب السائل عالي الضغط	HPLC
kynurenic acid	حمض كينورينيك	KA
liquid chromatography coupled with mass spectrometry	الاستشراب السائل المقترن بمطيافية الكتلة	LCMS
lipopolysaccharide	متعدد سكاريد شحمي	LPS
milliliter (مل)	مليتر (مل)	mL
minute	دقيقة	min.
methyl tert-butyl ether	مثيل ثت-بيوتيل إيثر	MTBE
peripheral blood mononuclear cells	خلايا الدم المحيطي وحيدة النواة	PBMC
(بنزو تريازول-1-يل) أكسي ثلاثي بيروليدون فوسفونيوم سداسي فلورو فوسفات		PyBOB
(benzotriazol-1-yl)oxytripyrrolidinophosphonium		
hexafluorophosphate		

RP-HPLC	الاستشراب السائل عالي الضغط عكسي الطور reverse-phase high-pressure liquid chromatography
Rt	زمن الاحتجاز
rt	درجة حرارة الغرفة
sat.	مشبع
T3P	2، 4، 6-ثلاثي أكسيد 2، 4، 6-ثلاثي بروبيل-1، 3، 5، 2، 4، 6-أكسا ثلاثي فوسفورينان 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinane 2,4,6-trioxide
THF	رباعي هيدرو فوران tetrahydrofuran
TFA	حمض ثلاثي فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid
TLC	الاستشراب رقيق الطبقة thin layer chromatography
TNF α	عامل النخر الورمي ألفا tumour necrosis factor alpha
μ M	ميكرومولار micromolar
UPLC	الاستشراب الفائق عالي الأداء Ultra high performance chromatography

وقد تم توضيح الجوانب المختلفة للاختراع الموصوف في هذا الطلب من خلال الأمثلة التالية التي لا يقصد منها تحديد الاختراع بأي شكل من الأشكال. إن تجارب الاختبار التمثيلية الموصوفة هنا من شأنها توضيح الاختراع الحالي علماً بأن الاختراع الحالي غير محدود بالأمثلة المطروحة هنا.

5 القسم التجريبي - الجزء العام

وكل الكواشف، التي لم يتم وصف طرق تصنيعها في الجزء التجريبي إما أنها متوفرة تجارياً، أو هي عبارة عن مركبات معروفة أو يمكن تشكيلها من مركبات معروفة باستخدام طرق معروفة للشخص المتمرس في التقنية.

وقد تتطلب المركبات والمركبات الوسيطة الناتجة وفقاً لطرق الاختراع عملية تنقية. وتعتبر عملية تنقية المركبات العضوية معروفة جيداً للشخص المتمرس في التقنية وهناك العديد من الطرق لتنقية المركبات المذكورة. وفي بعض الحالات، قد لا يكون من الضروري إجراء عملية تنقية. وفي بعض الحالات، قد يتم تنقية المركبات باستخدام عملية تبلور. وفي بعض الحالات، قد يتم إزالة الشوائب عن طريق السحن باستخدام مذيب مناسب. وفي بعض الحالات، قد يتم تنقية المركبات باستخدام تقنية الاستشراب، بالتحديد الاستشراب العمودي الومضي، باستخدام على سبيل المثال خراطيش من هلام السليكا المعبأة مسبقاً، على سبيل المثال، خراطيش SNAP بالاسم التجاري KP-

10

15

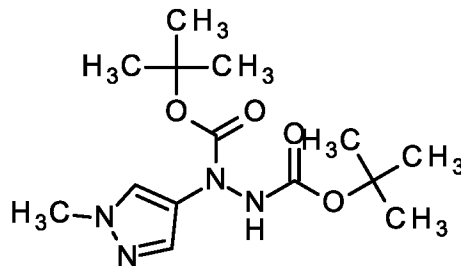
5 Sil® أو KP-NH® (من شركة بيوتاغ) في توليفة مع نظام تنقية ذاتي من شركة بيوتاغ (بالاسم التجاري SP4® أو Isolera Four®) ومواد تصويل مثل المخاليط متدرجة التركيز من هكسان hexane / أسيتات الإثيل ethyl acetate أو ثنائي كلورو ميثان DCM dichloromethane /ميثانول methanol. وفي بعض الحالات، قد يتم تنقية المركبات باستخدام HPLC التحضيري باستخدام مثلاً نظام تنقية ذاتي من نوع ووترز مجهز بكاشف ذي صفيق من الدايدودات و/أو مقياس الطيف الكتلي بالتأين بالرش الإلكتروني المتصل في توليفة مع عمود معكوس الطور معبأ مسبقاً مناسب، ومواد تصويل مثل المخاليط متدرجة التركيز من الماء والأسيتونتريل والتي قد تحتوي على مواد مضافة مثلاً حمض ثلاثي فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid، حمض الفورميك formic acid أو أمونيا ammonia مائية.

10 وفي بعض الحالات، يمكن أن تزود طرق التنقية كما هي موصوفة أعلاه تلك المركبات وفقاً للاختراع الحالي التي تمتلك مجموعة وظيفية قاعدية أو حمضية بما فيه الكفاية في صورة ملح، مثلاً، في حالة مركب وفقاً للاختراع الحالي الذي يكون قاعدياً على نحو كافٍ، يتم تزويد ملح ثلاثي فلورو أسيتات trifluoroacetate أو ملح فورمات formate على سبيل المثال، أو في حالة مركب وفقاً للاختراع الحالي الذي يكون حمضياً على نحو كافٍ، يتم تزويد ملح أمونيوم ammonium على سبيل المثال. ولملح من هذا النوع إما أن يتم تحويله إلى شكل القاعدة الحرة الخاصة به أو شكل الحمض الحر الخاص به، بالترتيب، باستخدام طرق مختلفة معروفة للشخص المتمرس في التقنية، أو يمكن استخدامه على شكل أملاح في المعايير الحيوية اللاحقة. ومن المفهوم أن الشكل المحدد (مثلاً، ملح، قاعدة حرة، وما إلى ذلك) للمركب وفقاً للاختراع الحالي كما تم عزله وكما هو موصوف هنا ليس من الضرورة أن يمثل الشكل الوحيد الذي يستخدم للمركب المذكور في معايرة حيوية من أجل التحديد الكمي للفعالية الحيوية الخاصة.

الجزء التجريبي-المركبات الوسيطة

المركب الوسيط 1

1-(1-مثيل-4-بيرازول-1-يل) هيدرازين-1، 2-ثنائي كربوكسيلات ثنائي-ث-بيوتيل Di-tert-butyl 1-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate



25

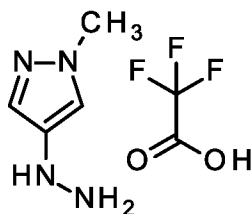
- إلى محلول من 1.5 غم من 4-برومو-1-مethyl-H1-بيرازول في 30 مل من رباعي هيدرو فوران tetrahydrofuran (30 مل) برد إلى -78°م، أضيف 1.7 مل من ع-بيوتيل ليثيوم (2 جزئي في THF). وبعد التقليب عند -78°م لمدة 30 دقيقة، أضيف محلول من 2.1 غم من أزوثنائي كربوكسيلات ثنائي-ث-بيوتيل di-tert-butyl azodicarboxylate في 10 مل من رباعي هيدرو فوران قطرة قطرة. وبعد مرور ساعة واحدة، دفاً خليط التفاعل إلى -20°م وسقي باستخدام 5 ثلج. وبعد أن دفاً إلى درجة الحرارة المحيطة، رشح الخليط وغسل باستخدام رباعي هيدرو فوران. وامتصت المادة الصلبة الناتجة في خليط من ثنائي كلوروميثان dichloromethane والماء، وفصل أطوار الخليط. وبعد التبخير في خواء، خضع الركاز لاستشراب عمودي (بالتصويل باستخدام مزيج من إيثر بترولي petroleum ether / أسيتات إيثيل ethyl acetate بنسبة 2:1) فنتج 800 ملغم 1- (1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل) هيدارزين-1، 2-ثنائي كربوكسيلات ثنائي-ث-بيوتيل di-tert-

butyl 1-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate

¹H-NMR: (300 MHz, 25°C, Methanol-d₄): δ [ppm] = 1.44 (s, 18H); 3.77 (s, 3H); 7.17-7.28 (m, 1H); 7.61-7.67 (m, 1H); 9.60 (s, 1H).

المركب الوسيط 2

- 4-هيدرازينيل-1-مethyl-H1-بيرازول ثلاثي فلورو أسيتات 4-Hydrazinyl-1-methyl-1H-pyrazole trifluoroacetate (1:1)

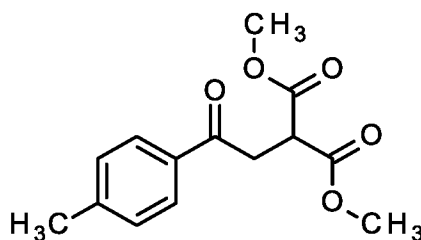


- قلب خليط من 800 ملغم من المركب الوسيط 1 في 15 مل من ثنائي كلوروميثان dichloromethane و 1 مل من ثلاثي فلورو حمض الأسيتيك trifluoroacetic acid عند درجة حرارة الغرفة لمدة 3 ساعات. وبخر الخليط إلى الجفاف فحصل على 750 ملغم (خام) من المنتج الذي يكون من الممكن استخدامه في الخطوة اللاحقة مباشرة دون تنقية إضافية.

¹H-NMR: (300 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.79 (s, 3H); 7.33 (s, 1H); 7.57 (s, 1H); 9.49 (br s, 3H).

المركب الوسيط 3

- Dimethyl [2-(4-methylphenyl)-2-أكسو إيثيل] بروبان ديوات ثنائي ميثيل Dimethyl [2-(4-methylphenyl)-2-oxoethyl]propanedioate

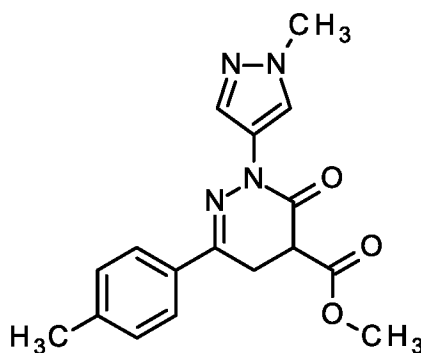


أضيف محلول من 49.6 غم من 2-برومو-1-(4-مethyl فنيل) إيثانول في 300 مل من أسيتون acetone قطرة قطرة عند درجة حرارة الغرفة إلى محلول من 10 غم من ثنائي ميثيل مالونات في 120 مل من أسيتون acetone. وقلب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 4 ساعات. ومن ثم، أزيل المذيب في خواء. ونقي الركاز بواسطة الاستشراب العمودي (بالتصويل باستخدام مزيج من إيثير بترولوي petroleum ether / أسيتات إيثيل ethyl acetate بنسبة 10 : 1) فنتج 10.3 غم من dimethyl [2-(4-methylphenyl)-2-oxoethyl]propanedioate.

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ[ppm] = 2.38 (s, 3H); 3.60 (d, 2H); 3.68 (s, 6H); 3.97 (t, 1H); 7.34 (d, 2H); 7.89 (d, 2H).

المركب الوسيط 4

6-(4-مethyl فنيل)-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3، 4، 5-تتراهيدرو-4-كاربوكسيلات ميثيل Methyl 6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazine-4-carboxylate



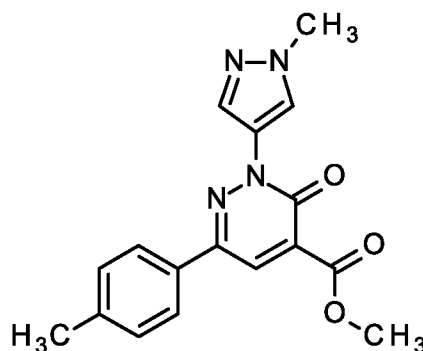
قلب خليط من 818 ملغم المركب الوسيط 3 و 700 ملغم المركب الوسيط 2 في 20 مل من إيثانول ethanol عند 80°م لمدة ساعتين. ومن ثم، أزيل المذيب في خواء. ونقي الركاز بواسطة الاستشراب العمودي (بالتصويل باستخدام مزيج من إيثير بترولوي petroleum ether / أسيتات إيثيل ethyl acetate بنسبة 3 : 2) فنتج 500 ملغم من ميثيل 6-(4-مethyl فنيل)-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3، 4، 5-تتراهيدرو-4-كاربوكسيلات ميثيل methyl 6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazine-4-carboxylate.

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, CDCl₃): δ [ppm] = 2.41 (s, 3H); 3.14 (dd, 1H); 3.51 (dd, 1H); 3.76 (dd, 1H); 3.79 (s, 3H); 3.91 (s, 3H); 7.27 (d, 2H, signal partly below CDCl₃ signal); 7.74 (d, 2H); 7.87 (s, 1H); 8.00 (s, 1H).

المركب الوسيط 5

5 6-(4-مethyl فنيل)-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-

4-كربوكسيلات ميثيل-3-oxo-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(4-methylphenyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate



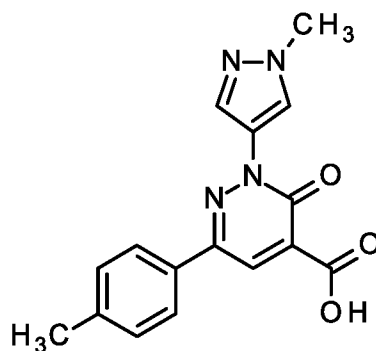
10 قلب خليط من 450 ملغم المركب الوسيط 4 و 371 ملغم كلوريد النحاس (II) في 20 مل من أسيتونتريل acetonitrile عند 90°م لمدة ساعتين. وبعد التبخير في خواء، نقي الركاز بواسطة الاستشراب العمودي (بالصويل باستخدام ثنائي كلوروميثان dichloromethane /ميثانول methanol 20:1) فنتج 380 ملغم 6-(4-مethyl فنيل)-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات ميثيل-3-oxo-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(4-methylphenyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid.

15 ¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.37 (s, 3H); 3.88 (s, 3H); 3.91 (s, 3H); 7.34 (d, 2H); 7.93 (d, 2H); 8.08 (s, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.49 (s, 1H).

المركب الوسيط 6

حمض 6-(4-مethyl فنيل)-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي

20 هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلايك-3-4)-6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid



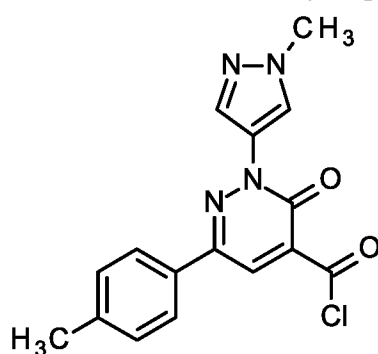
عولج خليط من 380 ملغم المركب الوسيط 5 في 30 مل من أسيتونتريل acetonitrile باستخدام 147 ملغم من هيدروكسيد الليثيوم lithium hydroxide , أذيب في 2 مل من الماء. وقلب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 3 ساعات. ومن ثم، ضبطت درجة الحموضة إلى قيمة بلغت 5-6 باستخدام حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid (10%). وجمعت المواد الصلبة بواسطة الترشيح، غسلت ثلاث مرات باستخدام الماء وجففت في خواء فنتج 310 ملغم من حمض 5-6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-4-كربوكسيليك

5 dihydropyridazine-4-carboxylic acid

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.37 (s, 3H); 3.91 (s, 3H); 7.32 (d, 2H); 7.89 (d, 2H); 7.95 (s, 1H); 8.04 (s, 1H); 8.40 (s, 1H).

10 المركب الوسيط 7

5-6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-4-كربونيل كلوريد dihydropyridazine-4-carbonyl chloride



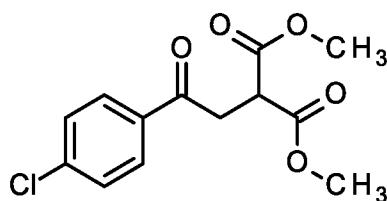
15

أضيف 110 ملغم أكسالييل كلوريد ببطء إلى محلول من 180 ملغم من المركب الوسيط 6 في 10 مل من ثنائي كلوروميثان dichloromethane و 0.1 مل من N، N-ثنائي ميثيل فورماميد N,N-dimethylformamide. وقلب خليط التفاعل عند درجة الصفر المئوي لمدة ساعة واحدة. وبخر الخليط إلى الجفاف فحصل على 260 ملغم من 5-6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-4-كربونيل كلوريد 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربونيل كلوريد 5-6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carbonyl chloride حيث يكون من الممكن استخدامه في الخطوة اللاحقة مباشرة دون تنقية إضافية.

8 المركب الوسيط

Dimethyl [2-(4-chlorophenyl)-2-(4-كلوروفنيل)-2-أكسو إيثيل] مالونات Dimethyl [2-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl]malonate

25



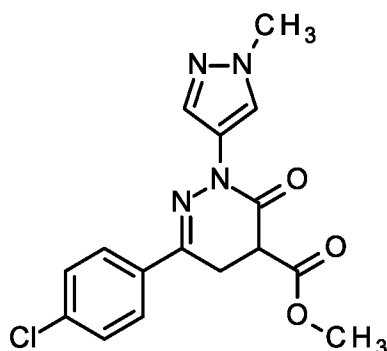
أذيب 2-كلورو-1-(4-كلوروفنيل) إيثانون 2-Chloro-1-(4-chlorophenyl)ethanone (25 غم، 107.1 ملي مول) في أسيتون acetone (500 مل). ومن ثم، أضيف مالونات ثنائي ميثيل dimethyl malonate (31.1 غم، 235.4 ملي مول) وكربونات البوتاسيوم potassium carbonate (22.2 غم، 160.6 ملي مول) عند درجة حرارة الغرفة. وقلب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وانخفض حجم خليط التفاعل في خواء إلى نصف حجمه. ومن ثم، صب الركاز في الماء. وفصلت الأطوار واستخلص الطور المائي مرتين باستخدام أسيتات الإثيل ethyl acetate. وغسلت الطبقات العضوية بعد مزجها باستخدام الماء ومحلول من كلوريد الصوديوم sodium chloride المائي المركز، جففت فوق كبريتات الصوديوم sodium sulfate وركزت. ونقي المنتج الخام بواسطة الاستشراب الخاطف (على هلام السليكا silica ، بالتصويل باستخدام مزيج متدرج التركيز من هكسان hexane / أسيتات الإثيل ethyl acetate) فنتج 12.21 غم (36%) من المنتج المسمى بالعنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.63 (d, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.97 (t, 1H), 7.59-7.64 (m, 2H), 7.99-8.03 (m, 2H).

المركب الوسيط 9 15

6-(4-كلوروفنيل)-2-(1-مethyl-1H-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3، 4، 5-رباعي

هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات ميثيل Methyl 6-(4-chlorophenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazine-4-carboxylate



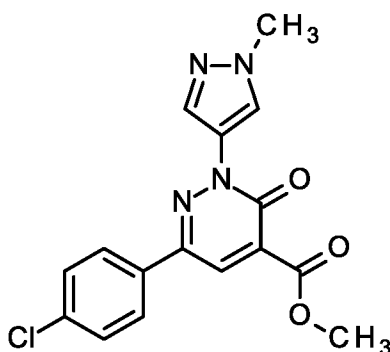
أذيب [2-(4-كلوروفنيل)-2-أكسو إثيل] مالونات ثنائي ميثيل Dimethyl [2-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl]malonate (1360 ملغم، 4.78 ملي مول) وأسيئات الصوديوم sodium acetate (1037 ملغم، 12.65 ملي مول) في حمض الأسيتيك acetic acid (40 مل). ومن ثم، أضيف 4-هيدرازينو-1-مethyl-1H-بيرازول ثنائي هيدروكلوريد 4-hydrazino-1-methyl-1H-pyrazole dihydrochloride

1H-pyrazole dihydrochloride (780 ملغم، 4.22 ملي مول) على دفعات. وقلب لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة الغرفة و 20 ساعة عند 50°م. وبرد خليط التفاعل وركز على جهاز تبخير دوار تحت ضغط مخفض. وأضيف أسيتات إيثيل ethyl acetate والماء لإذابة الماء. وأضيف محلول مائي مركز من كربونات الصوديوم sodium carbonate الهيدروجينية sodium hydrogen carbonate، فصلت الأطوار، واستخلصت الطبقة المائية باستخدام أسيتات إيثيل ethyl acetate (أربع مرات باستخدام 80 مل). وغسلت الطبقات العضوية بعد مزجها مرتين باستخدام الماء، جففت فوق كبريتات المغنيسيوم magnesium sulfate، وركزت. ونقي الركاز بواسطة الاستشراب الخاطف (على هلام السليكا silica، بالتصويل باستخدام مزيج متدرج التركيز من هكسان hexane / أسيتات الإيثيل ethyl acetate) فنتج 530 ملغم (36%) من المنتج المسمى بالعنوان .

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.35-3.46 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.03 (dd, 1H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.92-7.96 (m, 2H), 8.08 (s, 1H).

المركب الوسيط 10

6-(4-كلوروفينيل)-2-(1-مثيل-1H-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات ميثيل Methyl 6-(4-chlorophenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate

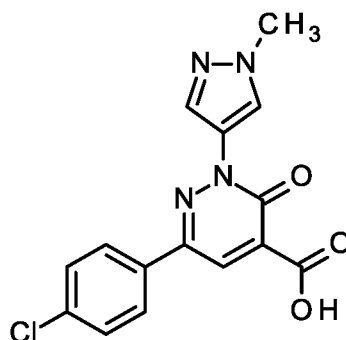


أذيب 6-(4-كلوروفينيل)-2-(1-مثيل-1H-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3، 4، 5-رباعي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات ميثيل Methyl 6-(4-chlorophenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazine-4-carboxylate (600 ملغم، 1.730 ملي مول) في أسيتونتريل acetonitrile (40 مل). وأضيف ثنائي كلوريد النحاس copper dichloride (698 ملغم، 5.191 ملي مول). وقلب لمدة 4 ساعات عند 90°م. وبرد وركز على جهاز تبخير دوار. وأضيف الماء، رشحت المادة الصلبة بالسفط، غسلت خمس مرات باستخدام الماء، وجفف في خواء عند 50°م فنتج 741 ملغم من المركب المسمى بالعنوان حيث استخدم دون تنقية إضافية في الخطوة اللاحقة.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.88 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.59 (d, 2H), 8.05-8.13 (m, 3H), 8.44 (s, 1H), 8.52 (br s, 1H).

المركب الوسيط 11

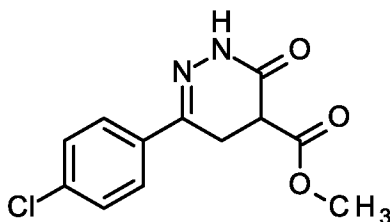
حمض 6-(4-كلوروفنيل)-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك
6-(4-Chlorophenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid



أذيب 5 6-(4-كلوروفنيل)-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات مثيل
Methyl 6-(4-chlorophenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (600 ملغم، 1.74 ملي مول) في أسيتونتريل acetonitrile (60 مل). وأضيف هيدروكسيد الليثيوم lithium hydroxide (125 ملغم، 5.221 ملي مول) في الماء (1.90 مل) عند درجة حرارة الغرفة. وقلب لمدة 10 ساعات عند 40°م. وأضيف الماء وضبطت درجة الحموضة إلى قيمة بلغت 4 باستخدام HCl تركيزه 2 عياري. وفصل الراسب بالتريش تحت السقط، غسل ثلاث مرات باستخدام الماء وجفف في خواء عند 50°م فحصل على 520 ملغم (90%) من المركب المسمى بالعنوان حيث استخدم دون تنقية إضافية في الخطوة اللاحقة.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.91 (s, 3H), 7.54 (br d, 2H), 7.78 (s, 1H), 8.00-8.07 (m, 3H), 8.41 (s, 1H). 15
المركب الوسيط 12

6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2، 3، 4، 5-رباعي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات مثيل
Methyl 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazine-4-carboxylate



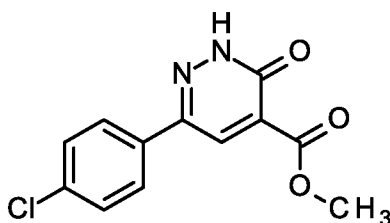
أذيب 20 2-(4-كلوروفنيل)-2-أكسو إثيل] مالونات ثنائي مثيل (16.30 غم، 57.25 ملي مول) في حمض الأسيتيك acetic acid (203 مل). وأضيف محلول من هيدرازين hydrazine (80 مل، 1.0 جزيئي، 80 ملي مول) عند درجة حرارة الغرفة. وقلب لمدة 5.5 ساعات عند 75°م وعند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. ومن ثم، قلب عند 75°م. وبعد 2.5 ساعة، أضيف

محلول من هيدرازين hydrazine في THF (24 مل، 1.0 جزيئي، 24 ملي مول) وتمت مواصلة التقليب عند 75°م لمدة 1.5 ساعة. وبرد خليط التفاعل وأضيف الماء (1 لتر). وفصل الراسب بالترشيح تحت السفط، غسل باستخدام الماء وجفف في خواء عند 50°م فحصل على 12.14 غم (80%) من المركب المسمى بالعنوان حيث استخدم دون تنقية إضافية في الخطوة اللاحقة.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.16 (dd, 1H), 3.26 (dd, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.75 (dd, 1H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.75-7.79 (m, 2H), 11.31 (s, 1H).

المركب الوسيط 13

Methyl 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate
chlorophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate



أذيب 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2، 3، 4، 5-رباعي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات

Methyl 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazine-4-carboxylate مثيل

(4.97 غم، 18.64 ملي مول) في أسيتونتريل acetonitrile (350 مل). وأضيف ثنائي كلوريد النحاس copper dichloride (6.26 غم، 46.59 ملي مول) وقلب لمدة 5.5 ساعات عند 70°م.

ومن ثم، أضيف مقدار إضافي من ثنائي كلوريد النحاس copper dichloride (0.626 غم، 4.66

ملي مول) وتمت مواصلة التقليب عند 70°م لمدة ساعة واحدة. وبرد خليط التفاعل وركز على

جهاز تبخير دوار بحيث وصل إلى نصف حجمه. وأضيف الماء (300 مل) وقلب خليط التفاعل

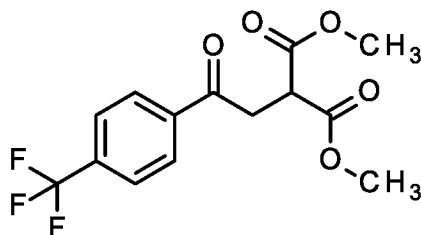
لمدة 10 دقائق. ورشح الراسب بفعل السفط، غسل ثلاث مرات باستخدام الماء وجفف عند 50°م

في خواء فحصل على 4.793 غم (97%) من المركب المسمى بالعنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.85 (s, 3H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.89-7.93 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 13.70 (s, 1H).

المركب الوسيط 14

{2-أكسو-2-[4-(ثلاثي فلورو ميثيل) فنيل] إيثيل} مالونات ثنائي مثيل Dimethyl {2-oxo-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}malonate

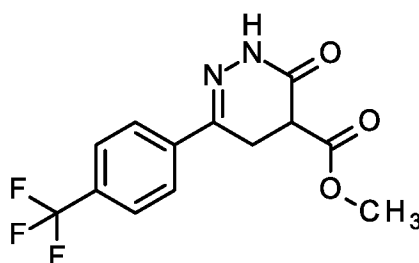


أضيف مالونات ثنائي مثيل dimethyl malonate (9.894 غم، 74.89 ملي مول) وكربونات البوتاسيوم potassium carbonate (7.763 غم، 56.17 ملي مول) إلى أسيتون acetone (140 مل). وتحت التبريد (0-5°م)، أضيف محلول من 2-برومو-1-4-(ثلاثي فلورو مثيل) فنييل إيثانول (10 غم، 37.4 ملي مول) في أسيتون acetone (60 مل) قطرة قطرة. وقلب لمدة 5 ساعات عند 0-5°م وعند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وأزيلت المركبات المتطايرة بواسطة جهاز تبخير دوار. وأضيف الماء وأسيئات الإثيل ethyl acetate، وفصلت الأطوار واستخلص الطور المائي مرتين باستخدام أسيئات الإثيل ethyl acetate. وغسلت الأطوار بعد مزجها باستخدام محلول من كلوريد الصوديوم sodium chloride المائي المركز، جففت فوق كبريتات المغنيسيوم magnesium sulfate وركزت. ونقي المنتج الخام بواسطة الاستشراب الخافف (على هلام السليكا silica، بالتصويل باستخدام مزيج متدرج التركيز من هكسان hexane / أسيئات الإثيل ethyl acetate) فحصل على 8.03 غم (67%) من المنتج المسمى بالعنوان .

¹H-NMR (400MHz, CHLOROFORM-d₃): δ [ppm] = 3.65 (d, 2H), 3.79 (s, 6H), 4.10 (t, 1H), 7.73-7.77 (m, 2H), 8.07-8.11 (m, 2H).

المركب الوسيط 15

3-أكسو-6-4-(ثلاثي فلورو مثيل) فنييل-2، 3، 4، 5-رباعي هيدروبيريدين-4-كربوكسيلات 15
Methyl 3-oxo-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3,4,5-tetrahydropyridazine-4-carboxylate

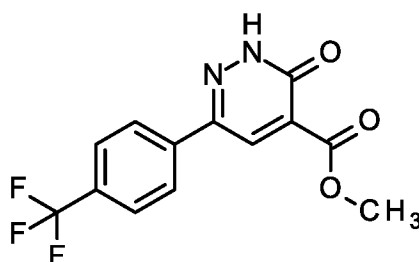


أذيب {2-أكسو-2-4-(ثلاثي فلورو مثيل) فنييل} مالونات ثنائي مثيل Dimethyl malonate (5.68 غم، 17.55 ملي مول) في حمض الأسيتيك acetic acid (64 مل). وأضيف محلول من هيدرازين hydrazine في THF (35 مل، 1.0 جزيئي، 35 ملي مول) عند درجة حرارة الغرفة. وقلب لمدة 3.5 ساعات عند 75°م. من ثم، أضيف محلول من هيدرازين hydrazine في THF (3.5 مل، 1.0 جزيئي، 3.5 ملي مول) وتمت مواصلة التقليب عند 75°م لمدة ساعة واحدة. وبرد خليط التفاعل وأضيف الماء (0.6 لتر). وفصل الراسب بالترشيح تحت السفط، غسل باستخدام الماء وجفف في خواء عند 50°م فنتج 4.06 غم (76%) من المركب المسمى بالعنوان حيث استخدم دون تنقية إضافية في الخطوة اللاحقة.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.23 (dd, 1H), 3.28-3.36 (m, 1H and water signal), 3.68 (s, 3H), 3.79 (dd, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 11.43 (s, 1H).

المركب الوسيط 16

3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثيل) فنييل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات ميثيل
Methyl 3-oxo-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate

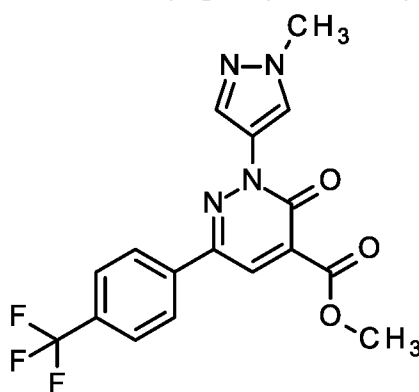


5 أذيب 3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثيل) فنييل]-2، 3، 4، 5-رباعي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات ميثيل Methyl 3-oxo-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3,4,5-tetrahydropyridazine-4-carboxylate (4.06 غم، 13.52 ملي مول) في أسيتونتريل acetonitrile (180 مل). وأضيف ثنائي كلوريد النحاس copper dichloride (4.55 غم، 33.81 ملي مول) وقلب لمدة 2.5 ساعات عند 90°م. وبرد خليط التفاعل وركز على جهاز تبخير دوار بحيث وصل إلى نصف حجمه. وأضيف الماء (350 مل) وقلب خليط التفاعل لمدة 10 دقائق. ورشح الراسب بفعل السفت، غسل ثلاث مرات باستخدام الماء وجفف عند 50°م في خواء فنتج 3.67 غم (91%) من المركب المسمى بالعنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.86 (s, 3H), 7.86 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), 8.45 (s, 1H), 13.83 (s, 1H).

المركب الوسيط 17 15

2-(1-ميثيل-4-بيرازول-1-يل)-3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثيل) فنييل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات ميثيل Methyl 2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate



20 أذيب 3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثيل) فنييل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات ميثيل Methyl 3-oxo-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (0.5 غم، 1.68 ملي مول) في DMF (26.6 مل). وأضيف 1-ميثيل-4، 4، 4-

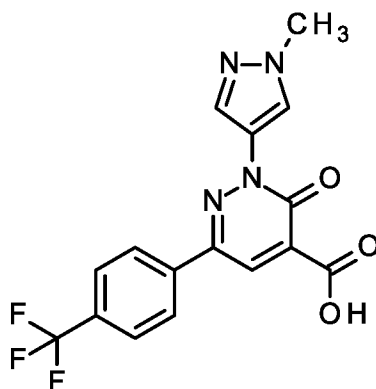
5، 5-رباعي مثيل-1، 3، 2-ثنائي أكسابورولان-2-يل)-H1-بيرازول (698 ملغم، 3.53 ملي مول)، 2,2'-ثنائي بيريدين 2,2'-bipyridine (655 ملغم، 4.19 ملي مول)، كربونات السيزيوم الهيدروجينية cesium hydrogen carbonate (390 ملغم، 2.01 ملي مول)، وثنائي أسيتات النحاس copper diacetate اللامائي (380.7 ملغم، 2.10 ملي مول). وقلب لمدة 21 ساعة عند درجة حرارة الغرفة. وأضيف 1-مثيل-4-(4، 4، 5، 5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-Methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (349 ملغم، 1.68 ملي مول) واستمر التقليب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وأضيف الماء (5 مل) وضبطت درجة الحموضة إلى قيمة بلغت 3 باستخدام HCl تركيزه 2 عياري (3.5 مل). ورشح الراسب، غسل ثلاث مرات باستخدام الماء، وجفف عند 50°م في خواء فنتج 594 ملغم (63%) من المركب المسمى بالعنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.88 (br d, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.28 (br d, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.52 (s, 1H).

المركب الوسيط 18

حمض 2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو مثيل) فنييل]-2، 3-ثنائي

15 هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك 2-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid



أذيب 2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو مثيل) فنييل]-2، 3-ثنائي

15 هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك 2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid

20 (590 ملغم، 1.56 ملي مول) في أسيتونتريل acetonitrile (54 مل). وأضيف هيدروكسيد الليثيوم lithium hydroxide (112 ملغم، 4.70 ملي مول) في الماء (1.7 مل) عند درجة حرارة الغرفة. وقلب لمدة 3 ساعات

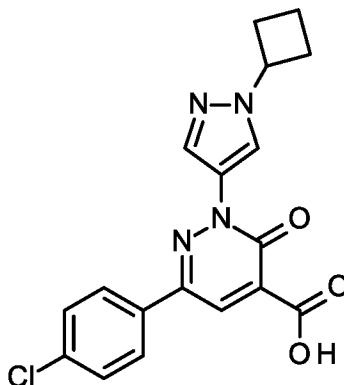
عند درجة حرارة الغرفة. وأضيف الماء (100 مل) وضبطت درجة الحموضة إلى قيمة بلغت 6 باستخدام HCl تركيزه 2 عياري. وفصل الراسب بالترشيح تحت السفط، غسل باستخدام الماء وجفف

في خواء عند 50°م فنتج 345 ملغم (45%) من المركب المسمى بالعنوان حيث استخدم دون تنقية إضافية في الخطوة اللاحقة.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.93 (br s, 3H), 7.47-8.39 (m, 7H).

المركب الوسيط 19

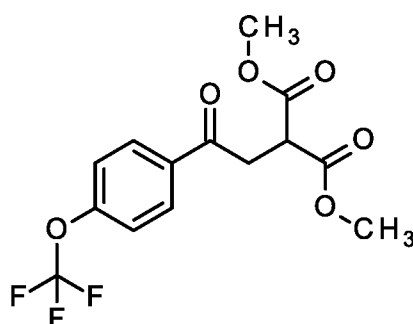
5 حمض 6-(4-كلوروفنيل)-2-(1-بيوتيل حلقي-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكسيليك 3-(1-cyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(4-Chlorophenyl)-2-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid



- الخطوة 1 : أذيب 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكسيلات 10 مثيل 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (0.5 غم، 1.89 ملي مول) في DMF (15 مل). وأضيف 1-بيوتيل حلقي-4-(4، 4، 5، 5-رباعي مثيل-1، 2-ثنائي أكسأبوروبولان-2-يل)-H1-بيرازول 1-Cyclobutyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (1406 ملغم، 5.67 ملي مول)، 2,2'-ثنائي بيريدين 2,2'-bipyridine (737.7 ملغم، 4.72 ملي مول)، كربونات الصوديوم sodium carbonate الهيدروجينية sodium hydrogen carbonate (318 ملغم، 3.78 ملي مول)، وثنائي أسيتات النحاس copper diacetate اللامائي (429 ملغم، 3.79 ملي مول). وقلب لمدة 96 ساعة عند درجة حرارة الغرفة. وأضيف الماء وضبطت درجة الحموضة إلى قيمة بلغت 3 باستخدام HCl تركيزه 2 عياري. ورشح الراسب، غسل ثلاث مرات باستخدام الماء، وجفف عند 50°م في خواء فنتج 370 ملغم (36%) من مثيل الإستر الذي استخدم في الخطوة اللاحقة دون تنقية إضافية.
- 20 الخطوة 2: أذيب الإستر (293 ملغم، 0.76 ملي مول) في أسيتونتريل acetonitrile (16.7 مل). وأضيف هيدروكسيد الليثيوم lithium hydroxide (55 ملغم، 2.28 ملي مول) في الماء (0.65 مل) عند درجة حرارة الغرفة. وقلب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وأضيف الماء وضبطت درجة الحموضة إلى قيمة بلغت 6 باستخدام HCl تركيزه 2 عياري. وفصل الراسب بالترشيح تحت السفط، غسل باستخدام الماء وجفف في خواء عند 50°م فنتج 93 ملغم (33%) من المركب المسمى بالعنوان حيث استخدم دون تنقية إضافية في الخطوة اللاحقة. 25

LC-MS (نوع الجهاز : Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001 ; العمود: Acquity UPLC BEH C18 2.1 × 1.750 ملم; مزيج التصويل أ: : الماء + أمونيا مائي بتركيز 0.2% بالحجم (32%)، مزيج التصويل ب: أسيتونتريل acetonitrile ; مزيج متدرج التركيز : 0.0-1.6 دقيقة لمزيج التصويل ب بتركيز 1-99%، 1.6-2.0 دقيقة لمزيج التصويل بتركيز 99%; معدل التدفق: 0.8 مل/دقيقة ; درجة الحرارة: 60°م ; حجم الحقن: 2 ميكرو لتر ; مسح DAD: 210-400 نانومتر (ELSD ; $R_t = 0.64$ دقيقة ; MS (ESIpos) : $z/m = 371.3$ [M+H]⁺ المركب الوسيط 20

{2-أكسو-2-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي) فينيل] إيثيل} مالونات ثنائي مثيل Dimethyl {2-oxo-2-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]ethyl} malonate



10

أضيف 4.1 غم من مالونات ثنائي مثيل dimethyl malonate و 3.2 غم من كربونات البوتاسيوم potassium carbonate إلى محلول من 4.4 غم من 2-برومو-1-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي) فينيل] إيثان-1-ون 2-bromo-1-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]ethan-1-one في 110 مل من أسيتون acetone. وقلب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل ومن ثم سقي باستخدام الماء. وبخار الأسيتون acetone واستخلص الطور المائي المتبقي ثلاث مرات باستخدام أسيتات الإيثيل ethyl acetate. وغسلت الطبقات العضوية بعد مزجها باستخدام محلول ملحي، جففت فوق كبريتات الصوديوم، رشحت وركزت. ونقي الركاز بواسطة الاستشراب العمودي (بالصويل باستخدام مزيج متدرج التركيز من هكسان hexane /أسيتات إيثيل ethyl acetate إلى أسيتات إيثيل ethyl acetate بتركيز 30%) فننتج 4.9 غم من {2-أكسو-2-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي) فينيل] إيثيل} مالونات ثنائي مثيل dimethyl {2-oxo-2-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]ethyl} malonate. 15 20

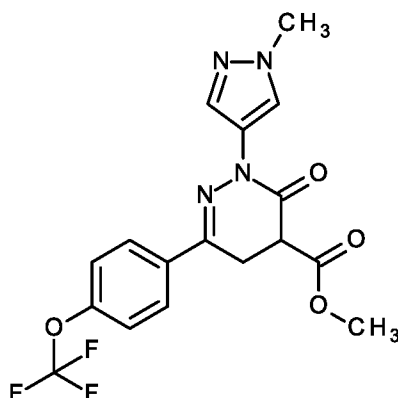
LC-MS (نوع الجهاز : Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001 ; العمود: Acquity UPLC BEH C18 2.1 × 1.750 ملم; مزيج التصويل أ: : الماء + حمض الفورميك بتركيز 0.1% بالحجم (99%)، مزيج التصويل ب: أسيتونتريل acetonitrile ; مزيج متدرج التركيز : 0.0-1.6 دقيقة لمزيج التصويل ب بتركيز 1-99%، 1.6-2.0 دقيقة لمزيج التصويل بتركيز 99%; معدل

التدفق: 0.8 مل/دقيقة ; درجة الحرارة: 60°م ; حجم الحقن: 2 ميكرو لتر ; مسح DAD: 210-

400 نانومتر ; (ELSD) : $R_t = 1.22$ دقيقة ; MS (ESIpos) : $m/z = 335$ [M+H]⁺
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 3.33 (s, 6 H), 3.62-3.67 (m, 2 H), 3.99 (t, 1 H), 7.52 (dd, 2 H), 8.11-8.16 (m, 2 H).

5 المركب الوسيط 21

2-(1-مethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل]-4،
 5-رباعي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات ميثيل Methyl 2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3,4,5-tetrahydropyridazine-4-carboxylate



10 قلب خليط من 954 ملغم من {2-[4-(ثنائي فلورو ميثوكسي) فنييل]-2-أكسو إيثيل} مالونات

ثنائي ميثيل dimethyl {2-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-oxoethyl}malonate, 1111 ملغم
 من 4-هيدرازينو-1-مethyl-1H-pyrazole ثنائي هيدروكلوريد

dihydrochloride و 1053 ملغم من أسيتات الصوديوم sodium acetate في 27 مل من AcOH
 عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة و 50°م لمدة 6 ساعات. وركز خليط التفاعل وامتنص الركاز

15 في الماء وأسيئات إيثيل ethyl acetate ومن ثم أضيف محلول من بيكربونات الصوديوم sodium

carbonate المائي المشبع وفصلت الأطوار واستخلص الطور المائي ثلاث مرات باستخدام أسيتات
 الإيثيل ethyl acetate. وغسلت الطبقات العضوية بعد مزجها باستخدام محلول ملحي، جففت فوق

كبريتات الصوديوم، رشحت وبخرت إلى الجفاف. ونقي الركاز بواسطة الاستشراب العمودي
 (بالتصويل باستخدام مزيج متدرج التركيز من هكسان hexane / أسيتات إيثيل ethyl acetate إلى

20 أسيتات إيثيل ethyl acetate بتركيز 80%) فنتج 559 ملغم من 2-(1-مethyl-1H-pyrazol-4-yl)-

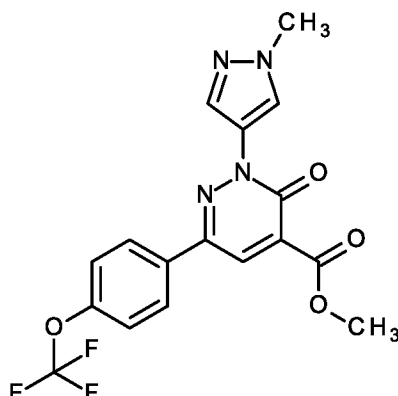
3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل]-4، 5-رباعي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات ميثيل
 methyl 2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-

(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3,4,5-tetrahydropyridazine-4-carboxylate.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 3.40-3.43 (m, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 4.04 (t, 1 H), 7.48 (d, 2 H), 7.75 (s, 1 H), 8.04 (d, 2 H), 8.08 (s, 1 H).

22 المركب الوسيط 22

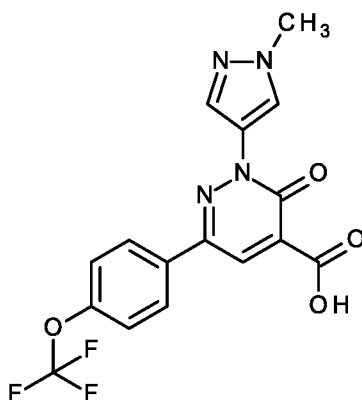
2-(1-مethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل]-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات ميثيل Methyl 2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate



5 قلب خليط من 686 ملغم من 2-(1-مethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل]-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات ميثيل methyl 2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate و 698 ملغم من كلوريد النحاس (II) في 23 مل من أسيتونتريل عند 50°م لمدة ساعتين و 90°م لمدة 3 ساعات. وبعد التبخير في خواء، علق الركاز في الماء وفصل الراسب بالترشيح فنتج 528 ملغم من 2-(1-مethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل]-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات ميثيل methyl 2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 3.89 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 7.52 (d, 2 H), 8.09 (s, 1 H), 8.15-8.20 (m, 2 H), 8.46 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H). 15 المركب الوسيط 23

حمض 2-(1-مethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل]-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك 2-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid

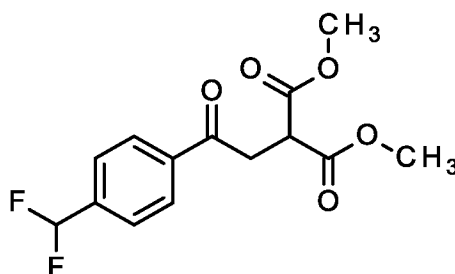


قلب خليط من 528 ملغم من مثيل 2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-4- (ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات مثيل 2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid و 1.7 مل من محلول تركيزه 2 عياري من هيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxide المائي في 7 مل من رباعي هيدرو فوران عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ومن ثم، ضبطت درجة الحموضة إلى قيمة بلغت 3 باستخدام حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid تركيزه 1 جزئي وفصل الراسب بالترشيح، غسل باستخدام الماء وجفف في خواء فنتج 458 ملغم من 2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-4- (ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك حمض 2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid 10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 3.92 (s, 3 H), 7.51 (d, 2 H), 8.11 (s, 1 H), 8.17-8.24 (m, 2 H), 8.42 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H).

المركب الوسيط 24

{2-[4-(ثنائي فلورو مثيل) فنييل]-2-أكسو إيثيل} بروبان ديوات ثنائي مثيل 2-[4-(difluoromethyl)phenyl]-2-oxoethyl} propanedioate 15



قلب خليط من 2.5 غم من 2-برومو-1-4-(ثنائي فلورو مثيل) فنييل] إيثانون 2-bromo-1-[4-(difluoromethyl)phenyl]ethanone (رقم تسجيل المركب الكيميائي 0-73-1227004)، 4.6 مل من ثنائي مثيل مالونات و 2.1 غم من كربونات البوتاسيوم potassium carbonate في 70 مل من أسيتون acetone عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. وبعد التحويل الكامل (TLC)، وصب خليط التفاعل في الماء وبخر الأسيتون acetone تحت ضغط مخفض. واستخلص المحلول الناتج 3 مرات باستخدام أسيتات الإيثيل ethyl acetate، غسلت الأطوار العضوية بعد مزجها باستخدام الماء ومحلول ملحي وبخر المذيب في خواء. ونقي الركاز بواسطة الاستشراب العمودي (بالتصويل باستخدام مزيج متدرج التركيز من هكسان hexane/أسيتات إيثيل ethyl acetate إلى أسيتات إيثيل ethyl acetate 40%) فنتج 1.45 غم من ثنائي مثيل {2-[4-(ثنائي فلورو مثيل) فنييل]-2-أكسو إيثيل} بروبان ديوات 2-[4-(difluoromethyl)phenyl]-2-oxoethyl} propanedioate dimethyl {2-[4-(difluoromethyl)phenyl]-2-oxoethyl} propanedioate 25

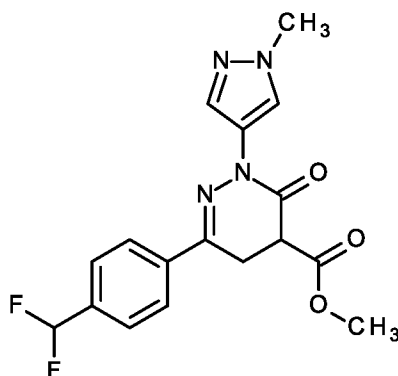
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 3.64-3.70 (m, 8H); 4.00 (t, 1H); 7.15 (t, 1H); 7.74 (d, 2H); 8.12 (d, 2H).

المركب الوسيط 25

6-4-(ثنائي فلورو ميثيل) فنييل]-2-(1-ميثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3، 4، 5-

رباعي-هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات ميثيل (1-2-[4-(difluoromethyl)phenyl]-2-oxoethyl)propanedioate methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetra-hydropyridazine-4-carboxylate

5



قلب خليط من 75 ملغم من ثنائي ميثيل {2-4-(ثنائي فلورو ميثيل) فنييل]-2-أكسو إيثيل}

بروبان ديوات dimethyl {2-[4-(difluoromethyl)phenyl]-2-oxoethyl}propanedioate، 44 ملغم

من 4-هيدرازينو-1-ميثيل-H1-بيرازول ثنائي هيدروكلوريد 4-hydrazino-1-methyl-1H-pyrazole

dihydrochloride و 53 ملغم من أسيتات الصوديوم sodium acetate في 2.5 مل من AcOH عند 10

درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة و 50°م لمدة 24 ساعة. وبشكل إضافي، أضيف 88 ملغم من

4-هيدرازينو-1-ميثيل-H1-بيرازول ثنائي هيدروكلوريد 4-hydrazino-1-methyl-1H-pyrazole

dihydrochloride وقلب خليط التفاعل عند 50°م لمدة 6 ساعات. وركز خليط التفاعل وامتص

الركاز في الماء وأسياتات إيثيل ethyl acetate ومن ثم أضيف محلول من بيكرينات الصوديوم

sodium carbonate المائي المشبع وفصلت الأطوار واستخلص الطور المائي ثلاث مرات باستخدام 15

أسياتات الإيثيل ethyl acetate. وغسلت الطبقات العضوية بعد مزجها باستخدام محلول ملحي، جففت

فوق كبريتات الصوديوم، رشحت وبخرت إلى الجفاف. ونقي الركاز بواسطة HPLC (نوع الجهاز :

مضخة HPLC متدرجة Labomatic HD-3000، مُجمع أجزاء من نوع Labomatic Labocol Vario-

2000؛ العمود: من نوع 125 Chromatorex C-18 ملم × 30 ملم، مزيج التوصيل أ: : حمض

الفورميك بنسبة 0.1% بالحجم في الماء، مزيج التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile ; مزيج متدرج 20

التركيز : مزيج التوصيل أ بنسبة 85%/مزيج التوصيل ب بنسبة 15% ← مزيج التوصيل أ بنسبة

45%/مزيج التوصيل ب بنسبة 55% ; معدل التدفق: 150 دقيقة/مل; طول موجة الكشف بالأشعة

فوق البنفسجية : 254 نانومتر) فنتج 24 ملغم من ميثيل 6-4-(ثنائي فلورو ميثيل) فنييل]-2-(1-

ميثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3، 4، 5-رباعي-هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات

methyl 6-[4-(difluoromethyl)phenyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetra-
hydropyridazine-4-carboxylate

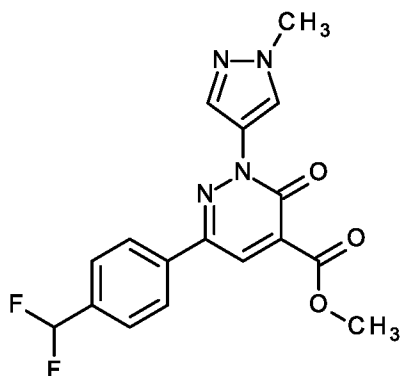
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 3.43 (dd, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H),
4.02-4.08 (m, 1 H), 7.11 (t, 1 H), 7.68 (d, 2 H), 7.76 (s, 1 H), 8.06 (d, 2 H), 8.09 (s, 1 H).

المركب الوسيط 26

5

6-4-(ثنائي فلورو ميثيل) فنييل]-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي

هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات ميثيل Methyl 6-[4-(difluoromethyl)phenyl]-2-(1-methyl-
1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate



قلب خليط من 495 ملغم من 6-4-(ثنائي فلورو ميثيل) فنييل]-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-

10

4-3-أكسو-2، 3، 4-5-رباعي-هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات ميثيل methyl 6-[4-(difluoromethyl)phenyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetra-

hydropyridazine-4-carboxylate و 551 ملغم من كلوريد النحاس (II) في 15 مل من أسيتونتريل

acetonitrile عند 90°م لمدة ساعتين. وبعد التبخير في خواء، علق الركاز في الماء وفصل الراسب

بالترشيع فنتج 451 ملغم من ميثيل 6-4-(ثنائي فلورو ميثيل) فنييل]-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-

15

4-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات methyl 6-[4-(difluoromethyl)phenyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-
carboxylate

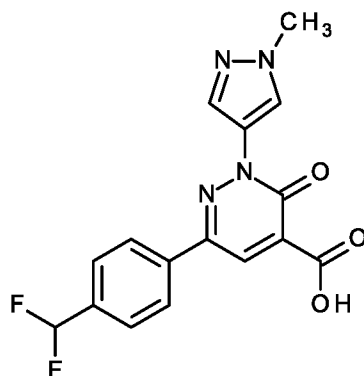
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 3.89 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 7.13 (t, 1 H),
7.72 (d, 2 H), 8.11 (s, 1 H), 8.20 (d, 2 H), 8.48 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H).

20

المركب الوسيط 27

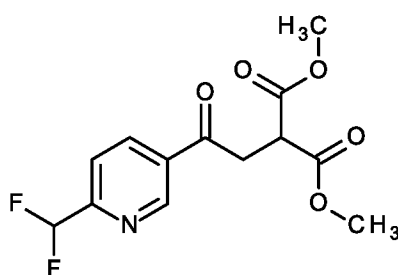
حمض 6-4-(ثنائي فلورو ميثيل) فنييل]-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-

ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك 6-[4-(Difluoromethyl)phenyl]-2-(1-methyl-1H-
pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid



- قلب خليط من 451 ملغم من 6-[4-(ثنائي فلورو ميثيل) فنييل]-2-(1-ميثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات ميثيل 6-[4-(difluoromethyl)phenyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate و 6 مل من محلول تركيزه 1 عياري من هيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxide 5 المائي في 19 مل من رباعي هيدرو فوران عند درجة حرارة الغرفة لمدة 48 ساعة. ومن ثم، ضبطت درجة الحموضة إلى قيمة بلغت 3 باستخدام حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid تركيزه 1 جزئي وفصل الراسب بالترشيح، غسل باستخدام الماء وجفف في خواء فنتج 190 ملغم من حمض 6-[4-(ثنائي فلورو ميثيل) فنييل]-2-(1-ميثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك 6-[4-(difluoromethyl)phenyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid 10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 3.93 (s, 3 H), 7.13 (t, 1 H), 7.72 (d, 2 H), 8.13 (s, 1 H), 8.23 (d, 2 H), 8.49 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H). المركب الوسيط 28

- Dimethyl {2-[6-(ثنائي فلورو ميثيل) بيريدين-3-يل]-2-أكسو إيثيل} مالونات ثنائي ميثيل 2-[6-(difluoromethyl)pyridin-3-yl]-2-oxoethyl malonate 15



- قلب خليط من 5 غم من 2-برومو-1-[6-(ثنائي فلورو ميثيل) بيريدين-3-يل]-إيثانون 2-bromo-1-[6-(difluoromethyl)pyridin-3-yl]ethanone و 4.5 مل من مالونات ثنائي ميثيل dimethyl malonate و 4.1 غم من كربونات البوتاسيوم potassium carbonate في 140 مل من أسيتون acetone عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. وبعد التحويل الكامل (TLC)، صب خليط 20

التفاعل في الماء وبخار الأسيتون acetone تحت ضغط مخفض. واستخلص المحلول الناتج 3 مرات باستخدام أسيتات الإيثيل ethyl acetate، غسلت الأطوار العضوية بعد مزجها باستخدام الماء ومحلول ملحي وبخار المذيب في خواء. ونقي الركاز بواسطة الاستشراب العمودي (بالتصويل باستخدام مزيج متدرج التركيز من ثنائي كلوروميثان dichloromethane /ميثانول methanol إلى ميثانول methanol بتركيز 20%) فنتج 1.1 غم من {2-6-(ثنائي فلورو ميثيل) بيريدين-3-يل}-2-أكسو إيثيل} مالونات

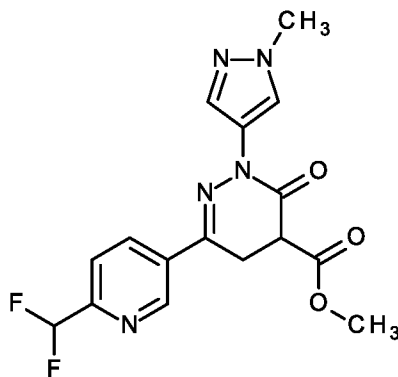
ثنائي ميثيل dimethyl {2-[6-(difluoromethyl)pyridin-3-yl]-2-oxoethyl}malonate

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 3.69 (s, 6 H), 3.74 (d, 2 H), 4.01 (t, 1 H), 7.07 (t, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 8.53 (dd, 1 H), 9.24 (d, 1 H).

المركب الوسيط 29

10 6-6-(ثنائي فلورو ميثيل) بيريدين-3-يل}-2-(1-ميثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3، 4، 5-رباعي هيدروبيريدين-4-كربوكسيلات ميثيل Methyl 6-[6-(difluoromethyl)pyridin-3-

yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazine-4-carboxylate



قلب خليط من 424 ملغم من ثنائي ميثيل {2-6-(ثنائي فلورو ميثيل) بيريدين-3-يل}-2-أكسو إيثيل} مالونات dimethyl {2-[6-(difluoromethyl)pyridin-3-yl]-2-oxoethyl}malonate

15 549 ملغم من 4-هيدرازينو-1-ميثيل-H1-بيرازول ثنائي هيدروكلوريد 4-hydrazino-1-methyl-1H-pyrazole dihydrochloride و 520 ملغم من أسيتات الصوديوم sodium acetate في 13 مل من AcOH عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة و 50°م لمدة ساعتين. وركز خليط التفاعل وامتص الركاز في الماء وأسياتات إيثيل ethyl acetate ومن ثم أضيف محلول من بيكربونات الصوديوم sodium carbonate المائي المشبع وفصلت الأطوار واستخلص الطور المائي ثلاث مرات باستخدام أسيتات الإيثيل ethyl acetate. وغسلت الطبقات العضوية بعد مزجها باستخدام محلول ملحي، جففت فوق كبريتات الصوديوم، رشحت وبخرت إلى الجفاف. ونقي الركاز بواسطة الاستشراب العمودي (بالتصويل باستخدام مزيج متدرج التركيز من ثنائي كلوروميثان dichloromethane /ميثانول methanol إلى ميثانول methanol بتركيز 8%) فنتج 240 ملغم من 6-6-(ثنائي فلورو ميثيل) بيريدين-3-يل}-2-(1-ميثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3، 4، 5-رباعي

25 240 ملغم من 6-6-(ثنائي فلورو ميثيل) بيريدين-3-يل}-2-(1-ميثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3، 4، 5-رباعي

هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات ميثيل methyl 6-[6-(difluoromethyl)pyridin-3-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazine-4-carboxylate

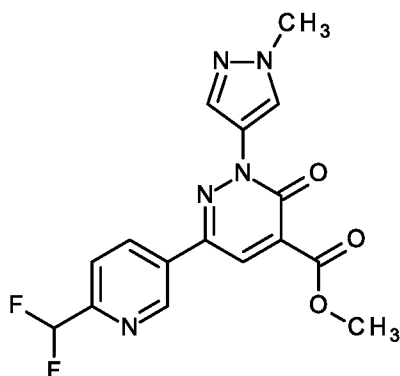
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 3.39-3.56 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 4.05-4.12 (m, 1 H), 7.04 (t, 1 H), 7.77-7.83 (m, 2 H), 8.12 (s, 1 H), 8.49 (dd, 1 H), 9.19 (d, 1 H).

5

المركب الوسيط 30

6-[6-(ثنائي فلورو ميثيل) بيريدين-3-يل]-2-(1-ميثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-

ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات ميثيل methyl 6-[6-(difluoromethyl)pyridin-3-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate



10

قلب خليط من 240 ملغم من 6-[6-(ثنائي فلورو ميثيل) بيريدين-3-يل]-2-(1-ميثيل-

H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3، 4، 5-رباعي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات ميثيل methyl 6-[6-(difluoromethyl)pyridin-3-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazine-4-carboxylate و 266 ملغم من كلوريد النحاس (II) في 9 مل من

أسيتونتريل عند 90°م لمدة ساعتين. وبعد التبخير في خواء، علق الركاز في الماء وفصل الراسب بالترشيح وجفف فنتج 184 ملغم من 6-[6-(ثنائي فلورو ميثيل) بيريدين-3-يل]-

15

2-(1-ميثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات ميثيل methyl 6-[6-(difluoromethyl)pyridin-3-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 3.89 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 7.05 (t, 1 H), 7.83 (d, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.54 (d, 2 H), 8.63 (dd, 1 H), 9.33 (d, 1 H).

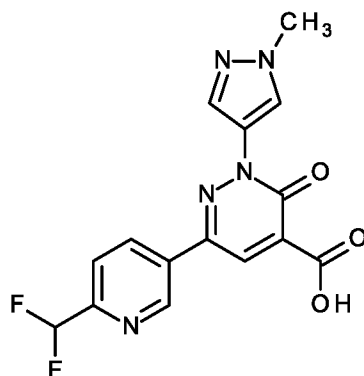
20

المركب الوسيط 31

حمض 6-[6-(ثنائي فلورو ميثيل) بيريدين-3-يل]-2-(1-ميثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-

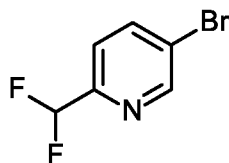
أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك 6-[6-(Difluoromethyl)pyridin-3-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid

25



- 5 قلب خليط من 133 ملغم من 6-[6-(ثنائي فلورو ميثيل) بيريدين-3-يل]-2-(1-مethyl-H1 بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات ميثيل 6-[6-(difluoromethyl)pyridin-3-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate و 0.46 مل من محلول تركيزه 2 عياري من هيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxide المائي في 2 مل من رباعي هيدرو فوران عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. من ثم ضبطت درجة الحموضة إلى قيمة بلغت 3 باستخدام حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid تركيزه 1 جزيئي وفصل الراسب بالترشيح، غسل باستخدام الماء وجفف في خواء فنتج 103 ملغم من حمض 6-[6-(ثنائي فلورو ميثيل) بيريدين-3-يل]-2-(1-مethyl-H1 بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك 6-[6-(difluoromethyl)pyridin-3-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid.
- 15 المركب الوسيط 32
- $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 3.93 (s, 3 H), 6.91-7.21 (m, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.55 (d, 2 H), 8.66 (dd, 1 H), 9.36 (d, 1 H).

5-برومو-2-(ثنائي فلورو ميثيل) بيريدين 5-Bromo-2-(difluoromethyl)pyridine

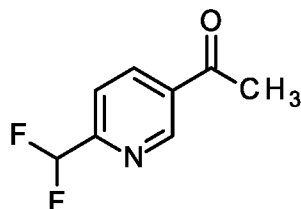


- في ورق ذي قاع دائري رباعي الأعناق سعته 2000 مل، وضع محلول من 5-برومو بيريدين-2-كربالدهيد 5-bromo-2-(difluoromethyl)pyridine (30 غم، 161.29 ملي مول، 1. مكافئ) في ثنائي كلوروميثان dichloromethane (800 مل). وبعد ذلك، أضيف DAST (ثلاثي فلوريد ثنائي إيثيل أمينو كبريت diethylaminosulfur trifluoride) (40 غم، 1.08 مول، 6.69 مكافئ) قطرة قطرة مع التقليب عند درجة الصفر المئوي وقلب المحلول الناتج لمدة 1 ساعتين عند درجة حرارة الغرفة. ومن ثم سقي خليط التفاعل بواسطة إضافة الماء. وضبطت درجة حموضة المحلول إلى قيمة 8 باستخدام كربونات الصوديوم sodium carbonate (2 لتر/مول). واستخلص
- 20

المحلول الناتج 3 مرات باستخدام 500 مل من ثنائي كلوروميثان dichloromethane ومزجت الطبقات العضوية. وغسل الخليط الناتج مرة واحدة باستخدام 300 مل من H₂O. وغسل الخليط الناتج مرة واحدة باستخدام 300 مل من محلول ملحي. وجفف الخليط فوق كبريتات الصوديوم sodium sulfate اللامائي وركز في خواء. ووضع الركاز على عمود من هلام السليكا silica باستخدام أسيتات إيثيل ethyl acetate /إيثر بترولي pet-ether (10:1). وأدى هذا إلى الحصول على 18 غم (54%) من 5-برومو-2-(ثنائي فلورو ميثيل) بيريدين 5-bromo-2-(difluoromethyl)pyridine في صورة زيت لونه أصفر.

المركب الوسيط 33

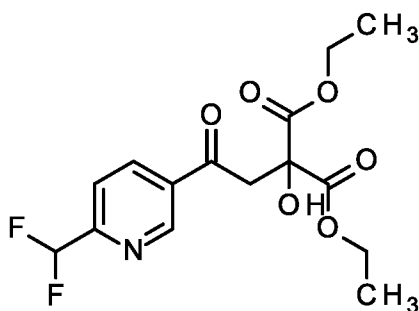
10 1-[6-(difluoromethyl)pyridin-3-yl]ethanone [إيثانون بيريدين-3-يل] 1-[6-(difluoromethyl)pyridin-3-yl]ethanone



في دورق ذي قاع دائري سعته 500 مل، وضع محلول من 5-برومو-2-(ثنائي فلورو ميثيل) بيريدين 5-bromo-2-(difluoromethyl)pyridine (18 غم، 86.54 ملي مول، 1. مكافئ) في ديوكسان (180 مل)، ثلاثي بيوتيل (1-إثوكسي إيثينيل) ستانان (35 غم، 96.91 ملي مول، 1.12 مكافئ)، رباعي (ثلاثي فنييل فوسفان) بلاديوم tetrakis(triphenylphosphane) palladium (3 غم، 2.60 ملي مول، 0.03 مكافئ). وقلب المحلول الناتج لمدة ساعتين عند 100°م. وبرد خليط التفاعل باستخدام حمام مائي. ومن ثم سقي خليط التفاعل بواسطة إضافة 250 مل من (2 عياري) HCl. وضبطت درجة حموضة المحلول إلى قيمة 8 باستخدام كربونات الصوديوم sodium carbonate (2 لتر/مول). واستخلص المحلول الناتج 3 مرات باستخدام 500 مل من أسيتات إيثيل ethyl acetate ومزجت الطبقات العضوية. وغسل الخليط الناتج مرة واحدة باستخدام 200 مل من H₂O. وغسل الخليط الناتج مرة واحدة باستخدام 200 مل من محلول ملحي. وجفف الخليط فوق كبريتات الصوديوم sodium sulfate اللامائي وركز في خواء. ووضع الركاز على عمود من هلام السليكا silica باستخدام أسيتات إيثيل ethyl acetate /إيثر بترولي pet-ether (10:1). وأدى هذا إلى الحصول على 10 غم (68%) من 1-[6-(ثنائي فلورو ميثيل) بيريدين-3-يل] إيثان-1-ون في صورة زيت لونه أصفر.

المركب الوسيط 34

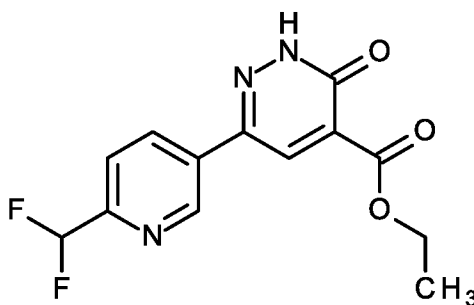
2-[6-(ثنائي فلورو ميثيل) بيريدين-3-يل]-2-أكسو إيثيل (هيدروكسي) مالونات ثنائي إيثيل Diethyl {2-[6-(difluoromethyl)pyridin-3-yl]-2-oxoethyl}(hydroxy)malonate



في دورق ذي قاع دائري سعته 100 مل، وضع 1-6- (ثنائي فلورو مثيل) بيريدين-3-يل [إيثان-1-ون 1-[6-(difluoromethyl)pyridin-3-yl]ethan-1-one (10 غم، 58.43 ملي مول، 1. مكافئ) و 2-أكسو بروبان ديوات 1، 3-ثنائي إيثيل (15 غم، 86.13 ملي مول، 1.47 مكافئ). 5 وقلب المحلول الناتج لمدة 24 ساعة عند 130°م. وركز الخليط الناتج في خواء. وأدى هذا إلى الحصول على 24 غم (خام) من 2-2-[6-(ثنائي فلورو مثيل) بيريدين-3-يل]-2-أكسو إيثيل-2-هيدروكسي بروبان ديوات 1، 3-ثنائي إيثيل 1,3-diethyl 2-[2-[6-(difluoromethyl)pyridin-3-yl]-2-oxoethyl]-2-hydroxypropanedioate في صورة زيت لونه أحمر حيث استخدم دون تنقية إضافية.

المركب الوسيط 35 10

6-6- (ثنائي فلورو مثيل) بيريدين-3-يل]-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات إيثيل 6-[6-(difluoromethyl)pyridin-3-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-ethyl carboxylate



في دورق ذي قاع دائري سعته 500 مل، وضع محلول من 2-2-[6-(ثنائي فلورو مثيل) بيريدين-3-يل]-2-أكسو إيثيل-2-هيدروكسي بروبان ديوات 1، 3-ثنائي إيثيل 1,3-diethyl 2-[2-[6-(difluoromethyl)pyridin-3-yl]-2-oxoethyl]-2-hydroxypropanedioate (24 غم، 69.51 ملي مول، 1. مكافئ) في إيثانول ethanol (200 مل) وهيدرازين hydrazine (15 مل). وقلب المحلول الناتج لمدة 12 ساعة عند 80°م. ومن ثم سقي خليط التفاعل بواسطة إضافة الماء. واستخلص المحلول الناتج 3 مرات باستخدام 300 مل من أسيتات إيثيل ethyl acetate ومزجت الطبقات العضوية. وغسل الخليط الناتج مرة واحدة باستخدام 100 مل من الماء. وغسل الخليط 15 20

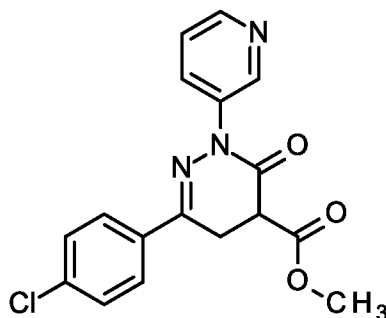
الناتج مرة واحدة باستخدام 100 مل من محلول ملحي. وجفف الخليط فوق كبريتات الصوديوم sodium sulfate اللامائي وركز في خواء. ووضع الركاز على عمود من هلام السليكا silica باستخدام أسيتات إيثيل ethyl acetate /إيثر بترولي pet-ether (2: 1). وأدى هذا إلى الحصول على 2.8 غم (14%) من 6-[6-(ثنائي فلورو مثيل) بيريدين-3-يل]-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات إيثيل ethyl 6-[6-(difluoromethyl)pyridin-3-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-

4-carboxylate في صورة مادة صلبة لونها أصفر.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 13.84 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.46 (m, 2H), 7.83 (m, 1H), 7.03 (t, 1H), 4.35 (m, 2H), 1.33 (t, 3H).

المركب الوسيط 36

6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-4، 5-رباعي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات مثيل Methyl 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazine-4-carboxylate



أذيب [2-(4-كلوروفنيل)-2-أكسو إيثيل] مالونات ثنائي مثيل Dimethyl [2-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl]malonate sodium (1.88 غم، 6.60 ملي مول) وأسيتات الصوديوم acetate (3.25 غم، 39.62 ملي مول) في حمض الأسيتيك acetic acid (50 مل). من ثم، أضيف 3-هيدرازينو بيريدين pyridine هيدروكلوريد (1: 1) (0.961 غم، 6.60 ملي مول) على دفعات. وقلب لمدة 24 ساعة عند درجة حرارة الغرفة. وبشكل إضافي، أضيف 3-هيدرازينو بيريدين هيدروكلوريد 3-hydrazinopyridine hydrochloride (1: 1) (0.961 غم، 6.60 ملي مول) والتقليب لمدة 24 ساعة عند درجة حرارة الغرفة. ومن ثم، أضيف 3-هيدرازينو بيريدين هيدروكلوريد 3-hydrazinopyridine hydrochloride (1: 1) (0.961 غم، 6.60 ملي مول) ثانيةً وقلب لمدة 24 ساعة عند درجة حرارة الغرفة. ونهايةً، وقلب لمدة 7 ساعات عند 80°م. وبرد خليط التفاعل وركز على جهاز تبخير دوار تحت ضغط مخفض. وأضيف أسيتات إيثيل ethyl acetate والماء لإذابة الماء. وأضيف محلول مائي مركز من كربونات الصوديوم sodium carbonate الهيدروجينية hydrogen carbonate، فصلت الأطوار، واستخلصت الطبقة المائية ثلاث مرات باستخدام أسيتات الإيثيل ethyl acetate. وغسلت الطبقات العضوية بعد مزجها ثلاث مرات باستخدام الماء، جففت فوق

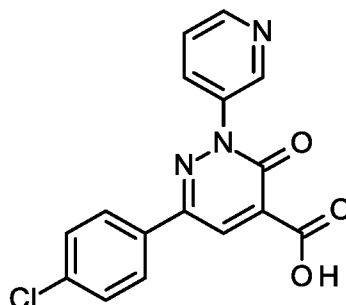
كبريتات المغنيسيوم magnesium sulfate، وركزت. ونقي الركاز بواسطة RP-HPLC (العمود: YMC-Triart C18، قطره 5 ميكرومتر، أبعاده 50×100 ملم، الطور المتحرك : (بالتصويل باستخدام مزيج متدرج التركيز من الماء + حمض الفورميك بتركيز 0.1% بالحجم (99%)/أسيتونتريل acetonitrile (فنتج 398 ملغم (18%) من المنتج المسمى بالعنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.43 (dd, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.11 (dd, 1H), 7.51 (ddd, 1H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.86-7.90 (m, 2H), 7.97 (ddd, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.77 (d, 1H).

المركب الوسيط 37

حمض 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-

كربوكسيليك 6-(4-Chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid



الخطوة 1: أذيب 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليكات مثيل 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (1.0 غم، 2.909 ملي مول) في أسيتونتريل

acetone (60 مل). وأضيف ثنائي كلوريد النحاس copper dichloride (1.173 غم، 8.727 ملي مول). وقلب لمدة 4 ساعات عند 90°م. وبرد وركز على جهاز تبخير دوار. وأضيف الماء،

رشحت المادة الصلبة بالسفط، غسلت خمس مرات باستخدام الماء، وجفف في خواء عند 50°م لمدة 24 ساعة فنتج 1.262 غم من 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليكات مثيل 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (1.00 غم، 2.93 ملي مول) في أسيتونتريل

acetone (100 مل). وأضيف هيدروكسيد الليثيوم lithium hydroxide (210 ملغم، 8.778 ملي مول) في الماء (3.2 مل) عند درجة حرارة الغرفة. وقلب لمدة 10 ساعات عند 40°م. وأضيف الماء وضبطت درجة الحموضة إلى قيمة بلغت 6-7 باستخدام HCl تركيزه 0.5 عياري. وفصل الراسب

الخطوة 2: أذيب 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليكات مثيل 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (1.00 غم، 2.93 ملي مول) في أسيتونتريل

acetone (100 مل). وأضيف هيدروكسيد الليثيوم lithium hydroxide (210 ملغم، 8.778 ملي مول) في الماء (3.2 مل) عند درجة حرارة الغرفة. وقلب لمدة 10 ساعات عند 40°م. وأضيف الماء وضبطت درجة الحموضة إلى قيمة بلغت 6-7 باستخدام HCl تركيزه 0.5 عياري. وفصل الراسب

الخطوة 3: أذيب 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليكات مثيل 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (1.00 غم، 2.93 ملي مول) في أسيتونتريل

acetone (100 مل). وأضيف هيدروكسيد الليثيوم lithium hydroxide (210 ملغم، 8.778 ملي مول) في الماء (3.2 مل) عند درجة حرارة الغرفة. وقلب لمدة 10 ساعات عند 40°م. وأضيف الماء وضبطت درجة الحموضة إلى قيمة بلغت 6-7 باستخدام HCl تركيزه 0.5 عياري. وفصل الراسب

الخطوة 4: أذيب 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليكات مثيل 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (1.00 غم، 2.93 ملي مول) في أسيتونتريل

acetone (100 مل). وأضيف هيدروكسيد الليثيوم lithium hydroxide (210 ملغم، 8.778 ملي مول) في الماء (3.2 مل) عند درجة حرارة الغرفة. وقلب لمدة 10 ساعات عند 40°م. وأضيف الماء وضبطت درجة الحموضة إلى قيمة بلغت 6-7 باستخدام HCl تركيزه 0.5 عياري. وفصل الراسب

الخطوة 5: أذيب 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليكات مثيل 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (1.00 غم، 2.93 ملي مول) في أسيتونتريل

acetone (100 مل). وأضيف هيدروكسيد الليثيوم lithium hydroxide (210 ملغم، 8.778 ملي مول) في الماء (3.2 مل) عند درجة حرارة الغرفة. وقلب لمدة 10 ساعات عند 40°م. وأضيف الماء وضبطت درجة الحموضة إلى قيمة بلغت 6-7 باستخدام HCl تركيزه 0.5 عياري. وفصل الراسب

الخطوة 6: أذيب 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليكات مثيل 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (1.00 غم، 2.93 ملي مول) في أسيتونتريل

acetone (100 مل). وأضيف هيدروكسيد الليثيوم lithium hydroxide (210 ملغم، 8.778 ملي مول) في الماء (3.2 مل) عند درجة حرارة الغرفة. وقلب لمدة 10 ساعات عند 40°م. وأضيف الماء وضبطت درجة الحموضة إلى قيمة بلغت 6-7 باستخدام HCl تركيزه 0.5 عياري. وفصل الراسب

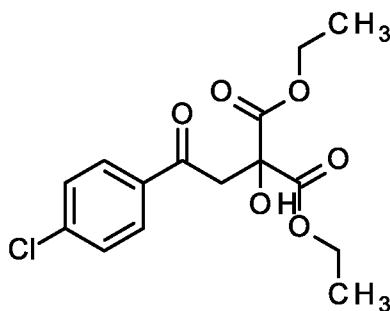
الخطوة 7: أذيب 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليكات مثيل 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (1.00 غم، 2.93 ملي مول) في أسيتونتريل

acetone (100 مل). وأضيف هيدروكسيد الليثيوم lithium hydroxide (210 ملغم، 8.778 ملي مول) في الماء (3.2 مل) عند درجة حرارة الغرفة. وقلب لمدة 10 ساعات عند 40°م. وأضيف الماء وضبطت درجة الحموضة إلى قيمة بلغت 6-7 باستخدام HCl تركيزه 0.5 عياري. وفصل الراسب

بالترشيح تحت السفط، غسل ثلاث مرات باستخدام الماء وجفف في خواء عند 50°م فنتج 910 ملغم (95%) من المركب المسمى بالعنوان حيث استخدم دون تنقية إضافية في الخطوة اللاحقة. ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.54 (br d, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.90-7.99 (m, 3H), 8.11 (br d, 1H), 8.63 (br d, 1H), 8.88 (br d, 1H).

5 المركب الوسيط 38

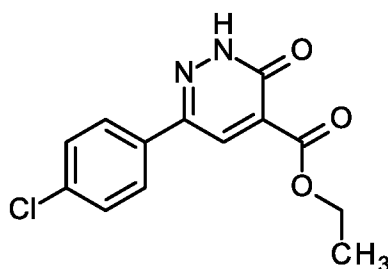
Diethyl 2-(2-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl)-2-hydroxymalonate
chlorophenyl)-2-oxoethyl)-2-hydroxymalonate



سخن خليط من 4-كلورو أسيتوفنون 4-chloro acetophenone (30 غم، 194.8 ملي مول) وكيثومالونات ثنائي إيثيل diethyl ketomalonate (45 مل، 292.2 ملي مول) عند 130°م لمدة 48 ساعة. وروقب التفاعل بواسطة TLC وعند الإكمال برد خليط التفاعل وسحن باستخدام بنتان فنتج diethyl 2-(2-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl)-2-hydroxymalonate (50 غم، 79%، LC-MS: 98%) في صورة سائل لونه أصفر باهت.

15 المركب الوسيط 39

Ethyl 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate
chlorophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate



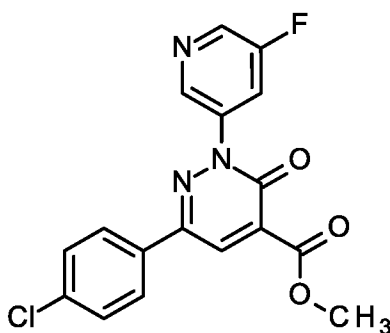
سخن خليط من 2-(2-(4-كلوروفينيل)-2-أكسو إيثيل)-2-هيدروكسي مالونات ثنائي إيثيل ethyl 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (50 غم، 152.43 ملي مول) وهيدرازين ثنائي هيدروكلوريد hydrazine dihydrochloride (19.2 غم، 182.9 ملي مول) في إيثانول ethanol (500 مل) مع الترجيع لمدة 16 ساعة. وروقب التفاعل بواسطة TLC. وبعد الاكمال، برد خليط التفاعل وركز تحت ضغط مخفض. وصب خليط التفاعل في محلول من

بيكربونات الصوديوم sodium carbonate المشبع (500 مل) واستخلص باستخدام أسيتات إيثيل ethyl acetate (3 × 600 مل). وغسلت الطبقة العضوية بعد مزجها باستخدام الماء، محلول ملحي، جففت فوق Na₂SO₄، رشحت وركزت تحت ضغط مخفض فحصل على المنتج الخام. ونقي المنتج الخام بواسطة الاستشراب العمودي (على هلام السليكا silica، بالتصويل باستخدام مزيج من EtOAc/hexane بنسبة 30:70) فنتج 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2،3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات إيثيل ethyl 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (21 غم، 42%، LC-MS: 95%) في صورة مادة صلبة لونها أصفر باهت.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 1.31 (t, 3 H), 4.31 (q, 2 H), 7.53-7.60 (m, 2 H), 7.87-7.95 (m, 2 H), 8.34 (s, 1 H), 13.68 (br s, 1 H).

المركب الوسيط 40 10

6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلورو بيريدين-3-يل)-3-أكسو-2،3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات ميثيل Methyl 6-(4-chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate

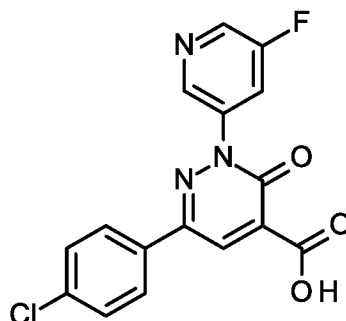


أذيب 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2،3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات ميثيل Methyl 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (682.3 ملغم، 2.578 ملي مول) في DMF (27 مل). وأضيف 3-فلورو-5-(4،4،5-رباعي ميثيل-1،3،2-ثنائي أكسابورولان-2-يل) بيريدين pyridine (1150 ملغم، 5.156 ملي مول)، 2،2'-ثنائي بيريدين 2,2'-bipyridine (1007 ملغم، 6.445 ملي مول)، كربونات الصوديوم sodium carbonate (328 ملغم، 3.093 ملي مول)، وثنائي أسيتات النحاس copper diacetate (585 ملغم، 3.222 ملي مول). وقلب لمدة 5 ساعات عند 40°م. وبرد خليط التفاعل، وأضيف الماء وضبطت درجة الحموضة إلى قيمة بلغت 3 باستخدام HCl تركيزه 2 عياري. ورشح الراسب، غسل باستخدام الماء، وجفف عند 50°م في خواء. ونقيت المادة الخام بواسطة الاستشراب الومضي (على هلام السليكا silica، بالتصويل باستخدام مزيج متدرج التركيز من هكسان hexane/أسيتات الإيثيل ethyl acetate) فنتج 174 ملغم (13%) من المركب المسمى بالعنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.89 (s, 3H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.99-8.04 (m, 2H), 8.23 (ddd, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.72 (dd, 1H), 8.86 (br t, 1H).

المركب الوسيط 41

حمض 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلورو بيريدين-3-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلايك
6-(4-Chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid



5

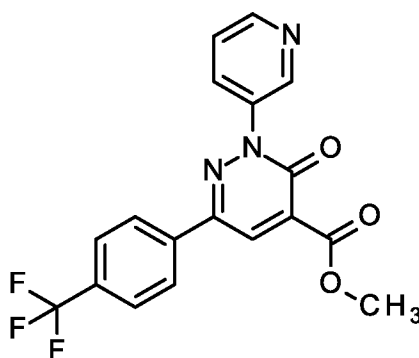
أذيب 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلورو بيريدين-3-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات ميثيل Methyl 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (170 ملغم، 0.473 ملي مول) في THF (8 مل). وأضيف هيدروكسيد الليثيوم lithium hydroxide (34 ملغم، 1.418 ملي مول) في الماء (0.40 مل) عند درجة حرارة الغرفة. وقلب لمدة 24 ساعات عند درجة حرارة الغرفة. وأضيف الماء وضبطت درجة الحموضة إلى قيمة بلغت 6 باستخدام HCl تركيزه 2 عياري. وفصل الراسب بالترشيح تحت السفط، غسل باستخدام الماء وجفف في خواء عند 50°م فنتج 157 ملغم (96%) من المركب المسمى بالعنوان حيث استخدم دون تنقية إضافية في الخطوة اللاحقة.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.56-7.60 (m, 2H), 8.01-8.06 (m, 2H), 8.24 (dt, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.87 (s, 1H).

15

المركب الوسيط 42

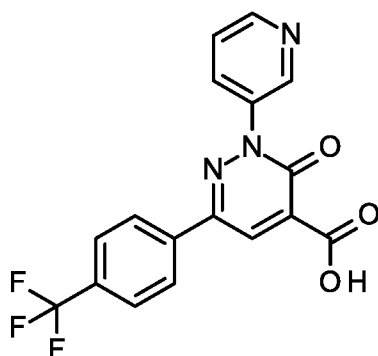
3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-(4-(ثلاثي فلورو ميثيل) فنيل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات ميثيل Methyl 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate



20

- أذيب 3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثيل) فنييل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات ميثيل Methyl 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (2 غم، 6.71 ملي مول) في DMF (90 مل). وأضيف 3- (4، 4، 5، 5-رباعي ميثيل-1، 3، 2-ثنائي أكسابورولان-2-يل) بيريدين pyridine (2.75 غم، 13.41 ملي مول)، 2,2'-ثنائي بيريدين 2,2'-bipyridine pyridine (2.62 غم، 16.77 ملي مول)، كربونات الصوديوم sodium carbonate (0.85 غم، 8.02 ملي مول)، وثنائي ثنائي أسيتات النحاس copper diacetate اللامائي (1.52 غم، 8.37 ملي مول). وقلب لمدة 3 ساعات عند 60°م. وبرد خليط التفاعل باستخدام حمام ثلجي، أضيف الماء (240 مل) وضبطت درجة الحموضة إلى قيمة بلغت 3 باستخدام HCl تركيزه 2 عياري (20 مل). ورشح الراسب، غسل باستخدام الماء، وجفف عند 50°م في خواء فنتج 1.8 غم (72%) من المركب المسمى بالعنوان.
- ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.89 (s, 3H), 7.62 (dd, 1H), 7.88 (d, 2H), 8.15-8.21 (m, 3H), 8.60 (s, 1H), 8.68 (br d, 1H), 8.93 (br s, 1H).
- المركب الوسيط 43

- حمض 3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثيل) فنييل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك 3-Oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid



- أذيب 3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثيل) فنييل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات ميثيل Methyl 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (1.80 غم، 4.80 ملي مول) في THF (28 مل). وأضيف هيدروكسيد الليثيوم lithium hydroxide (345 ملغم، 23.95 ملي مول) في الماء (5 مل) عند درجة حرارة الغرفة. وقلب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. الماء (100 مل) أضيف وضبطت درجة الحموضة إلى قيمة بلغت 6 باستخدام HCl تركيزه 2 عياري (4.5 مل). وإلى خليط التفاعل، وأضيف كلوريد ميثيلين methylene chloride (50 مل) وكلوروفورم (50 مل). وفصلت الطبقة العضوية وطرحت. وفصل الراسب بالترشيح تحت السفط،

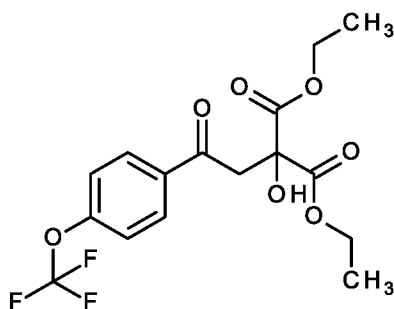
غسل باستخدام الماء وجفف في خواء عند 50°م فحصل على 1036 ملغم (60%) من المركب المسمى بالعنوان حيث استخدم دون تنقية إضافية في الخطوة اللاحقة.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.60 (dd, 1H), 7.84 (d, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.10-8.18 (m, 3H), 8.64 (d, 1H), 8.89 (d, 1H).

المركب الوسيط 44

5

هيدروكسي {2-أكسو-2-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل] إيثيل} مالونات ثنائي إيثيل Diethyl hydroxy{2-oxo-2-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]ethyl} malonate



سخن خليط من 1-(4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل) إيثانول 1-(4-

(trifluoromethoxy)phenyl)ethanone (20 غم، 98.03 ملي مول) وكيو مالونات ثنائي إيثيل (23

مل، 147.02 ملي مول) عند 130°م لمدة 48 ساعة وروقب التفاعل بواسطة TLC. وعند الإكمال،

برد خليط التفاعل إلى 0-5°م وسخن باستخدام إيثر بترولي pet-ether فنتج 2-هيدروكسي-2-

أكسو-2-(4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل) إيثيل (مالونات ثنائي إيثيل 2-hydroxy-2-(2-oxo-2-

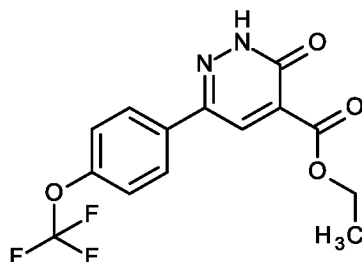
3 (4-(trifluoromethoxy) phenyl) ethyl) malonate (35 غم، 94%، 98% LC-MS) في صورة

سائل لونه أصفر باهت. 15

المركب الوسيط 45

3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات إيثيل

Ethyl 3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate



سخن خليط من 2-هيدروكسي-2-(2-أكسو-2-(4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل) إيثيل) (إيثيل)

مالونات ثنائي إيثيل diethyl 2-hydroxy-2-(2-oxo-2-(4-(trifluoromethoxy) phenyl) ethyl)

malonate (35 غم، 92.5 ملي مول) وهيدرازين ثنائي هيدروكلوريد hydrazine dihydrochloride

(10.6 غم، 101.31 ملي مول) في إيثانول ethanol (350 مل) مع الترجيع لمدة 16 ساعة وروقب

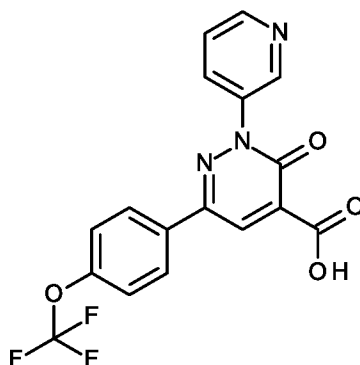
التفاعل بواسطة TLC. وبعد الاكمال، برد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة وركز تحت ضغط مخفض، وضبطت درجة الحموضة إلى قيمة بلغت 7 باستخدام محلول مائي مشبع من بيكربونات الصوديوم sodium carbonate (150 مل) واستخلص في أسيتات إيثيل ethyl acetate (3 × 350 مل). وغسلت الطبقات العضوية بعد مزجها باستخدام الماء، محلول ملحي، جففت فوق كبريتات الصوديوم، رشحت وركزت تحت ضغط مخفض فحصل على المنتج الخام. ونقي المنتج الخام بواسطة الاستشراب العمودي (على هلام السليكا silica، بالتصويل باستخدام مزيج من EtOAc / هكسان hexane بنسبة 30:70) فنتج 3-أكسو-6-4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات إيثيل ethyl 3-oxo-6-(4-(trifluoromethoxy) phenyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (12 غم، 40%، 97% LC-MS) في صورة مادة صلبة لونها أبيض ضارب إلى الصفرة.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 1.31 (t, 3 H), 4.31 (q, 2 H), 7.49 (d, 2 H), 7.97-8.04 (m, 2 H), 8.35 (s, 1 H), 13.70 (br s, 1 H).

المركب الوسيط 46

حمض 3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل-2، 3-ثنائي

هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك 3-Oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid



أذيب 3-أكسو-6-4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-

كربوكسيلات إيثيل Ethyl 3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-

carboxylate (2 غم، 6.1 ملي مول) في DMF (80 مل). وأضيف حمض بيريدن-3-يل

البورونيك Pyridin-3-yl boronic acid (1.5 غم، 12.2 ملي مول)، 2، 2'-ثنائي بيريدن

bipyridine (4.76 غم، 30.46 ملي مول)، كربونات الصوديوم sodium carbonate (0.775 غم،

7.3 ملي مول)، وثنائي ثنائي أسيتات النحاس copper diacetate (2.76 غم، 15.23 ملي

مول). وقلب خليط التفاعل لمدة 4 ساعات عند 80°م، برد ومن ثم أضيف 6 مل من محلول تركيزه

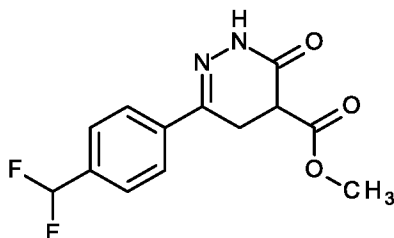
2 عياري من مائي من هيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxide. وأضيف الماء وفصل الراسب

بالترشيح وجفف في خواء فنتج 2.5 غم من المركب المسمى بالعنوان.

LC-MS (نوع الجهاز : Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001 ; العمود: Acquity UPLC 2.1 × 1.750 BEH C18 ملم; مزيج التصويل أ: : الماء + حمض الفورميك بتركيز 0.1% بالحجم (99%)، مزيج التصويل ب: أسيتونتريل acetonitrile ; مزيج متدرج التركيز : 1.6-0.0 دقيقة لمزيج التصويل ب بتركيز 1-99%، 2.0-1.6 دقيقة لمزيج التصويل بتركيز 99% ; معدل التدفق: 0.8 مل/دقيقة ; درجة الحرارة: 60°م ; حجم الحقن: 2 ميكرو لتر ; مسح DAD: -210 400 نانومتر (ELSD ; $R_t = 1.14$ دقيقة ; MS (ESIpos) : $[M+H]^+ 378.4 = z/m$)

المركب الوسيط 47

6-[4-(ثنائي فلورو ميثيل) فنييل]-3-أكسو-2، 3، 4، 5-هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات ميثيل Methyl 6-[4-(difluoromethyl)phenyl]-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazine-4-carboxylate 10

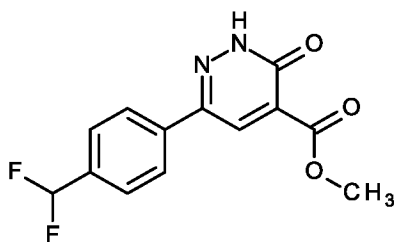


سخن خليط من 2.9 غم من {2-[4-(ثنائي فلورو ميثيل) فنييل]-2-أكسو إيثيل} بروبان ديوات ثنائي ميثيل dimethyl {2-[4-(difluoromethyl)phenyl]-2-oxoethyl}propanedioate و 13.5 مل من هيدرازين hydrazine في THF (1 جزيئي) في حمض الأسيتيك acetic acid قلب عند 70°م لمدة 4 ساعات. وبشكل إضافي، أضيف 10 مل من هيدرازين hydrazine في THF (1 جزيئي) وقلب خليط التفاعل عند 70°م لمدة 4 ساعات. وأضيف الماء وفصل الراسب المتشكل بالترشيح وجفف في خواء فنتج 2.1 غم من المركب المسمى بالعنوان.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 3.15-3.32 (m, 2 H), 3.65-3.69 (m, 3 H), 3.77 (dd, 1 H), 7.08 (t, 1 H), 7.63 (d, 2 H), 7.89 (d, 2 H), 11.36 (s, 1 H).

المركب الوسيط 48

6-[4-(ثنائي فلورو ميثيل) فنييل]-3-أكسو-2، 3-هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات ميثيل Methyl 6-[4-(difluoromethyl)phenyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate



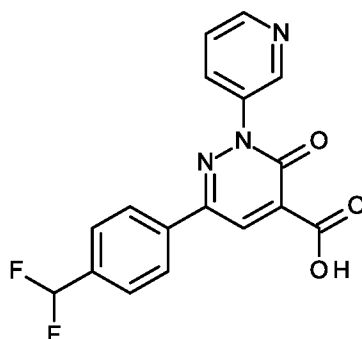
قلب خليط من 2089 ملغم من 6-[4-(ثنائي فلورو ميثيل) فنييل]-3-أكسو-2، 3، 4، 5-هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات ميثيل methyl 6-[4-(difluoromethyl)phenyl]-3-oxo-

2,3,4,5-tetrahydropyridazine-4-carboxylate و 2487 ملغم من كلوريد النحاس (II) في 215 مل من أسيتونتريل acetonitrile عند 50°م لمدة ساعة واحدة وبعد التبخير في خواء، علق الركاز في الماء وفصل الراسب بالترشيح فنتج 1420 ملغم من 6-[4-(ثنائي فلورو ميثيل) فنييل]-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات ميثيل **.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 3.85 (s, 3 H), 7.12 (t, 1 H), 7.69 (d, 2 H), 8.03 (d, 2 H), 8.42 (s, 1 H), 13.76 (s, 1H).

المركب الوسيط 49

حمض 6-[4-(ثنائي فلورو ميثيل) فنييل]-3-أكسو-2-(بيريددين-3-يل)-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك 6-[4-(Difluoromethyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid

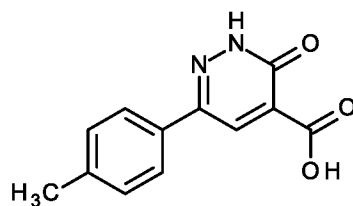


أذيب 6-[4-(ثنائي فلورو ميثيل) فنييل]-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات ميثيل (700 ملغم، 2.5 ملي مول) في DMF (32 مل). وأضيف حمض بيريددين-3-يل البورونيك (614 ملغم، 5 ملي مول)، 2، 2'-ثنائي بيريددين 2,2'-bipyridine pyridine (1.95 غم، 12.5 ملي مول)، كربونات الصوديوم sodium carbonate (318 ملغم، 3 ملي مول)، وثنائي ثنائي أسيتات النحاس copper diacetate اللامائي (1.13 غم، 6.24 ملي مول). وقلب خليط التفاعل لمدة 5 ساعات عند 80°م، برد ومن ثم أضيف الماء. وضبطت درجة الحموضة إلى قيمة بلغت 9 بواسطة إضافة محلول تركيزه 1 جزيئي من هيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxide المائي وفصل الراسب بالترشيح وجفف في خواء فنتج 481 ملغم من المركب المسمى بالعنوان.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 7.10 (t, 1 H), 7.59 (br s, 1 H), 7.66 (d, 2 H), 7.76 (s, 1 H), 8.06 (d, 2 H), 8.13 (br d, 1 H), 8.63 (br s, 1 H), 8.91 (br s, 1 H).

المركب الوسيط 50

حمض 6-(4-مethylphenyl)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك 6-(4-Methylphenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid

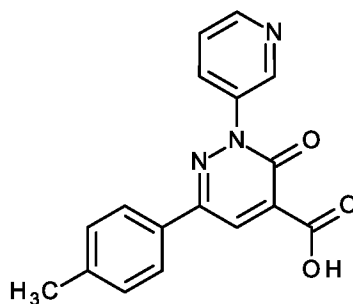


عولج محلول من 500 ملغم من 6-كلورو-3-هيدروكسي بيريدازين-4-كربوكسيلاات إيثيل و436 ملغم من حمض 4-توليل البورونيك في ديوكسان (20 مل) باستخدام فوسفات ثلاثي بوتاسيوم (15 مل من محلول بتركيز 0.5 جزيئي في الماء) وحفاز بلاديوم أولي من نوع RuPhos من الجيل الثاني (رقم تسجيل المركب الكيميائي [0-68-1375325] 383 ملغم)، سخن إلى 100 °م وقلب لمدة 4 ساعات. وبرد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة، فصل الراسب المتشكل بالترشيح، غسل باستخدام 1، 4-ديوكسان (2 مل) وجفف. وامتصت المادة الناتجة باستخدام الماء وجففت بالتجميد فحصل على المركب المسمى بالعنوان (4.6 ملغم) الذي استخدم في الخطوة اللاحقة دون تنقية إضافية.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 2.35 (s, 3 H), 7.29 (d, 2 H), 7.89 (d, 2 H), 8.06 (s, 1 H).

المركب الوسيط 51

حمض 6-(4-مثيل فنييل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك 6-[4-(Difluoromethyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid 15



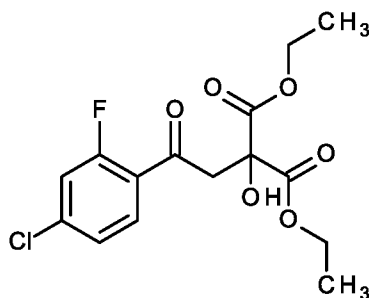
أذيب حمض 6-(4-مثيل فنييل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك (50 ملغم) في DMF (3 مل). وأضيف 3-(4، 4، 4، 5، 5-رباعي مثيل-2، 3، 2-ثنائي أكسابورولان-2-يل) بيريدين 3-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine (89 ملغم)، 2، 2'-ثنائي بيريدين 2,2'-bipyridine pyridine (170 ملغم)، كربونات الصوديوم sodium carbonate (28 ملغم)، وثنائي ثنائي أسيتات النحاس copper diacetate اللامائي (99 ملغم). وقلب خليط التفاعل لمدة 4 ساعات عند 70 °م. ورشح خليط التفاعل ونقي بواسطة RP-HPLC (نوع الجهاز : مضخة HPLC متدرجة Labomatic HD-3000، مُجمع أجزاء من نوع Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود: من نوع 125 Chromatorex C-18 30 × ملم، مزيج التوصيل

أ: : الماء + أمونيا مائي بنسبة 0.2% (32%)، مزيج التصويل ب: أسيتونتريل acetonitrile ; مزيج متدرج التركيز : مزيج التصويل أ بنسبة 85%/مزيج التصويل ب بنسبة 15% ← مزيج التصويل أ بنسبة 45%/مزيج التصويل ب بنسبة 55% ; معدل التدفق: 254 دقيقة/مل; طول موجة الكشف بالأشعة فوق البنفسجية : 254 نانومتر) فنتج 17 ملغم من 6-(4-مثيل فنييل)-3-أكسو-2- (بيريدين-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك حمض .

LC-MS (نوع الجهاز : Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; العمود: Acquity UPLC BEH C18 1.750 × 2.1 ملم; مزيج التصويل أ: : الماء + أمونيا مائي بنسبة 0.2% بالحجم (32%)، مزيج التصويل ب: أسيتونتريل acetonitrile ; مزيج متدرج التركيز : 0.0-1.6 دقيقة لمزيج التصويل ب بتركيز 1-99%، 1.6-2.0 دقيقة لمزيج التصويل ب بتركيز 99%; معدل التدفق: 0.8 مل/دقيقة ; درجة الحرارة: 60°م ; حجم الحقن: 2 ميكرو لتر ; مسح DAD: 210-400 نانومتر (ELSD ; $R_t = 0.58$ دقيقة ; MS (ESIpos) : $m/z = 308.5$ [M+H]⁺)

المركب الوسيط 52

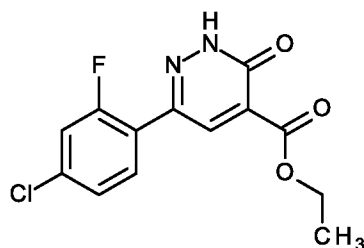
[2-(4-كلورو-2-فلوروفنييل)-2-أكسو إثيل] (هيدروكسي) مالونات ثنائي إثيل 4-(2-(4-كلورو-2-فلوروفنييل)-2-أكسو إثيل)malonate



في ورق ذي قاع دائري سعته 100 مل، وضع 1-(4-كلورو-2-فلورو فنييل) إيثان-1-ون (10 غم، 57.94 ملي مول، 1. مكافئ) و2-أكسو بروبان ديوات 1، 3-ثنائي إثيل (15 مل). وقلب المحلول الناتج لمدة 24 ساعة عند 130°م. وركز الخليط الناتج في خواء. وأدى هذا إلى الحصول على 24 غم (منتج خام) من 2-[2-(4-كلورو-2-فلورو فنييل)-2-أكسو إثيل]-2-هيدروكسي بروبان ديوات 1، 3-ثنائي إثيل 1,3-diethyl 2-[2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-2-hydroxypropanedioate في صورة زيت أسود حيث استخدم دون تنقية إضافية.

المركب الوسيط 53

6-(4-كلورو-2-فلورو فنييل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات إثيل Ethyl 6-(4-chloro-2-fluorophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate

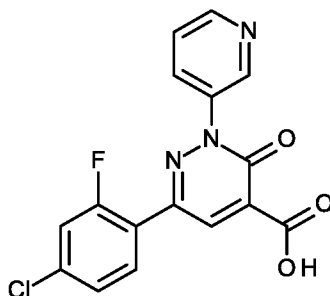


في ورق ذي قاع دائري سعته 500 مل، وضع محلول من 2-[2-(4-كلورو-2-فلورو-3-ثنائي إيثيل)-2-أكسو إيثيل]-2-هيدروكسي بروبان ديوات 1، 3-diethyl 2-[2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-2-hydroxypropanedioate (24 غم، 69.22 ملي مول، 1. مكافئ) في إيثانول ethanol (250 مل) وهيدرازين hydrazine (15 مل). وقلب المحلول الناتج لمدة 12 ساعة عند 80°م. ومن ثم سقي خليط التفاعل بواسطة إضافة 200 مل من الماء. واستخلص المحلول الناتج مرتين باستخدام 200 مل من أسيتات إيثيل ethyl acetate ومزجت الطبقات العضوية. وغسل الخليط الناتج مرة واحدة باستخدام 100 مل من الماء. وغسل الخليط الناتج مرة واحدة باستخدام 100 مل من محلول ملحي. وجفف الخليط فوق كبريتات الصوديوم sodium sulfate اللامائي، رشح وركز في خواء. ووضع الركاز على عمود من هلام السليكا silica باستخدام أسيتات إيثيل ethyl acetate/إيثر بترولي pet-ether (2:1). وأدى هذا إلى الحصول على 2.9 غم (14%) من 6-(4-كلورو-2-فلورو-3-ثنائي إيثيل)-2-أكسو-3-هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات إيثيل ethyl 6-(4-chloro-2-fluorophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate في صورة مادة صلبة لونها زهري.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 1.29 (t, 3 H), 4.30 (q, 2 H), 7.44 (dd, 1 H), 7.63 (dd, 1 H), 7.74 (t, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 13.84 (s, 1 H).

المركب الوسيط 54

حمض 6-(4-كلورو-2-فلورو-3-ثنائي إيثيل)-2-أكسو-3-هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات إيثيل ethyl 6-(4-chloro-2-fluorophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate

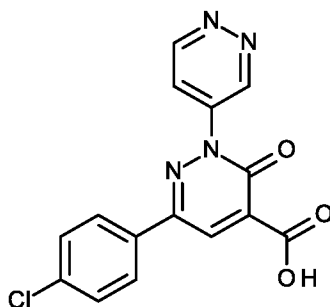


أذيب 6-(4-كلورو-2-فلورو-3-ثنائي إيثيل)-2-أكسو-3-هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات إيثيل Ethyl 6-(4-chloro-2-fluorophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-

carboxylate (500 ملغم) في DMF (22 مل). وأضيف 3-(4، 4، 5، 5-رباعي مثيل-1، 3، 2-ثنائي أكسابورولان-2-يل) بيريدين (691 ملغم)، 2، 2-ثنائي بيريدين pyridine (214 ملغم)، وثنائي ثنائي أسيتات النحاس copper diacetate اللامائي (765 ملغم). وقلب خليط التفاعل لمدة 5 ساعات عند 80°م. وبعد التبريد، أضيف NaOH (1.7 مل) تركيزه 1 جزئي وقلب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 48 ساعة. وأضيف حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid تركيزه 1 جزئي إلى أن ترسب المنتج. وفصل الراسب بالترشيح وجفف في خواء فنتج 418 ملغم من حمض 6-(4-chloro-2-fluorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-كربوكسيليك 4-carboxylic acid حيث استخدم دون تنقية إضافية. 10

LC-MS (نوع الجهاز : Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001 ; العمود: Acquity UPLC BEH C18 1.750 × 2.1 ملم; مزيج التوصيل أ: : الماء + حمض الفورميك بتركيز 0.1% بالحجم (99%)، مزيج التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile ; مزيج متدرج التركيز : 0.0-1.6 دقيقة لمزيج التوصيل ب بتركيز 1-99%، 1.6-2.0 دقيقة لمزيج التوصيل بتركيز 99%؛ معدل التدفق: 0.8 مل/دقيقة ; درجة الحرارة: 60°م ; حجم الحقن: 2 ميكرو لتر ; مسح DAD: 210-400 نانومتر ; ELSD) : $R_t = 1.04$ دقيقة ; MS (ESIpos) : $m/z = 346.3$ [M+H]⁺ المركب الوسيط 55

حمض 3-(4-كلوروفنيل)-6-أكسو-1-H6، 4-ثنائي بيريدازين-5-كربوكسيليك 3-(4-Chlorophenyl)-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazine-5-carboxylic acid



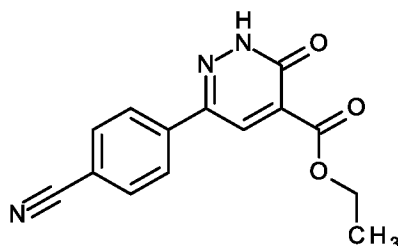
أذيب 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات إيثيل Ethyl 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (500 ملغم) في DMF (23 مل). وأضيف 4-(4، 4، 5، 5-رباعي مثيل-1، 3، 2-ثنائي أكسابورولان-2-يل) بيريدازين (739 ملغم)، 2، 2-ثنائي بيريدين pyridine (1.12 غم)، كربونات الصوديوم sodium carbonate (228 ملغم)، وثنائي ثنائي أسيتات النحاس copper diacetate اللامائي (815 ملغم). وقلب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة ومن ثم أضيف 25

2-oxopropanedioate (15 غم، 86.13 ملي مول، 1.25 مكافئ). وقلب المحلول الناتج لمدة 24 ساعة عند 130°م. وركز الخليط الناتج في خواء. وأدى هذا إلى الحصول على 25 غم (114%) من 2-[2-(4-سيانو فنيل)-2-أكسو-إثيل]-2-هيدروكسي بروبان ديوات 1، 3-ثنائي إثيل 1,3-diethyl 2-[2-(4-cyanophenyl)-2-oxoethyl]-2-hydroxypropanedioate في صورة زيت أسود حيث استخدم دون تنقية إضافية.

5

المركب الوسيط 59

6-(4-سيانو فنيل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات إثيل Ethyl 6-(4-cyanophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate



في دورق ذي قاع دائري سعته 500 مل، وضع محلول من 2-[2-(4-سيانو فنيل)-2-أكسو-إثيل]-2-هيدروكسي بروبان ديوات 1، 3-ثنائي إثيل 1,3-diethyl 2-[2-(4-cyanophenyl)-2-oxoethyl]-2-hydroxypropanedioate (25 غم، 78.29 ملي مول، 1.00 مكافئ) في إيثانول ethanol (200 مل) وهيدرازين hydrazine (15 مل). وقلب المحلول الناتج لمدة 12 ساعة عند 80°م. ومن ثم سقي خليط التفاعل بواسطة إضافة 200 مل من الماء. واستخلص المحلول الناتج مرتين باستخدام 200 مل من أسيتات إثيل ethyl acetate ومزجت الطبقات العضوية. وغسل الخليط الناتج مرة واحدة باستخدام 100 مل من الماء. وغسل الخليط الناتج مرة واحدة باستخدام 100 مل من محلول ملحي. وجفف الخليط فوق كبريتات الصوديوم sodium sulfate اللامائي وركز في خواء. ووضع الركاز على عمود من هلام السليكا silica باستخدام أسيتات إثيل ethyl acetate/إيثر بترولي pet-ether (2:1). وأدى هذا إلى الحصول على 6 غم (28%) من 6-(4-سيانو فنيل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات إثيل ethyl 6-(4-cyanophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate في صورة مادة صلبة لونها أصفر.

10

15

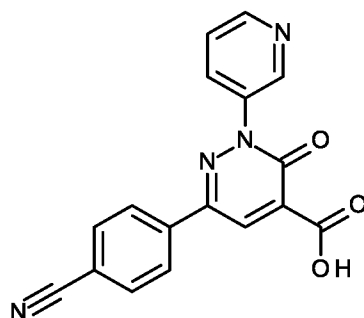
20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.31 (t, 3 H), 4.31 (q, 2 H), 7.92-8.00 (m, 2 H), 8.08 (d, 2 H), 8.42 (s, 1 H), 13.84 (s, 1 H).

المركب الوسيط 60

25

حمض 6-(4-سيانو فنيل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلايك 6-(4-Cyanophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid

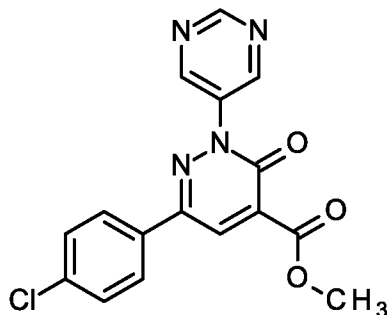


أذيب 6-(4-سيانو فنييل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات إيثيل Ethyl 6-(4-cyanophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (500 ملغم) في DMF (24 مل). وأضيف 3-(4، 4، 5، 5-رباعي مثيل-1، 3، 2-ثنائي أكسابورولان-2-يل) بيريدين pyridine (762 ملغم)، 2، 2'-ثنائي بيريدين 2,2'-bipyridine pyridine (1.45 غم)، كربونات الصوديوم sodium carbonate (236 ملغم)، وثنائي ثنائي أسيتات النحاس copper diacetate اللامائي (843 ملغم). وقلب خليط التفاعل عند 80°م لمدة 5 ساعات ومن ثم، أضيف 1.8 مل من محلول مائي تركيزه 2 عياري من هيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxide. وأضيف الماء وفصل الراسب بالترشيح وجفف في خواء فنتج 632 ملغم من المركب المسمى بالعنوان.

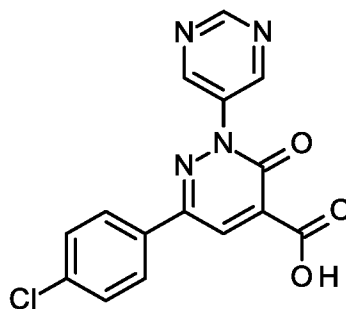
LC-MS (نوع الجهاز : Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001 ; العمود: Acquity UPLC BEH C18 1.750 × 2.1 ملم; مزيج التوصيل أ: : الماء + حمض الفورميك بتركيز 0.1% بالحجم (99%)، مزيج التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile ; مزيج متدرج التركيز : 0.0-1.6 دقيقة لمزيج التوصيل ب بتركيز 1-99%، 1.6-2.0 دقيقة لمزيج التوصيل بتركيز 99%؛ معدل التدفق: 0.8 مل/دقيقة ; درجة الحرارة: 60°م ; حجم الحقن: 2 ميكرو لتر ; مسح DAD: 210-400 نانومتر ; (ELSD) : $R_t = 0.81$ دقيقة ; MS (ESIpos) : $[M+H]^+ 319.3 = z/m$

المركب الوسيط 61

6-(4-كلوروفنييل)-3-أكسو-2-(بيريميدين-5-يل)-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات ميثيل Methyl 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate



- أذيب 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات مثيل 0.189 (50 ملغم، Methyl 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (3 مل). وأضيف 5-(4، 4، 5، 5-رباعي مثيل-1، 3، 2-ثنائي أكسابورولان-2-ثنائي بيريميدين 5-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidine Methyl 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (77.9 ملغم، 0.378 ملي مول)، 2,2'-ثنائي بيريدين 73.8 ملغم، 0.472 ملي مول)، كربونات الصوديوم sodium carbonate الهيدروجينية sodium hydrogen carbonate (31.7 ملغم، 0.378 ملي مول)، وثنائي ثنائي أسيتات النحاس copper diacetate (42.9 ملغم، 0.236 ملي مول). وقلب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وأضيف الماء وضبطت درجة الحموضة إلى قيمة بلغت 3 باستخدام HCl تركيزه 2 عياري. ورشح الراسب، غسل باستخدام الماء، وجفف عند 50°م في خواء فنتج 39.7 ملغم (61%) من المركب المسمى بالعنوان.
- ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.89 (s, 3H), 7.59 (br d, 2H), 8.04 (br d, 2H), 8.57 (s, 1H), 9.20-9.33 (m, 3H).
- المركب الوسيط 62
- حمض 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2-(بيريميدين-5-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلايك 6-(4-Chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid



- أذيب 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2-(بيريميدين-5-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات مثيل 0.802 (275 ملغم، Methyl 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (13.6 مل). وأضيف هيدروكسيد الليثيوم lithium hydroxide (57.6 ملغم، 2.41 ملي مول) في الماء (0.45 مل) عند درجة حرارة الغرفة. وقلب لمدة 24 ساعة عند 40°م.
- وأضيف الماء وضبطت درجة الحموضة إلى 6-7 باستخدام HCl تركيزه 0.5 عياري. وفصل الراسب بالترشيح تحت السفط، غسل ثلاث مرات باستخدام الماء وجفف في خواء عند 50°م

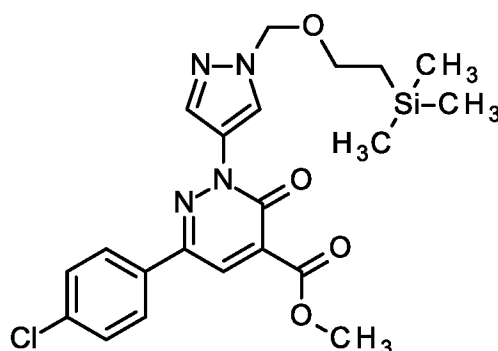
فنتج 251 ملغم (95%) من المركب المسمى بالعنوان حيث استخدم دون تنقية إضافية في الخطوة اللاحقة.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7.54 (d, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.99 (d, 2H), 9.23 (s, 2H), 9.29 (s, 1H).

المركب الوسيط 63

5

6-(4-كلوروفينيل)-3-أكسو-2-1-2-((ثلاثي مثيل سليل) إيثوكسي) ميثيل -H1-بيرازول-4-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكسيلات ميثيل Methyl 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate



10

الدفعة 1: أذيب 6-(4-كلوروفينيل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكسيلات ميثيل Methyl 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (200 ملغم) في DMF (12 مل). وأضيف 4، 4، 4، 5، 5-رباعي ميثيل -1، 3، 2-ثنائي أكسابورولان-2-يل)-1-2-((ثلاثي مثيل سليل) إيثوكسي) ميثيل -H1-بيرازول *** (490 ملغم)، 2، 2-ثنائي بيريدين pyridine (295 ملغم)، كربونات السيزيوم (295 ملغم)، وثنائي ثنائي أسيتات النحاس copper diacetate (172 ملغم). وقلب لمدة 5 ساعات عند درجة حرارة الغرفة. وأضيف الماء وضبطت درجة الحموضة إلى قيمة بلغت 3 باستخدام HCl تركيزه 2 عياري. وأزيلت المركبات المتطايرة في خواء بواسطة جهاز تبخير دوار. وأضيف الماء واستخلص الطور المائي ثلاث مرات باستخدام كلوروفورم. جففت الطبقات العضوية بعد مزجها فوق كبريتات المغنيسيوم magnesium sulfate وركزت فحصل على 265 ملغم من منتج خام حيث نقي مع الدفعة الثانية.

20

الدفعة 2: أذيب ميثيل 6-(4-كلوروفينيل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكسيلات (544 ملغم) في أسيتونتريل acetonitrile (5.4 مل). وأضيف 4، 4، 4، 5، 5-رباعي ميثيل -1، 3، 2-ثنائي أكسابورولان-2-يل)-1-2-((ثلاثي مثيل سليل) إيثوكسي) ميثيل -H1-بيرازول (1 غم)، بيريدين pyridine (333 ميكرو لتر)، N, N-ثنائي إيثيل إيثانامين (573 ميكرو لتر)، ثنائي ثنائي أسيتات النحاس copper diacetate اللامائي (747 ملغم)، وغراييل جزيئية (544 ملغم، 0.4 نانومتر، الحجم الجسيمي : < 50 ميكرو متر). وقلب لمدة يوم واحد عند درجة حرارة الغرفة. وأضيف 4، 4،

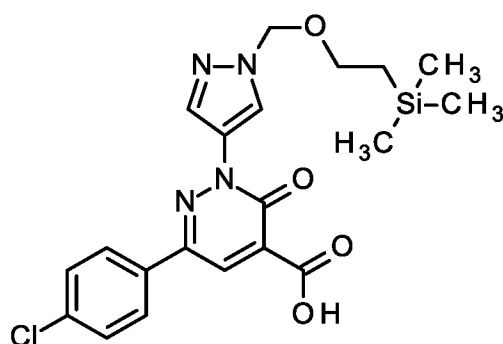
25

4, 5, 5-رباعي مثيل-1، 3، 2-ثنائي أكسابورولان-2-يل)-1-2-[[3-ثلاثي مثيل سليل) إيثوكسي] مثيل {H1-بيرازول (320 ملغم) واستمر التقلب ليوم آخر عند درجة حرارة الغرفة. وأضيف هلام السليكا silica وأزيلت المركبات المتطايرة في خواء. ونقي الخليط بواسطة الاستشراب الخاطف (على هلام السليكا silica، بالتصويل باستخدام مزيج متدرج التركيز من هكسان hexane / أسيتات الإثيل ethyl acetate) فنتج 427 ملغم من منتج الذي تم خلطه مع الدفعة الأولى ونقي بواسطة الاستشراب الخاطف (على هلام السليكا silica، بالتصويل باستخدام مزيج من هكسان hexane / أسيتات إثيل ethyl acetate بنسبة 3:7) فصل على 220 ملغم من المركب المسمى بالعنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = -0.04 (s, 9H), 0.83-0.88 (m, 2H), 3.55-3.61 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 5.49 (s, 2H), 7.57-7.61 (m, 2H), 8.07-8.12 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.69 (s, 1H).

المركب الوسيط 64

حمض 6-(4-كلورو فني)-3-أكسو-2-1-2-[[3-ثلاثي مثيل سليل) إيثوكسي] مثيل {H1-بيرازول-4-يل)-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 6-(4-Chlorophenyl)-3-oxo-2-1-2-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-1H-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid

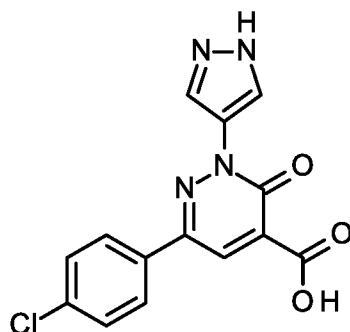


أذيب مثيل 6-(4-كلورو فني)-3-أكسو-2-1-2-[[3-ثلاثي مثيل سليل) إيثوكسي] مثيل {H1-بيرازول-4-يل)-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك (50 ملغم) في أسيتونتريل acetonitrile (1 مل) و THF (1 مل). وأضيف هيدروكسيد الليثيوم lithium hydroxide (8.7) (118.0 مل) وقلّب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تركيز خليط التفاعل إلى نصف حجمه وأضيف الماء (150 مل). وتم تعديل درجة الحموضة إلى 3 باستخدام 2 عياري HCl (5.7 مل). وتم ترشيح الراسب تحت السفط، وغسل بالماء عند درجة حرارة 50°م لإنتاج 36 ملغم من المركب المسمى في العنوان الذي استخدم دون المزيد من التنقية في الخطوة التالية.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = -0.04 (s, 9H), 0.83 - 0.89 (m, 2H), 3.56 - 3.61 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 8.10 - 8.15 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 13.86 (br s, 1H).

المركب الوسيط 65

حمض 6-(4-كلورو فنييل)-3-أكسو-2-(H1-بيرازول-4-يل)-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 6-(4-Chlorophenyl)-3-oxo-2-(1H-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid



- 5 العملية 1، الخطوة 1: أذيب مثيل 6-(4-كلورو فنييل)-3-أكسو-2-(H1-بيرازول-4-يل)-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك (220 ملغم) في إيثانول ethanol (1. 85 مل). وأضيف حمض الهيدروكلوريك في ديوكسان (1. 85 مل، 4 مولار في ديوكسان) وتم تقليبها لمدة ساعتين عند درجة حرارة 70°م. وأُتيح لخليط التفاعل أن يصل إلى درجة حرارة الغرفة وركز حتى الجفاف للحصول على 169 ملغم من مثيل 6-(4-كلورو فنييل)-3-أكسو-2-(H1-بيرازول-4-يل)-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك. وتم استخدام هذه المادة دون المزيد من التنقية في الخطوة التالية.
- 10 العملية 2، الخطوة 1: أذيب 6-(4-كلورو فنييل)-3-أكسو-2-(H1-بيرازول-4-يل)-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك (34 ملغم) في إيثانول ethanol (0. 29 مل). وأضيف حمض الهيدروكلوريك في ديوكسان (0. 29 مل، 4 مولار في ديوكسان) وتم تقليبها لمدة ساعتين عند درجة حرارة 70°م. وأُتيح لخليط التفاعل أن يصل إلى درجة حرارة الغرفة واستمر التقليب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تركيز خليط التفاعل حتى الجفاف ليوفر 27 ملغم من خليط من الإثيل 6-(4-كلورو فنييل)-3-أكسو-2-(H1-بيرازول-4-يل)-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك و 6-(4-كلورو فنييل)-3-أكسو-2-(H1-بيرازول-4-يل)-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك. وتم استخدام هذه المادة دون المزيد من التنقية في الخطوة التالية.
- 20 الخطوة 2: تم دمج المادة الخام من العملية 1 والعملية 2 في أسيتونتريل acetonitrile (5 مل). وأضيف هيدروكسيد الليثيوم lithium hydroxide (80 ملغم) وماء (0. 6 مل) وقلّب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. وأضيف الماء (5 مل) وتم تعديل درجة الحموضة إلى 3 باستخدام 2 عياري HCl (1. 2 مل). وتم ترشيح الراسب تحت الضغط، وغسل بالماء عند درجة

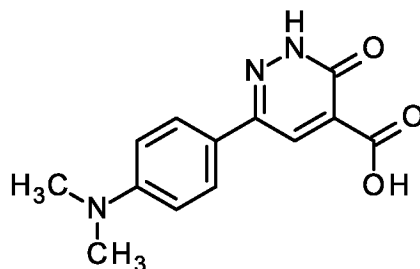
حرارة 50°م لإنتاج 186 ملغم من المركب المسمى في العنوان الذي استخدم دون المزيد من التنقية في الخطوة التالية.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.56 - 7.61 (m, 2H), 8.09 - 8.14 (m, 2H), 8.34 (br s, 2H), 8.44 (s, 1H), 13.45 (br s, 2H).

5

المركب الوسيط 66

حمض 6-4-(ثنائي مثيل أمينو) فنيلى-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك
6-[4-(Dimethylamino)phenyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid



تم معالجة محلول من إيثيل 6-كلورو-3-هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلاط (200 ملغم) و4-(ثنائي مثيل أمينو)- حمض فنيلى بورونيك (212 ملغم) في 1، 4-ديوكسان (8 مل) باستخدام فوسفات ثلاثي البوتاسيوم (6 مل من 0.5 مولات محلول في ماء) وسخن الجيل الثاني من الحفاز السابق RuPhos Pd (153 ملغم)، إلى درجة حرارة 75°م وقلب لمدة 6 ساعات. وبرد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة، عولج بالماء وتم تعديل درجة الحموضة إلى 3 عن طريق إضافة 1 مولات HCl. ورشح الراسب المتشكل، غسل بالماء. وأذيب الراسب في أسيتات الإيثيل ethyl acetate واستخلص الراشح ثلاث مرات باستخدام أسيتات الإيثيل ethyl acetate. وتم غسل الأطوار العضوية المدموجة باستخدام محلول ملحي، فصل، جفف فوق كبريتات الصوديوم، رشح وبخر أسيتات الإيثيل ethyl acetate. تم تعريض الركاز RP-HPLC (الأداة: من نوع مضخة متدرجة Labomatic HD-3000 HPLC، مجمع أجزاء Labomatic Labocol Vario-2000 ؛ العمود: من نوع 125 Chromatorex C-18 مل × 30 مل، مادة التصويل أ: 0.1% حمض الفورميك في الماء، مادة التصويل ب: أسيتونتريل acetonitrile ؛ التدرج: أ 85% / ب 15% ← أ 45% / ب 55%؛ التدفق: 150 مل/دقيقة؛ UV-الكشف: 254 نانومتر) لإنتاج 59 ملغم 6-4-(ثنائي مثيل أمينو) فنيلى-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-حمض كربوكسيليك.

10

15

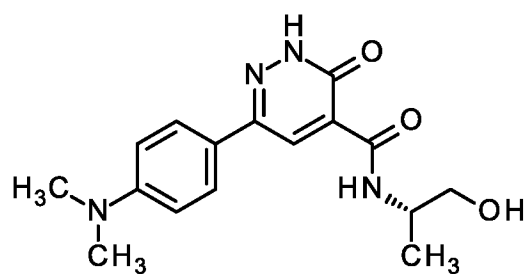
20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 2.98 (s, 6 H), 6.79 (d, 2 H), 7.77 (d, 2 H), 8.44 (s, 1 H).

25

المركب الوسيط 67

6-4-(ثنائي مثيل أمينو) فنيلى-N-[(2S)-1-هيدروكسي بروبان-2-يل]-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد
6-[4-(Dimethylamino)phenyl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



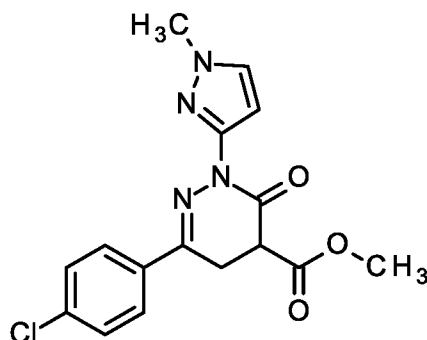
قلب محلول من 59 ملغم المركب الوسيط 6-4-(ثنائي مثيل أمينو)فنيـل-3-اكسو-2،
3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-حمض كربوكسيليك، 34 ملغم (S2)-2-أمينو-1-بروبانول، 174
5 ملغم HATU، 0.16 مل إثيل ثنائي ايزو بروبيـل امين و 1 ملغم 4-ثنائي مثيل أمينو بيريدين
pyridine في 3 مل من DMF عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ثم رشح خليط التفاعل وتم
تعريض RP-HPLC (الأداة: من نوع مضخة متدرجة Labomatic HD-3000 HPLC، مجمع أجزاء
Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود: من نوع Chromatorex C-18 125 ملغم × 30 ملغم،
مادة التصويل أ: 0.1% حمض الفورميك في الماء، مادة التصويل ب: أسيتونتريل acetone nitrile؛
10 التدرج: أ 85% / ب 15% ← أ 45% / ب 55%؛ التدفق: 150 مل/دقيقة؛ UV-الكشف: 254
نانومتر) لإنتاج 11 ملغم 6-4-(ثنائي مثيل أمينو)فنيـل-N-1-(S2)-1-هيدروكسي بروبان-2-
يل-3-اكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد.

LC-MS (الأداة: من نوع Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001؛ العمود: من نوع
1.7 Acquity UPLC BEH C18 50 × 2.1 ملغم؛ مادة التصويل أ: ماء + 0.1% حمضاً حمض
15 الفورميك (99%) مادة التصويل ب: أسيتونتريل acetone nitrile؛ التدرج: 0-1.6 دقيقة 99-1%
ب، 1.2-6.0 دقيقة 99% ب؛ التدفق 0.8 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 60°م؛ الحقن: 2
ميكرو لتر؛ DAD المسح: 210-400 نانومتر؛ ELSD):

$R_t = 0.84 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 317.3 [M+H]^+$

المركب الوسيط 68

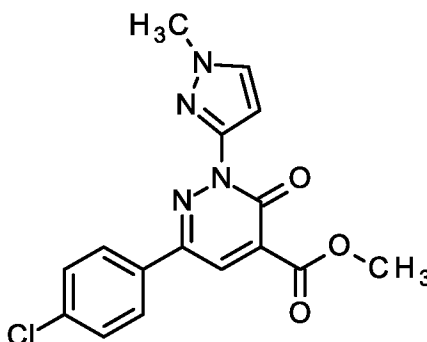
20 مثيل 6-(4-كلورو فنيـل)-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-3-يل)-3-اكسو-2، 3، 4، 5-رباعي
هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيـلات Methyl 6-(4-chlorophenyl)-2-(3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazine-4-carboxylate



أذيب ثنائي مثيل [2-(4-كلورو فنييل)-2-أكسو إيثيل]مالونات (200 ملغم) وأسييتات الصوديوم sodium acetate (259 ملغم) في حمض الأسيتيك acetic acid (7 مل). ثم، أضيف 3-هيدرازينيل-1-مثيل-H1-بيرازول ثلاثي هيدروكلوريد (327 ملغم) على أجزاء. وقلّب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل ولمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة 50°م. برد خليط التفاعل، عولج بالماء وجفّد. وتم تعريض الركاز RP-HPLC (الأداة: من نوع مضخة متدرجة Labomatic HD-3000 HPLC، مجمع أجزاء Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود: من نوع Chromatorex C-18 125 ملم × 30 ملم، مادة التصويل أ: 0.1% حمض الفورميك في الماء، مادة التصويل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ التدرج: أ 85% / ب 15% ← أ 45% / ب 55%؛ التدفق: 150 مل/دقيقة؛ UV-الكشف: 254 نانومتر) لإنتاج 119 ملغم مثيل 6-(4-كلورو فنييل)-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-3-يل)-3-أكسو-2، 3، 4-رباعي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 3.37 - 3.46 (m, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.99 - 4.06 (m, 1 H), 6.30 (d, 1 H), 7.49 - 7.56 (m, 2 H), 7.71 (d, 1 H), 7.78 - 7.83 (m, 2 H).

15 المركب الوسيط 69

مثيل 6-(4-كلورو فنييل)-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-3-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات Methyl 6-(4-chlorophenyl)-2-(3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate



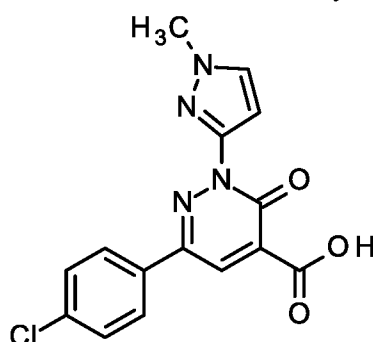
20 أذيب مثيل 6-(4-كلورو فنييل)-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-3-يل)-3-أكسو-2، 3، 4-رباعي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات (119 ملغم) في أسيتونتريل acetonitrile (5 مل). وأضيف ثنائي كلوريد النحاس copper dichloride (138 ملغم). وقلّب لمدة ساعة واحدة عند درجة

حرارة 90°م. وبرد خليط التفاعل، أخذ في الماء واستخلص ثلاث مرات باستخدام أسيتات الإيثيل ethyl acetate. وتم غسل الأطوار العضوية المدموجة باستخدام محلول ملحي، جفف فوق كبريتات الصوديوم، رشح وبخّر حتى الجفاف لإنتاج 112 ملغم من المركب المسمى في العنوان الذي استخدم دون المزيد من التنقية في الخطوة التالية.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 3.87 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 6.56 (d, 1 H), 7.55 - 7.60 (m, 2 H), 7.83 (d, 1 H), 7.92 - 7.96 (m, 2 H), 8.48 (s, 1 H)

المركب الوسيط 70

حمض 6-(4-كلورو فنيّل)-2-(1-مئيل-H1-بيرازول-3-يل)-3-اكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلايك 6-(4-Chlorophenyl)-2-(3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid

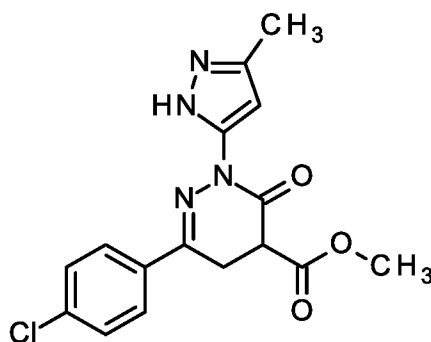


أذيب مئيل 6-(4-كلورو فنيّل)-2-(1-مئيل-H1-بيرازول-3-يل)-3-اكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلايك (112 ملغم) في رباعي هيدرو فوران (5 مل). وأضيف محلول من هيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxide (65 ملغم) في الماء (8.0 مل) وقلّب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. وأضيف الماء وتم تعديل درجة الحموضة إلى 3 باستخدام 2 عياري HCl. وتم ترشيح الراسب تحت السفط، غسل ثلاث مرات باستخدام ماء وجفف تحت التجفيد للحصول على 94 ملغم من المركب المسمى في العنوان الذي استخدم دون المزيد من التنقية في الخطوة التالية.

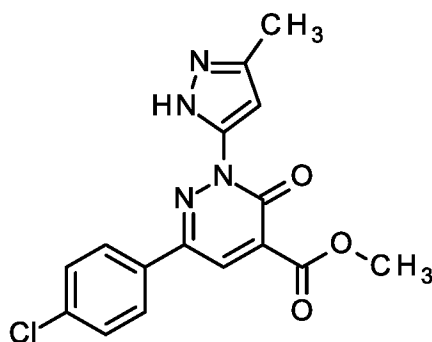
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3.91 (s, 3 H), 6.57 (d, 1 H), 7.57 (d, 2 H), 7.84 (d, 1 H), 7.96 (d, 2 H), 8.48 (s, 1 H).

المركب الوسيط 71

مئيل 6-(4-كلورو فنيّل)-2-(3-مئيل-H1-بيرازول-5-يل)-3-اكسو-2، 3، 4، 5-رباعي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلايك Methyl 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate



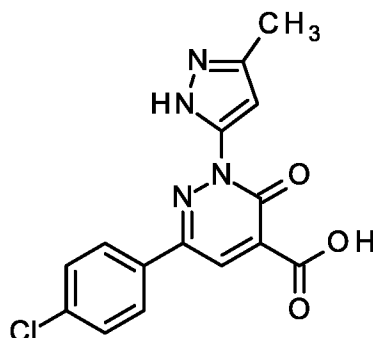
- أذيب ثنائي مثيل [2-(4-كلورو فنييل)-2-أكسو إيثيل]مالونات (200 ملغم) وأسييتات الصوديوم sodium acetate (259 ملغم) في حمض الأسيتيك acetic acid (7 مل). ثم أضيف، 5-هيدرازينيل-3-مثيل-H1-بيرازول هيدروكلوريد (220 ملغم) على أجزاء. وقلّب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل ولمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة 50°م. وبرّد خليط التفاعل، عولج بالماء وجفّد. وتم تعريض الركاز RP-HPLC (الأداة: من نوع مضخة متدرجة Labomatic HD-3000 HPLC، مجمع أجزاء Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود: من نوع Chromatorex C-18 125 ملم × 30 ملم، مادة التصويل أ: 0.1% حمض الفورميك في الماء، مادة التصويل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ التدرج: أ 85% / ب 15% ← أ 45% / ب 55%؛ التدفق: 150 مل/دقيقة؛ UV-الكشف: 254 نانومتر) لإنتاج 126 ملغم مثيل 6-(4-كلورو فنييل)-2-(3-مثيل-H1-بيرازول-5-يل)-3-أكسو-2، 3، 4، 5-رباعي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات. LC-MS (الأداة: من نوع Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001؛ العمود: من نوع Acquity UPLC BEH C18 1.7 × 50 2.1 ملم؛ مادة التصويل أ: ماء + 0.1% حمض الفورميك (99%) مادة التصويل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ التدرج: 0-1.6 دقيقة 99-1% ب، 1.2-6.0 دقيقة 99% ب؛ التدفق 0.8 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 60°م؛ الحقن: 2 ميكرو لتر؛ DAD المسح: 210-400 نانومتر؛ ELSD): $R_t = 1.07 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 347.3 [M+H]^+$ المركب الوسيط 72
- مثيل 6-(4-كلورو فنييل)-2-(3-مثيل-H1-بيرازول-5-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات Methyl 6-(4-chlorophenyl)-2-(3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate



أذيب مثيل 6-(4-كلورو فنييل)-2-(3-مثيل-H1-بيرازول-5-يل)-3-اكسو-2، 3، 4، 5-رباعي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات (126 ملغم) في أسيتونتريل (5 مل). وأضيف ثنائي كلوريد النحاس copper dichloride (146 ملغم). وقلّب لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة 90°م. وبرد خليط التفاعل، عولج بالماء ورشّح الراسب المتشكل، غسل بالماء وجفف بالتجفيد لإنتاج 132 ملغم من المركب المسمى في العنوان الذي استخدم دون المزيد من التنقية في الخطوة التالية.

LC-MS (الأداة: من نوع Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001؛ العمود: من نوع Acquity UPLC BEH C18 1.7 × 50 2.1 ملم؛ مادة التوصيل أ: ماء + 0.1% حمض الفورميك (99%) مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ التدرج: 0-1.6 دقيقة 1-99% ب، 1.6-2.0 دقيقة 99% ب؛ التدفق 0.8 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 60°م؛ الحقن: 2 ميكرو لتر؛ DAD المسح: 210-400 نانومتر؛ ELSD): $R_t = 1.08 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 345.3 [M+H]^+$
المركب الوسيط 73

15 حمض 6-(4-كلورو فنييل)-2-(3-مثيل-H1-بيرازول-5-يل)-3-اكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 6-(4-Chlorophenyl)-2-(3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid



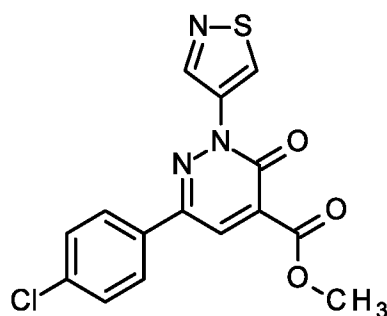
أذيب مثيل 6-(4-كلورو فنييل)-2-(3-مثيل-H1-بيرازول-5-يل)-3-اكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات (132 ملغم) في رباعي هيدرو فوران (6 مل). وأضيف محلول من هيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxide (76 ملغم) في الماء (96.0 مل) وقلّب

خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. وأضيف الماء وتم تعديل درجة الحموضة إلى 3 باستخدام 2 عياري HCl. وتم ترشيح الراسب تحت الضغط، غسل ثلاث مرات باستخدام ماء وجفف تحت التجفيد للحصول على 80 ملغم من المركب المسمى في العنوان الذي استخدم دون المزيد من التنقية في الخطوة التالية.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 2.30 (s, 3 H), 6.35 (br s, 1 H), 7.57 (d, 2 H), 7.97 (br d, 2 H), 8.48 (br s, 1 H)

المركب الوسيط 74

مثيل 6-(4-كلورو فنيـل)-3-أكسو-2-(1,2-ثيازول-4-يل)-2,3-4-كربوكسييلات
Methyl 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate

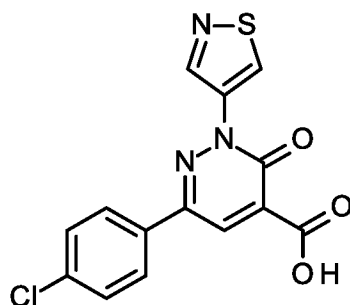


زود مثيل 6-(4-كلورو فنيـل)-3-أكسو-2-(1,2-ثيازول-4-يل)-2,3-4-كربوكسييلات (500 ملغم) في أسيتونتريل acetonitrile (5 مل). وأضيف مسحوق المنخل الجزيئي (500 ملغم، 4 أنغستروم، 50 ميكرومتر)، 4-(4، 4، 4، 5، 5-رباعي مثيل-1، 3، 2-ثنائي أكسا بورولان-2-يل)-1، 2-ثيازول (483 ملغم)، بيريدين pyridine (153 ميكرو لتر)، ثلاثي مثيل أمين (263 ميكرو لتر)، وثنائي ثنائي ثنائي أسيتات النحاس copper diacetate اللامائي (343 ملغم). وقلّب لمدة 3 ساعات عند درجة حرارة الغرفة. وأضيف 4-(4، 4، 4، 5، 5-رباعي مثيل-1، 3، 2-ثنائي أكسا بورولان-2-يل)-1، 2-ثيازول (1.211 ملغم)، بيريدين pyridine (104 ميكرو لتر)، ثلاثي مثيل أمين (179 ميكرو لتر)، وثنائي ثنائي ثنائي أسيتات النحاس copper diacetate اللامائي (343 ملغم). وقلّب لمدة 16 ساعات عند درجة حرارة الغرفة. وأضيف هلام السليكا silica وتمت إزالة المواد المتطايرة تحت خواء. نقي بواسطة الاستشراب الومضي (هلام السليكا silica، هكسان hexane / أسيتات الإثيل ethyl acetate، التدرج) لإنتاج 317 ملغم من المركب المسمى في العنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.89 (s, 3H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 8.05 - 8.10 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.58 (s, 1H).

المركب الوسيط 75

حمض 6-(4-كلورو فنييل)-3-أكسو-2-(1،2-ثيازول-4-يل)-2،3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك
6-(4-Chlorophenyl)-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid

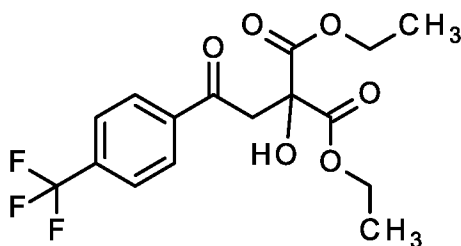


5 تم تعليق مثيل 6-(4-كلورو فنييل)-3-أكسو-2-(1،2-ثيازول-4-يل)-2،3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات (423 ملغم) في أسيتونتريل acetonitrile (11 مل). وأضيف هيدروكسيد الليثيوم lithium hydroxide (87 ملغم) مذاب في الماء (1.31 مل). وتم تحديد درجة الحموضة (درجة الحموضة = 4) وأضيف هيدروكسيد الليثيوم lithium hydroxide مجدداً (87 ملغم). وقلب لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة الغرفة. وأضيف ماء (5 مل) وتم تعديل درجة الحموضة إلى 3 باستخدام 2 عياري HCl (1.2 مل). وتم ترشيح الراسب تحت السفط، وغسل بالماء عند درجة حرارة 50°م لتزويد 340 ملغم من المركب المسمى في العنوان الذي استخدم دون المزيد من التنقية في الخطوة التالية.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.58 (d, 2H), 8.08 (d, 2H), 8.41 (br s, 1H), 9.15 (br s, 1H), 9.59 (br s, 1H).

15 المركب الوسيط 76

ثنائي إيثيل هيدروكسي{2-أكسو-2-[4-(ثلاثي فلورو ميثيل)فنييل]إيثيل} مالونات Diethyl hydroxy{2-oxo-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}malonate

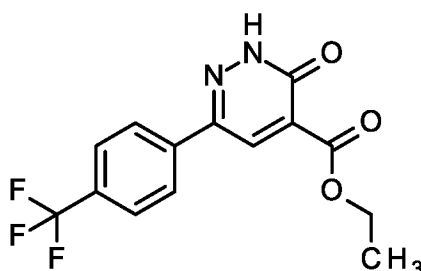


20 قلب 1-4-(ثلاثي فلورو ميثيل)فنييل إيثانون 1-4-(Trifluoromethyl)phenyl]ethanone (50 غم، 0.266 مول) وثنائي إيثيل أكسو مالونات (66.0 غم، 0.379 مول) عند 120°م لمدة 48 ساعة. وبرد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة ورشّح المحتوى الصلب وغسل باستخدام بنزين الإيثر (300 مل) لإعطاء 70 غم (73%) من المركب المسمى في العنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.19 (t, 6H), 3.76 (s, 2H), 4.18 (q, 4H), 6.47 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 8.15 (d, 2H). 25

المركب الوسيط 77

إثيل 3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثيل)فينيل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات
Ethyl 3-oxo-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate

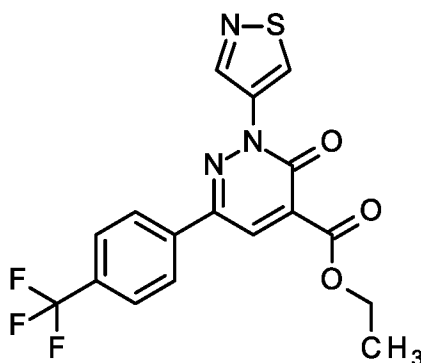


5 سَخَّن ثنائي إيثيل هيدروكسي{2-أكسو-2-[4-(ثلاثي فلورو ميثيل)فينيل]إثيل} مالونات (70 غم، 0.193 مول) وهيدرازين ثنائي هيدروكلوريد (hydrazine dichloride) (22.3 غم، 0.1212 مول) في إيثانول (ethanol) (600 مل) عند 70°م لمدة 24 ساعة. وبعد الاتمام، برد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة وركّز تحت ضغط مخفض. ونَقَّى المنتج الخام بواسطة الاستشراب على عمود (هلام السليكا silica، هكسان hexane / أسيتات الإثيل ethyl acetate 50%) لإنتاج 0.35 غم (58%) من المركب المسمى في العنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.31 (t, 3H), 4.32 (q, 2H), 7.86 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), 8.42 (s, 1H), 13.81 (s, 1H).

المركب الوسيط 78

15 إثيل 3-أكسو-2-(1، 2-ثيازول-4-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثيل)فينيل]-4-كربوكسيلات
Ethyl 3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate



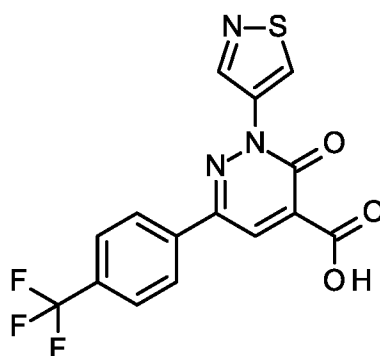
تم تعليق إثيل 3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثيل)فينيل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات (1.20 غم، 3.84 ملي مول) في أسيتونتريل (acetonitrile) (24 مل). وأضيف 4-4-(4، 4، 5، 5-رباعي ميثيل-1، 3، 2-ثنائي أكسا بورولان-2-يل)-2-ثيازول (1.05 غم، 0.005 ملي مول)، بيريدين (pyridine) (622 ميكرو لتر، 7.69 ملي مول)، N، ع-ثنائي إثيل إيثان امين (1.07 مل، 7.69 ملي مول)، وثنائي ثنائي ثنائي أسيتات النحاس copper

diacetate اللامائي (907 ملغم، 5. 00 ملي مول). وقلّب لمدة 28 ساعة عند درجة حرارة الغرفة. وأضيف الماء وتم تعديل درجة الحموضة إلى 3 باستخدام 2 عياري HCl. ورشّح الراسب، غسل ثلاث مرات بالماء، وجفف عند 50°م تحت خواء لإنتاج 1. 915 غم من المركب المسمى في العنوان الذي استخدم دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.34 (t, 3H), 4.37 (q, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.27 (d, 2H), 8.56 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.60 (s, 1H).

المركب الوسيط 79

حمض 3-أكسو-2-(1، 2-ثيازول-4-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثيل)فينيل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك -2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid 10



إلى إيثيل 3-أكسو-2-(1، 2-ثيازول-4-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثيل)فينيل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات (1. 91 غم، 3. 88 ملي مول) في أسيتونتريل acetonitrile (35 مل) أضيف هيدروكسيد الليثيوم lithium hydroxide (278 ملغم، 11. 63 ملي مول) في الماء (4. 2 مل). وقلّب لمدة ساعتين عند درجة حرارة الغرفة. أضيف ماء (5 مل) وتم تعديل درجة الحموضة إلى 3 باستخدام Hydrochloric acid حمض الهيدروكلوريك (3 مل، 2 عياري). رشّح الراسب، وغسل بالماء عند درجة حرارة 50°م لإعطاء 1. 3 غم من المركب المسمى في العنوان والمادة البادئة.

قلّب الراسب (465 ملغم) عند 60°م في محلول هيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxide المائي. ورشحت المادة الصلبة بدفء وغسل بالماء. جفف الركاز، علّق في الماء (20 مل) وتم تعديل درجة الحموضة إلى 3 باستخدام 2 مولار حمض الهيدروكلوريك. وتم جمع المادة الصلبة، وغسل بالماء عند درجة حرارة 50°م لإنتاج 195 ملغم (11%) من المركب المسمى في العنوان. وتم أكسدة الراشح الأول باستخدام 2 مولار Hydrochloric acid حمض الهيدروكلوريك إلى درجة حموضة 4، وتم جمع الراسب، وغسل بالماء عند درجة حرارة 50°م للحصول على 180 ملغم (10%) من المركب المسمى في العنوان.

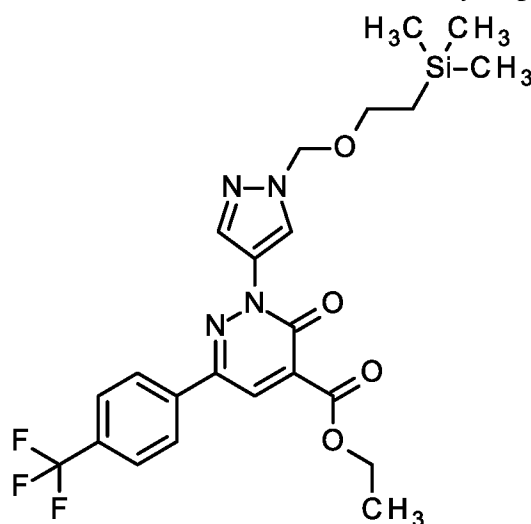
وقلّبت المادة الشائبة المتبقية (720 ملغم) في محلول هيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxide المائي لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة الغرفة. وتم تعديل درجة الحموضة إلى 3 باستخدام حمض الهيدروكلوريك Hydrochloric acid (2 مل، 2 مولار) وتم تقليله لمدة 0.5 ساعة عند درجة حرارة الغرفة. رشّح المحتوى الصلب، غسل ثلاث مرات باستخدام الماء، جفف تحت خواء عند 50°م لإنتاج 660 ملغم (37%) من المركب المسمى في العنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.88 (br d, 2H), 8.28 (br d, 2H), 8.59 (br s, 1H), 9.16 (br s, 1H), 9.62 (br s, 1H), 13.94 (br s, 1H).

المركب الوسيط 80

إثيل 3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثيل)فينيل]-2-1-2-[[2-(ثلاثي ميثيل سيليل)إثوكسي]ميثيل]-1H-بيرازول-4-يل-2,3-

Ethyl 3-oxo-6-[4-(3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات H1-بيرازول-4-يل)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (trifluoromethyl)phenyl]-2-(1-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-1H-pyrazol-4-yl)-2,3-



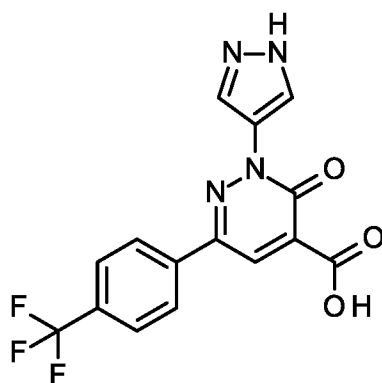
تم تعليق إيثيل 3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثيل)فينيل]-2-1-2-[[2-(ثلاثي ميثيل سيليل)إثوكسي]ميثيل]-1H-بيرازول-4-يل-2,3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات (1.00 غم، 3.20 ملي مول) في أسيتونتريل acetonitrile (10 مل). وأضيف 4-كربوكسيلات (4.0، 4.5، 5.0، 5.5، 6.0، 6.5، 7.0، 7.5، 8.0، 8.5، 9.0، 9.5، 10.0، 10.5، 11.0، 11.5، 12.0، 12.5، 13.0، 13.5، 14.0، 14.5، 15.0، 15.5، 16.0، 16.5، 17.0، 17.5، 18.0، 18.5، 19.0، 19.5، 20.0، 20.5، 21.0، 21.5، 22.0، 22.5، 23.0، 23.5، 24.0، 24.5، 25.0، 25.5، 26.0، 26.5، 27.0، 27.5، 28.0، 28.5، 29.0، 29.5، 30.0، 30.5، 31.0، 31.5، 32.0، 32.5، 33.0، 33.5، 34.0، 34.5، 35.0، 35.5، 36.0، 36.5، 37.0، 37.5، 38.0، 38.5، 39.0، 39.5، 40.0، 40.5، 41.0، 41.5، 42.0، 42.5، 43.0، 43.5، 44.0، 44.5، 45.0، 45.5، 46.0، 46.5، 47.0، 47.5، 48.0، 48.5، 49.0، 49.5، 50.0، 50.5، 51.0، 51.5، 52.0، 52.5، 53.0، 53.5، 54.0، 54.5، 55.0، 55.5، 56.0، 56.5، 57.0، 57.5، 58.0، 58.5، 59.0، 59.5، 60.0، 60.5، 61.0، 61.5، 62.0، 62.5، 63.0، 63.5، 64.0، 64.5، 65.0، 65.5، 66.0، 66.5، 67.0، 67.5، 68.0، 68.5، 69.0، 69.5، 70.0، 70.5، 71.0، 71.5، 72.0، 72.5، 73.0، 73.5، 74.0، 74.5، 75.0، 75.5، 76.0، 76.5، 77.0، 77.5، 78.0، 78.5، 79.0، 79.5، 80.0، 80.5، 81.0، 81.5، 82.0، 82.5، 83.0، 83.5، 84.0، 84.5، 85.0، 85.5، 86.0، 86.5، 87.0، 87.5، 88.0، 88.5، 89.0، 89.5، 90.0، 90.5، 91.0، 91.5، 92.0، 92.5، 93.0، 93.5، 94.0، 94.5، 95.0، 95.5، 96.0، 96.5، 97.0، 97.5، 98.0، 98.5، 99.0، 99.5، 100.0، 100.5، 101.0، 101.5، 102.0، 102.5، 103.0، 103.5، 104.0، 104.5، 105.0، 105.5، 106.0، 106.5، 107.0، 107.5، 108.0، 108.5، 109.0، 109.5، 110.0، 110.5، 111.0، 111.5، 112.0، 112.5، 113.0، 113.5، 114.0، 114.5، 115.0، 115.5، 116.0، 116.5، 117.0، 117.5، 118.0، 118.5، 119.0، 119.5، 120.0، 120.5، 121.0، 121.5، 122.0، 122.5، 123.0، 123.5، 124.0، 124.5، 125.0، 125.5، 126.0، 126.5، 127.0، 127.5، 128.0، 128.5، 129.0، 129.5، 130.0، 130.5، 131.0، 131.5، 132.0، 132.5، 133.0، 133.5، 134.0، 134.5، 135.0، 135.5، 136.0، 136.5، 137.0، 137.5، 138.0، 138.5، 139.0، 139.5، 140.0، 140.5، 141.0، 141.5، 142.0، 142.5، 143.0، 143.5، 144.0، 144.5، 145.0، 145.5، 146.0، 146.5، 147.0، 147.5، 148.0، 148.5، 149.0، 149.5، 150.0، 150.5، 151.0، 151.5، 152.0، 152.5، 153.0، 153.5، 154.0، 154.5، 155.0، 155.5، 156.0، 156.5، 157.0، 157.5، 158.0، 158.5، 159.0، 159.5، 160.0، 160.5، 161.0، 161.5، 162.0، 162.5، 163.0، 163.5، 164.0، 164.5، 165.0، 165.5، 166.0، 166.5، 167.0، 167.5، 168.0، 168.5، 169.0، 169.5، 170.0، 170.5، 171.0، 171.5، 172.0، 172.5، 173.0، 173.5، 174.0، 174.5، 175.0، 175.5، 176.0، 176.5، 177.0، 177.5، 178.0، 178.5، 179.0، 179.5، 180.0، 180.5، 181.0، 181.5، 182.0، 182.5، 183.0، 183.5، 184.0، 184.5، 185.0، 185.5، 186.0، 186.5، 187.0، 187.5، 188.0، 188.5، 189.0، 189.5، 190.0، 190.5، 191.0، 191.5، 192.0، 192.5، 193.0، 193.5، 194.0، 194.5، 195.0، 195.5، 196.0، 196.5، 197.0، 197.5، 198.0، 198.5، 199.0، 199.5، 200.0، 200.5، 201.0، 201.5، 202.0، 202.5، 203.0، 203.5، 204.0، 204.5، 205.0، 205.5، 206.0، 206.5، 207.0، 207.5، 208.0، 208.5، 209.0، 209.5، 210.0، 210.5، 211.0، 211.5، 212.0، 212.5، 213.0، 213.5، 214.0، 214.5، 215.0، 215.5، 216.0، 216.5، 217.0، 217.5، 218.0، 218.5، 219.0، 219.5، 220.0، 220.5، 221.0، 221.5، 222.0، 222.5، 223.0، 223.5، 224.0، 224.5، 225.0، 225.5، 226.0، 226.5، 227.0، 227.5، 228.0، 228.5، 229.0، 229.5، 230.0، 230.5، 231.0، 231.5، 232.0، 232.5، 233.0، 233.5، 234.0، 234.5، 235.0، 235.5، 236.0، 236.5، 237.0، 237.5، 238.0، 238.5، 239.0، 239.5، 240.0، 240.5، 241.0، 241.5، 242.0، 242.5، 243.0، 243.5، 244.0، 244.5، 245.0، 245.5، 246.0، 246.5، 247.0، 247.5، 248.0، 248.5، 249.0، 249.5، 250.0، 250.5، 251.0، 251.5، 252.0، 252.5، 253.0، 253.5، 254.0، 254.5، 255.0، 255.5، 256.0، 256.5، 257.0، 257.5، 258.0، 258.5، 259.0، 259.5، 260.0، 260.5، 261.0، 261.5، 262.0، 262.5، 263.0، 263.5، 264.0، 264.5، 265.0، 265.5، 266.0، 266.5، 267.0، 267.5، 268.0، 268.5، 269.0، 269.5، 270.0، 270.5، 271.0، 271.5، 272.0، 272.5، 273.0، 273.5، 274.0، 274.5، 275.0، 275.5، 276.0، 276.5، 277.0، 277.5، 278.0، 278.5، 279.0، 279.5، 280.0، 280.5، 281.0، 281.5، 282.0، 282.5، 283.0، 283.5، 284.0، 284.5، 285.0، 285.5، 286.0، 286.5، 287.0، 287.5، 288.0، 288.5، 289.0، 289.5، 290.0، 290.5، 291.0، 291.5، 292.0، 292.5، 293.0، 293.5، 294.0، 294.5، 295.0، 295.5، 296.0، 296.5، 297.0، 297.5، 298.0، 298.5، 299.0، 299.5، 300.0، 300.5، 301.0، 301.5، 302.0، 302.5، 303.0، 303.5، 304.0، 304.5، 305.0، 305.5، 306.0، 306.5، 307.0، 307.5، 308.0، 308.5، 309.0، 309.5، 310.0، 310.5، 311.0، 311.5، 312.0، 312.5، 313.0، 313.5، 314.0، 314.5، 315.0، 315.5، 316.0، 316.5، 317.0، 317.5، 318.0، 318.5، 319.0، 319.5، 320.0، 320.5، 321.0، 321.5، 322.0، 322.5، 323.0، 323.5، 324.0، 324.5، 325.0، 325.5، 326.0، 326.5، 327.0، 327.5، 328.0، 328.5، 329.0، 329.5، 330.0، 330.5، 331.0، 331.5، 332.0، 332.5، 333.0، 333.5، 334.0، 334.5، 335.0، 335.5، 336.0، 336.5، 337.0، 337.5، 338.0، 338.5، 339.0، 339.5، 340.0، 340.5، 341.0، 341.5، 342.0، 342.5، 343.0، 343.5، 344.0، 344.5، 345.0، 345.5، 346.0، 346.5، 347.0، 347.5، 348.0، 348.5، 349.0، 349.5، 350.0، 350.5، 351.0، 351.5، 352.0، 352.5، 353.0، 353.5، 354.0، 354.5، 355.0، 355.5، 356.0، 356.5، 357.0، 357.5، 358.0، 358.5، 359.0، 359.5، 360.0، 360.5، 361.0، 361.5، 362.0، 362.5، 363.0، 363.5، 364.0، 364.5، 365.0، 365.5، 366.0، 366.5، 367.0، 367.5، 368.0، 368.5، 369.0، 369.5، 370.0، 370.5، 371.0، 371.5، 372.0، 372.5، 373.0، 373.5، 374.0، 374.5، 375.0، 375.5، 376.0، 376.5، 377.0، 377.5، 378.0، 378.5، 379.0، 379.5، 380.0، 380.5، 381.0، 381.5، 382.0، 382.5، 383.0، 383.5، 384.0، 384.5، 385.0، 385.5، 386.0، 386.5، 387.0، 387.5، 388.0، 388.5، 389.0، 389.5، 390.0، 390.5، 391.0، 391.5، 392.0، 392.5، 393.0، 393.5، 394.0، 394.5، 395.0، 395.5، 396.0، 396.5، 397.0، 397.5، 398.0، 398.5، 399.0، 399.5، 400.0، 400.5، 401.0، 401.5، 402.0، 402.5، 403.0، 403.5، 404.0، 404.5، 405.0، 405.5، 406.0، 406.5، 407.0، 407.5، 408.0، 408.5، 409.0، 409.5، 410.0، 410.5، 411.0، 411.5، 412.0، 412.5، 413.0، 413.5، 414.0، 414.5، 415.0، 415.5، 416.0، 416.5، 417.0، 417.5، 418.0، 418.5، 419.0، 419.5، 420.0، 420.5، 421.0، 421.5، 422.0، 422.5، 423.0، 423.5، 424.0، 424.5، 425.0، 425.5، 426.0، 426.5، 427.0، 427.5، 428.0، 428.5، 429.0، 429.5، 430.0، 430.5، 431.0، 431.5، 432.0، 432.5، 433.0، 433.5، 434.0، 434.5، 435.0، 435.5، 436.0، 436.5، 437.0، 437.5، 438.0، 438.5، 439.0، 439.5، 440.0، 440.5، 441.0، 441.5، 442.0، 442.5، 443.0، 443.5، 444.0، 444.5، 445.0، 445.5، 446.0، 446.5، 447.0، 447.5، 448.0، 448.5، 449.0، 449.5، 450.0، 450.5، 451.0، 451.5، 452.0، 452.5، 453.0، 453.5، 454.0، 454.5، 455.0، 455.5، 456.0، 456.5، 457.0، 457.5، 458.0، 458.5، 459.0، 459.5، 460.0، 460.5، 461.0، 461.5، 462.0، 462.5، 463.0، 463.5، 464.0، 464.5، 465.0، 465.5، 466.0، 466.5، 467.0، 467.5، 468.0، 468.5، 469.0، 469.5، 470.0، 470.5، 471.0، 471.5، 472.0، 472.5، 473.0، 473.5، 474.0، 474.5، 475.0، 475.5، 476.0، 476.5، 477.0، 477.5، 478.0، 478.5، 479.0، 479.5، 480.0، 480.5، 481.0، 481.5، 482.0، 482.5، 483.0، 483.5، 484.0، 484.5، 485.0، 485.5، 486.0، 486.5، 487.0، 487.5، 488.0، 488.5، 489.0، 489.5، 490.0، 490.5، 491.0، 491.5، 492.0، 492.5، 493.0، 493.5، 494.0، 494.5، 495.0، 495.5، 496.0، 496.5، 497.0، 497.5، 498.0، 498.5، 499.0، 499.5، 500.0، 500.5، 501.0، 501.5، 502.0، 502.5، 503.0، 503.5، 504.0، 504.5، 505.0، 505.5، 506.0، 506.5، 507.0، 507.5، 508.0، 508.5، 509.0، 509.5، 510.0، 510.5، 511.0، 511.5، 512.0، 512.5، 513.0، 513.5، 514.0، 514.5، 515.0، 515.5، 516.0، 516.5، 517.0، 517.5، 518.0، 518.5، 519.0، 519.5، 520.0، 520.5، 521.0، 521.5، 522.0، 522.5، 523.0، 523.5، 524.0، 524.5، 525.0، 525.5، 526.0، 526.5، 527.0، 527.5، 528.0، 528.5، 529.0، 529.5، 530.0، 530.5، 531.0، 531.5، 532.0، 532.5، 533.0، 533.5، 534.0، 534.5، 535.0، 535.5، 536.0، 536.5، 537.0، 537.5، 538.0، 538.5، 539.0، 539.5، 540.0، 540.5، 541.0، 541.5، 542.0، 542.5، 543.0، 543.5، 544.0، 544.5، 545.0، 545.5، 546.0، 546.5، 547.0، 547.5، 548.0، 548.5، 549.0، 549.5، 550.0، 550.5، 551.0، 551.5، 552.0، 552.5، 553.0، 553.5، 554.0، 554.5، 555.0، 555.5، 556.0، 556.5، 557.0، 557.5، 558.0، 558.5، 559.0، 559.5، 560.0، 560.5، 561.0، 561.5، 562.0، 562.5، 563.0، 563.5، 564.0، 564.5، 565.0، 565.5، 566.0، 566.5، 567.0، 567.5، 568.0، 568.5، 569.0، 569.5، 570.0، 570.5، 571.0، 571.5، 572.0، 572.5، 573.0، 573.5، 574.0، 574.5، 575.0، 575.5، 576.0، 576.5، 577.0، 577.5، 578.0، 578.5، 579.0، 579.5، 580.0، 580.5، 581.0، 581.5، 582.0، 582.5، 583.0، 583.5، 584.0، 584.5، 585.0، 585.5، 586.0، 586.5، 587.0، 587.5، 588.0، 588.5، 589.0، 589.5، 590.0، 590.5، 591.0، 591.5، 592.0، 592.5، 593.0، 593.5، 594.0، 594.5، 595.0، 595.5، 596.0، 596.5، 597.0، 597.5، 598.0، 598.5، 599.0، 599.5، 600.0، 600.5، 601.0، 601.5، 602.0، 602.5، 603.0، 603.5، 604.0، 604.5، 605.0، 605.5، 606.0، 606.5، 607.0، 607.5، 608.0، 608.5، 609.0، 609.5، 610.0، 610.5، 611.0، 611.5، 612.0، 612.5، 613.0، 613.5، 614.0، 614.5، 615.0، 615.5، 616.0، 616.5، 617.0، 617.5، 618.0، 618.5، 619.0، 619.5، 620.0، 620.5، 621.0، 621.5، 622.0، 622.5، 623.0، 623.5، 624.0، 624.5، 625.0، 625.5، 626.0، 626.5، 627.0، 627.5، 628.0، 628.5، 629.0، 629.5، 630.0، 630.5، 631.0، 631.5، 632.0، 632.5، 633.0، 633.5، 634.0، 634.5، 635.0، 635.5، 636.0، 636.5، 637.0، 637.5، 638.0، 638.5، 639.0، 639.5، 640.0، 640.5، 641.0، 641.5، 642.0، 642.5، 643.0، 643.5، 644.0، 644.5، 645.0، 645.5، 646.0، 646.5، 647.0، 647.5، 648.0، 648.5، 649.0، 649.5، 650.0، 650.5، 651.0، 651.5، 652.0، 652.5، 653.0، 653.5، 654.0، 654.5، 655.0، 655.5، 656.0، 656.5، 657.0، 657.5، 658.0، 658.5، 659.0، 659.5، 660.0، 660.5، 661.0، 661.5، 662.0، 662.5، 663.0، 663.5، 664.0، 664.5، 665.0، 665.5، 666.0، 666.5، 667.0، 667.5، 668.0، 668.5، 669.0، 669.5، 670.0، 670.5، 671.0، 671.5، 672.0، 672.5، 673.0، 673.5، 674.0، 674.5، 675.0، 675.5، 676.0، 676.5، 677.0، 677.5، 678.0، 678.5، 679.0، 679.5، 680.0، 680.5، 681.0، 681.5، 682.0، 682.5، 683.0، 683.5، 684.0، 684.5، 685.0، 685.5، 686.0، 686.5، 687.0، 687.5، 688.0، 688.5، 689.0، 689.5، 690.0، 690.5، 691.0، 691.5، 692.0، 692.5، 693.0، 693.5، 694.0، 694.5، 695.0، 695.5، 696.0، 696.5، 697.0، 697.5، 698.0، 698.5، 699.0، 699.5، 700.0، 700.5، 701.0، 701.5، 702.0، 702.5، 703.0، 703.5، 704.0، 704.5، 705.0، 705.5، 706.0، 706.5، 707.0، 707.5، 708.0، 708.5، 709.0، 709.5، 710.0، 710.5، 711.0، 711.5، 712.0، 712.5، 713.0، 713.5، 714.0، 714.5، 715.0، 715.5، 716.0، 716.5، 717.0، 717.5، 718.0، 718.5، 719.0، 719.5، 720.0، 720.5، 721.0، 721.5، 722.0، 722.5، 723.0، 723.5، 724.0، 724.5، 725.0، 725.5، 726.0، 726.5، 727.0، 727.5، 728.0، 728.5، 729.0، 729.5، 730.0، 730.5، 731.0، 731.5، 732.0، 732.5، 733.0، 733.5، 734.0، 734.5، 735.0، 735.5، 736.0، 736.5، 737.0، 737.5، 738.0، 738.5، 739.0، 739.5، 740.0، 740.5، 741.0، 741.5، 742.0، 742.5، 743.0، 743.5، 744.0، 744.5، 745.0، 745.5، 746.0، 746.5، 747.0، 747.5، 748.0، 748.5، 749.0، 749.5، 750.0، 750.5، 751.0، 751.5، 752.0، 752.5، 753.0، 753.5، 754.0، 754.5، 755.0، 755.5، 756.0، 756.5، 757.0، 757.5، 758.0، 758.5، 759.0، 759.5، 760.0، 760.5، 761.0، 761.5، 762.0، 762.5، 763.0، 763.5، 764.0، 764.5، 765.0، 765.5، 766.0، 766.5، 767.0، 767.5، 768.0، 768.5، 769.0، 769.5، 770.0، 770.5، 771.0، 771.5، 772.0، 772.5، 773.0، 773.5، 774.0، 774.5، 775.0، 775.5، 776.0، 776.5، 777.0، 777.5، 778.0، 778.5، 779.0، 779.5، 780.0، 780.5، 781.0، 781.5، 782.0، 782.5، 783.0، 783.5، 784.0، 784.5، 785.0، 785.5، 786.0، 786.5، 787.0، 787.5، 788.0، 788.5، 789.0، 789.5، 790.0، 790.5، 791.0، 791.5، 792.0، 792.5، 793.0، 793.5، 794.0، 794.5، 795.0، 795.5، 796.0، 796.5، 797.0، 797.5، 798.0، 798.5، 799.0، 799.5، 800.0، 800.5، 801.0، 801.5، 802.0، 802.5، 803.0، 803.5، 804.0، 804.5، 805.0، 805.5، 806.0، 806.5، 807.0، 807.5، 808.0، 808.5، 809.0، 809.5، 810.0، 810.5، 811.0، 811.5، 812.0، 812.5، 813.0، 813.5، 814.0، 814.5، 815.0، 815.5، 816.0، 816.5، 817.0، 817.5، 818.0، 818.5، 819.0، 819.5، 820.0، 820.5، 821.0، 821.5، 822.0، 822.5، 823.0، 823.5، 824.0، 824.5، 825.0، 825.5، 826

هكسان / أسيتات الإيثيل (25:75 ethyl acetate) لإنتاج 1. 44 غم (88%) من المركب المسمى في العنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = -0.04 (s, 9H), 0.83 - 0.89 (m, 2H), 1.34 (t, 3H), 3.55 - 3.63 (m, 2H), 4.36 (q, 2H), 5.50 (s, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.29 (d, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.72 (s, 1H).

المركب الوسيط 81

حمض 3-أكسو-2-(H1-بيرازول-4-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثيل)فينيل]-2,3-بيريدازين-4-كربوكسيليك 3-Oxo-2-(1H-pyrazol-4-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid



10

الخطوة 1: تم تعليق إيثيل 3-أكسو-2-(H1-بيرازول-4-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثيل)فينيل]-2,3-بيريدازين-4-كربوكسيليك (38.1 غم، 0.3 ملي مول) في إيثانول (ethanol) (11.3 مل). وأضيف هيدروكلوريد في ديوكسان (11.3 مل، M4) وقلب لمدة 5 ساعة عند درجة حرارة 70°م. وقلب طوال الليل عند درجة حرارة الغرفة ثم لمدة 5 ساعة عند درجة حرارة 70°م. وبرد خليط التفاعل وركّز حتى الجفاف لإعطاء 1.01 غم الذي استخدم دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

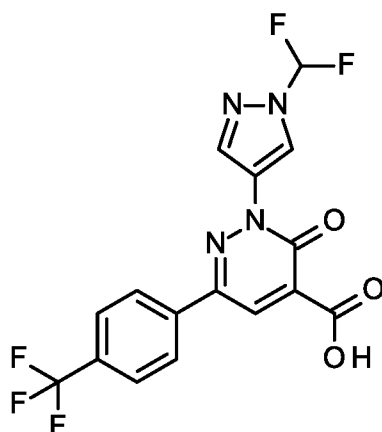
الخطوة 2: تم تعليق المركب الوسيط (1.01 غم) من الخطوة 1 في أسيتونتريل (acetonitrile) (24 مل). وأضيف هيدروكسيد الليثيوم (lithium hydroxide) (192 ملغم، 0.8.01 ملي مول) في الماء (6 مل) وتم تقلبيه لمدة 3 ساعات عند درجة حرارة الغرفة. وأضيف ماء (5 مل) وتم تعديل درجة الحموضة إلى 3 باستخدام حمض الهيدروكلوريك (Hydrochloric acid) (1.2 مل، 2 عياري). رشح الراسب، وغسل بالماء عند درجة حرارة 50°م لإعطاء 695 ملغم (73%) من المركب المسمى في العنوان الذي استخدم دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.87 (d, 2H), 8.27 - 8.43 (m, 5H), 13.38 (br s, 2H).

المركب الوسيط 82

حمض 2-[1-(ثنائي فلورو ميثيل)-H1-بيرازول-4-يل]-3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثيل)فينيل]-2,3-بيريدازين-4-كربوكسيليك 2-[1-(Difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-oxo-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid

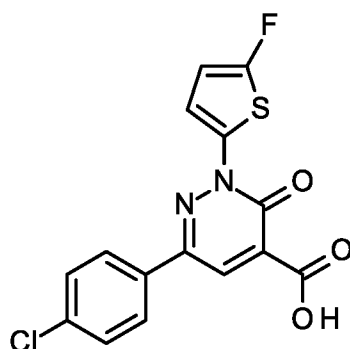
pyrazol-4-yl]-3-oxo-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid



- الخطوة 1: تم تعليق مثيل 3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو مثيل)فني]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات (0.40 غم، 1.34 ملي مول) في أسيتونتريل (7 مل). وأضيف غرابيل جزيئية (400 ملغم، 0.4 نانومتر، حجم الجسيمات: >50 ميكرومتر)، 1-ثنائي (فلورو مثيل)-4-(4، 4، 5، 5-رباعي مثيل-1، 3، 2-ثنائي أكسا بورولان-2-يل)-H1-بيرازول (491 ملغم، 0.2 ملي مول)، بيريدين pyridine (0.217 مل، 0.268 ملي مول)، N، ع-ثنائي إيثيل إيثان أمين (0.374 مل، 0.268 ملي مول)، وثنائي ثنائي أسيتات النحاس copper diacetate (487 ملغم، 0.268 ملي مول). وقلب لمدة 24 ساعة عند درجة حرارة الغرفة. وأضيف 1-ثنائي (فلورو مثيل)-4-(4، 4، 5، 5-رباعي مثيل-1، 3، 2-ثنائي أكسا بورولان-2-يل)-H1-بيرازول (300 ملغم، 1.23 ملي مول) وقلب لمدة 3 أيام عند درجة حرارة الغرفة. وخفف بالماء وتأكسد باستخدام حمض الهيدروكلوريك Hydrochloric acid (2 عياري). ورشحت المادة الصلبة وجفف تحت خواء عند 50°م للحصول على 1.21 غم من المركب الوسيط 1 باستخدام غرابيل جزيئية الذي استخدم دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.
- الخطوة 2: تم تعليق المركب الوسيط (1.01 غم) من الخطوة 1 في أسيتونتريل acetonitrile (30 مل). وأضيف هيدروكسيد الليثيوم lithium hydroxide (0.96، 2 ملغم، 0.04 ملي مول) في الماء (2 مل) وتم تقلبيه لمدة 20 ساعة عند درجة حرارة 40°م. وخفف خليط التفاعل بالماء (30 مل) ورشح فوق التراب الدياتومي. وتم ضبط الراشح إلى درجة حموضة 4 باستخدام حمض الهيدروكلوريك Hydrochloric acid (2 عياري). رشح الراشب، غسل بالماء ثلاث مرات وجفف تحت خواء عند 50°م لإنتاج 380 ملغم (71%) من المركب المسمى في العنوان.
- ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.89 (d, 2H), 7.93 (t, 1H), 8.34 (d, 2H), 8.48 - 8.57 (m, 2H), 9.01 (s, 1H), 13.88 (br s, 1H).

المركب الوسيط 83

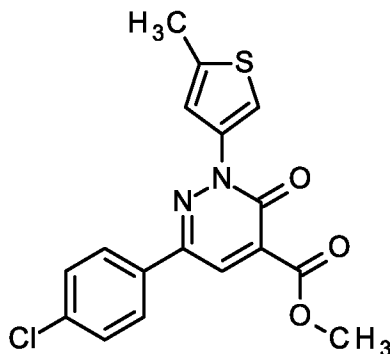
حمض 6-(4-كلورو فنييل)-2-(5-فلورو-2-ثيينيل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك
4-(4-Chlorophenyl)-2-(5-fluoro-2-thienyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid



- 5 الخطوة 1: تم تعليق مثيل 6-(4-كلورو فنييل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات (0.20 غم، 0.756 ملي مول) في أسيتونتريل (8 مل). وأضيف 2-(5-فلورو-2-ثيينيل)-4، 4، 5-رباعي مثيل-1، 3، 2-ثنائي أكسا بورولان (569 ملغم، 2.49 ملي مول)، بيريدين (0.122 ملي مول، 1.51 ملي مول)، N، ع-ثنائي إيثيل إمين (0.211 ملي مول، 1.51 ملي مول)، وثنائي ثنائي أسيتات النحاس copper diacetate اللامائي (275 ملغم، 1.51 ملي مول). وقبّل لمدة 5 ساعة عند درجة حرارة الغرفة 120 ساعة عند درجة حرارة 50°م. وخفف خليط التفاعل بالمحلول المنظم (15 مل، درجة حموضة 7)، قلب ورشّح الراسب، غسل ثلاث مرات باستخدام ماء وجفف تحت خواء عند 50°م للحصول على 446 ملغم من المادة الخام الذي استخدم دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.
- 15 الخطوة 2: تم تعليق المركب الوسيط (446 ملغم) من الخطوة 1 في أسيتونتريل (13 مل). وأضيف هيدروكسيد الليثيوم lithium hydroxide (146 ملغم، 6.11 ملي مول) في الماء (2.5 مل) وتم تقلبيه لمدة 24 ساعة عند درجة حرارة الغرفة. وخفف خليط التفاعل بالماء (30 مل)، وتم تعديل درجة الحموضة إلى 3 باستخدام حمض الهيدروكلوريك Hydrochloric acid (2 عياري)، ورشّح الراسب، غسل بالماء ثلاث مرات وجفف تحت خواء عند 50°م للحصول على 335 ملغم الذي استخدم دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.
- 20 LC-MS (الأداة: من نوع Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001؛ العمود: من نوع Acquity UPLC BEH C18 1.7 × 50 2.1 ملم؛ مادة التوصيل أ: ماء + 0.2 % حمضاً أمونيا مائية (32%)، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ التدرج: 0-1.6 دقيقة 99-1% ب، 1.6-2.0 دقيقة 99% ب؛ التدفق 0.8 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 60°م؛ الحقن: 2 ميكرو لتر؛ DAD المسح: 210-400 نانومتر؛ (ELSD):
25 $R_t = 0.73 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 351.2 [M+H]^+$

المركب الوسيط 84 ***

مثيل 6-(4-كلورو فنيـل)-2-(5-مثيل-3-ثيينيل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيـلات
Methyl 6-(4-chlorophenyl)-2-(5-methyl-3-thienyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate



5

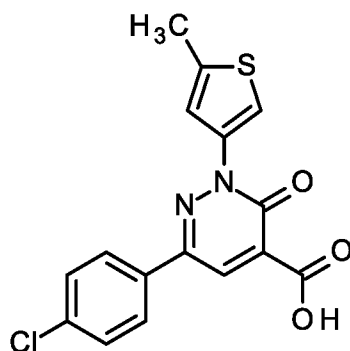
تم تعليق مثيل 6-(4-كلورو فنيـل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيـلات (0.10 غم، 0.378 ملي مول) في أسيتونتريل (2 مل). وأضيف 4، 5، 5-رياعي مثيل-2-(5-مثيل-3-ثيينيل)-1، 3، 2-ثنائي أكسا بورولان 4,4,5,5-Tetramethyl-2-(5-methyl-3-thienyl)-1,3,2-dioxaborolane (127 ملغم، 0.567 ملي مول)، بيريدين pyridine (0.061 مل، 0.756 ملي مول)، N، عـ-ثنائي إيثيل إيثان امين (0.105 مل، 0.756 ملي مول)، وثنائي ثنائي أسيتات النحاس copper diacetate اللامائي (137 ملغم، 0.756 ملي مول). وقَلَب لمدة 5 ساعة عند درجة حرارة الغرفة و23 ساعة عند درجة حرارة 50°م. وتم دمج دفعة ثانية في ظل ظروف مماثلة - ولكن قلب لمدة 24 ساعة عند درجة حرارة 50°م - وتم دمجها مع هذه الدفعة ثم سكب في المحلول المنظم من درجة حموضة 7. وقَلَب لمدة قصيرة، رَشَّح الراسب، غسل مرتين باستخدام ماء وجفف تحت خواء عند 50°م لإنتاج 460 ملغم من المركب المسمى في العنوان الذي استخدم دون المزيد من التنقية في الخطوة التالية.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.88 (s, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.71 (d, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.45 (s, 1H).

المركب الوسيط 85

حمض 6-(4-كلورو فنيـل)-2-(5-مثيل-3-ثيينيل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيـليك
6-(4-Chlorophenyl)-2-(5-methyl-3-thienyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid

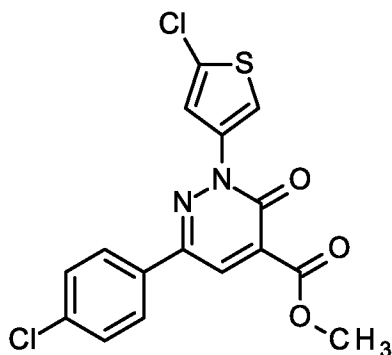
20



أذيب مثيل 6-(4-كلورو فنيل)-2-(5-مثيل-3-ثيينيل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات Methyl 6-(4-chlorophenyl)-2-(5-methyl-3-thienyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (272 ملغم، 0.754 ملي مول) في أسيتونتريل acetonitrile (262 ملي مول) (8 مل). أضيف هيدروكسيد الليثيوم lithium hydroxide (2.54 ملغم، 2.262 ملي مول) في الماء (1.36 مل) وتم تقليبه لمدة 24 ساعة عند درجة حرارة 50°م. برد خليط التفاعل، خفف بالماء (15 مل)، تم تعديل درجة الحموضة إلى 3 باستخدام حمض الهيدروكلوريك Hydrochloric acid (2 عياري)، ورشح الراسب، غسل بالماء مرتين وجفف تحت خواء عند 50°م لإعطاء 225 ملغم (86%) الذي استخدم دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

LC-MS (الأداة: من نوع Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001؛ العمود: من نوع Acquity UPLC BEH C18 1.7 × 50 2.1 ملم؛ مادة التوصيل أ: ماء + 0.2% حجمياً أمونيا مائية (32%)، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ التدرج: 0-1.6 دقيقة 99-1% ب، 1.6-2.0 دقيقة 99% ب؛ التدفق 0.8 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 60°م؛ الحقن: 2 ميكرو لتر؛ DAD المسح: 210-400 نانومتر؛ (ELSD): $R_t = 0.78 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 347.2 [M+H]^+$ المركب الوسيط 86

مثيل 6-(4-كلورو فنيل)-2-(5-كلورو-3-ثيينيل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات Methyl 6-(4-chlorophenyl)-2-(5-chloro-3-thienyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate

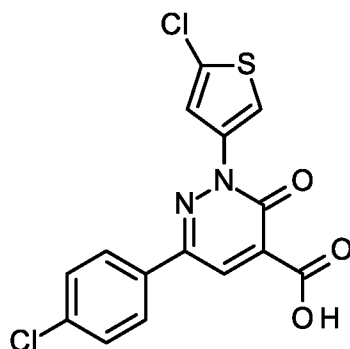


تم تعليق مثيل 6-(4-كلورو فنييل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات Methyl 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (0.756 غم، 0.756 ملي مول) في أسيتونتريل acetonitrile (6 مل). وأضيف 2-(5-كلورو-3-ثيينيل)-4، 4، 5، 5-رباعي مثيل-1، 3، 2-ثنائي أكسا بورولان 2-(5-Chloro-3-thienyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (277 ملغم، 1.133 ملي مول)، بيريدين pyridine (122 مل، 1.511 ملي مول)، N، ع-ثنائي إيثيل إيثان امين (211 مل، 1.511 ملي مول)، وثنائي ثنائي أسيتات النحاس copper diacetate اللامائي (275 ملغم، 1.511 ملي مول). وقلّب لمدة 24 ساعة عند درجة حرارة 50°م. وبرد خليط التفاعل وأضيف محلول منظم درجة حموضة 7 (10 مل). وقلّب لمدة قصيرة، رشح الراسب، غسل مرتين باستخدام ماء وجفف تحت خواء عند 50°م لإعطاء 520 ملغم من المركب المسمى في العنوان الذي استخدم دون المزيد من التنقية في الخطوة التالية. 70 ملغم من هذه الدفعة نقي بواسطة HPLC للحصول على 25 ملغم من المركب المسمى في العنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.88 (s, 3H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 8.03 - 8.07 (m, 2H), 8.10 (d, 1H), 8.47 (s, 1H).

المركب الوسيط 87 15

حمض 6-(4-كلورو فنييل)-2-(5-كلورو-3-ثيينيل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 6-(4-Chlorophenyl)-2-(5-chloro-3-thienyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid



أذيب مثيل 6-(4-كلورو فنييل)-2-(5-كلورو-3-ثيينيل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات Methyl 6-(4-chlorophenyl)-2-(5-chloro-3-thienyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (288 ملغم، 0.755 ملي مول) في أسيتونتريل acetonitrile (8.3 مل). أضيف هيدروكسيد الليثيوم lithium hydroxide (54.3 ملغم، 2.266 ملي مول) في الماء (1.60 مل) وتم تقلبيه لمدة 4 ساعات عند درجة حرارة 50°م. برد خليط التفاعل، خفف بالماء (15 مل)، تم تعديل درجة الحموضة إلى 3 باستخدام حمض الهيدروكلوريك Hydrochloric

acid (2 عياري)، ورشّح الراسب، غسل بالماء مرتين وجفف تحت خواء عند 45°م لإعطاء 300 ملغم الذي استخدم دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

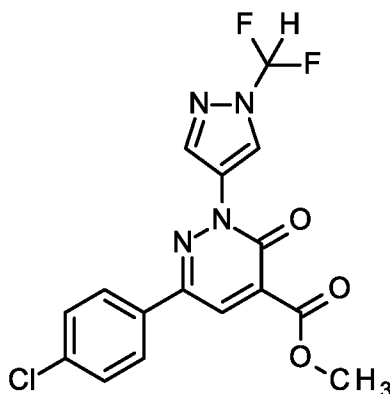
LC-MS (الأداة: من نوع Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001؛ العمود: من نوع Acquity UPLC BEH C18 1.7 × 50 2.1 ملم؛ مادة التوصيل أ: ماء + 0.2 % حجماً أمونيا مائية (32%)، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ التدرج: 0-1.6 دقيقة 1-99% ب، 1.2-6.0 دقيقة 99% ب؛ التدفق 0.8 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 60°م؛ الحقن: 2 ميكرو لتر؛ DAD المسح: 210-400 نانومتر؛ (ELSD):

$R_t = 0.75 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 367.2 [M+H]^+$

المركب الوسيط 88

10 ميثيل 6-(4-كلورو فنيّل)-2-(1-(ثنائي فلورو ميثيل)-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-

ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات Methyl 6-(4-chlorophenyl)-2-[1-(difluoromethyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate



تم تعليق ميثيل 6-(4-كلورو فنيّل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-

15 كربوكسيلات Methyl 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate

(0.10 غم، 0.378 ملي مول) في أسيتونتريل acetonitrile (1 مل). وأضيف غرابيل جزئية

(100 ملغم، 0.4 نانومتر، حجم الجسيمات: >50 ميكرومتر)، 1-(ثنائي فلورو ميثيل)-4، 4،

4، 5، 5-رباعي ميثيل-1، 3، 2-ثنائي أكسا بورولان-2-يل)-H1-بيرازول (138 ملغم، 0.56

ملي مول)، بيريدين pyridine (0.061 مل، 0.756 ملي مول)، N، ع—ثنائي إيثان أمين

20 N,N-diethylethanamine (0.105 مل، 0.756 ملي مول)، وثنائي ثنائي أسيتات النحاس

copper diacetate اللامائي (137 ملغم، 0.756 ملي مول). وقلب لمدة 48 ساعة عند درجة

حرارة الغرفة، وأضيف 1-(ثنائي فلورو ميثيل)-4، 4، 4، 5، 5-رباعي ميثيل-1، 3، 2-ثنائي

أكسا بورولان-2-يل)-H1-بيرازول 1-(difluoromethyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-

dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (100 ملغم، 0.410 ملي مول)، وقلب لمدة 7 ساعتين عند

25 درجة حرارة الغرفة. وخفف بالماء وتأكسد ببطة. ورشّح الراسب وجفف تحت خواء عند 50°م

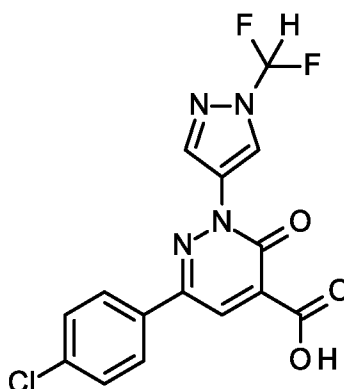
لإعطاء 315 ملغم من المركب المسمى في العنوان الذي استخدم دون المزيد من التنقية في الخطوة التالية.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.89 (s, 3H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 7.91 (t, 1H), 8.11 - 8.15 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.98 (s, 1H).

5 المركب الوسيط 89

حمض 6-(4-كلورو فنيـل)-2-[1-(ثنائي فلورو مثيل)-1H-بيرازول-4-يل]-3-أكسو-2، 3-

ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك-2-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate



10 تم تعليق مثيل 6-(4-كلورو فنيـل)-2-[1-(ثنائي فلورو مثيل)-1H-بيرازول-4-يل]-3-أكسو-2، 3-

أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليكات-2-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (646)

ملغم، 1. 697 ملي مول) في أسيتونتريل acetonitrile (35 مل). وأضيف هيدروكسيد الليثيوم lithium hydroxide (122 ملغم، 5. 09 ملي مول) في الماء (2 مل) وقلب لمدة 20 ساعة عند درجة حرارة 40°م. وبرد خليط التفاعل، خفف بالماء (30 مل)، ورشح فوق التراب الدياتومي. وتم ضبط الراشح إلى درجة حموضة 4 باستخدام حمض الهيدروكلوريك (Hydrochloric acid 2) عياري)، ورشح الراسب، غسل ثلاث مرات باستخدام ماء وجفف تحت خواء عند 50°م لإنتاج 360

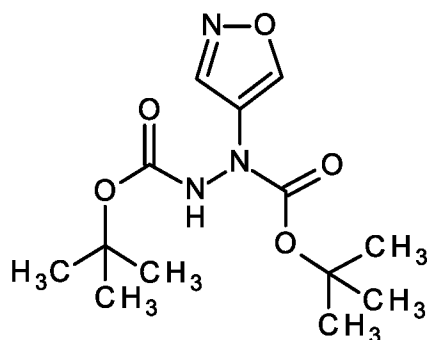
ملغم الذي استخدم دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.57 - 7.62 (m, 2H), 7.92 (t, 1H), 8.12 - 8.17 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 13.86 (br s, 1H).

20 المركب الوسيط 90

ثنائي-ثت-بيوتيل 1-(1، 2-أكسا-4-ازول-4-يل)هيدرازين-1، 2-ثنائي كربوكسيليكات Di-tert-butyl 1-(1,2-oxazol-4-yl)hydrazine-1,2-dicarbo

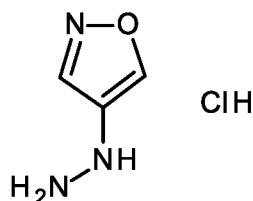
butyl 1-(1,2-oxazol-4-yl)hydrazine-1,2-dicarbo



- 5 إلى محلول من ثنائي إيثيل إيثر (30 مل) عند -78°م أضيف عـ-بيوتيل ليثيوم (2. 5 مولار في هكسان hexane، 21. 6 مل، 54 ملي مول)، قطرة قطرة. وأضيف 4-برومو-1، 2-اكسا أزل (4. 00 غم، 27. 0 ملي مول)، وقَلَب الخليط لمدة 30 دقيقة. وأضيف محلول من ثنائي-ث-بيوتيل (E)-ثنائي ازين-1، 2-ثنائي كربوكسيلات، (9. 33 غم، 40. 6 ملي مول)، في ثنائي إيثيل إيثر (30 مل) قطرة قطرة وقَلَب الخليط لمدة ساعة واحدة عند -78°م. أضيف خليط التفاعل إلى الماء (200 مل) واستخلص باستخدام ثنائي كلورو ميثان dichloromethane (مرتين 200 مل). جففت الأطوار العضوية المدموجة فوق كبريتات الصوديوم، رَشَّحت ورَكَّزت. نَقَّي الركاز الخام بواسطة الاستشراب على عمود (هلام السليكا silica، هبتان / أسيتات الإيثيل ethyl acetate 1:4 إلى 9:11) لإنتاج 1. 99 غم (16%) من منتج العنوان.
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.40-1.60 (m, 18H), 6.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.63 (s, 1H).

المركب الوسيط 91

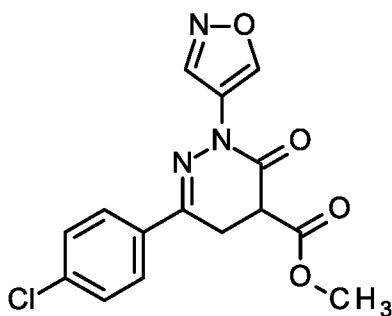
4-هيدرازينو-1، 2-اكسا أزل هيدروكلوريد 4-Hydrazino-1,2-oxazole hydrochloride



- 15 أضيف حمض الهيدروكلوريك Hydrochloric acid (4 مولار في 1، 4-ديوكسان، 10. 0 مل، 40. 0 ملي مول) إلى محلول من ثنائي-ث-بيوتيل 1-(1، 2-اكسا أزل-4-يل)هيدرازينو-1، 2-ثنائي كربوكسيلات di-tert-butyl 1-(1,2-oxazol-4-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate (2. 64 غم، 8. 82 ملي مول)، في 1، 4-ديوكسان (10 مل) وسَخَّن الخليط عند 50°م لمدة 5 ساعة. ركز الخليط تحت خواء لإنتاج 863 ملغم (76%) من المركب المسمى في العنوان.
- ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₃): δ [ppm] = 8.42 (s, 1H), 8.63 (s, 1H).

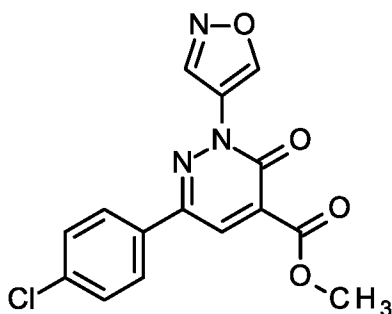
المركب الوسيط 92

مثيل 6-(4-كلورو فنييل)-2-(1، 2-اكسا ازول-4-يل)-3-اكسو-2، 3، 4، 5-رباعي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات Methyl 6-(4-chlorophenyl)-2-(1,2-oxazol-4-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazine-4-carboxylate



5 قلب خليط من ثنائي مثيل [2-(4-كلورو فنييل)-2-اكسو إيثيل]مالونات dimethyl [2-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl]malonate (494 ملغم، 1.74 ملي مول)، 4-هيدرازينو-1، 2-اكسا أزول هيدروكلوريد (588 ملغم، 3. 47 ملي مول)، وأسيتات الصوديوم sodium acetate (641 ملغم، 7. 81 ملي مول)، في حمض الأسيتيك acetic acid (11. 8 مل) عند درجة حرارة الغرفة لمدة 96 ساعة. ركّز خليط التفاعل وأضيف إلى الماء (200 مل). وتم جمع المواد الصلبة بواسطة الترشيح وجففت تحت خواء لإنتاج 567 ملغم (98%) من المركب المسمى في العنوان. 10 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.34 - 3.49 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.06 - 4.13 (m, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 9.07 (s, 1H), 9.32 (s, 1H). المركب الوسيط 93

مثيل 6-(4-كلورو فنييل)-2-(1، 2-اكسا ازول-4-يل)-3-اكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات Methyl 6-(4-chlorophenyl)-2-(1,2-oxazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate 15



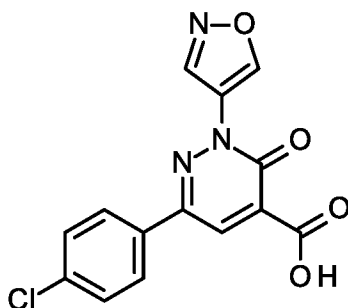
إلى محلول من مثيل 6-(4-كلورو فنييل)-2-(1، 2-اكسا ازول-4-يل)-3-اكسو-2، 3، 4، 5-رباعي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات methyl 6-(4-chlorophenyl)-2-(1,2-oxazol-4-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazine-4-carboxylate (586 ملغم، 1.76 ملي مول)، في أسيتونتريل acetonitrile (10. 5 مل) أضيف كلوريد النحاس (II) (18. 8 غم، 78. 8 ملي مول) وسخّن الخليط عند 50°م لمدة ساعتين. برّد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة وتوقف لمدة 16 ساعة. 20

سخّن الخليط عند 50°م لمدة 16 ساعة. ركز الخليط وأضيف إلى الماء. وتم جمع المواد الصلبة بواسطة الترشيح وجفف لإنتاج 563 ملغم (97%) من المركب المسمى في العنوان.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.61 (s, 3H), 7.56 (d, 2H), 8.12 (d, 2H), 8.50 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.72 (s, 1H).

5

المركب الوسيط 94

حمض 6-(4-كلورو فنيّل)-2-(1، 2-أكسا ازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-بيريدازين-4-كربوكسيلايك
 6-(4-Chlorophenyl)-2-(1,2-oxazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid



10

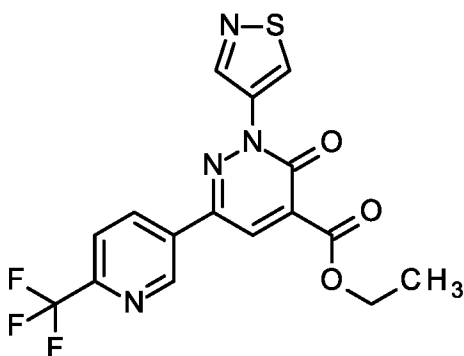
إلى محلول من مثيل 6-(4-كلورو فنيّل)-2-(1، 2-أكسا ازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلايك
 methyl 6-(4-chlorophenyl)-2-(1,2-oxazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate
 383 ملغم، 1. 16 ملي مول) في 1، 4-ديوكسان (10 mL) أضيف حمض الهيدروكلوريك (2 مولار في الماء، 0.10 مل، 0.20 ملي مول)، وسخّن الخليط عند 100°م لمدة 48 ساعة. برّد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة وتم جمع المواد الصلبة بالترشيح وجففت تحت خواء لإنتاج 246 ملغم (67%) من المركب المسمى في العنوان الذي استخدم في الخطوة التالية دون المزيد من التنقية.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.56 (d, 2H), 8.14 (d, 2H), 8.46 (br s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.72 (br s, 1H).

المركب الوسيط 95

20

إثيل 3-أكسو-2-(1، 2-ثيازول-4-يل)-6-[6-(3-ثلاثي فلورو ميثيل)بيريددين-3-يل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلايك
 Ethyl 3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate

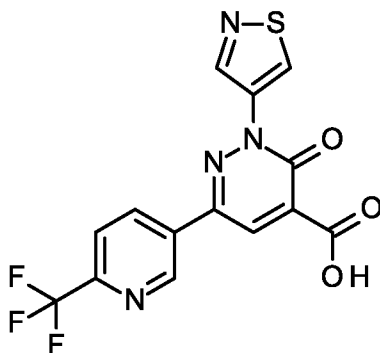


تم تعليق إيثيل 3-أكسو-6-[6-(ثلاثي فلورو ميثيل)بيريدين-3-يل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسييلات Ethyl 3-oxo-6-[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (475 ملغم، 1. 52 ملي مول) في أسيتونتريل acetonitrile (10 مل). وأضيف 4، 4، 4، 5، 5-رباعي ميثيل-1، 3، 2-ثنائي أكسا بورولان-2-يل-1، 2-ثيازول (480 ملغم، 2. 28 ملي مول)، بيريدين pyridine (245 مل، 3. 03 ملي مول)، N، ع-ثنائي إيثيل إيثان أمين N,N-diethylethanamine (423 مل، 3. 03 ملي مول)، وثنائي ثنائي أسيتات النحاس copper diacetate اللامائي (358 ملغم، 1. 97 ملي مول). وقلب لمدة 24 ساعة عند درجة حرارة الغرفة. وأضيف 4، 4، 4، 5، 5-رباعي ميثيل-1، 3، 2-ثنائي أكسا بورولان-2-يل-1، 2-ثيازول (100 ملغم، 0. 474 ملي مول) وقلب لمدة 24 ساعة عند درجة حرارة الغرفة. وأضيف محلول منظم درجة حموضة 7 (50 مل) وقلب لمدة قصيرة. رشح الراسب، غسل مرتين باستخدام ماء وجفف تحت خواء عند 45°م لإعطاء 630 ملغم من المركب المسمى في العنوان الذي استخدم دون المزيد من التنقية في الخطوة التالية.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.34 (t, 3H), 4.38 (q, 2H), 8.07 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.73 (dd, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.42 (d, 1H), 9.64 (s, 1H).

المركب الوسيط 96

حمض 3-أكسو-2-(1، 2-ثيازول-4-يل)-6-[6-(ثلاثي فلورو ميثيل)بيريدين-3-يل]-3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 3-Oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid

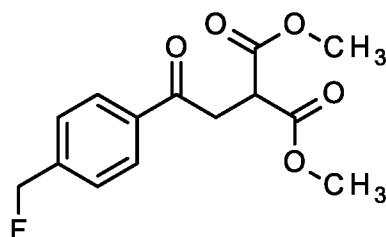


تم تعليق إيثيل 3-أكسو-2-(1، 2-ثيازول-4-يل)-6-6-(ثلاثي فلورو ميثيل)بيريدين-3-يل-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات Ethyl 3-oxo-6-[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (625 ملغم، 1. 58 ملي مول) في THF (19 مل). وأضيف هيدروكسيد الليثيوم lithium hydroxide (113 ملغم، 4. 73 ملي مول) في الماء (2. 3 مل) وقلَّب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 24 ساعة. أضيف ماء (100 مل) وتم تعديل درجة الحموضة إلى 4 باستخدام حمض الهيدروكلوريك Hydrochloric acid (5. 0 عياري). وقلَّب لمدة قصيرة، رشح الراسب، غسل ثلاث مرات باستخدام ماء وجفف عند 45°م تحت خواء للحصول على 585 ملغم من المركب المسمى في العنوان الذي استخدم دون المزيد من التنقية في الخطوة التالية.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.99 (br s, 1H), 8.47 (br s, 1H), 9.14 (br s, 1H). 10

LC-MS (الأداة: من نوع Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001؛ العمود: من نوع Acquity UPLC BEH C18 1.7 × 50 2.1 ملم؛ مادة التوصيل أ: ماء + 0.2 % حجماً أمونيا مائية (32%)، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ التدرج: 0-1.6 دقيقة 99-1 % ب، 1. 2-6.0 دقيقة 99 % ب؛ التدفق 0.8 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 60°م؛ الحقن: 2 ميكرو لتر؛ DAD المسح: 210-400 نانومتر؛ ELSD): R_t = 0.59 min; MS (ESIpos): m/z = 369.1 [M+H]⁺ المركب الوسيط 97

ثنائي ميثيل {2-[4-(فلوروميثيل)فينيل]-2-أكسو إيثيل} مالونات Dimethyl {2-[4-(fluoromethyl)phenyl]-2-oxoethyl} malonate 20



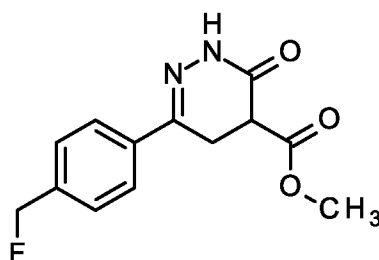
أذيب 2-برومو-1-[4-(فلوروميثيل)فينيل]إيثانون 2-Bromo-1-[4-(fluoromethyl)phenyl]ethanone (5. 5 غم، 23. 80 ملي مول) في أسيتون acetone (120 مل). وأضيف ثنائي ميثيل مالونات (6. 94 غم، 52. 50 ملي مول) وكربونات البوتاسيوم potassium carbonate (5. 0 غم، 36. 18 ملي مول). وقلَّب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وانخفض حجمها بمقدار النصف تحت خواء على مبخر دوراني. ثم سكب إلى الماء (550 مل) باحتوائه بعض المحلول الملحي. وفصلت الطبقات العضوية واستخلص الطور المائي ثلاث مرات باستخدام أسيتات الإيثيل ethyl acetate (200 مل). وتم غسل الطبقات العضوية المدموجة بالماء

وركز محلول كلوريد الصوديوم sodium chloride المائي، جفف فوق كبريتات المغنيسيوم magnesium sulfate وركز. وأعدت دفعة ثانية في ظل ظروف نظائرها وأضيف (0.5 غم المادة البادئة بروميدو كيتون) وتمت إزالة المواد المتطايرة تحت خواء مرتفع عند 70°م. نقي المنتج الخام بواسطة الاستشراب الومضي (هكسان / أسيتات الإثيل ethyl acetate) لإعطاء 59.5 غم (76%) من منتج العنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.65 (d, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.99 (t, 1H), 5.54 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 8.04 (d, 2H).

المركب الوسيط 98

مثيل 6-[4-(فلورومثيل)فينيل]-3-أكسو-2،3،4،5-تتراهيدروبيرازين-4-كربوكسيلات Methyl 6-[4-(fluoromethyl)phenyl]-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazine-4-carboxylate

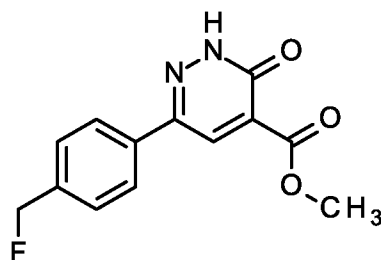


أذيب ثنائي مثيل {2-[4-(فلورومثيل)فينيل]-2-أكسو إثيل} مالونات Dimethyl {2-[4-(fluoromethyl)phenyl]-2-oxoethyl} malonate (2.50 غم، 8.86 ملي مول) في حمض الأسيتيك acetic acid (4.31 مل). وأضيف محلول من هيدرازين hydrazine في THF (14 مل، 0.14 ملي مول) عند درجة حرارة الغرفة. ثم، وقلّب عند 85°م طوال الليل. وبرد خليط التفاعل وأضيف محلول من هيدرازين hydrazine في THF (2.1 مل، 0.14 ملي مول). وقلّب عند 75°م لمدة 3 ساعات وعند درجة حرارة الغرفة لمدة 120 ساعة. وأضيف ماء (150 مل) وتم تقلبيه لمدة قصيرة. وتم ترشيح الراسب تحت السفط، غسل ثلاث مرات باستخدام ماء وجفف تحت خواء عند 50°م لإنتاج 1.781 غم (76%) من المركب المسمى في العنوان الذي استخدم دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.19 (dd, 1H), 3.29 (dd, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.75 (dd, 1H), 5.45 (d, 2H), 7.47 (dd, 2H), 7.78 - 7.82 (m, 2H), 11.29 (s, 1H).

المركب الوسيط 99

مثيل 6-[4-(فلورومثيل)فينيل]-3-أكسو-2،3-ديهيدروبيرازين-4-كربوكسيلات Methyl 6-[4-(fluoromethyl)phenyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate

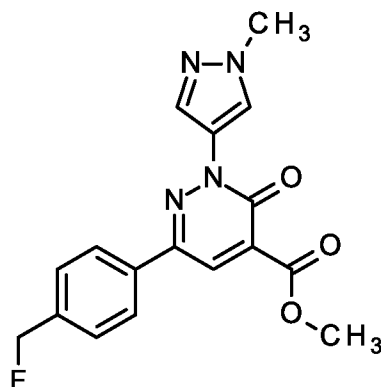


أذيب مثيل 6-[4-(فلورومثيل)فنييل]-3-أكسو-2، 3، 4، 5-رباعي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسييلات Methyl 6-[4-(fluoromethyl)phenyl]-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazine-4-carboxylate (1.00 غم، 3.78 ملي مول) في أسيتونتريل acetonitrile (20 مل). وأضيف ثنائي كلوريد النحاس copper dichloride (1.60 غم، 11.90 ملي مول) وتم تقلبيه لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة 90°م. وبرد خليط التفاعل وسكب في الماء (150 مل). وقُلب لمدة 10 دقائق. رُشح الراسب بالسفط، غسل ثلاث مرات باستخدام ماء وجفف عند 50°م تحت خواء لإنتاج 1.02 غم من المركب المسمى في العنوان الذي استخدم دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.85 (s, 3H), 5.48 (d, 2H), 7.53 (br d, 2H), 7.93 (br d, 2H), 8.39 (s, 1H), 13.69 (br s, 1H).

المركب الوسيط 100

مثيل 6-[4-(فلورومثيل)فنييل]-2-(1-مثيل-1H-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسييلات Methyl 6-[4-(fluoromethyl)phenyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate



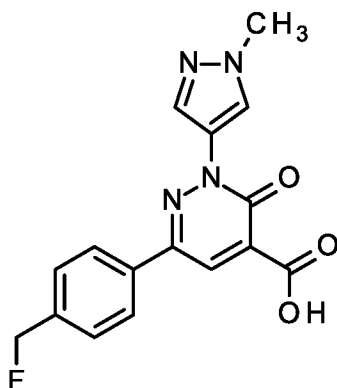
تم تعليق مثيل 6-[4-(فلورومثيل)فنييل]-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسييلات Methyl 6-[4-(fluoromethyl)phenyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (0.940 غم، 3.58 ملي مول) في أسيتونتريل acetonitrile (10 مل). وأضيف كبريتات الصوديوم sodium sulfate لامائي (0.950 غم، 6.68 ملي مول)، 1-مثيل-4، 4، 5، 5-رباعي مثيل-1، 3، 2-ثنائي أكسا بورولان-2-يل)-1H-بيرازول 1-Methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (1.2 غم، 5.77 ملي مول)،

بيريدين pyridine (0.58 مل، 0.7 مل، 17 مل) N، ع-ثنائي إيثيل إيثان أمين (1 مل، 0.7 مل، 17 مل) وثنائي ثنائي أسيتات النحاس copper diacetate اللامائي (1.3 غم، 0.7 مل، 17 مل) (مول). وقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 2 أيام. وأضيف 1-مثيل-4-(4، 4، 5، 5-رباعي مثيل-1، 3، 2-ثنائي أكسا بورولان-2-يل)-H1-بيرازول (0.522 غم، 0.2 مل، 51 مل) وثنائي ثنائي أسيتات النحاس copper diacetate اللامائي (651 ملغم، 0.3 مل، 58 مل) وقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 4 أيام. وخفف باستخدام ثنائي كلورو ميثان dichloromethane وأضيف هلام السليكا silica. وتمت إزالة المواد المتطايرة تحت خواء. الركاز نقي بواسطة الاستشراب الومضي (هلام السليكا silica، ثنائي كلورو ميثان dichloromethane / إيثانول 5:95 ethanol) لإنتاج 0.1 غم (85%) من المركب المسمى في العنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.51 (d, 2H), 7.54 - 7.59 (m, 2H), 8.07 - 8.12 (m, 3H), 8.45 (s, 1H), 8.51 (s, 1H).

المركب الوسيط 101

حمض 6-[4-(فلورومثيل)فنييل]-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 6-[4-(Fluoromethyl)phenyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid

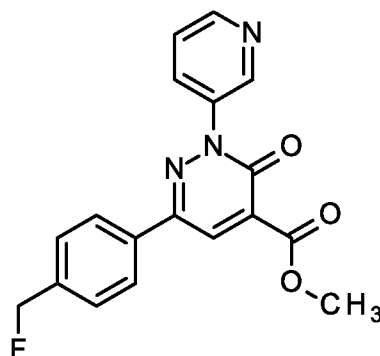


تم تعليق مثيل 6-[4-(فلورومثيل)فنييل]-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليكات Methyl 6-[4-(fluoromethyl)phenyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (0.1 غم، 0.3 مل، 0.7 مل) في THF (0.50 مل). وأضيف هيدروكسيد الليثيوم lithium hydroxide (221 ملغم، 0.9 مل) في الماء (0.2 مل) وقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. وتم تعديل درجة الحموضة إلى 3 باستخدام حمض الهيدروكلوريك Hydrochloric acid (4 مل، 2 عياري). ورشح الراسب، غسل ثلاث مرات باستخدام ماء وجفف تحت خواء عند 50°م للحصول على 352 ملغم (35%) من المركب المسمى في العنوان الذي استخدم دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.93 (s, 3H), 5.51 (d, 2H), 7.55 - 7.59 (m, 2H), 8.11 - 8.15 (m, 3H), 8.46 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 13.88 (br s, 1H).

المركب الوسيط 102

مثيل 6-[4-(فلورومثيل)فينيل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسييلات Methyl 6-[4-(fluoromethyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate



5

تم تعليق مثيل 6-[4-(فلورومثيل)فينيل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسييلات Methyl 6-[4-(fluoromethyl)phenyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (725.0 غم، 0.277 ملي مول) في أسيتونتريل acetonitrile (7.4 مل) وأضيف كبريتات الصوديوم sodium sulfate لامائي (725.0 غم، 0.510 ملي مول)، 3-ثنائي أكسا بورولان-2-يل) بيريدين (851 ملغم، 0.415 ملي مول)، رباعي مثيل-1، 3، 2-ثنائي أكسا بورولان-2-يل) بيريدين (851 ملغم، 0.415 ملي مول)، بيريدين pyridine (448 ميكرو لتر، 0.535 ملي مول)، N، —ثنائي إيثيل إيثان أمين (771 ميكرو لتر، 0.535 ملي مول)، وثنائي ثنائي أسيتات النحاس copper diacetate اللامائي (0.1004 غم، 0.535 ملي مول). وقلب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تعديل درجة الحموضة إلى 3 باستخدام حمض الهيدروكلوريك Hydrochloric acid (2 عياري). ورشح الراسب، غسل ثلاث مرات باستخدام ماء (1 مل) وجفف تحت خواء عند 50°م طوال الليل. وتم سحق المواد الصلبة باستخدام ثنائي كلورو ميثان dichloromethane / إيثانول ethanol 1:1، رشح وجفف تحت خواء عند 50°م لإعطاء 942 ملغم من المركب المسمى في العنوان الذي استخدم دون المزيد من التنقية في الخطوة التالية.

10

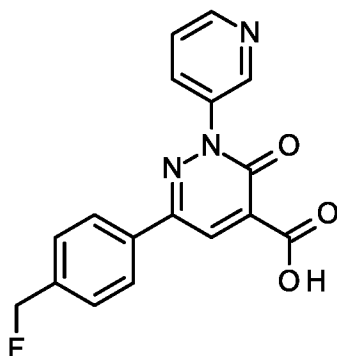
15

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.88 (s, 3H), 5.50 (d, 2H), 7.56 (br d, 2H), 8.00 (br d, 2H), 8.40 - 8.69 (m, 1H).

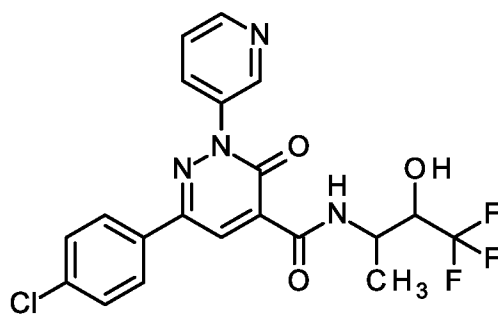
20

المركب الوسيط 103

6-[4-(فلورومثيل)فينيل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-حمض 6-[4-(Fluoromethyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid



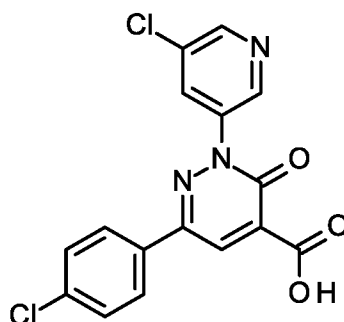
- تم تعليق مثيل 6-4-(فلورومثيل)فزيل-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (915 ملغم، 2. 70 ملي مول) في أسيتونتريل 5 acetonitrile (24 مل). وأضيف هيدروكسيد الليثيوم (194 ملغم، 0.8 09 ملي مول) في الماء (2. 91 مل). وأضيف مقدار إضافي من الماء (3 مل). وقلّب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. خليط التفاعل خفف بالماء (30 مل)، قلب لمدة 30 دقيقة ثم تم تعديل درجة الحموضة إلى 3 باستخدام حمض الهيدروكلوريك Hydrochloric acid (4 مل، 2 عياري). رشح الراسب، وغسل بالماء عند درجة حرارة 50°م لإنتاج 728 ملغم (78%) من المركب المسمى في العنوان الذي استخدم دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية. 10
- LC-MS (الأداة: من نوع Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001؛ العمود: من نوع Acquity UPLC BEH C18 1.7 × 50 2.1 ملم؛ مادة التوصيل أ: ماء + 0.2 % حجماً أمونيا مائية (32%)، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ التدرج: 0-1.6 دقيقة 99-1% ب، 1.2-6.0 دقيقة 99% ب؛ التدفق 0.8 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 60°م؛ الحقن: 2 ميكرو لتر؛ DAD المسح: 210-400 نانومتر؛ (ELSD): 15
- $R_t = 0.53 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 326.4 [M+H]^+$
المركب الوسيط 104
- 6-4-(كلورو فزيل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-N-(4، 4، 4-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي بيوتان-2-يل)-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 20



أذيب 6-(4-كلورو فنييل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-حمض كربوكسيليك 4-carboxylic acid (245 ملغم، 0.75 ملي مول) في DMF لامائي (10 مل). وأضيف 3-أمينو-1، 1، 1-ثلاثي فلورو بيوتان-2-أول هيدروكلوريد (1:1 (174.5 ملغم، 0.97 ملي مول)، ع-إثيل-N-أيزو بروبييل بروبان-2-أمين (0.59 مل، 3.36 ملي مول)، أنهيدريد حمض بروبان الفوسفونيك (T3P، 71.0 غم، 50% في DMF، 1.12 ملي مول) على التوالي. وقُلب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. نُقي خليط التفاعل الخام بواسطة RP-HPLC (العمود: من نوع 5 X-Bridge C18 ميكرومتر 100 × 30 مل، الطور المتحرك: (الماء + 0.1% حمض الفورميك (99%)) / أسيتونتريل acetonitrile، التدرج) لإنتاج 0.52 ملغم (16%) من المركب المسمى في العنوان.

LC-MS (الأداة: من نوع Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001؛ العمود: من نوع Acquity UPLC BEH C18 1.7 × 50 2.1 مل؛ مادة التوصيل أ: ماء + 0.1% حمض الفورميك (99%)، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ التدرج: 0-1.6 دقيقة 1-99% ب، 1.2-6.0 دقيقة 99% ب؛ التدفق 0.8 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 60°م؛ الحقن: 2 ميكرو لتر؛ DAD المسح: 210-400 نانومتر؛ ELSD): $R_t = 1.22 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 454.3 [M+H]^+$ المركب الوسيط 105

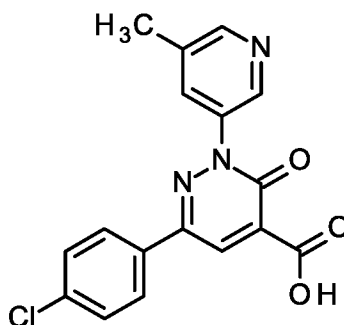
حمض 6-(4-كلورو فنييل)-2-(5-كلورو بيريدين-3-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 6-(4-Chlorophenyl)-2-(5-chloropyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid



أذيب إيثيل 6-(4-كلورو فنيل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات (250 ملغم، 0.9 ملي مول) في DMF (12 مل). وأضيف حمض (5-كلوروبيريدين-3-يل) بورونيك (282 ملغم، 1.79 ملي مول)، 2، 2'-ثنائي بيريدين 2,2'-bipyridine (700.5 ملغم، 48.4 ملي مول)، كربونات الصوديوم sodium carbonate (114.0 غم، 1.076 ملي مول)، وثنائي ثنائي أسيتات النحاس copper diacetate اللامائي (407 ملغم، 2.24 ملي مول). وقلّب خليط التفاعل لمدة 4 ساعات عند درجة حرارة 80°م، يتبعه التبريد عن طريق إضافة 2.7 مل من 2 عياري محلول هيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxide مائي. وقلّب طوال الليل، أضيف الماء ورشّح الراسب وجفف في خواء لينتج 402 ملغم من المركب المسمى في العنوان.

LC-MS (الأداة: من نوع Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001؛ العمود: من نوع Acquity UPLC BEH C18 1.7 × 50 2.1 ملم؛ مادة التوصيل أ: ماء + 0.1% حمض الفورميك (99%)، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ التدرج: 0-1.1 دقيقة 99-1% ب، 1.2-6.0 دقيقة 99% ب؛ التدفق 0.8 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 60°م؛ الحقن: 2 ميكرو لتر؛ DAD المسح: 210-400 نانومتر؛ ELSD): $R_t = 1.25 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 364.0 [M+H]^+$ المركب الوسيط 106

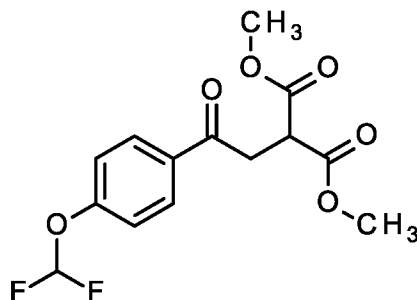
حمض 6-(4-كلورو فنيل)-2-(5-مethylpyridin-3-yl)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 6-(4-Chlorophenyl)-2-(5-methylpyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid



أذيب إيثيل 6-(4-كلورو فنيـل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات Ethyl 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (250 ملغم، 0.9 ملي مول) في DMF (12 مل). وأضيف 5-مثيل بيريدين-3-حمض بورونيك (245.7 ملغم، 1.79 ملي مول)، 2، 2'-ثنائي بيريدين 2,2'-bipyridine (700.5 ملغم، 4.48 ملي مول)، كربونات الصوديوم sodium carbonate (114.0 غم، 1.076 ملي مول)، وثنائي ثنائي أسيتات النحاس copper diacetate اللامائي (407 ملغم، 2.24 ملي مول). وقَلَّب خليط التفاعل لمدة 4 ساعات عند درجة حرارة 80°م، يتبعه التبريد عن طريق إضافة 2.7 مل مائي 2 عياري محلول هيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxide. وقَلَّب طوال الليل، أضيف الماء ورشَّح الراسب وجفف في خواء لينتج 317 ملغم من المركب المسمى في العنوان.

LC-MS (الأداة: من نوع Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001؛ العمود: من نوع Acquity UPLC BEH C18 1.7 × 50 2.1 ملم؛ مادة التوصيل أ: ماء + 0.1% حمض الفورميك (99%) مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ التدرج: 0-1.6 دقيقة 99-1% ب، 1.6-0.2 دقيقة 99% ب؛ التدفق 0.8 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 60°م؛ الحقن: 2 ميكرو لتر؛ DAD المسح: 210-400 نانومتر؛ ELSD): $R_t = 1.12 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 342.2 [M+H]^+$ المركب الوسيط 107

ثنائي مثيل {2-[4-(ثنائي فلورو ميثوكسي)فنيـل]-2-أكسو إيثيل} مالونات Dimethyl {2-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-oxoethyl} malonate



أضيف 4.5 غم من ثنائي مثيل مالونات و 3.6 غم من كربونات البوتاسيوم potassium carbonate إلى محلول من 4.8 غم من 2-برومو-1-[4-(ثنائي فلورو ميثوكسي)فنيـل]إيثان-1-اون في 120 مل من سيتون. وقَلَّب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل ثم تم إخماده بالماء. بَخَّر الأسيتون acetone واستخلص الطور المائي المتبقي ثلاث مرات باستخدام أسيتات الإيثيل ethyl acetate. وتم غسل الأطوار العضوية المدموجة باستخدام محلول ملحي، جفف فوق كبريتات الصوديوم، رشَّح وركَّز. نَقَّى الركاز بواسطة الاستشراب على عمود (هكسان hexane / أسيتات الإيثيل ethyl acetate التدرج باستخدام ما يصل إلى 40% أسيتات الإيثيل ethyl acetate)

لإنتاج 4. 3 غم من ثنائي مثيل {2-[4-(ثنائي فلورو ميثوكسي)فينيل]-2-أكسو إيثيل} مالونات

dimethyl {2-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-oxoethyl} malonate

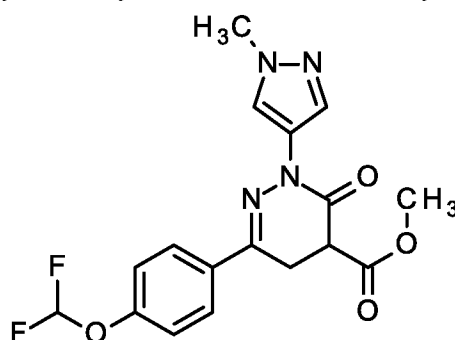
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 3.60 - 3.65 (m, 2 H), 3.68 (s, 6 H), 3.98 (t, 1 H), 7.22 - 7.66 (m, 3 H), 8.05 - 8.11 (m, 2 H).

المركب الوسيط 108

5

مثيل 6-[4-(ثنائي فلورو ميثوكسي)فينيل]-2-(1-مثيل-1H-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3، 4

Methyl 6-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazine-4-carboxylate



قلب خليط من ثنائي مثيل {2-[4-(ثنائي فلورو ميثوكسي)فينيل]-2-أكسو إيثيل} مالونات

10

dimethyl {2-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-oxoethyl} malonate (1 غم، 3. 16 ملي

مول)، 4-هيدرازينو-1-مثيل-1H-بيرازول ثنائي هيدروكلوريد 4-hydrazino-1-methyl-1H-

pyrazole dihydrochloride (1. 23 غم، 6. 32 ملي مول) وأسيئات الصوديوم sodium acetate

(1. 17 غم، 14. 23 ملي مول) في 30 مل من حمض الأسيتيك acetic acid عند 45°م لمدة 3

ساعات وعند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. أضيف 4-هيدرازينو-1-مثيل-1H-بيرازول ثنائي

15

هيدروكلوريد 4-hydrazino-1-methyl-1H-pyrazole dihydrochloride (1 غم، 3. 16 ملي مول)

إضافي وقلب خليط التفاعل عند 45°م لمدة ساعتين. ثم أخذ خليط التفاعل في الماء، رشح الراسب

وجفف في خواء لينتج 1. 05 غم (88%) من المركب المسمى في العنوان.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 3.35 - 3.45 (m, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.99 - 4.05 (m, 1 H), 7.24 - 7.30 (m, 2 H), 7.36 (t, 1H), 7.75 (d, 1 H), 7.94 - 8.03 (m, 2 H), 8.08 (s, 1 H).

20

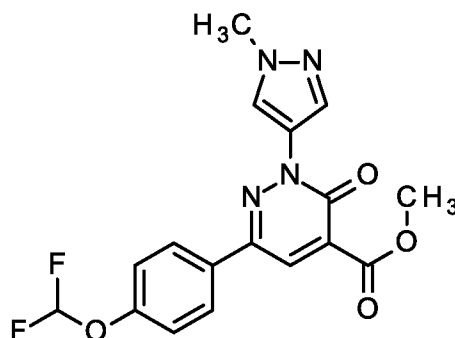
المركب الوسيط 109

مثيل 6-[4-(ثنائي فلورو ميثوكسي)فينيل]-2-(1-مثيل-1H-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3، 4

ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات Methyl 6-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(1-

methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate

25

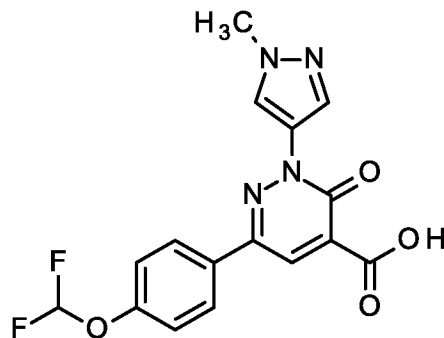


قلب خليط من مثيل 6-[4-(ثنائي فلورو ميثوكسي)فينيل]-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل-3-أكسو-2، 3، 4، 5-تتراهيدروبيريدازين-4-كربوكسيلات 4-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazine-4-carboxylate (1. 05 غم، 2. 77 ملي مول) وكلوريد النحاس (II) (1. 12 غم، 8. 3 ملي مول) في 5. 37 مل من أسيتونتريل acetonitrile عند 90°م لمدة 3 ساعة. أخذ خليط التفاعل في الماء ورشح الراسب لإنتاج 1. 08 غم (كمية) من المركب المسمى في العنوان.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 3.88 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 7.29 - 7.34 (m, 2 H), 7.38 (t, 1 H), 8.08 - 8.10 (m, 1 H), 8.10 - 8.14 (m, 2 H), 8.44 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H).

المركب الوسيط 110

حمض 6-[4-(ثنائي فلورو ميثوكسي)فينيل]-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 4-[4-(Difluoromethoxy)phenyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid



أذيب مثيل 6-[4-(ثنائي فلورو ميثوكسي)فينيل]-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات 4-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (3. 8 غم، 10. 1 ملي مول) في THF (50 مل). وأضيف 2 مولار من محلول هيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxide (12. 6 مل، 25. 2 ملي مول) عند درجة حرارة الغرفة وقلب الخليط طوال الليل، خفف بالماء وعولج باستخدام 1 مولار HCl. وتم تعديل درجة الحموضة إلى 3 وتم ترشيح

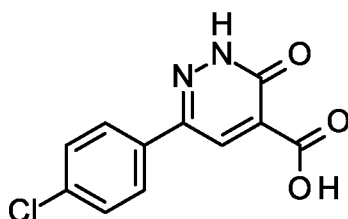
الراسب تحت السفط، غسل ثلاث مرات باستخدام ماء وجفف تحت خواء لإنتاج 276 ملغم (50%)
من المركب المسمى في العنوان.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 3.92 (s, 3 H), 7.38 (t, 1 H), 7.29 - 7.34 (m, 2 H),
8.09 - 8.18 (m, 3 H), 8.43 - 8.48 (m, 1 H), 8.50 - 8.55 (m, 1 H).

المركب الوسيط 111

5

حمض 6-(4-كلورو فنيـل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 6-[4-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid
Difluoromethoxy)phenyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid



أذيب إيثيل 6-(4-كلورو فنيـل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات

10

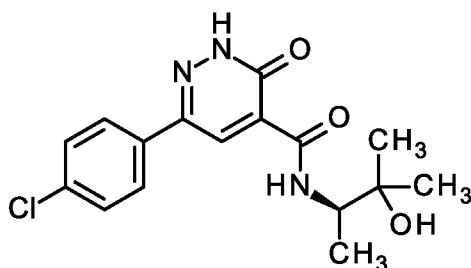
Ethyl 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (2.0 g, 7.2 mmol) was dissolved in THF (37 mL) and sodium hydroxide (9 mL, 18 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature overnight, then the mixture was acidified with HCl and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, dried, and concentrated to give 1.79 g (99%) of the compound.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 7.55 - 7.59 (d, 2 H), 7.95 - 7.99 (d, 2 H), 8.50 (s, 1 H), 14.1 (br s, 2 H).

المركب الوسيط 112

6-(4-كلورو فنيـل)-N-[(2R)-3-هيدروكسي-3-ميثيل بيوتان-2-يل]-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-[(2R)-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

20



أذيب 6-(4-كلورو فنيـل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-حمض كربوكسيليك

6-(4-Chlorophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (1425 mg, 5.68 mmol)

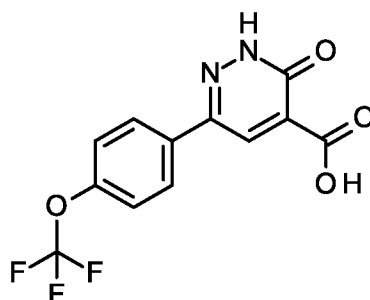
25

ملي مول) في DMF لامائي (30 مل). وأضيف (R3)-3-أمينو-2-مethyl-بيوتان-2-أول هيدروكلوريد 1:1 (1191 ملغم، 8.53 ملي مول)، ع-إثيل-N-إيزو بروبييل بروبان-2-أمين (4.46 مل، 25.6 ملي مول)، أنهيدريد حمض بروبان الفوسفونيك (T3P، 5.43 غم، 50% في DMF، 8.53 ملي مول) على التوالي. وقُلب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل يليه عن طريق إضافة الماء ومحلل كلوريد الأمونيوم مشبع. رشح الراسب المتشكل حديثاً، غسل بالماء وجفف في خواء لينتج 626 ملغم (33%) من المركب المسمى في العنوان.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 1.09 - 1.11 (m, 3 H), 1.13 (d, 3 H), 1.15 (s, 3 H), 3.85 - 3.97 (m, 1 H), 4.65 (br s, 1H), 7.57 (d, 2 H), 7.93 (d, 2 H), 8.53 (s, 1 H), 9.73 (s, 1 H), 13.86 (br s, 1H).

10 المركب الوسيط 113

حمض 3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي)فينيل]-2،3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك
3-Oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid



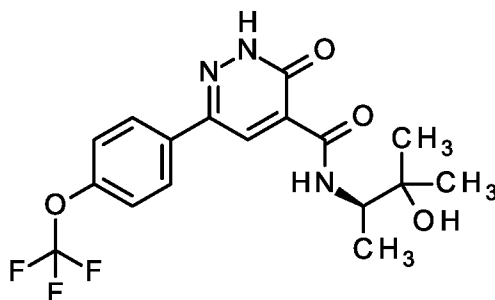
15 تم إجراء التصنيع بشكل مماثل للمركب الوسيط 111 من إثيل 3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي)فينيل]-2،3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك ethyl 3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate.

20 LC-MS (الأداة: من نوع Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001؛ العمود: من نوع Acquity UPLC BEH C18 1.7 × 50 2.1 ملم؛ مادة التوصيل أ: ماء + 0.1% حمض الفورميك (99%)؛ مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ التدرج: 0-1.6 دقيقة 1-99% ب، 1.6-6.2 دقيقة 99% ب؛ التدفق 0.8 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 60°م؛ الحقن: 2 ميكرو لتر؛ DAD المسح: 210-400 نانومتر؛ (ELSD):

R_t = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 301.2 [M+H]⁺

المركب الوسيط 114

25 N-[(2R)-3-Hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
N-[(2R)-3-Hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamid

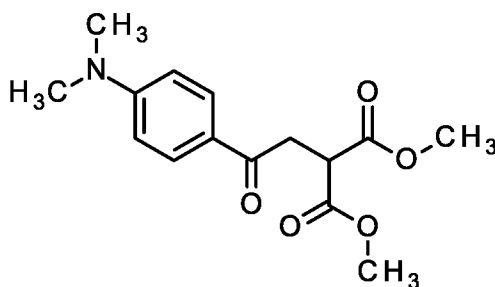


تم إجراء التصنيع بشكل مماثل للمركب الوسيط 112 من حمض 3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي)فنييل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 1.10 (s, 3 H), 1.13 (d, 3 H), 1.15 (s, 3 H), 3.85 - 3.97 (m, 1 H), 4.64 (s, 1 H), 7.42 - 7.56 (m, 2 H), 7.97 - 8.09 (m, 2 H), 8.55 (s, 1 H), 9.75 (br d, 1 H), 14.02 (br s, 1 H).

المركب الوسيط 115

ثنائي ميثيل {2-[4-(ثنائي ميثيل أمينو)فنييل]-2-أكسو مالونات إيثيل} مالونات Dimethyl {2-[4-(dimethylamino)phenyl]-2-oxoethyl} malonate

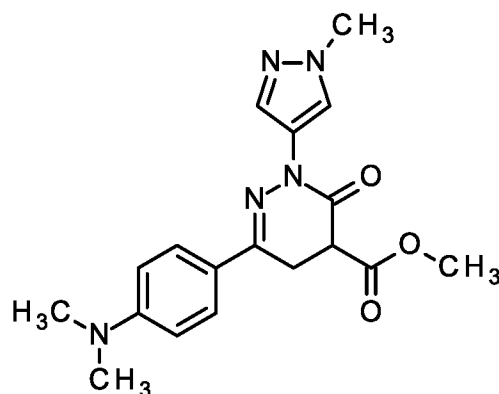


أضيف ثنائي ميثيل مالونات (5.45 غم، 3.41 ملي مول) وكربونات البوتاسيوم potassium carbonate (4.3 غم، 31 ملي مول) إلى محلول من 4-(ثنائي ميثيل أمينو)فيناسيل بروميد (5.0 غم، 6.20 ملي مول) في 145 مل من سـيتون. وقَلَّب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل ثم تم إخماده بالماء. رَشَّح الراسب، غسل بالماء وجفف في خواء لينتج 4.66 غم (77%) من المركب المسمى في العنوان.

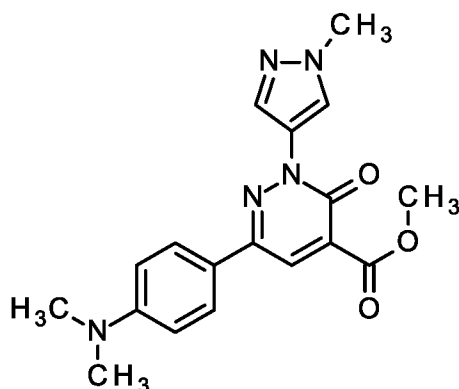
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 3.02 (s, 6 H), 3.48 (d, 2 H), 3.67 (s, 6 H), 3.93 (t, 1 H), 6.72 (d, 2 H), 7.81 (d, 2 H).

المركب الوسيط 116

مثيل 6-[4-(ثنائي ميثيل أمينو)فنييل]-2-(1-مثيل-4-بيرازول-1-يل)-3-أكسو-2، 3، 4، 5-رباعي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات Methyl 6-[4-(dimethylamino)phenyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazine-4-carboxylate



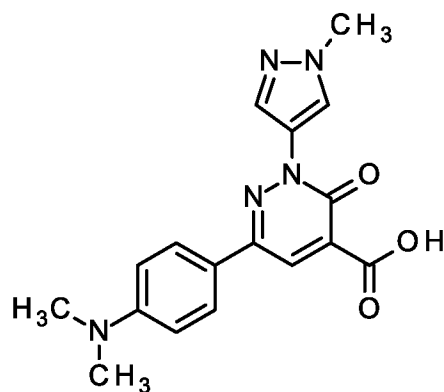
- قلب خليط من ثنائي مثيل {2-[4-(ثنائي مثيل أمينو)فينيل]-2-أكسو-إثيل} مالونات
dimethyl {2-[4-(dimethylamino)phenyl]-2-oxoethyl} malonate (500 ملغم، 1.7 ملي
مول)، 4-هيدرازينو-1-مثيل-H1-بيرازول ثنائي هيدروكلوريد 4-hydrazino-1-methyl-1H-
pyrazole dihydrochloride (336 ملغم، 2.2 ملي مول) وأسيئات الصوديوم sodium acetate 5
(629 ملغم، 6.7 ملي مول) في 14 مل من cOH عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل يتبعها
50°م لمدة ساعة واحدة. وأضيف 4-هيدرازينو-1-مثيل-H1-بيرازول ثنائي هيدروكلوريد 4-
hydrazino-1-methyl-1H-pyrazole dihydrochloride (258 ملغم، 1.7 ملي مول) إضافي وقلب
خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل يتبعها 50°م لمدة 5 ساعات. ثم أخذ خليط
التفاعل في الماء واستخلص الخليط ثلاث مرات باستخدام أسيئات الإثيل ethyl acetate. وتم غسل
الأطوار العضوية المدموجة باستخدام محلول ملحي، رشح (بورق ترشيح MN 617 WA) وركّز في
خواء لإنتاج 516 ملغم (85%) من المركب المسمى في العنوان.
- LC-MS (الأداة: من نوع Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001؛ العمود: من نوع
Acquity UPLC BEH C18 1.7 × 50 2.1 ملم؛ مادة التوصيل أ: ماء + 0.1% حمض
الفورميك (99%) مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ التدرج: 0-1.6 دقيقة 99%
ب، 1.6-2.0 دقيقة 99% ب؛ التدفق 0.8 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 60°م؛ الحقن: 2
ميكرو لتر؛ DAD المسح: 210-400 نانومتر؛ (ELSD):
 $R_t = 1.05 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 356.5 [M+H]^+$
المركب الوسيط 117
- مثيل 6-[4-(ثنائي مثيل أمينو)فينيل]-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي
هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات Methyl 6-[4-(dimethylamino)phenyl]-2-(1-methyl-1H-
pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate 20



قلب خليط من مثيل 6-4- (ثنائي مثيل أمينو) فنييل-2- (1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3، 4، 5-رباعي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات methyl 6-[4-(dimethylamino)phenyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazine-4-carboxylate (516 ملغم، 1. 45 ملي مول) ويود iodine (737 ملغم، 2. 9 ملي مول) في 11 مل من حمض الأسيتيك acetic acid عند درجة حرارة الغرفة لمدة 48 ساعة. وأضيف يود iodine إضافي (368.5 ملغم، 1. 45 ملي مول) وقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة 24 ساعة. وأخذ خليط التفاعل في محلول ثيو كبريتات الصوديوم sodium thiosulfate المشبع وأسيتات الإيثيل ethyl acetate. وفصلت الأطوار العضوية وغسل الطور العضوي باستخدام محلول ثيو كبريتات الصوديوم sodium thiosulfate المشبع ومحلول ملحي، رشح (بورق ترشيح MN 617 WA) وركّز في خواء لإنتاج 936 ملغم (نقاوة 55%) من المركب المسمى في العنوان.

LC-MS (الأداة: من نوع Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001؛ العمود: من نوع Acquity UPLC BEH C18 1.7 × 50 2.1 ملم؛ مادة التوصيل أ: ماء + 0.1% حمض الفورميك (99%) مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ التدرج: 0-1.6 دقيقة 1-99% ب، 1. 0-6.2 دقيقة 99% ب؛ التدفق 0.8 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 60°م؛ الحقن: 2 ميكرو لتر؛ DAD المسح: 210-400 نانومتر؛ (ELSD): $R_t = 1.7 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 354.4 [M+H]^+$ المركب الوسيط 118

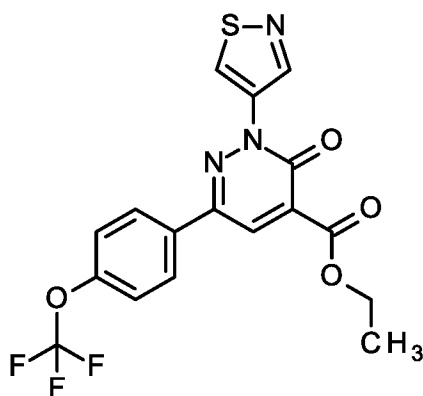
حمض 6-4- (ثنائي مثيل أمينو) فنييل-2- (1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 6-4- (ثنائي أمينو) فنييل-2- (1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك Dimethylamino)phenyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid



أذيب ميثيل 6-[4-(ثنائي ميثيل أمينو)فينيل]-2-(1-ميثيل-4-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات Methyl 6-[4-(dimethylamino)phenyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (936 ملغم، 1. 45 ملي مول، 55%) في THF (5 مل). وأضيف 2 مولار محلول من هيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxide (1. 5 مل، 3. 0 ملي مول) عند درجة حرارة الغرفة وقلب الخليط طوال الليل، خفف بالماء وعولج باستخدام 1 مولار HCl. وتم تعديل درجة الحموضة إلى 3 يليه عن طريق إضافة أسيتات الإيثيل ethyl acetate. وفصلت الأطوار العضوية والطور المائي استخلص ثلاث مرات باستخدام أسيتات الإيثيل ethyl acetate. تم غسل الأطوار العضوية المدموجة باستخدام محلول ملحي، رشّح (بورق ترشيح MN 617 WA) وركّز في خواء لإنتاج 99 ملغم (20%) من المركب المسمى في العنوان.

LC-MS (الأداة: من نوع Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001؛ العمود: من نوع Acquity UPLC BEH C18 1.7 × 50 2.1 ملم؛ مادة التصويل أ: ماء + 0.1% حمض الفورميك (99%) مادة التصويل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ التدرج: 0-1.6 دقيقة 99-1% ب، 1. 2-6. 0 دقيقة 99% ب؛ التدفق 0.8 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 60°م؛ الحقن: 2 ميكرو لتر؛ DAD المسح: 210-400 نانومتر؛ (ELSD): $R_t = 1.11 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 340.3 [M+H]^+$ المركب الوسيط 119

إثيل 3-أكسو-2-(1، 2-ثيازول-4-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي)فينيل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات Ethyl 3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate



أذيب إيثيل 3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي)فينيل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-

4-كربوكسيلات Ethyl 3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-

carboxylate (207 ملغم، 0.63 ملي مول) في أسيتونتريل acetonitrile (6 مل) يليه إضافة (4

5 أنغستروم، طاقة، 0.176 غم)، 4-(رباعي ميثيل-1، 3، 2-ثنائي أكسو بورولان-2-يل)-1، 2-

ثيازول (200 ملغم، 0.95 ملي مول)، ثلاثي ميثيل أمين (0.18 مل، 0.26 ملي مول)،

بيريدين pyridine (0.10 مل، 0.26 ملي مول) وثنائي ثنائي أسيتات النحاس copper

diacetate اللامائي (229.5 ملغم، 0.26 ملي مول) عن طريق غراييل جزئية. وقلب خليط

التفاعل لمدة 4 ساعات عند درجة حرارة 80°م، رشح من خلال السيليت، ركز ونقي بواسطة

10 الاستشراب على عمود (هكسان hexane / أسيتات الإيثيل ethyl acetate التدرج باستخدام ما يصل

إلى 50% أسيتات الإيثيل ethyl acetate) لإنتاج 95 ملغم (36%) من المركب المسمى في

العنوان.

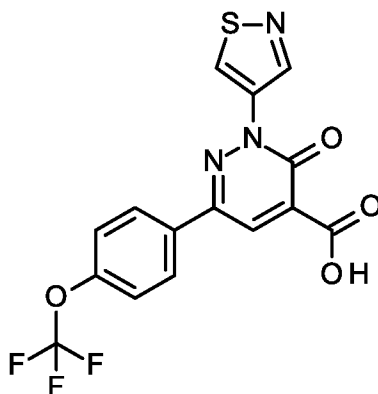
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 1.34 (t, 3 H), 4.36 (q, 2 H), 7.53 (dd, 2 H), 8.18 (d, 2 H), 8.51 (s, 1 H), 9.14 (s, 1 H), 9.59 (s, 1 H).

15 المركب الوسيط 120

حمض 3-أكسو-2-(1، 2-ثيازول-4-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي)فينيل]-2، 3-ثنائي

هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 3-Oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-

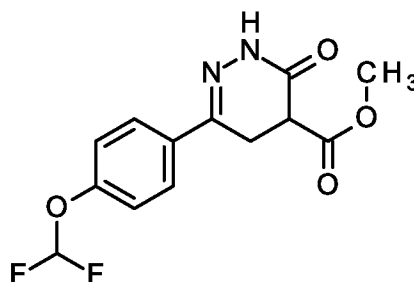
(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid



أذيب إيثيل 3-أكسو-2-(1، 2-ثيازول-4-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل]-2،
3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسييلات Ethyl 3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate
(90 ملغم، 0.22 ملي مول) في THF (2 مل). أضيف 2 مولار من محلول من هيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxide (0.33 مل، 0.66 ملي مول) عند درجة حرارة الغرفة وقلب الخليط طوال الليل،
5 خفف بالماء وعولج باستخدام 1 مولار HCl. وتم تعديل درجة الحموضة إلى 3 ورشح الراسب،
غسل بالماء وجفف في خواء لينتج 74 ملغم (88%) من المركب المسمى في العنوان.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 7.48 - 7.55 (m, 2 H), 8.20 (d, 2 H), 8.50 (s, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 9.60 (s, 1 H).

10 المركب الوسيط 121

مثيل 6-[4-(ثنائي فلورو ميثوكسي)فنييل]-3-أكسو-2، 3، 4، 5-رباعي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسييلات
Methyl 6-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazine-4-carboxylate

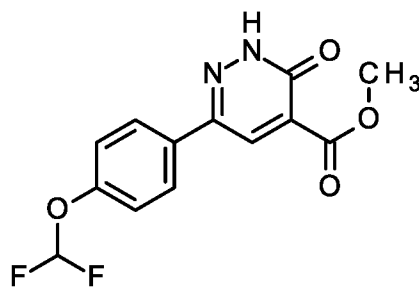


15 قلب خليط من ثنائي مثيل {2-[4-(ثنائي فلورو ميثوكسي)فنييل]-2-أكسو إيثيل} مالونات dimethyl {2-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-oxoethyl} malonate (709 ملغم، 0.24 ملي مول)، هيدرازين hydrazine في THF (1 M، 0.4 مل، 0.4 ملي مول) وأسيئات الصوديوم sodium acetate (828 ملغم، 0.10 ملي مول) في 21 مل من cOH عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل يتبعها 6 ساعة عند درجة حرارة 50°م. أضيف هيدرازين hydrazine إضافي في THF (1 M، 0.6 مل، 0.6 ملي مول) وقلب خليط التفاعل عند 80°م لمدة 3 ساعة. ثم أخذ خليط التفاعل في الماء، رشح الراسب وجفف في خواء لينتج 334 ملغم (50%) من المركب المسمى في العنوان.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 3.13 - 3.30 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.71 - 3.77 (m, 1 H), 7.20 - 7.25 (m, 2 H), 7.31 (t, 1 H), 7.81 (d, 2 H), 11.27 (s, 1 H).

25 المركب الوسيط 122

مثيل 6-[4-(ثنائي فلورو ميثوكسي)فنييل]-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسييلات
Methyl 6-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate

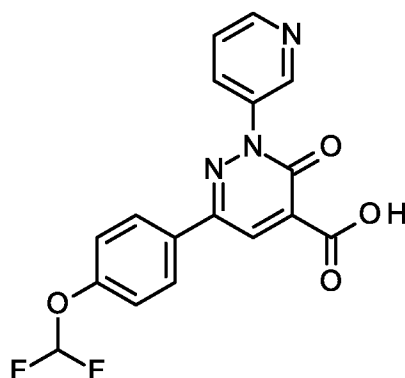


تم تقليص مزيج من مثيل 6-[4-(ثنائي فلورو ميثوكسي)فينيل]-3-أكسو-2، 3، 4، 5-رباعي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات methyl 6-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazine-4-carboxylate (1.3 غرام، 4.4 ملي مول) وكلوريد النحاس (II) (1.77 غرام، 13.2 ملي مول) في 60 مل من أسيتونتريل acetonitrile على 90°م لمدة 4 ساعات. وتم إذابة مزيج التفاعل في الماء وتم ترشيح ناتج الترسيب لإنتاج 1.13 غرام (87%) من المركب المسمى في العنوان.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 3.85 (s, 3 H), 7.29 (br d, 2 H), 7.34 (t, 1 H), 7.94 (d, 2 H), 8.37 (s, 1 H), 13.66 (s, 1 H).

10 المركب الوسيط 123

6-[4-(ثنائي فلورو ميثوكسي)فينيل]-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-حمض الكربوكسيليك 6-[4-(Difluoromethoxy)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid



15 تمت إذابة مثيل 6-[4-(ثنائي فلورو ميثوكسي)فينيل]-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات

Methyl 6-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (550 ملغم، 1.86 ملي مول) في DMF (12 مل) متبوعاً بإضافة حمض بيريدن-3-يل بورونيك (456 ملغم، 3.7 ملي مول)، 2,2'-ثنائي بيريدن (236 ملغم، 1.45 غرام، 9.3 ملي مول)، كربونات الصوديوم sodium carbonate (2.23 ملي مول) وثنائي ثنائي أسيتات النحاس copper diacetate اللامائي (843.1 ملغم، 4.6 ملي مول). وتم تقليص مزيج التفاعل لمدة 4 ساعات على 80°م متبوعاً بـ 48 ساعة على درجة

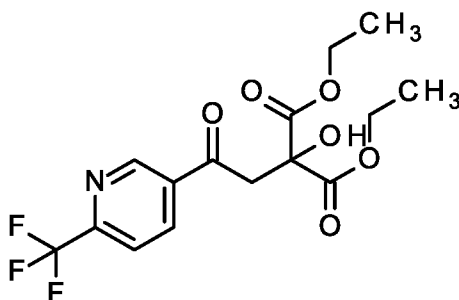
حرارة الغرفة. ثم تمت إضافة 2 مولار من محلول هيدروكسيد الصوديوم (1.86 sodium hydroxide)، 3.7 ملي مول) وتم تقليب المزيج على درجة حرارة الغرفة لمدة 3 ساعات متبوعاً بإضافة الماء. وتم ترشيح ناتج الترسيب المتشكل، غسله بالماء وتجفيفه تحت التفريغ لإنتاج 610 ملغم (91%) من المركب المسمى في العنوان.

5 LC-MS (نوع الجهاز : Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001 ; العمود: Acquity UPLC BEH C18 1.750 × 2.1 ملم; مزيج التوصيل أ: الماء + حمض الفورميك بتركيز 0.1% جماً (99%)، مزيج التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile ; مزيج متدرج التركيز : 0-1.6 دقيقة لمزيج التوصيل ب بتركيز 1-99%، 1.6-2.0 دقيقة لمزيج التوصيل بتركيز 99%; معدل التدفق: 0.8 مل/دقيقة; درجة الحرارة: 60°م ; حجم الحقن: 2 ميكرو لتر ; مسح DAD: 210-400 نانومتر

10 (ELSD) : $R_t = 1.07$ دقيقة ; MS (ESIpos) : $z/m = 360.2 [M+H]^+$

المركب الوسيط 124

ثنائي إيثيل هيدروكسي{2-أكسو-2-[6-(ثلاثي فلورو ميثيل)بيريدين-3-يل]إيثيل} مالونات
Diethyl hydroxy{2-oxo-2-[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]ethyl}malonate



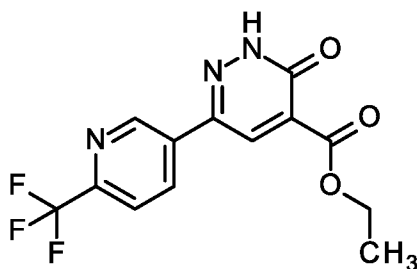
15

في قارورة مستديرة القاع بسعة 100-مل، تم وضع 1-6-(ثلاثي فلورو ميثيل)بيريدين-3-يل إيثانول (10 غرام، 52.87 ملي مول) و 1، 3-ثلاثي إيثيل 2-أكسو بروبان ديوات (15.65 غرام، 89.9 ملي مول). وتم تقليب المحلول الناتج لمدة 24 ساعة على 130°م متبوعاً ب إضافة المزيد من 1، 3-ثلاثي إيثيل 2-أكسو بروبان ديوات (13.81 غرام، 79.30 ملي مول) والتسخين لمدة 13 ساعة إضافية على 130°م. وتم تبريد المزيج لدرجة حرارة الغرفة وصبه في بنتان. وتم ترشيح ناتج الترسيب، غسله بالبنتان والماء منتجاً 22.6 غرام (خام) من ثلاثي إيثيل هيدروكسي{2-أكسو-2-6-(ثلاثي فلورو ميثيل)بيريدين-3-يل} مالونات الذي تم استخدامه بدون تنقية إضافية.

المركب الوسيط 125

إيثيل 3-أكسو-6-6-(ثلاثي فلورو ميثيل)بيريدين-3-يل-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات
Ethyl 3-oxo-6-[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate

25



لمحلول من ثلاثي إيثيل هيدروكسي{2-أكسو-2-[6-(ثلاثي فلورو ميثيل)بيريدين-3-

يل-3-إيثيل} مالونات triethyl hydroxy{2-oxo-2-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-

yl]ethyl}malonate (22.6 غرام، 62.2 ملي مول) في إيثانول ethanol (255 مل) تمت إضافة

5 هيدرازين هيدروكلوريد hydrazine dichloride (7.2 غرام، 68.5 ملي مول). وتم تقليب المحلول

الناتج لمدة 24 ساعة على 80°م. وتم تسقية التفاعل بإضافة الماء. وتم ترشيح ناتج الترسيب وتجفيفه

تحت التفريغ ليعطي 13.26 غرام (68%) من إيثيل 3-أكسو-6-[6-(ثلاثي فلورو ميثيل)بيريدين-

3-يل-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات.

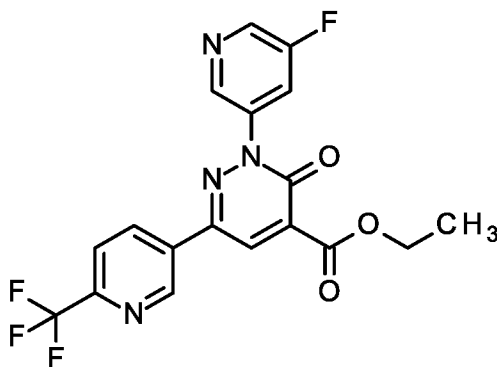
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 1.32 (t, 3 H), 4.33 (q, 2 H), 8.01 - 8.06 (m, 1 H), 8.47 - 8.51 (m, 1 H), 8.52 - 8.57 (m, 1 H), 9.23 - 9.26 (m, 1 H), 13.92 (s, 1H).

10

المركب الوسيط 126

إيثيل 2-(5-فلورو بيريدين-3-يل)-3-أكسو-6-[6-(ثلاثي فلورو ميثيل)بيريدين-3-يل-2، 3-

ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات Ethyl 2-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-oxo-6-[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate



15

تمت إذابة إيثيل 3-أكسو-6-[6-(ثلاثي فلورو ميثيل)بيريدين-3-يل-2، 3-ثنائي هيدرو

بيريدازين-4-كربوكسيلات Ethyl 3-oxo-6-[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-2,3-

acetonitrile dihydropyridazine-4-carboxylate (5 غرام، 15.96 ملي مول) في أسيتونتريل

(141 مل) متبوعاً بإضافة (5-فلورو بيريدين-3-يل)حمض البورونيك (5-fluoropyridin-3-

20 yl)boronic acid (3.37 غرام، 23.94 ملي مول)، ثلاثي إيثيل أمين (4.45 مل، 31.9 ملي مول)،

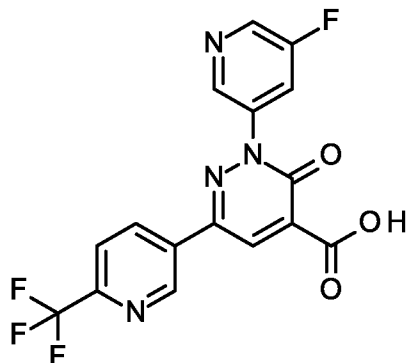
بيريدين pyridine (2.58 مل، 31.9 ملي مول) وثنائي أسيتات النحاس copper diacetate اللامائي

(7.25 غرام، 39.9 ملي مول). وتم تقليب مزيج التفاعل لمدة 3 ساعات 80°م متبوعاً بإضافة الماء.

وتم ضبط المحلول لدرجة حموضة 3 بإضافة 1 مولار من حمض الهيدروكلوريك المائي متبوعاً باستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate ثلاث مرات. وتم غسل الأطوار العضوية المشتركة ببراين، تجفيفها على كبريتات الصوديوم، ترشيحها وتركيزها للحصول على 5.6 غرام (86%) من المركب المسمى في العنوان.

5 LC-MS (نوع الجهاز : Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; العمود: Acquity UPLC BEH C18 1.750 × 2.1 ملم; مزيج التوصيل أ: الماء + حمض الفورميك بتركيز 0.1% حجماً (99%)، مزيج التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile; مزيج متدرج التركيز : 0-1.6 دقيقة لمزيج التوصيل ب بتركيز 1-99%، 1.6-2.0 دقيقة لمزيج التوصيل ب بتركيز 99%; معدل التدفق: 0.8 مل/دقيقة; درجة الحرارة: 60°م; حجم الحقن: 2 ميكرو لتر; مسح DAD: 210-400 نانومتر; (ELSD) : $R_t = 1.15$ دقيقة; MS (ESIpos) : $z/m = 409.2 = [M+H]^+$ المركب الوسيط 127

2-(5-فلورو بيريدين-3-يل)-3-أكسو-6-[6-(ثلاثي فلورو مثيل)بيريدين-3-يل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-حمض الكربوكسيليك 2-(5-Fluoropyridin-3-yl)-3-oxo-6-[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid



15

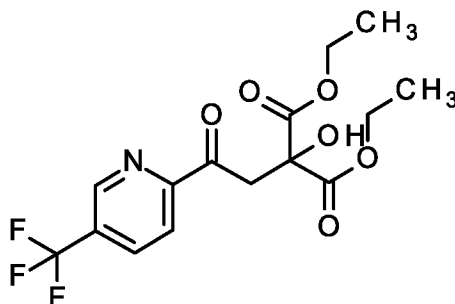
تمت إذابة إيثيل 2-(5-فلورو بيريدين-3-يل)-3-أكسو-6-[6-(ثلاثي فلورو مثيل)بيريدين-3-يل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات Ethyl 2-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-oxo-6-[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate (5.6 غرام، 13.7 ملي مول) في رباعي هيدرو فوران (100 مل) متبوعاً بإضافة 20.5 مل (41.1 ملي مول) من محلول تركيزه 2 عياري من هيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxide المائي. وتم تقليب مزيج التفاعل طوال الليل على درجة حرارة الغرفة. وتمت إضافة الماء إلى مزيج التفاعل وتم ضبطه لدرجة حموضة 3 ب 1 مولار من حمض الهيدروكلوريك المائي. وتم ترشيح ناتج الترسيب وتجفيفه تحت التفريغ لإنتاج 3.19 غرام (70%) من المركب المسمى في العنوان.

20 LC-MS (نوع الجهاز : Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; العمود: Acquity UPLC BEH C18 1.750 × 2.1 ملم; مزيج التوصيل أ: الماء + حمض الفورميك بتركيز 0.1% حجماً (99%)، مزيج التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile; مزيج متدرج التركيز : 0-1.6 دقيقة لمزيج التوصيل ب بتركيز 1-99%، 1.6-2.0 دقيقة لمزيج التوصيل ب بتركيز 99%; معدل التدفق: 0.8 مل/دقيقة; درجة الحرارة: 60°م; حجم الحقن: 2 ميكرو لتر; مسح DAD: 210-400 نانومتر; (ELSD) : $R_t = 1.15$ دقيقة; MS (ESIpos) : $z/m = 409.2 = [M+H]^+$ المركب الوسيط 127

حجماً (99%)، مزيج التصويل ب: أسيتونتريل acetonitrile ; مزيج متدرج التركيز : 0-1.6 دقيقة لمزيج التصويل ب بتركيز 1-99%، 1.6-2.0 دقيقة لمزيج التصويل بتركيز 99%; معدل التدفق: 0.8 مل/دقيقة ; درجة الحرارة: 60°م ; حجم الحقن: 2 ميكرو لتر ; مسح DAD: 210-400 نانومتر (ELSD) ; $R_t = 1.00$ دقيقة ; MS (ESIpos) : $z/m = 381.6$ [M+H]⁺

5 المركب الوسيط 128

ثنائي إيثيل هيدروكسي{2-أكسو-2-[5-(ثلاثي فلورو ميثيل)بيريدين-2-يل-2-إيثيل]مالونات Diethyl hydroxy{2-oxo-2-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]ethyl}malonate

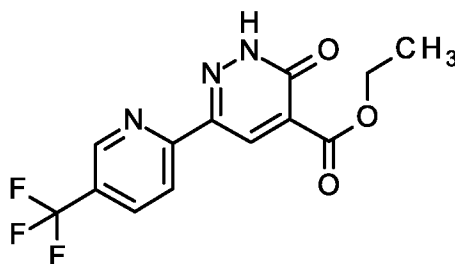


10 تم مزج 1-5-(ثلاثي فلورو ميثيل)بيريدين-2-يل-إيثانول (3.8 غرام، 20.1 ملي مول) وثنائي إيثيل كيتو مالونات (7.0 غرام، 40.2 ملي مول) وتقليبها على 130°م لمدة 24 ساعة. وبعد التبريد لدرجة حرارة الغرفة، تم إذابة المزيج في أسيتات الإيثيل ethyl acetate والماء. وتم فصل الأطوار وتم استخلاص الطور المائي ثلاث مرات بأسيتات الإيثيل ethyl acetate. وتم غسل الأطوار العضوية المشتركة براين، ترشيحها (ورق ترشيح من نوع إم إن 617 دبليو أيه MN 617 WA) وتركيزها. وتمت تنقية المنتج الخام بواسطة الاستشراب الومضي (هلام السيليكا، هكسان 15 hexane/أسيتات الإيثيل ethyl acetate، محلول متدرج التركيز التركيز التركيز) لإنتاج 4.64 غرام (64%) من المركب المسمى في العنوان.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 1.18 (t, 6 H), 3.91 (q, 2 H), 4.17 (q, 4 H), 6.50 (s, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 8.42 - 8.47 (m, 1 H), 9.17 (dd, 1 H).

المركب الوسيط 129

20 إيثيل 3-أكسو-6-[5-(ثلاثي فلورو ميثيل)بيريدين-2-يل]-2,3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات Ethyl 3-oxo-6-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylate



تمت إذابة ثلاثي إيثيل هيدروكسي{2-أكسو-2-[5-(ثلاثي فلورو مثيل)بيريدين-2-يل]إيثيل} مالونات

4.6) Diethyl hydroxy{2-oxo-2-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]ethyl} malonate

غرام، 12.66 ملي مول) وهيدرازين ثنائي هيدروكلوريد (hydrazine dichloride) 1.79، 17.1 ملي

مول) في إيثانول (ethanol) 52 مل) وتم تقلبيها بدرجة حرارة الترجيع لمدة 9 ساعات. وبعد إضافة

الماء تم ترشيح ناتج الترسيب، غسله بالماء وتجفيفه تحت التفريغ لإنتاج 3.19 غرام (81%) من

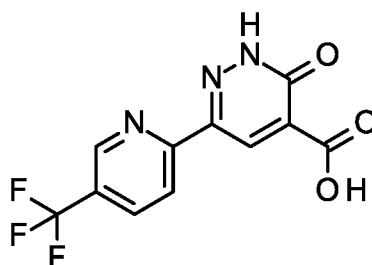
المركب المسمى في العنوان.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.31 (t, 3 H), 4.32 (q, 2 H), 8.24 - 8.29 (m, 1 H), 8.35 (dd, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 9.07 - 9.11 (m, 1 H), 13.94 (s, 1 H).

المركب الوسيط 130

3-أكسو-6-[5-(ثلاثي فلورو مثيل)بيريدين-2-يل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-حمض 3-

Oxo-6-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid



تمت إذابة 3.0 غرام من مزيج خام يحتوي على كمية غير معروفة من إيثيل 3-أكسو-6-

5-[5-(ثلاثي فلورو مثيل)بيريدين-2-يل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيلات في رباعي

هيدرو فوران (50 مل) متبوعاً بإضافة 9.2 مل (18.4 ملي مول) من محلول تركيزه 2 عياري من

هيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxide المائي. وتم تقليب مزيج التفاعل طوال الليل على درجة

حرارة الغرفة. وتمت إضافة الماء إلى مزيج التفاعل وتم ضبطه لدرجة حموضة 3 بـ مولار من حمض

الهيدروكلوريك المائي. وتم ترشيح ناتج الترسيب و تجفيفه تحت التفريغ لإنتاج 1.05 غرام من مزيج

خام يحتوي على المركب المسمى في العنوان.

LC-MS (نوع الجهاز : Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001 ; العمود: Acquity UPLC

BEH C18 1.750 × 2.1 ملم; مزيج التوصيل أ: الماء + حمض الفورميك بتركيز 0.1% حجماً

(99%)، مزيج التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile ; مزيج متدرج التركيز : 0-1.6 دقيقة لمزيج

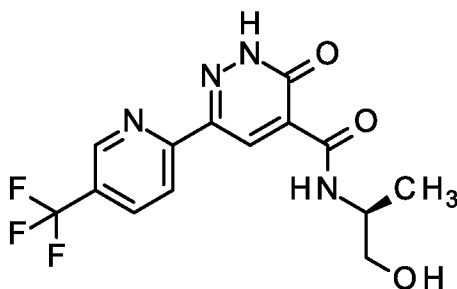
التوصيل ب بتركيز 1-99%، 1.6-2.0 دقيقة لمزيج التوصيل بتركيز 99%; معدل التدفق: 0.8

مل/دقيقة ; درجة الحرارة: 60°م ; حجم الحقن: 2 ميكرو لتر ; مسح DAD: 210-400 نانومتر ;

25 (ELSD) : R_t = 1.04 دقيقة ; MS (ESIpos) : z/m = 286.1 [M+H]⁺

المركب الوسيط 131

N-[(S2)-1-هيدروكسي بروبان-2-يل]-3-أكسو-6-[5-(ثلاثي فلورو مثيل) بيريدين-2-يل]-2,3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد
N-[(2S)-1-Hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-6-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



5 تمت إذابة 1.051 غرام من مزيج خام يحتوي على كمية غير معروفة من 3-أكسو-6-[5-(ثلاثي فلورو مثيل) بيريدين-2-يل]-2,3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد و 312 ملغم (4.15 ملي مول) من ألانينول في 16 مل من DMF وتمت معالجتها بـ HATU (2.1 غرام، 5.54 ملي مول)، N، N-ثنائي أيزو بروبيل إيثيل أمين (1.07 غرام، 8.3 ملي مول) و 4-ثنائي مثيل أمينو بيريدين (16.9 ملغم، 0.14 ملي مول). وتم تقليص مزيج التفاعل طوال الليل وإذابته بالماء وأستيات الإيثيل ethyl acetate. وتم فصل الأطوار وتم غسل الطور العضوي ببرلين، ترشيحه (ورق ترشيح من نوع MN 617 WA) وتركيزه. وتم تنقية المنتج خام بواسطة الاستشراب الومضي (هلام السيليكا، هكسان hexane / أستيات الإيثيل ethyl acetate، محلول متدرج التركيز التركيز التركيز) لإنتاج 383 ملغم من المركب المسمى في العنوان.

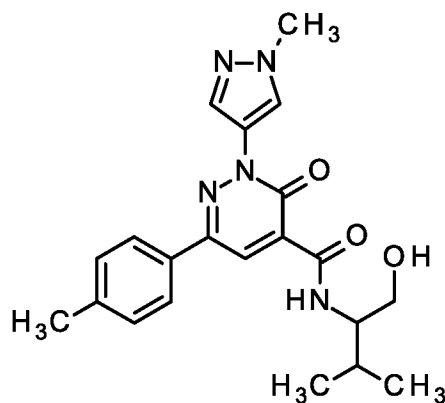
15 LC-MS (نوع الجهاز : Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; العمود: Acquity UPLC BEH C18 1.750 × 2.1 ملم; مزيج التوصيل أ: الماء + حمض الفورميك بتركيز 0.1% حجماً (99%)، مزيج التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile; مزيج متدرج التركيز : 0-1.6 دقيقة لمزيج التوصيل ب بتركيز 1-99%، 1.6-2.0 دقيقة لمزيج التوصيل بتركيز 99%; معدل التدفق: 0.8 مل/دقيقة; درجة الحرارة: 60°م; حجم الحقن: 2 ميكرو لتر; مسح DAD: 210-400 نانومتر; ELSD; R_t = 0.93 دقيقة; MS (ESIpos) : z/m = 343.5 [M+H]⁺

20 الجزء التجريبي-الأمثلة

تصف الأمثلة التالية تجسيد الاختراع الحالي، ولا تقيد الاختراع بهذه الأمثلة فقط.

المثال 1

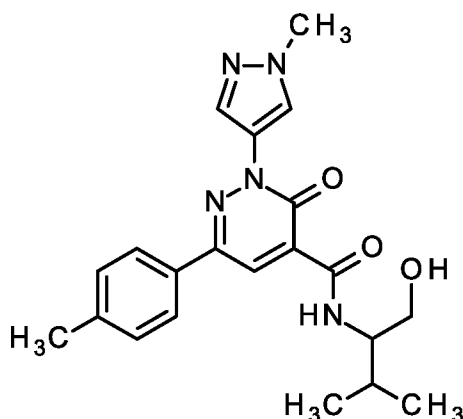
N-(1-هيدروكسي-3-مثيل بيوتان-2-يل)-6-(4-مثيل فني)-2-(1-مثيل-1H-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2,3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد
N-(1-Hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



- تم تقليب محلول من 100 ملغم من مركب وسيط 6، 33.2 ملغم من 2-أمينو-3-مethyl بيوتان-1-ول و 184 ملغم من HATU و 125 ملغم إيثيل ثنائي أيزو بروبييل أمين ethyldiisopropylamine في 5 مل DMF على درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. ثم تم تسقية التفاعل بالماء، وتم استخلاص المزيج بأسيتات الإيثيل ethyl acetate. وتم تجفيف الطور العضوي على كبريتات الصوديوم sodium sulfate وتبخره حتى الجفاف. وتم تعريض الركاز لـ RP-HPLC ((عمود من نوع Bridge-X C18 بحجم مسام 5 ميكرومتر 30x100 ملم، طور متحرك: أسيتونتريل / ماء (0.1% حجماً حمض الفورميك)-محلول متدرج التركيز التركيز (التركيز)) لإنتاج 25.3 ملغم N-(1-هيدروكسي-3-مethyl بيوتان-2-يل)-6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide. 10
- ¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, Methanol-d₄): δ [ppm] = 1.00-1.07 (m, 6H); 2.02-2.13 (m, 1H); 2.41 (s, 3H); 3.67-3.75 (m, 2H); 3.95-4.01 (m+s, 4H); 7.34 (d, 2H); 7.88 (d, 2H); 8.15 (s, 1H); 8.49 (s, 1H); 8.64 (s, 1H). 15

المثال 2

- N-(1-هيدروكسي-3-مethyl بيوتان-2-يل)-6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 20
- N-(1-Hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide، بد 1



أنتج فصل HPLC لـ 24 ملغم N-(1-هيدروكسي-3-مethyl بيوتان-2-يل)-6-(4-مethyl
 فنيل)-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد
 N-(1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-
 3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide (المثال 1) على عمود لا تماثلي (عمود من نوع
 IB Chiralpak حجم مسام 5 ميكرومتر 30x250 ملغم، مادة تصويل: محلول متدرج التركيز التركيز
 التركيز هكسان hexane /إيثانول ethanol مع 20-50% إيثانول ethanol، تدفق 40 مل/دقيقة) 6
 ملغم N-(1-هيدروكسي-3-مethyl بيوتان-2-يل)-6-(4-مethyl فنيل)-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-
 4-يل)-3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد N-(1-hydroxy-3-methylbutan-
 2-yl)-6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-
 4-carboxamide، البد 1.

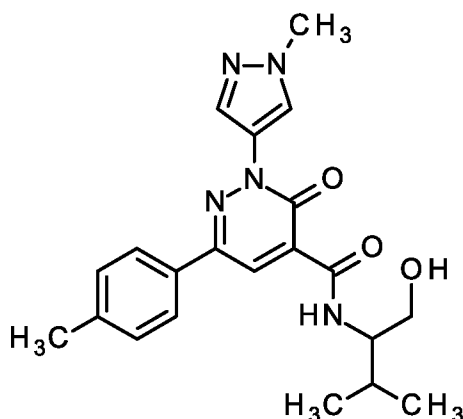
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.90-0.96 (m, 6H); 1.95-2.03 (m, 1H); 2.39
 (s, 3H); 3.43-3.50 (m, 1H); 3.53-3.60 (m, 1H); 3.81-3.90 (m, 1H); 3.93 (s, 3H); 4.82 (t,
 1H); 7.36 (d, 2H); 7.95 (d, 2H); 8.10 (s, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.57 (s, 1H); 9.55 (d, 1H).

HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 3.65 دقيقة 15

الأداة: من نوع Agilent HPLC 1260؛ العمود: من نوع IB Chiralpak بحجم مسام 3 ميكرومتر
 4.6 × 100 ملغم؛ مادة التصويل: هكسان hexane /إيثانول ethanol 50:50؛ التدفق 1.4 مل/دقيقة؛
 درجة الحرارة: 25°م؛ مسح DAD 254 نانومتر).

المثال 3

N-(1-هيدروكسي-3-مethyl بيوتان-2-يل)-6-(4-مethyl فنيل)-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-
 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد N-(1-Hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-
 carboxamide، بد 2



أنتج فصل 24 ملغم من مركب المثال 1 بشكل إضافي، ووفقاً للمثال 2، 6 ملغم N-1-هيدروكسي-3-مethyl بيوتان-2-يل-6-(4-مethyl فنيل)-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد N-(1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide، البد 2.

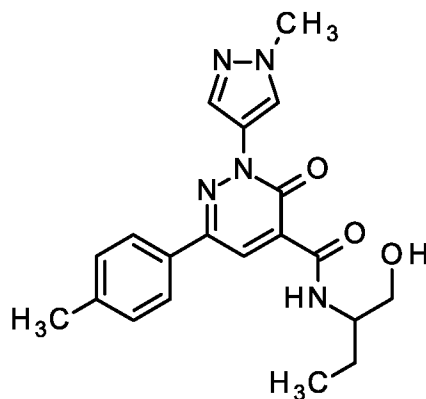
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.90-0.96 (m, 6H); 1.95-2.03 (m, 1H); 2.39 (s, 3H); 3.43-3.50 (m, 1H); 3.53-3.60 (m, 1H); 3.81-3.90 (m, 1H); 3.93 (s, 3H); 4.82 (t, 1H); 7.36 (d, 2H); 7.95 (d, 2H); 8.10 (s, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.57 (s, 1H); 9.55 (d, 1H).

HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 6.15 دقيقة 10

الأداة: من نوع Agilent HPLC 1260؛ العمود: من نوع Chiralpak IB بحجم مسام 3 ميكرومتر 4.6×100 ملم؛ مادة التوصيل: هكسان / إيثانول 50:50؛ التدفق 1.4 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°C؛ مسح DAD 254 نانومتر).

المثال 4

N-(1-هيدروكسي بيوتان-2-يل)-6-(4-مethyl فنيل)-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد N-(1-Hydroxybutan-2-yl)-6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

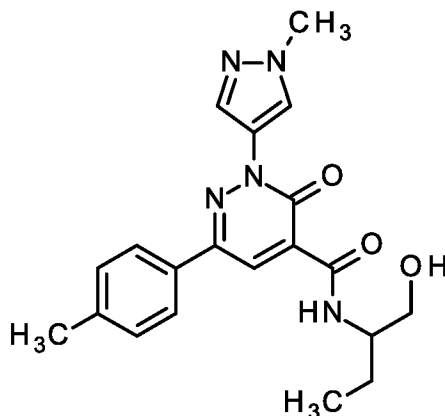


تم تقليب محلول من 100 ملغم من المركب الوسيط 7، 40.7 ملغم 2-أمينو بيوتان-1-ول و 2-aminobutan-1-ol و 85 ميكرو لتر من ثلاثي إيثيل أمين triethylamine في 10 مل من ثنائي كلورو ميثان dichloromethane تحت حمام ماء مثلج لمدة 10 دقائق. ثم تم تسقية التفاعل بالماء، وتم استخلاص المزيج بثنائي كلورو ميثان. وتم تجفيف الطور العضوي على كبريتات الصوديوم sodium sulfate وترشيحه وتبخره حتى الجفاف. وتم تعريض الركاز لاستشراب ومضي (أسيتات الإيثيل ethyl acetate / إيثر بترولي petroleum ether 2:1) لإنتاج 34 ملغم من N-(1-هيدروكسي بيوتان-2-يل)-(4-مethyl-2-فينيل-1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد N-(1-hydroxybutan-2-yl)-6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide.

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, Methanol-d₄): δ [ppm] = 1.02 (t, 3H); 1.59-1.83 (m, 2H); 2.41 (s, 3H); 3.68 (d, 2H); 3.96 (s, 3H); 4.01-4.07 (m, 1H); 7.34 (d, 2H); 7.87 (d, 2H); 8.15 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 8.62 (s, 1H).

المثال 5

N-(1-هيدروكسي بيوتان-2-يل)-(4-مethyl-2-فينيل-1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد N-(1-Hydroxybutan-2-yl)-6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide، بد 1



أنتج فصل HPLC 33 ملغم N-(1-هيدروكسي بيوتان-2-يل)-(4-مethyl-2-فينيل-1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد N-(1-hydroxybutan-2-yl)-6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide (المثال 4) على عمود لا تماثلي (عمود من نوع Chiralpak IC حجم مسام 5 ميكرومتر 30x250 ملم، مادة تصويل: محلول متدرج التركيز التركيز methanol hexane (0.1% ثنائي إيثيل أمين diethyl amine) / (إيثانول ethanol / ميثانول methanol) مع 50:50 (50:50 methanol / ميثانول ethanol)، تدفق 40 مل/دقيقة) 8 ملغم من N-(1-هيدروكسي بيوتان-2-يل)-(4-مethyl-2-فينيل-1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد N-(1-hydroxybutan-2-yl)-6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide، بد 1

يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 4-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide، البد 1.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.91 (t, 3H); 1.47-1.56 (m, 1H); 1.64-1.72 (m, 1H); 2.39 (s, 3H); 3.34-3.49 (m, 1H); 3.51-3.56 (m, 1H); 3.87-3.95 (m+s, 4H); 4.89 (t, 1H); 7.36 (d, 2H); 7.95 (d, 2H); 8.11 (s, 1H); 8.56 (s, 2H); 9.51 (d, 1H).

5

HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 4.68 دقيقة

الأداة: من نوع Agilent HPLC 1260؛ العمود: من نوع Chiralpak IC بحجم مسام 3 ميكرومتر 4.6 × 100 ملم؛ مادة التوصيل: هكسان hexane (0.1% ثنائي إيثيل أمين diethyl amine)/(إيثانول ethanol /ميثانول 50:50 methanol) محللول متدرج التركيز مع 20-50% (إيثانول ethanol /ميثانول 50:50 methanol)؛ التدفق 1.4 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ مسح DAD 254 نانومتر).

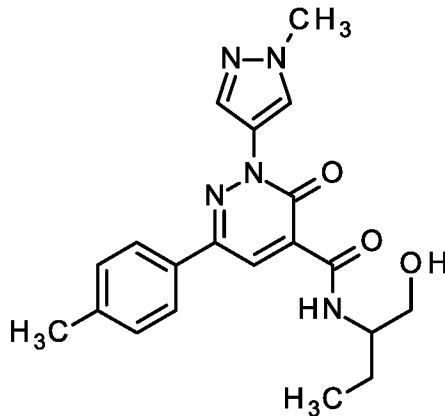
10

المثال 6

N-(1-هيدروكسي بيوتان-2-يل)-6-(4-مethyl-1-بيرازول-4-يل)-3-

أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 4-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide، بد 2

15



أنتج فصل 33 ملغم من مركب المثال 4 بشكل إضافي، ووفقاً للمثال 5، 8 ملغم من N-

(1-هيدروكسي بيوتان-2-يل)-6-(4-مethyl-1-بيرازول-4-يل)-3-

20

أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 4-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide، البد 2.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.91 (t, 3H); 1.47-1.56 (m, 1H); 1.64-1.72 (m, 1H); 2.39 (s, 3H); 3.34-3.49 (m, 1H); 3.51-3.56 (m, 1H); 3.87-3.95 (m+s, 4H); 4.89 (t, 1H); 7.36 (d, 2H); 7.95 (d, 2H); 8.11 (s, 1H); 8.56 (s, 2H); 9.51 (d, 1H).

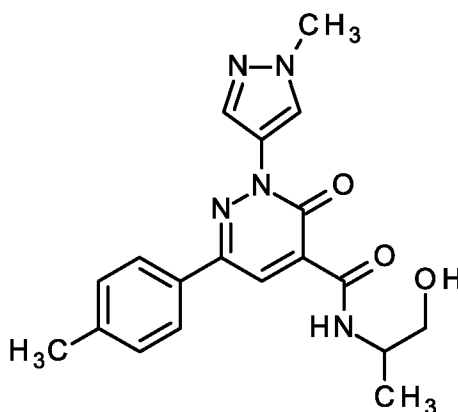
25

HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 6.25 دقيقة

الأداة: من نوع Agilent HPLC 1260؛ العمود: من نوع Chiralpak IC بحجم مسام 3 ميكرومتر
 4.6 × 100 مل؛ مادة التوصيل: هكسان hexane (0.1% ثنائي إيثيل أمين diethyl amine) / (إيثانول
 ethanol / ميثانول methanol 50:50) محلول متدرج التركيز مع 20-50% (إيثانول ethanol
 / ميثانول methanol 50:50)؛ التدفق 1.4 مل/ دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ مسح DAD 254
 نانومتر). 5

المثال 7

N-(1-هيدروكسي بروبان-2-يل)-6-(4-مethyl فنيل)-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد
 N-(1-Hydroxypropan-2-yl)-6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 10



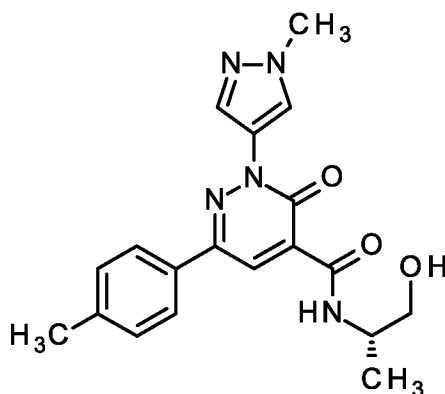
تم تقليب محلول من 100 ملغم من المركب الوسيط 7، 34.3 ملغم من 2-أمينو بروبان-
 1-ول و 85 ميكرو لتر من ثلاثي إيثيل أمين في 10 مل من ثنائي كلورو ميثان dichloromethane
 تحت حمام ماء مثلج لمدة 10 دقائق. ثم تم تسقية التفاعل بالماء، وتم استخلاص المزيج بثنائي
 كلورو ميثان dichloromethane. وتم تجفيف الطور العضوي على كبريتات الصوديوم sodium
 sulfate ترشيحه وتبخيره حتى الجفاف. وتم تعريض الركاز لاستشراب ومضي (أسيتات الإيثيل ethyl
 acetate / إيثر بترولي petroleum ether 2:1) لإنتاج 40.8 ملغم من N-(1-هيدروكسي بروبان-
 2-يل)-6-(4-مethyl فنيل)-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو
 بيريدازين-4-كربوكساميد N-(1-hydroxypropan-2-yl)-6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-
 pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 20

¹H-NMR: (400 MHz, 25°C, Methanol-d₄): δ [ppm] = 1.30 (d, 3H); 2.41 (s, 3H); 3.61-
 3.69 (m, 2H); 3.95 (s, 3H); 4.15-4.23 (m, 1H); 7.33 (d, 2H); 7.85 (d, 2H); 8.13 (s, 1H);
 8.46 (s, 1H); 8.60 (s, 1H).

المثال 8

N-[(S2)-1-هيدروكسي بروبان-2-يل]-6-(4-مethyl فنيل)-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-
 N-[(2S)-1-Hydroxypropan-2-yl]-4-كربوكساميد 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 25

6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



أ: تم تقليب محلول من 80 ملغم من المركب الوسيط 6، 38 ملغم من (S2)-2-أمينو بروبان-1-ول، 147 ملغم من HATU و 0.135 مل من إيثيل ثنائي أيزو بروبيل أمين في 5 مل من DMF على درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ثم تم تسقية التفاعل بالماء، وتم استخلاص المزيج بثنائي كلورو ميثان dichloromethane مرتان. وتم تجفيف الأطوار العضوية المشتركة على كبريتات الصوديوم sodium sulfate وتبخيرها حتى الجفاف. وتم تعريض الركاز لاستشراب ومضي (محلول متدرج التركيز التركيز ثنائي كلورو ميثان/ميثانول methanol مع ما يصل إلى 3% ميثانول methanol) لإنتاج 20 ملغم من N-(1-هيدروكسي بروبان-2-يل)-6-(4-مethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-فينيل-2- (1-مethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

ب: أنتج فصل HPLC 39 ملغم من N-(1-هيدروكسي بروبان-2-يل)-6-(4-مethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-فينيل-2- (1-مethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد (المثال 7) على عمود لا تماثلي (عمود من نوع Chiralpak IC حجم مسام 5 ميكرومتر 30x250 ملم، مادة تصويل: محلول متدرج التركيز التركيز هكسان hexane 0.1% ثنائي إيثيل أمين diethyl amine)/(إيثانول ethanol/ميثانول methanol 50:50) مع 20-50% (إيثانول ethanol/ميثانول methanol 50:50)، تدفق 40 مل/دقيقة) 9 ملغم من N-(1-هيدروكسي بروبان-2-يل)-6-(4-مethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

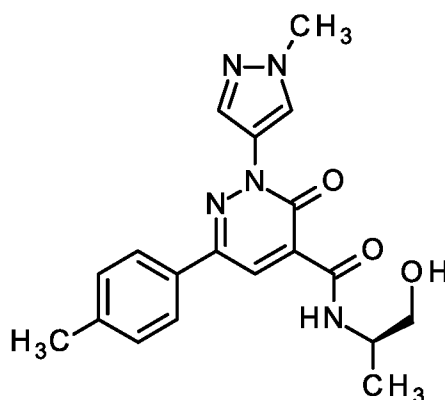
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.34 (d, 3H); 2.43 (s, 3H); 2.85 (dd, 1H); 3.70 (ddd, 1H); 3.80 (ddd, 1H); 3.98 (s, 3H); 4.26-4.34 (m, 1H); 7.32 (d, 2H); 7.82 (d, 2H); 8.14 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.71 (s, 1H); 9.87 (d, 1H).

HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 5.28 دقيقة

الأداة: من نوع Agilent HPLC 1260؛ العمود: من نوع Chiralpak IC بحجم مسام 3 ميكرومتر
 4.6 × 100 مل؛ مادة التوصيل: هكسان hexane (0.1% ثنائي إيثيل أمين diethyl amine)/(إيثانول
 ethanol/ميثانول 50:50) محلول متدرج التركيز مع 20-50% (إيثانول ethanol
 /ميثانول 50:50)؛ التدفق 1.4 مل/ دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ مسح DAD 254
 نانومتر). 5

المثال 9

N-[(2R)-1-هيدروكسي بروبان-2-يل]-6-(4-مethyl فنيل)-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-
 3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد N-[(2R)-1-Hydroxypropan-2-yl]-
 6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-
 carboxamide 10



أنتج فصل 39 ملغم من مركب المثال 7 بشكل إضافي، ووفقاً للمثال 8، إجراء ب، 13
 ملغم N-[(2R)-1-هيدروكسي بروبان-2-يل]-6-(4-مethyl فنيل)-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-
 4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد N-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]-
 6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-
 carboxamide 15

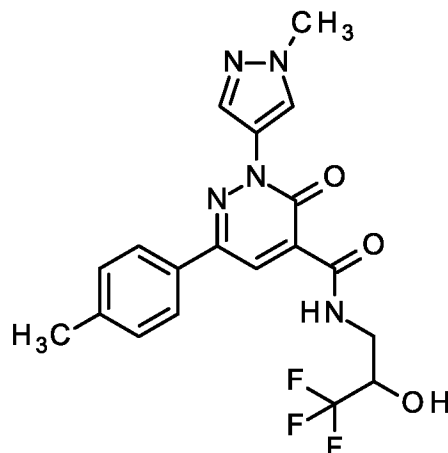
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.34 (d, 3H); 2.43 (s, 3H); 2.85 (dd, 1H); 3.70
 (ddd, 1H); 3.80 (ddd, 1H); 3.98 (s, 3H); 4.26-4.34 (m, 1H); 7.32 (d, 2H); 7.82 (d, 2H);
 8.14 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.71 (s, 1H); 9.87 (d, 1H).

HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 7.07 دقيقة 20

الأداة: من نوع Agilent HPLC 1260؛ العمود: من نوع Chiralpak IC بحجم مسام 3 ميكرومتر
 4.6 × 100 مل؛ مادة التوصيل: هكسان hexane (0.1% ثنائي إيثيل أمين diethyl amine)/(إيثانول
 ethanol/ميثانول 50:50) محلول متدرج التركيز مع 20-50% (إيثانول ethanol
 /ميثانول 50:50)؛ التدفق 1.4 مل/ دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ مسح DAD 254
 نانومتر). 25

المثال 10

6-(4-مethyl فنيل)-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد (1-(4-Methylphenyl)-2-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



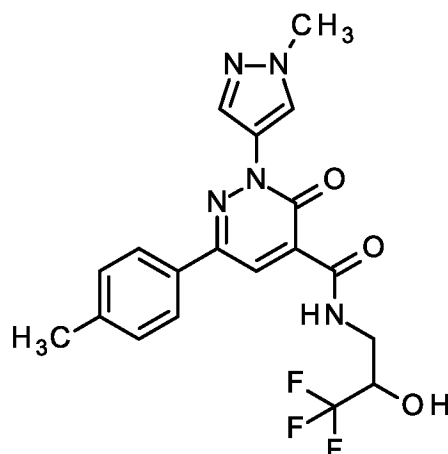
5

تم تقليص محلول من 100 ملغم من المركب الوسيط 6، 83.2 ملغم من 3-أمينو-1، 1، 1-ثلاثي فلورو بروبان-2-ول 3-amino-1,1,1-trifluoropropan-2-ol 184 ملغم من HATU و 0.17 مل من إيثيل ثنائي أيزو بروبيل أمين في 5 مل من DMF على درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ثم تم تسقية التفاعل بالماء، وتم استخلاص المزيج بثنائي كلورو ميثان dichloromethane مرتان. وتم تجفيف الأطوار العضوية المشتركة على كبريتات الصوديوم sodium sulfate وتبخيرها حتى الجفاف. وتم تعريض الركاز لاستشراب ومضي (ثنائي كلورو ميثان/ميثانول methanol محلول متدرج التركيز التركيز مع ما يصل إلى 2% ميثانول methanol) لإنتاج 65 ملغم من 6-(4-مethyl فنيل)-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 15

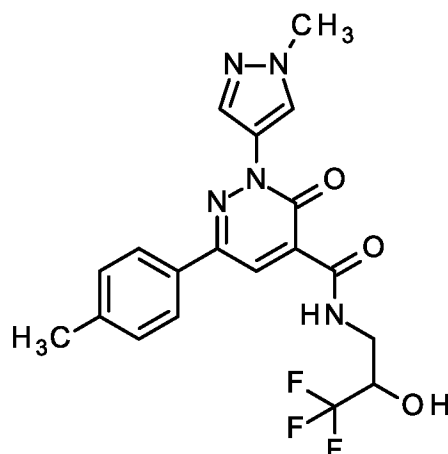
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.44 (s, 3H); 3.78 (ddd, 1H); 3.90 (ddd, 1H); 3.99 (s, 3H); 4.18-4.27 (m, 1H); 4.56 (d, 1H); 7.33 (d, 2H); 7.82 (d, 2H); 8.16 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.71 (s, 1H); 10.24 (bt, 1H).

المثال 11 20

(-)-6-(4-مethyl فنيل)-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد (1-(4-Methylphenyl)-2-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide بد 1



- أنتج فصل HPLC لـ 63 ملغم من 6-(4-مethyl فنيل)-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-N-(3,3,3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل)-2,3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide (المثال 10) على عمود لا تماثلي عمود من نوع Chiralpak IA حجم مسام 5 ميكرومتر 30x250 ملم، مادة تصويل: ميثانول methanol (0.1% ثنائي إيثيل أمين (diethylamine)/إيثانول 50:50، تدفق 30 مل/دقيقة) 29 ملغم من (-)-6-(4-مethyl فنيل)-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-N-(3,3,3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل)-2,3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide، بد 1 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.44 (s, 3H); 3.78 (ddd, 1H); 3.90 (ddd, 1H); 3.99 (s, 3H); 4.18-4.27 (m, 1H); 4.56 (d, 1H); 7.33 (d, 2H); 7.82 (d, 2H); 8.16 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.71 (s, 1H); 10.24 (bt, 1H).
- 15 HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 2.69 دقيقة
- الأداة: من نوع Agilent HPLC 1260؛ العمود: من نوع Chiralpak IC بحجم مسام 3 ميكرومتر 100 × 4.6 ملم؛ مادة التصويل: ميثانول methanol (0.1% ثنائي إيثيل أمين (diethylamine)/إيثانول 50:50، التدفق 1.4 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ مسح DAD 254 نانومتر).
- 20 دوران بصري: $[\alpha]_D^{20} = -6.7 \pm 0.62$ (c=1.00، ميثانول) المثال 12
- (+)-6-(4-مethyl فنيل)-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-N-(3,3,3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل)-2,3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide، بد 2



أنتج فصل 63 ملغم من المركب في المثال 10 بشكل إضافي، ووفقاً للمثال 11، 29 ملغم من (+)-
 6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)-2,3-
 dihydropyridazine-4-carboxamide، بد 2

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.44 (s, 3H); 3.78 (ddd, 1H); 3.90 (ddd, 1H);
 3.99 (s, 3H); 4.18-4.27 (m, 1H); 4.56 (d, 1H); 7.33 (d, 2H); 7.82 (d, 2H); 8.16 (s, 1H);
 8.33 (s, 1H); 8.71 (s, 1H); 10.24 (bt, 1H).

10 HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 3.11 دقيقة

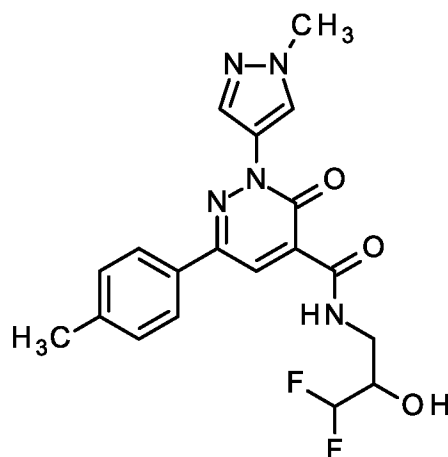
الأداة: من نوع Agilent HPLC 1260؛ العمود: من نوع Chiralpak IC بحجم مسام 3 ميكرومتر
 100 × 4.6 ملم؛ مادة التصويل: ميثانول (0.1% ثنائي إيثيل أمين diethylamine)/إيثانول
 50:50 ethanol؛ التدفق 1.4 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ مسح DAD 254 نانومتر).
 دوران بصري: $[\alpha]_D^{20} = -5.6 \pm 0.47$ (c=1.00، ميثانول)

15

المثال 13

N-(3,3-Difluoro-2-hydroxypropyl)-6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-
 dihydropyridazine-4-carboxamide

20

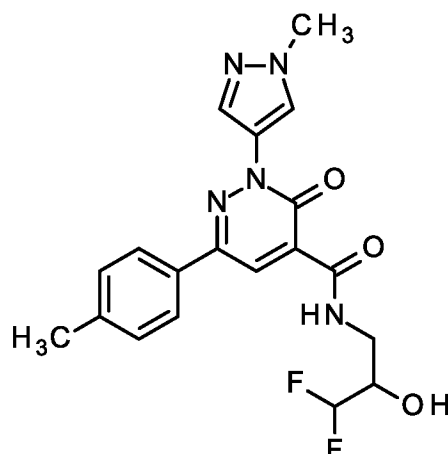


تم تغليب محلول من 100 ملغم من المركب الوسيط 6، 71.6 ملغم من 3-أمينو-1، 1-ثنائي فلورو بروبان-2-ول و 184 ملغم من HATU و 0.17 مل من إيثيل ثنائي أيزو بروبييل أمين ethyldiisopropylamine في 5 مل من DMF على درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ثم تم تسقية التفاعل بالماء، وتم استخلاص المزيج بثنائي كلورو ميثان dichloromethane مرتان. وتم تجفيف الأطوار العضوية المشتركة على كبريتات الصوديوم sodium sulfate وتبخيرها حتى الجفاف. وتم تعريض الركاز لاستشراب ومضي (محلول متدرج التركيز من ثنائي كلورو ميثان dichloromethane/ميثانول methanol مع ما يصل إلى 2% ميثانول methanol) لإنتاج 55 ملغم N-(3، 3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل)-6-(4-مثيل فنيل)-2-(1-مثيل-1H-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد N-(3,3-difluoro-2-hydroxypropyl)-6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide.

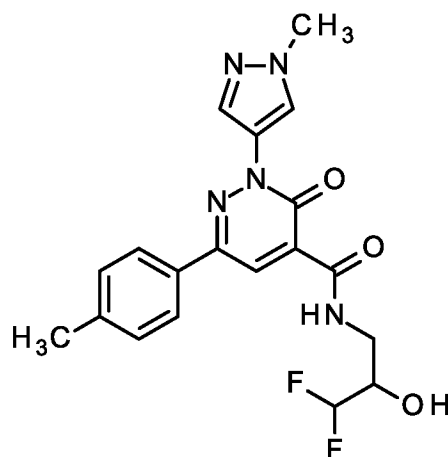
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.43 (s, 3H); 3.67-3.77 (m, 1H); 3.84 (ddd, 1H); 3.95-4.09 (m+s, 4H); 4.11 (d, 1H); 5.79 (dt, 1H); 7.32 (d, 2H); 7.82 (d, 2H); 8.14 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.70 (s, 1H); 10.16 (bt, 1H).

المثال 14

N-(3، 3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل)-6-(4-مثيل فنيل)-2-(1-مثيل-1H-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد N-(3,3-Difluoro-2-hydroxypropyl)-6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide ، بد 1



- أنتج فصل HPLC 53 ملغم من N-(3، 3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل)-6-(4-مethyl-
 فنيل)-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد
 N-(3,3-difluoro-2-hydroxypropyl)-6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-
 oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide (المثال 13) على عمود لا تماثلي (عمود من نوع 5
 Chiralpak IA حجم مسام 5 ميكرومتر 30x250 ملغم، مادة توصيل: ميثانول methanol/methanol
 (0.1% ثنائي إيثيل أمين (diethylamine)/إيثانول 50:50 ethanol، تدفق 30 مل/دقيقة) 24 ملغم
 من N-(3، 3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل)-6-(4-مethyl-1-مethyl-H1-
 بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد N-(3,3-difluoro-2-
 hydroxypropyl)-6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-
 dihydropyridazine-4-carboxamide ، بد 1 10
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.43 (s, 3H); 3.67-3.77 (m, 1H); 3.84 (ddd,
 1H); 3.95-4.09 (m+s, 4H); 4.11 (d, 1H); 5.79 (dt, 1H); 7.32 (d, 2H); 7.82 (d, 2H); 8.14
 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.70 (s, 1H); 10.16 (bt, 1H).
 HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 3.92 دقيقة 15
 الأداة: من نوع Agilent HPLC 1260؛ العمود: من نوع Chiralpak IC بحجم مسام 3 ميكرومتر
 4.6 × 100 ملغم؛ مادة التوصيل: ميثانول methanol (0.1% ثنائي إيثيل أمين (diethylamine)/إيثانول
 50:50 ethanol؛ التدفق 1.4 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ مسح DAD 254 نانومتر).
 المثال 15
 N-(3، 3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل)-6-(4-مethyl-1-مethyl-H1-بيرازول-
 4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد N-(3,3-Difluoro-2-
 hydroxypropyl)-6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-
 dihydropyridazine-4-carboxamide ، بد 2 20



أنتج فصل 53 ملغم من المركب في المثال 13 بشكل إضافي، ووفقاً للمثال 14، 24 ملغم من N- (3، 3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل)-6-(4-مethyl فنيل)-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد N-(3,3-difluoro-2-hydroxypropyl)-6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide، بد 2

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.43 (s, 3H); 3.67-3.77 (m, 1H); 3.84 (ddd, 1H); 3.95-4.09 (m+s, 4H); 4.11 (d, 1H); 5.79 (dt, 1H); 7.32 (d, 2H); 7.82 (d, 2H); 8.14 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.70 (s, 1H); 10.16 (bt, 1H).

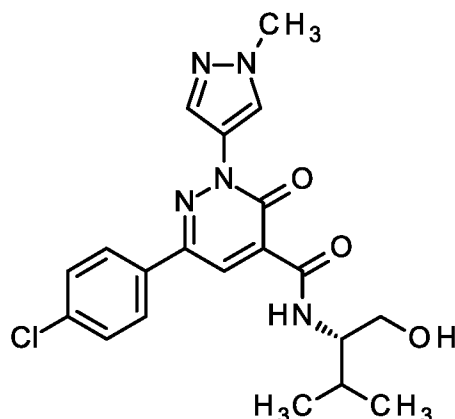
HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 3.11 دقيقة 10

الأداة: من نوع Agilent HPLC 1260؛ العمود: من نوع Chiralpak IA بحجم مسام 3 ميكرومتر 100 × 4.6 ملم؛ مادة التوصيل: ميثانول methanol (0.1% ثنائي إيثيل أمين diethylamine) / إيثانول 50:50؛ التدفق 1.4 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ مسح DAD 254 نانومتر).

المثال 16 15

6-(4-كلورو فنيل)-N-(2S)-1-هيدروكسي-3-مethyl بيوتان-2-يل]-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد N-(2S)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

20

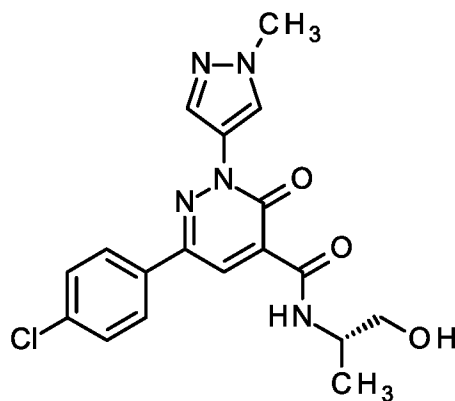


تم تقليب محلول من 80 ملغم من المركب الوسيط 11، 49.9 ملغم من (S2)-2-أمينو-3-مethyl بيوتان-1-ول و 138 ملغم من HATU و 0.13 مل من إيثيل ثنائي أيزو بروبيل أمين ethyldiisopropylamine في 5 مل من DMF على درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ثم تم تسقية التفاعل بالماء، وتم استخلاص المزيج بثنائي كلورو ميثان dichloromethane مرتان. وتم تجفيف الأطوار العضوية المشتركة على كبريتات الصوديوم sodium sulfate وتبخيرها حتى الجفاف. وتم تعريض الركاز لـ HPLC-RP (عمود من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام 5 ميكرو متر 100 × 30 ملم، طور متحرك: أسيتونتريل /acetonitrile/ماء (0.1 % حجماً حمض الفورميك formic acid)-محلول متدرج التركيز)) لإنتاج 45 ملغم من (S2)-1-هيدروكسي-3-مethyl بيوتان-2-يل-2-[(1-مethyl-1H-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-chlorophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-2-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide].

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.05 (d, 3H), 1.06 (d, 3H), 2.01 - 2.14 (m, 1H), 2.79 (t, 1H), 3.75 - 3.82 (m, 1H), 3.83 - 3.89 (m, 1H), 3.96 - 4.06 (m, 4H), 7.46 - 7.51 (m, 2H), 7.85 - 7.90 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.93 (br d, 1H).

المثال 17

(S2)-1-هيدروكسي بروبان-2-يل-2-[(1-مethyl-1H-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide]

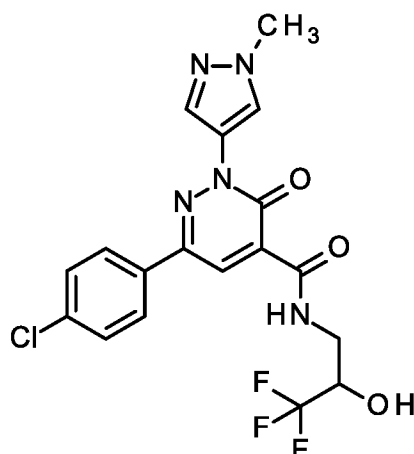


تم تقليب محلول من 80 ملغم من المركب الوسيط 11، 29.1 ملغم من (S2)-2-أمينو بروبان-1-ول و (2S)-2-aminopropan-1-ol، 110 ملغم من HATU و 0.1 مل إيثيل ثنائي أيزو بروبيل أمين ethyldiisopropylamine في 5 مل من DMF على درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ثم تم تسقية التفاعل بالماء، وتم استخلاص المزيج بثنائي كلورو ميثان dichloromethane مرتان. وتم تجفيف الأطوار العضوية المشتركة على كبريتات الصوديوم sodium sulfate وتبخيرها حتى الجفاف. وتم تعريض الركاز لـ HPLC-RP (عمود من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام 5 ميكرو متر $\times 100$ 30 ملم، طور متحرك: أسيتونتريل /ماء (0.1% حجماً حمض الفورميك formic acid)-محلول متدرج التركيز)) لإنتاج 50 ملغم من 6-(4-كلورو فنيـل)-N-[(S2)-1-هيدروكسي بروبان-2-يل]-2-(1-مethyl-1H-pyrazol-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-chlorophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.34 (d, 3H); 2.73-2.82 (m, 1H); 3.66-3.73 (m, 1H); 3.77-3.84 (m, 1H); 3.98 (s, 3H); 4.26-4.36 (m, 1H); 7.49 (d, 2H); 7.87 (d, 2H); 8.12 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.69 (s, 1H); 9.82 (bd, 1H).

المثال 18

6-(4-كلورو فنيـل)-2-(1-مethyl-1H-pyrazol-4-يل)-3-أكسو-N-(3، 3، 3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي بروبيـل)-2-(4-Chlorophenyl)-2-(1-4-كربوكساميد 4-بيريدازين-3-أكسو-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

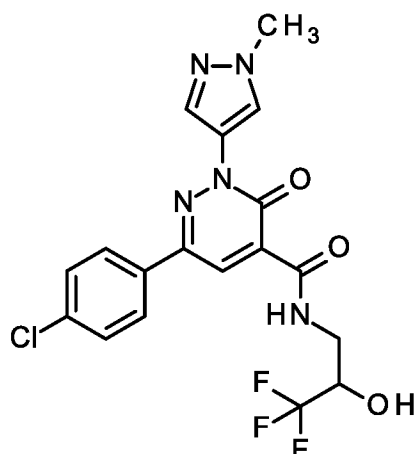


تم تقليب محلول من 130 ملغم من المركب الوسيط 11، 101 ملغم من 3-أمينو-1، 1، 1-ثلاثي فلورو بروبان-2-ول و 224 ملغم من HATU و 0.21 مل إيثيل ثنائي أيزو بروبيل أمين ethyldiisopropylamine في 10 مل من DMF على درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ثم تم تسقية التفاعل بالماء، وتم استخلاص المزيج بثنائي كلورو ميثان dichloromethane مرتان. وتم تجفيف الأطوار العضوية المشتركة على كبريتات الصوديوم sodium sulfate وتبخيرها حتى الجفاف. وتم تعريض الركاز لاستشراب ومضي (محلول متدرج التركيز من ثنائي كلورو ميثان/dichloromethane مع ما يصل إلى 2% ميثانول methanol) لإنتاج 160 ملغم 6-(4-كلورو فنييل)-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-N-(3، 3، 3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل)-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-chlorophenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.70-3.79 (m, 1H); 3.93 (ddd, 1H); 3.98 (s, 3H); 4.21-4.28 (m, 1H); 4.64 (br s, 1H); 7.49 (d, 2H); 7.85 (d, 2H); 8.11 (s, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.66 (s, 1H); 10.15 (bt, 1H).

المثال 19

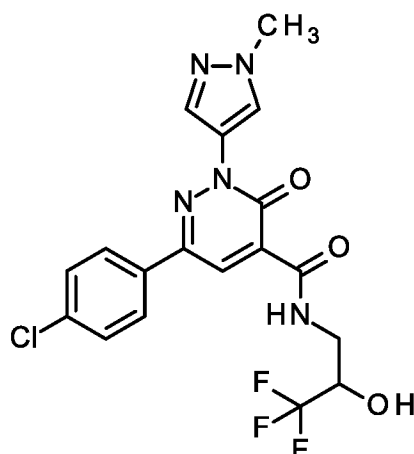
(-)-6-(4-كلورو فنييل)-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-N-(3، 3، 3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل)-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-chlorophenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



- أنتج فصل HPLC 158 ملغم من 6-(4-كلورو فنييل)-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-N-(3,3,3-فلورو-2-هيدروكسي بروبييل)-2,3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-chlorophenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide (المثال 18) على عمود لا تماثلي عمود من نوع Chiralpak IA حجم مسام 5 ميكرومتر 30x250 ملم، مادة توصيل: 2/CO₂ بروبانول 2-propanol 23:77، تدفق 100 مل/دقيقة، p=150 بار، T=40°م) 50 ملغم من (-) 6-(4-كلورو فنييل)-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-N-(3,3,3-فلورو-2-هيدروكسي بروبييل)-2,3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-chlorophenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.70-3.79 (m, 1H); 3.93 (ddd, 1H); 3.98 (s, 3H); 4.21-4.28 (m, 1H); 4.64 (br s, 1H); 7.49 (d, 2H); 7.85 (d, 2H); 8.11 (s, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.66 (s, 1H); 10.15 (bt, 1H).
- HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 2.76 دقيقة
- الأداة: من نوع Agilent HPLC 1260؛ العمود: من نوع Chiralpak IA بحجم مسام 3 ميكرومتر 100 × 4.6 ملم؛ مادة التوصيل: 2/CO₂ بروبانول 23:77؛ التدفق 4 مل/دقيقة؛ p=100 بار، درجة الحرارة: 37.5°م؛ مسح DAD 254 نانومتر).
- دوران بصري: $[\alpha]_D^{20} = -5.2 \pm 0.35$ (c=1.00، ميثانول)

المثال 20

- (+)-6-(4-كلورو فنييل)-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-N-(3,3,3-فلورو-2-هيدروكسي بروبييل)-2,3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-chlorophenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



أنتج فصل 158 ملغم من المركب في المثال 18 بشكل إضافي، ووفقاً للمثال 19، 55 ملغم من
 (+)-6-(4-كلورو فنييل)-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-N-(3، 3، 3-ثلاثي
 فلورو-2-هيدروكسي بروبيل)-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 4-6-(+)
 chlorophenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-(3,3,3-trifluoro-2-
 hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.70-3.79 (m, 1H); 3.93 (ddd, 1H); 3.98 (s,
 3H); 4.21-4.28 (m, 1H); 4.64 (br s, 1H); 7.49 (d, 2H); 7.85 (d, 2H); 8.11 (s, 1H); 8.31 (s,
 1H); 8.66 (s, 1H); 10.15 (bt, 1H).

HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 3.75 دقيقة 10

الأداة: من نوع Agilent HPLC 1260؛ العمود: من نوع Chiralpak IA بحجم مسام 3 ميكرومتر
 4.6 × 100 ملم؛ مادة التوصيل: 2-propanol /CO₂ 77:23؛ التدفق 4 مل/دقيقة؛
 100=p بار، درجة الحرارة: 37.5°م؛ مسح DAD 254 نانومتر).

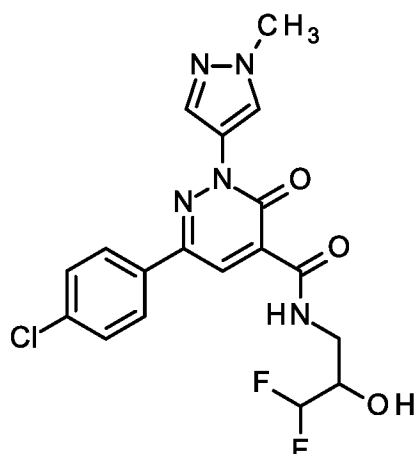
دوران بصري: $[\alpha]_D^{20} = -6.9 \pm 0.23$ (c=1.00، ميثانول)

15

المثال 21

6-(4-كلورو فنييل)-N-(3، 3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل)-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-
 4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-(3,3-
 difluoro-2-hydroxypropyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-
 4-carboxamide

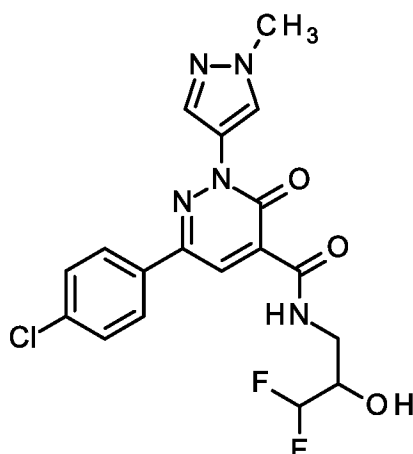
20



- تم تقليب محلول من 110 ملغم من المركب الوسيط 11، 59.1 ملغم من 3-أمينو-1، 1-ثنائي فلورو بروبان-2-ول و 152 ملغم من HATU و 0.14 مل من إيثيل ثنائي أيزو بروبيل أمين ethyldiisopropylamine في 5 مل من DMF على درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ثم تم تسقية التفاعل بالماء، وتم استخلاص المزيج بثنائي كلورو ميثان 5 sodium dichloromethane مرتان. وتم تجفيف الأطوار العضوية المشتركة على كبريتات الصوديوم sulfate وتبخيرها حتى الجفاف. وتم تعريض الركاز لـ HPLC-RP (عمود من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام 5 ميكرو متر 30 × 100 ملم، طور متحرك: أسيتونتريل/ماء (0.1% حمضاً حمض الفورميك formic acid)-محلول متدرج التركيز)) لإنتاج 65 ملغم من 6-(4-كلورو فنيل)-N-(3، 3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل)-2-(1-مethyl-1H-pyrazol-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 10 6-(4-chlorophenyl)-N-(3,3-difluoro-2-hydroxypropyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.68-3.77 (m, 1H); 3.85 (ddd, 1H); 3.96-4.08 (m+s, 5H); 5.79 (dt, 1H); 7.49 (d, 2H); 7.86 (d, 2H); 8.12 (s, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.67 (s, 1H); 10.10 (bt, 1H). 15

المثال 22

- (-)-6-(4-كلورو فنيل)-N-(3، 3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل)-2-(1-مethyl-1H-pyrazol-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 20 6-(4-chlorophenyl)-N-(3,3-difluoro-2-hydroxypropyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



أنتج فصل HPLC 63 ملغم من 6-(4-كلورو فنيـل)-N-(3، 3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي كربوكساميد 2-(1-مثيل-1H-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-

5
كربوكساميد 6-(4-chlorophenyl)-N-(3,3-difluoro-2-hydroxypropyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide (المثال 21) على عمود لا تماثلي (عمود من نوع Chiralpak IA حجم مسام 5 ميكرومتر 30x250 ملم، مادة تصويل: 2/CO₂ بروبانول 2-propanol 29:71، تدفق 100 مل/دقيقة، p = 150 بار، T = 40 °م) 15 ملغم (-) 6-(4-كلورو فنيـل)-N-(3، 3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي بروبيـل)-2-(1-مثيل-1H-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-chlorophenyl)-N-(3,3-difluoro-2-hydroxypropyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 10

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.68-3.77 (m, 1H); 3.85 (ddd, 1H); 3.96-4.08 (m+s, 5H); 5.79 (dt, 1H); 7.49 (d, 2H); 7.86 (d, 2H); 8.12 (s, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.67 (s, 1H); 10.10 (bt, 1H).

15 HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 2.50 دقيقة

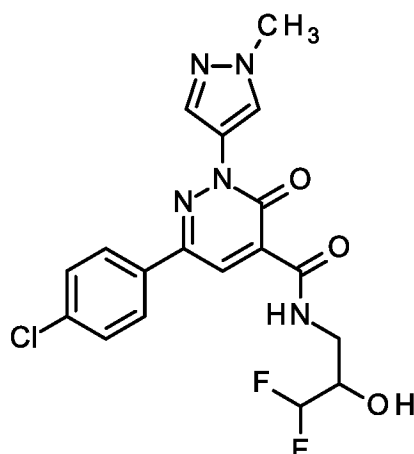
الأداة: من نوع Agilent HPLC 1260؛ العمود: من نوع Chiralpak IA بحجم مسام 3 ميكرومتر 4.6 × 100 ملم؛ مادة التوصيل: 2/CO₂ بروبانول 29:71؛ التدفق 4 مل/دقيقة؛ p = 100 بار، درجة الحرارة: 37.5 °م؛ مسح DAD 254 نانومتر).

دوران بصري: [α]_D²⁰ = -6.6°/+ 0.41° (c=1.00، ميثانول methanol)

20

المثال 23

(+)-6-(4-كلورو فنيـل)-N-(3، 3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي بروبيـل)-2-(1-مثيل-1H-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد (+)-6-(4-Chlorophenyl)-N-(3,3-difluoro-2-hydroxypropyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 25



أنتج فصل 63 ملغم من المركب في المثال 21 بشكل إضافي، ووفقاً للمثال 22، 20 ملغم من (+)-
 6-(4-كلورو فنييل)-N-(3، 3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي بروبييل)-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-
 4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-chlorophenyl)-N-(3,3-
 difluoro-2-hydroxypropyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-
 4-carboxamide 5

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.68-3.77 (m, 1H); 3.85 (ddd, 1H); 3.96-4.08
 (m+s, 5H); 5.79 (dt, 1H); 7.49 (d, 2H); 7.86 (d, 2H); 8.12 (s, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.67 (s,
 1H); 10.10 (bt, 1H).

HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 4.12 دقيقة 10

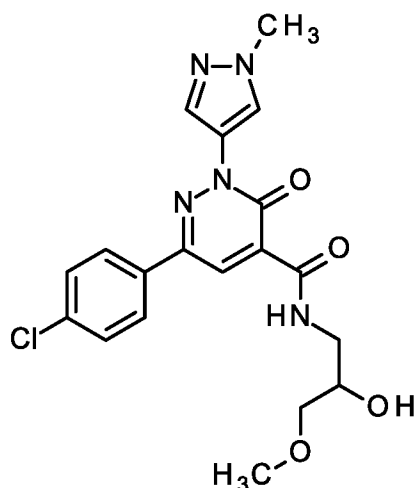
الأداة: من نوع Agilent HPLC 1260؛ العمود: من نوع Chiralpak IA بحجم مسام 3 ميكرومتر
 4.6 × 100 ملم؛ مادة التوصيل: 2-propanol /CO₂ 71:29؛ التدفق 4 مل/دقيقة؛
 100=p بار، درجة الحرارة: 37.5°م؛ مسح DAD 254 نانومتر).

دوران بصري: $[\alpha]_D^{20} = -8.4 \pm 0.32$ (c=1.00، ميثانول)

15

المثال 24

6-(4-كلورو فنييل)-N-(2-هيدروكسي-3-ميثوكسي بروبييل)-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-
 يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-(2-
 hydroxy-3-methoxypropyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-
 dihydropyridazine-4-carboxamide 20



تم تقليب محلول من 110 ملغم من المركب الوسيط 11، 55.9 ملغم 1-أمينو-3-ميثوكسي بروبان-2-ول و 152 ملغم من HATU و 0.14 مل من إيثيل ثنائي أيزو بروبيل أمين ethyldiisopropylamine في 5 مل من DMF على درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ثم تم تسقية التفاعل بالماء، وتم استخلاص المزيج بثنائي كلورو ميثان dichloromethane مرتان. وتم تجفيف الأطوار العضوية المشتركة على كبريتات الصوديوم sodium sulfate وتبخيرها حتى الجفاف. وتم تعريض الركاز لـ HPLC-RP ((عمود من نوع: Bridge-X C18 بحجم مسام 5 ميكرومتر 30x100ملم، طور متحرك: أسيتونتريل /acetonitrile ماء (0.1% حجماً حمض الفورميك formic acid)-محلول متدرج التركيز)) لإنتاج 40 ملغم من 6-(4-كلورو فنييل)-N-(2-هيدروكسي-3-ميثوكسي بروبيل)-2-(1-ميثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 10

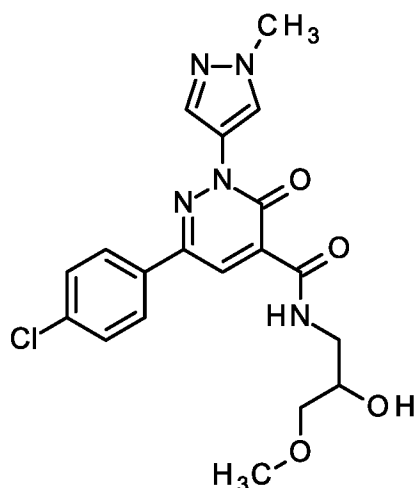
6-(4-chlorophenyl)-N-(2-hydroxy-3-methoxypropyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.06 (d, 1H); 3.40-3.46 (m+s, 4H); 3.47-3.60 (m, 2H); 3.74 (ddd, 1H); 3.98 (s, 3H); 4.01-4.08 (m, 1H); 7.49 (d, 2H); 7.88 (d, 2H); 8.13 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 8.69 (s, 1H); 9.97 (bt, 1H).

المثال 25

(-)-6-(4-كلورو فنييل)-N-(2-هيدروكسي-3-ميثوكسي بروبيل)-2-(1-ميثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 20

hydroxy-3-methoxypropyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



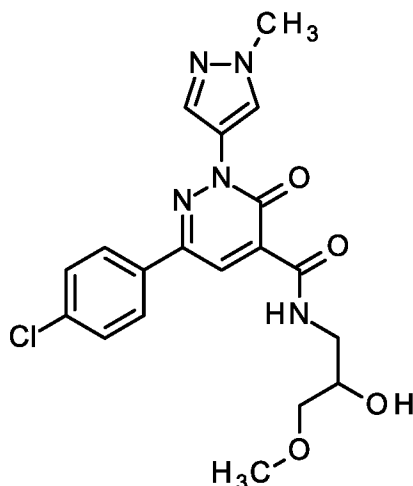
أنتج فصل HPLC 38 ملغم 6-(4-كلورو فنييل)-N-(2-هيدروكسي-3-ميثوكسي بروبييل)-2-
(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 4-6-
chlorophenyl)-N-(2-hydroxy-3-methoxypropyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-
2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide (المثال 24) على عمود لا تماثلي (Chiralpak AD-H) 5
بحجم مسام 5 ميكرومتر 30x250 ملم، مادة تصويل: أسيتونتريل acetonitrile (0.1% حجماً ثنائي
إثيل أمين (diethylamine)/إيثانول ethanol 10:90، تدفق 50 مل/دقيقة) 18 ملغم من (-)-6-
(4-كلورو فنييل)-N-(2-هيدروكسي-3-ميثوكسي بروبييل)-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-
3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 4-6-(4-chlorophenyl)-N-(2-hydroxy-
3-methoxypropyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-
carboxamide 10

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.06 (d, 1H); 3.40-3.46 (m+s, 4H); 3.47-3.60 (m, 2H); 3.74 (ddd, 1H); 3.98 (s, 3H); 4.01-4.08 (m, 1H); 7.49 (d, 2H); 7.88 (d, 2H); 8.13 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 8.69 (s, 1H); 9.97 (bt, 1H).

HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 3.83 دقيقة 15
الأداة: من نوع Agilent HPLC 1260؛ العمود: من نوع Chiralpak AD-H بحجم مسام 3 ميكرومتر
100 × 4.6 ملم؛ مادة التصويل: أسيتونتريل acetonitrile (0.1% حجماً ثنائي إثيل أمين
(diethylamine)/إيثانول ethanol 10:90؛ التدفق 1.4 مل/دقيقة؛ مسح DAD 254 نانومتر).
دوران بصري: $[\alpha]_D^{20} = -5.2^\circ \pm 0.44^\circ$ (c=1.00، ميثانول methanol)

المثال 26

(+)-6-(4-كلورو فنييل)-N-(2-هيدروكسي-3-ميثوكسي بروبييل)-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-
4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 4-6-(4-Chlorophenyl)-N-(2-
hydroxy-3-methoxypropyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-
dihydropyridazine-4-carboxamide 25



أنتج فصل 38 ملغم من المركب في المثال 24 بشكل إضافي، ووفقاً للمثال 25، 15 ملغم من (+)-
 6-(4-كلورو فنيـل)-N-(2-هيدروكسي-3-ميثوكسي بروبيـل)-2-(1-ميثـيل-H1-بيرازول-4-
 يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد (+)-6-(4-chlorophenyl)-N-(2-
 hydroxy-3-methoxypropyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-
 dihydropyridazine-4-carboxamide

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.06 (d, 1H); 3.40-3.46 (m+s, 4H); 3.47-3.60 (m, 2H); 3.74 (ddd, 1H); 3.98 (s, 3H); 4.01-4.08 (m, 1H); 7.49 (d, 2H); 7.88 (d, 2H); 8.13 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 8.69 (s, 1H); 9.97 (bt, 1H).

HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 4.88 دقيقة 10

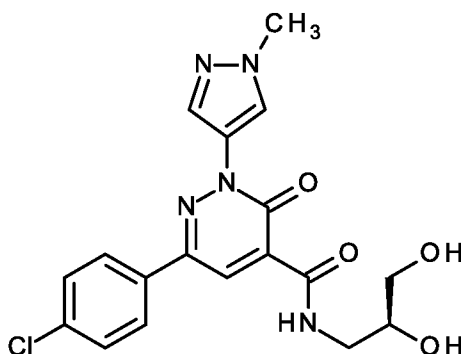
الأداة: من نوع Agilent HPLC 1260؛ العمود: من نوع Chiralpak AD-H بحجم مسام 3 ميكرومتر
 100 × 4.6 ملم؛ مادة التوصيل: أسيتونتريل acetonitrile (0.1% حجماً ثنائي إيثيل أمين
 (diethylamine)/إيثانول ethanol 10:90؛ التدفق 1.4 مل/دقيقة؛ مسح DAD 254 نانومتر).
 دوران بصري: $[\alpha]_D^{20} = -6.2^\circ \pm 0.31^\circ$ (ميثانول، 1.00=c)

15

المثال 27

6-(4-كلورو فنيـل)-N-[(S)-2، 3-ثنائي هيدروكسي بروبيـل]-2-(1-ميثـيل-H1-بيرازول-4-
 يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-[(2S)-2,3-
 dihydroxypropyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-
 carboxamide

20



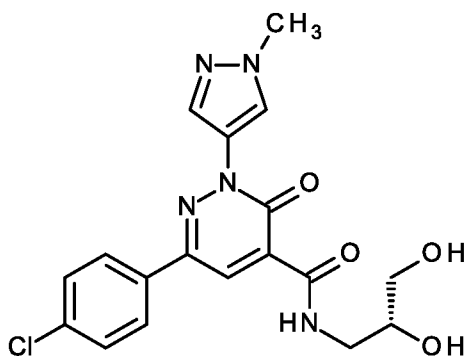
تمت إذابة 6-(4-كلورو فنييل)-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-حمض الكربوكسيليك 6-(4-Chlorophenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (50 ملغم، 0.15 ملي مول) في DMF لا مائي (1.1 مل). وتمت إضافة (S2)-3-أمينو بروبان-1، 2-ديول (2S)-3-Aminopropane-1,2-diol (27.5 ملغم، 0.30 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزو بروبييل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (0.118 مل، 0.68 ملي مول)، وبروبان حمض فوسفونيك أنهيدريد isopropylpropan-2-amine (0.118 مل، 0.68 ملي مول)، وبروبان حمض فوسفونيك أنهيدريد propane phosphonic acid anhydride (T3P) 132 ميكرو لتر، 50% في DMF، 227 ميكرو (مول). وتم تقليبها على درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتمت تنقية مزيج التفاعل الخام بواسطة RP-10 HPLC (عمود من نوع: X-Bridge C18 بحجم مسام 5 ميكرو متر 30x100 ملم، طور متحرك: ماء + 0.2% حجمياً أمونيا ammonia مائية (32%)) / أسيتونتريل acetonitrile، محلول متدرج التركيز) لإنتاج 21.5 ملغم (35%) من المركب المسمى في العنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.20 - 3.30 (m, 1H), 3.30 - 3.36 (m, 1H and water signal), 3.38 - 3.44 (m, 1H), 3.58 - 3.67 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.70 (t, 1H), 5.03 (d, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 8.08 - 8.13 (m, 3H), 8.55 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.63 (t, 1H).

[α]_D²⁰ = -5.5° (c = 1.00, DMSO).

المثال 28

6-(4-كلورو فنييل)-N-[(2R)-2,3-ثنائي هيدروكسي بروبييل]-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



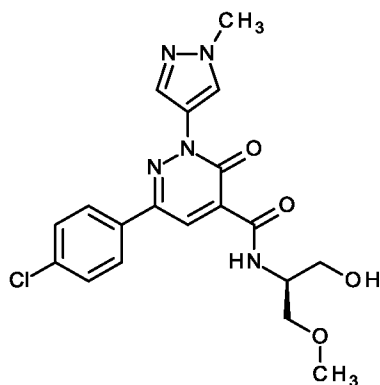
تمت إذابة 6-(4-كلورو فنييل)-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-حمض الكربوكسيليك 6-(4-Chlorophenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (50 ملغم، 0.15 ملي مول) في DMF لا مائي (1.1 مل). (R2)-3-أمينو بروبان-1، 2-ديول (2R)-3-Aminopropane-1,2-diol (27.5 ملغم، 0.30 ملي مول)، وتمت إضافة N-إثيل-N-أيزو بروبييل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (0.118 مل، 0.68 ملي مول)، وبروبان حمض فوسفونيك أنهيدريد propane phosphonic acid anhydride (T3P، 132 ميكرو لتر، 50% في DMF، 227 ميكرو مول). وتم تقليبها على درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتمت تنقية مزيج التفاعل الخام بواسطة RP-HPLC (عمود من نوع: X-Bridge C18 بحجم مسام 5 ميكرو متر 30x100 ملم، طور متحرك: ماء + 0.2% حجمياً أمونيا ammonia مائية (32%)) / أسيتونتريل acetonitrile، محلول متدرج التركيز) لإنتاج 17.5 ملغم (29%) من المركب المسمى في العنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.21 - 3.30 (m, 1H), 3.30 - 3.36 (m, 1H and water signal), 3.38 - 3.44 (m, 1H), 3.58 - 3.67 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.70 (t, 1H), 5.03 (d, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 8.08 - 8.13 (m, 3H), 8.55 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.63 (t, 1H).

[α]_D²⁰ = +14.3° (c = 1.00, DMSO).

المثال 29

6-(4-كلورو فنييل)-N-(1-هيدروكسي-3-ميثوكسي بروبان-2-يل)-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-(1-hydroxy-3-methoxypropan-2-yl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

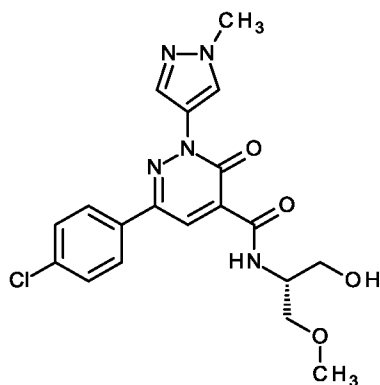


تمت إذابة 6-(4-كلورو فنيـل)-2-(1-مـثـيل-1H-بيـرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-حمض الكربوكسيليك 6-(4-Chlorophenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (0.15 ملي مول) في DMF لا مائي (1.1 مل). وتمت إضافة (S2)-2-أمينو-3-ميثوكسي بروبان-1-ول (2S)-2-Amino-3-methoxypropan-1-ol (31.8 ملغم، 0.30 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزو بروبيـل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (0.118 مل، 0.68 ملي مول)، وبروبان حمض فوسفونيك أنهيدريد (propane phosphonic acid anhydride (T3P)، 132 ميكرو لتر، 50% في DMF، 227 ميكرو مول). وتم تقليبها على درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتمت تنقية مزيج التفاعل الخام بواسطة HPLC-RP (عمود من نوع: X-Bridge C18 بحجم مسام 5 ميكرو متر 30x100 مل، طور متحرك: ماء + 0.2% حجماً أمونيا ammonia مائية (32%)/أسيتونتريل acetonitrile، محلول متدرج التركيز) لإنتاج 33 ملغم (52%) من المركب المسمى في العنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.30 (s, 3H), 3.44 - 3.61 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 4.10 - 4.19 (m, 1H), 4.99 (t, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 8.08 - 8.12 (m, 3H), 8.56 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.64 (d, 1H).

المثال 30

6-(4-كلورو فنيـل)-N-(1-هيدروكسي-3-ميثوكسي بروبان-2-يل)-2-(1-مـثـيل-1H-بيـرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-[(2R)-1-hydroxy-3-methoxypropan-2-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

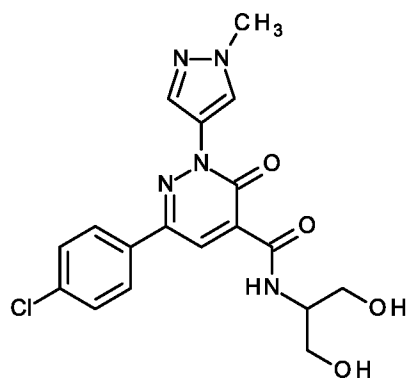


تمت إذابة 6-(4-كلورو فنييل)-2-(1-مثيل-1H-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-حمض الكربوكسيليك 6-(4-Chlorophenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (1.1 مل). وتمت إضافة (R2)-2-أمينو-3-ميثوكسي بروبان-1-ول (0.15 ملي مول) في DMF لا مائي (31.8 ملغم، 0.30 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزو بروبييل بروبان-2-أمين methoxypropan-1-ol (0.68 ملي مول، 0.118 مل)، و بروبان حمض فسفونيك أنهيدريد (propane phosphonic acid anhydride (T3P)، 132 ميكرو لتر، 50% في DMF، 227 ميكرو مول). وتم تقليبها على درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتمت تنقية مزيج التفاعل الخام بواسطة HPLC-RP (عمود من نوع: X-Bridge C18 بحجم مسام 5 ميكرو متر 30x100 مل، طور متحرك: ماء + 0.2 % حجماً أمونيا ammonia مائية (32%)) / أسيتونتريل acetonitrile، محلول متدرج التركيز) لإنتاج 26 ملغم (41%) من المركب المسمى في العنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.30 (s, 3H), 3.44 - 3.61 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 4.10 - 4.19 (m, 1H), 4.99 (t, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 8.08 - 8.12 (m, 3H), 8.56 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.64 (d, 1H).

المثال 31

6-(4-كلورو فنييل)-N-(1، 3-ثنائي هيدروكسي بروبان-2-يل)-2-(1-مثيل-1H-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-(1,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

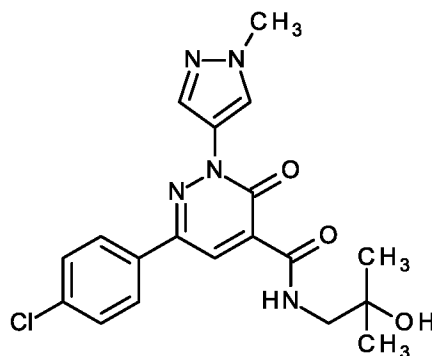


تمت إذابة 6-(4-كلورو فنييل)-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-حمض الكربوكسيليك 6-(4-Chlorophenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (50 ملغم، 0.15 ملي مول) في DMF لا مائي (1.1 مل). وتمت إضافة 2-أمينو بروبان-1، 3-ديول 2-Aminopropane-1,3-diol (27.5 ملغم، 0.30 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزو بروبييل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (0.118 مل، 0.68 ملي مول)، وبروبان حمض فوسفونيك أنهيدريد (T3P، 132 ميكرو لتر، 50% في DMF، 227 ميكرو مول). وتم تقليبها على درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتمت تنقية مزيج التفاعل الخام بواسطة HPLC-RP (عمود من نوع: X-Bridge C18 بحجم مسام 5 ميكرو متر 30x100 مل، طور متحرك: ماء + 0.2% حمض أمونيا 10 ammonia مائية (32%)) / أسيتونتريل acetonitrile، محلول متدرج التركيز) لإنتاج 29 ملغم (48%) من المركب المسمى في العنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.47 - 3.54 (m, 2H), 3.57 - 3.63 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.94 - 4.02 (m, 1H), 4.89 (t, 2H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 8.07 - 8.13 (m, 3H), 8.57 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.63 (d, 1H).

المثال 32

6-(4-كلورو فنييل)-N-(2-هيدروكسي-2-مثيل بروبييل)-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 20

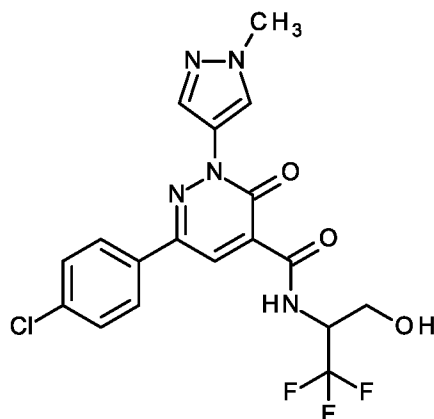


تمت إذابة 6-(4-كلورو فنييل)-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-حمض الكربوكسيليك 6-(4-Chlorophenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (50 ملغم، 0.15 ملي مول) في DMF لا مائي (1.1 مل). وتمت إضافة 1-أمينو-2-مثيل بروبان-2-ول 1-Amino-2-methylpropan-2-ol (27 ملغم، 0.30 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزو بروبييل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (0.118 مل، 0.68 ملي مول)، وبروبان حمض فوسفونيك أنهيدريد propane phosphonic acid anhydride (T3P، 132 ميكرو لتر، 50% في DMF، 227 ميكرو مول). وتم تقلبيها على درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتمت تنقية مزيج التفاعل الخام بواسطة HPLC-RP (عمود من نوع: X-Bridge C18 بحجم مسام 5 ميكرو متر 30x100 مل، طور متحرك: ماء + 0.2% حجمياً أمونيا ammonia مائية (32%)) / أسيتونتريل acetonitrile، محلول متدرج التركيز) لإنتاج 20 ملغم (33%) من المركب المسمى في العنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.15 (s, 6H), 3.32 - 3.35 (m, 2H and water signal), 3.93 (s, 3H), 4.70 (s, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 8.07 - 8.13 (m, 3H), 8.56 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.65 (t, 1H).

المثال 33

6-(4-كلورو فنييل)-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-N-[(2RS)-1,1,1-تريفلورو-3-فلورو-3-هيدروكسي بروبان-2-يل]-2,3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2RS)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

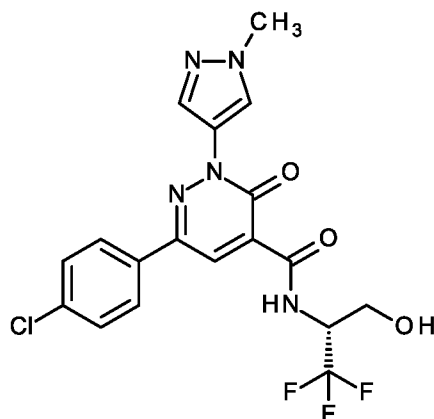


تمت إذابة 6-(4-كلورو فنييل)-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-N-3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-حمض الكربوكسيليك 6-(4-Chlorophenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (100 ملغم، 0.30 ملي مول) في DMF لا مائي (2.3 مل). هيدروكلوريد (RS2)-2-أمينو-3، 3، 3-ثلاثي فلورو بروبان-1-ول (2RS)-2-N-إثيل-N-أيزو بروبيل بروبان-2-أمين Amino-3,3,3-trifluoropropan-1-ol hydrochloride (1 : 1) (100 ملغم، 0.61 ملي مول)، -N-إثيل-N-أيزو بروبيل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (342 ميكرو لتر، 1.97 ملي مول)، وبروبان حمض فوسفونيك أنهيدريد (T3P) propane phosphonic acid anhydride (265 ميكرو لتر، 50% في DMF، 454 ميكرو مول). وتم تقليبها لمدة 48 ساعة على درجة حرارة الغرفة. وتمت تنقية مزيج التفاعل الخام بواسطة HPLC-RP (عمود من نوع: X-Bridge C18 بحجم مسام 5 ميكرو متر 30x100 مل، طور متحرك: (ماء + 0.2 % حجماً أمونيا ammonia مائية (32%)) / أسيتونتريل acetonitrile، محلول متدرج التركيز) لإنتاج 35 ملغم (26%) من المركب المسمى في العنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.68 - 3.76 (m, 1H), 3.81 - 3.88 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.81 - 4.93 (m, 1H), 5.45 - 5.49 (m, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.10 - 8.14 (m, 3H), 8.59 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.12 (d, 1H).

المثال 34

(-)-6-(4-كلورو فنييل)-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-N-[(2S)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2S)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



تم فصل 6-(4-كلورو فنييل)-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-N-[(2S)-1,1,1-تريفلورو-3-هيدروكسي بروبان-2-يل]-2,3-ديهيدروبيرازين-4-كاربوكساميد 1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي بروبان-2-يل]-2,3-ديهيدروبيرازين-4-كاربوكساميد 6-(4-كلورو فنييل)-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-N-[(2S)-1,1,1-تريفلورو-3-هيدروكسي بروبان-2-يل]-2,3-ديهيدروبيرازين-4-كاربوكساميد بواسطة HPLC (عمود من نوع: Chiralpak IB بحجم مسام 5 ميكرومتر 30x250 ملم، طور متحرك: لا تماثلي أزوكراتيك (18:82) من ثاني أكسيد الكربون carbon dioxide / 2-بروبانول 100 مل/دقيقة، درجة حرارة 40°م، BPR: 150 بار، أشعة فوق بنفسجية: 254 نانومتر) لإنتاج 14 ملغم (51%) من المركب المسمى في العنوان.

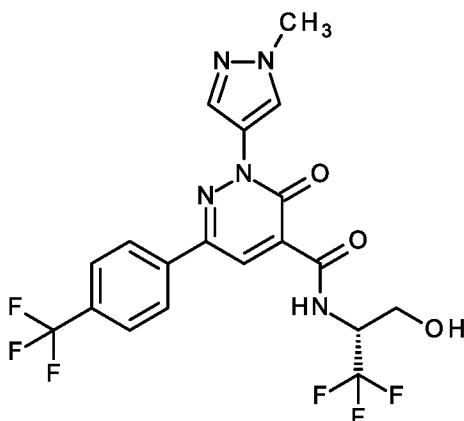
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.68 - 3.76 (m, 1H), 3.84 (dt, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.81 - 4.94 (m, 1H), 5.47 (t, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.10 - 8.15 (m, 3H), 8.60 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.12 (d, 1H).

HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 3.61 دقيقة
الأداة: من نوع Agilent HPLC 1260؛ العمود: من نوع Chiralpak IB بحجم مسام 5 ميكرومتر 100 × 4.6 ملم؛ مادة التوصيل: ثاني أكسيد الكربون carbon dioxide / 2-بروبانول 100 × 4.6؛ التدفق 4 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 37.5°م، BPR = 100 بار، أشعة فوق بنفسجية: 254 نانومتر).

$[\alpha]_D^{20} = +40.1$ (c=1.00، ميثانول)

المثال 36 20

2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-N-[(2R)-1,1,1-تريفلورو-3-هيدروكسي بروبان-2-يل]-2,3-ديهيدروبيرازين-4-كاربوكساميد 1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي بروبان-2-يل]-2,3-ديهيدروبيرازين-4-كاربوكساميد 6-(4-كلورو فنييل)-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-N-[(2R)-1,1,1-تريفلورو-3-هيدروكسي بروبان-2-يل]-2,3-ديهيدروبيرازين-4-كاربوكساميد 6-(4-كلورو فنييل)-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-N-[(2R)-1,1,1-تريفلورو-3-هيدروكسي بروبان-2-يل]-2,3-ديهيدروبيرازين-4-كاربوكساميد



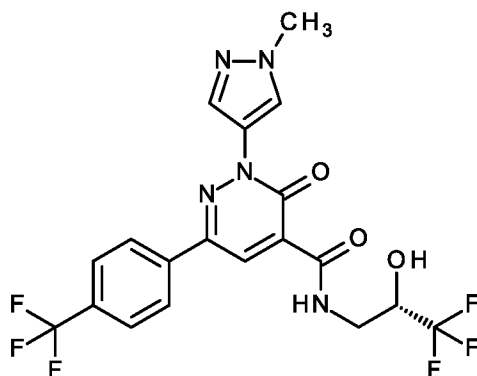
تمت إذابة 2-(1-مethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(3-أكسو-6-[4-(3-ثلاثي فلورو ميثيل)فنييل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-حمض الكربوكسيليك 2-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (50 ملغم، 0.137 ملي مول) في DMF لا مائي (1.5 مل). وتمت إضافة (R2)-2-أمينو-3، 3، 3-ثلاثي فلورو بروبان-1-ول هيدروكلوريد (2R)-2-Amino-3,3,3-trifluoropropan-1-ol hydrochloride (1:1) (35.5 ملغم، 0.215 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزو برويل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (0.108 مل، 0.62 ملي مول)، وبروبان حمض فوسفونيك أنهيدريد propane phosphonic acid anhydride (T3P، 121 ميكرو لتر، 50% في DMF، 207 ميكرو مول). وتم تقليبها على درجة حرارة الغرفة طوال الليل.

وتم تركيز مزيج التفاعل الخام تحت التفريغ وتنقيته بواسطة HPLC-RP (عمود من نوع: X-Bridge C18 بحجم مسام 5 ميكرومتر 30x100ملم، طور متحرك: (ماء + 0.2 % حمضاً أمونيا ammonia مائية (32%)) / أسيتونتريل acetonitrile، محلول متدرج التركيز، مرتين) لإنتاج 10.9 ملغم (17%) من المركب المسمى في العنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.69 - 3.77 (m, 1H), 3.82 - 3.88 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.88 (dt, 1H), 5.48 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.32 (d, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.10 (d, 1H).

المثال 37

2-(1-مئیل -H1-بیرازول-4-یل)-3-أكسو-N-[(S2)-3, 3, 3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي برويل]-6-[4-(ثلاثي فلورو مئیل)فنیل]-2, 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد (1-2-
Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



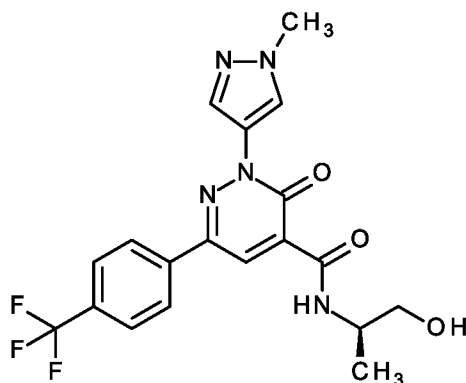
تمت إذابة 2-(1-مethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (50 ملغم، 0.137 ملي مولي) في DMF لا مائي (1.5 مل). وتمت إضافة (S2)-3-أمينو-1، 1، 1-ثلاثي فلورو بروبان-2-ول (35.5 ملغم، 0.262 ملي مولي)، N-إيثيل-N-أيزو بروبيل بروبان-2-أمين (0.108 مل، 0.62 ملي مولي) و بروبان حمض فوسفونيك أنهيدريد (propane phosphonic acid anhydride (T3P، 121 ميكرو لتر، 50% في DMF، 207 ميكرو مولي). وتم تقليبها على درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تركيز مزيج التفاعل الخام تحت التفريغ وتنقيته بواسطة HPLC-RP (عمود من نوع: X-Bridge C18 بحجم مسام 5 ميكرو متر 30x100 مل، طور متحرك: ماء + 0.2% حجماً أمونيا ammonia مائية (32%)) / أسيتونتريل acetonitrile، محلول متدرج التركيز، مرتين) لإنتاج 12.7 ملغم (19%) من المركب المسمى في العنوان.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.46 - 3.54 (m, 1H), 3.74 - 3.82 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.19 - 4.30 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.72 (t, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -4.1^\circ$ (c = 1.00, methanol).

المثال 38 20

(-)-N-[(2R)-1-هيدروكسي بروبان-2-يل]-2-(1-مethyl-1H-pyrazol-4-يل)-3-أكسو-6-(4-(ثلاثي فلورو مethyl)فنيل)-2,3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد (-)-N-[(2R)-1-Hydroxypropan-2-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



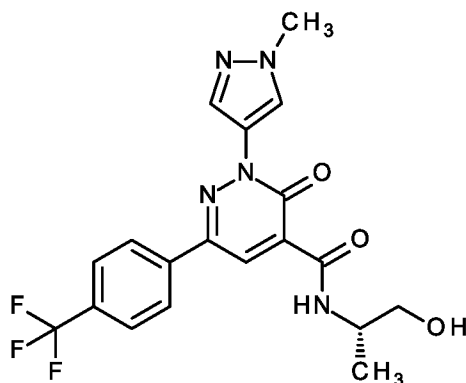
تمت إذابة 2-(1-مethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (50 ملغم، 0.137 ملي مولي) في DMF لا مائي (1.5 مل). وتمت إضافة (R2)-2-أمينو بروبان-1-ول (2R)-2-Aminopropan-1-ol (21 ملغم، 0.28 ملي مولي)، N-إثيل-N-أيزو بروبيل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (0.108 مل، 0.62 ملي مولي)، وبروبان حمض فوسفونيك أنهيدريد (propane phosphonic acid anhydride) (T3P، 121 ميكرو لتر، 50% في DMF، 207 ميكرو مولي). وتم تقليبها على درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تركيز مزيج التفاعل الخام تحت التفريغ وتنقيته بواسطة HPLC-RP (عمود من نوع: X-Bridge C18 بحجم مسام 5 ميكرو متر 30x100 ملم، طور متحرك: ماء + 0.2% حجمياً أمونيا ammonia مائية (32%)) / أسيتونتريل acetonitrile، محلول متدرج التركيز، مرتين) لإنتاج 12.5 ملغم (21%) من المركب المسمى في العنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.19 (d, 3H), 3.43 - 3.52 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.01 - 4.11 (m, 1H), 4.97 (t, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.52 (d, 1H).

[α]_D²⁰ = -14.0° (c = 1.00, methanol).

المثال 39 20

(+)-N-[(S2)-1-هيدروكسي بروبان-2-يل]-2-(1-مethyl-1H-pyrazol-4-يل)-3-أكسو-6-(4-(ثلاثي فلورو مثيل)فنييل)-2,3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد (+)-N-[(2S)-1-Hydroxypropan-2-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



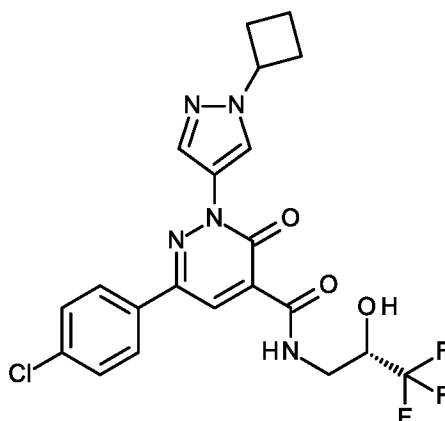
تمت إذابة 2-(1-مethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (45 ملغم، 0.124 ملي مولي) في DMF لا مائي (1.5 مل). وتمت إضافة (S2)-2-أمينو بروبان-1-ول (2S)-2-أمينو بروبان-1-ول (18.6 ملغم، 0.25 ملي مولي)، N-إيثيل-N-أيزوبروبيل بروبان-2-أمين (0.097 مل، 0.56 ملي مولي)، و بروبان حمض فوسفونيك أنهيدريد (propane phosphonic acid anhydride (T3P، 108 ميكرو لتر، 50% في DMF، 185 ميكرو مول). وتم تقليبها على درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تركيز مزيج التفاعل الخام تحت التفريغ وتنقيته بواسطة HPLC-RP (عمود من نوع: X-Bridge C18 بحجم مسام 5 ميكرو متر 30x100 مل، طور متحرك: ماء + 0.2% حجمياً أمونيا ammonia مائية (32%)) / أسيتونتريل acetone، محلول متدرج التركيز، مرتين) لإنتاج 10 ملغم (19%) من المركب المسمى في العنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.19 (d, 3H), 3.43 - 3.53 (m, 2H), 4.01 - 4.11 (m, 1H), 4.97 (t, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.52 (d, 1H).

[α]_D²⁰ = +30.0° (c = 1.00, methanol).

المثال 40 20

6-(4-كلورو فنييل)-2-(1-بيوتيل حلقي-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-N-[(S2)-3,3,3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل]-2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-6-(4-chlorophenyl)-2-(1-cyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



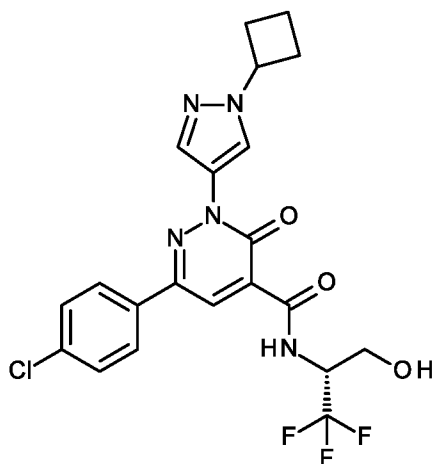
تم إذابة حمض 6-(4-كلورو فنييل)-2-(1-بيوتيل حلقي-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكسيليك (4-Chlorophenyl)-2-(1-cyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (50 ملغم، 0.135 ملي مول) في 5 DMF خالي من الماء (1.5 مل). وتم إضافة (S2)-3-أمينو-1، 1، 1-أمينو-1، 1-ثلاثي فلورو بروبان-2-ول (35 ملغم، 0.27 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزوبروبيل بروبان-2-أمين (0.106 مل، 0.61 ملي مول)، وأنهيدريد حمض بروبان فوسفونيك (T3P)propane phosphonic acid anhydride (118 ميكرو لتر، 50% في DMF، 202 ميكرو مول) بالتسلسل. وتم تقليبها لمدة ساعة واحدة في درجة حرارة الغرفة. وتم تنقية خليط التفاعل الخام بواسطة RP-HPLC (العمود : من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام يبلغ 5 ميكرو متر وأبعاده 30x100 ملم، الطور المتحرك: (الماء + 0.2% حجماً من الأمونيا المائية (32%)) / أسيتونتريل acetonitrile، التدرج، مرتين) لإنتاج 23 ملغم (35%) من المركب المسمى بالعنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.75 - 1.86 (m, 2H), 2.36 - 2.46 (m, 2H), 2.46 - 2.58 (m, 2H and DMSO signal), 3.49 (ddd, 1H), 3.77 (ddd, 1H), 4.19 - 4.24 (m, 1H), 4.91 - 5.01 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.08 - 8.13 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.73 (t, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -2.7^\circ$ (c = 1.00، ميثانول methanol).

المثال 41 20

6-(4-كلورو فنييل)-2-(1-بيوتيل حلقي-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-N-[(R2)-1، 1، 1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي بروبان-2-يل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكساميد (4-Chlorophenyl)-2-(1-cyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

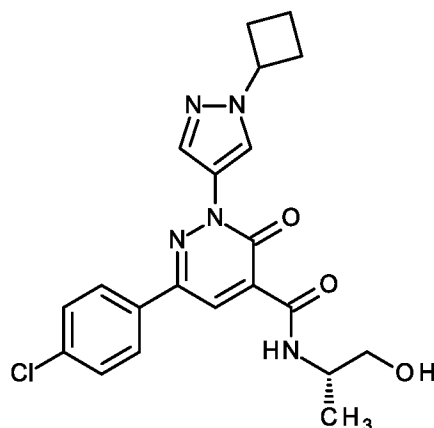


- تم إذابة حمض 6-(4-كلورو فنيـل)-2-(1-بيوتيل حلقي-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك (4-Chlorophenyl)-2-(1-cyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (45 ملغم، 0.121 ملي مول) في DMF خالي من الماء (1.5 مل). تم إضافة (R2)-2-أمينو-3، 3، 3-ثلاثي فلورو بروبان-1-ول هيدروكلوريد (2R)-2-Amino-3,3,3-trifluoropropan-1-ol hydrochloride (1 : 1) (40 ملغم، 0.24 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزوبروبيل بروبان-2-أمين (N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (0.137 مل، 0.79 ملي مول)، وأنهيديريد حمض بروبان فوسفونيك (phosphonic acid anhydride (T3P، 106 ميكرو لتر، 50% في DMF، 182 ميكرو مول) بالتسلسل. وتم تقليبها لمدة ساعة واحدة في درجة حرارة الغرفة. وتم تنقية خليط التفاعل الخام بواسطة RP-HPLC (العمود : من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام يبلغ 5 ميكرو متر وأبعاده 30x100 ملم، الطور المتحرك: (الماء + 0.2% حجماً من الأمونيا المائية (32%)) / أسيتونتريل acetonitrile، التدرج، مرتين) لانتاج 22 ملغم (38%) من المركب المسمى بالعنوان.
- ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.75 - 1.88 (m, 2H), 2.36 - 2.45 (m, 2H), 2.46 - 2.60 (m, 2H and DMSO signal), 3.67 - 3.75 (m, 1H), 3.85 (dt, 1H), 4.81 - 5.02 (m, 2H), 5.47 (t, 1H), 7.58 - 7.64 (m, 2H), 8.10 - 8.15 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.09 (d, 1H).

$$[\alpha]_D^{20} = +36.7^\circ (c = 1.00, \text{methanol}).$$

المثال 42 20

- 6-(4-كلورو فنيـل)-2-(1-بيوتيل حلقي-H1-بيرازول-4-يل)-N-(S2)-1-هيدروكسي بروبان-2-يل-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-Chlorophenyl)-2-(1-cyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



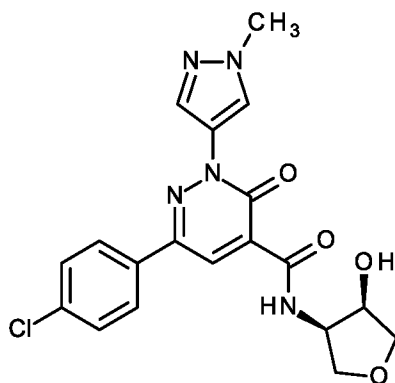
تم إذابة حمض 6-(4-كلورو فنييل)-2-(1-بيوتيل حلقي-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك (4-Chlorophenyl)-2-(1-cyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (47 ملغم، 0.127 ملي مول) في DMF خالي من الماء (1.5 مل). وتم إضافة (S2)-2-أمينو بروبان-1-ول (2S)-2-Aminopropan-1-ol (19 ملغم، 0.25 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزوبروبيل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (99.3 ميكرو لتر، 0.57 ملي مول)، وأنهيدريد حمض بروبان فوسفونيك (propane phosphonic acid anhydride (T3P، 111 ميكرو لتر، 50% في DMF، 190 ميكرومول) بالتسلسل. وتم قلبها في درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تركيز خليط التفاعل في خواء وتنقيته بواسطة HPLC-RP (العمود : من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام يبلغ 5 ميكرومتر وأبعاده 30x100 ملم، الطور المتحرك: (الماء + 0.1% حمض الفورميك formic acid (99%)) / أسيتونتريل acetonitrile، التدرج، DAD: 210-400 نانومتر) لانتاج 15.5 ملغم (29%) من المركب المسمى بالعنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.18 (d, 3H), 1.75 - 1.89 (m, 2H), 2.36 - 2.45 (m, 2H), 2.46 - 2.59 (m, 2H and DMSO signal), 3.42 - 3.52 (m, 2H), 4.00 - 4.11 (m, 1H), 4.90 - 5.00 (m, 2H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.08 - 8.12 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.52 (d, 1H).

$$[\alpha]_D^{20} = +20.5 \text{ (c = 1.00, methanol)}.$$

المثال 43 20

6-(4-كلورو فنييل)-N-[(مجاور)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفيوران-3-يل]-2-(1-ميثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

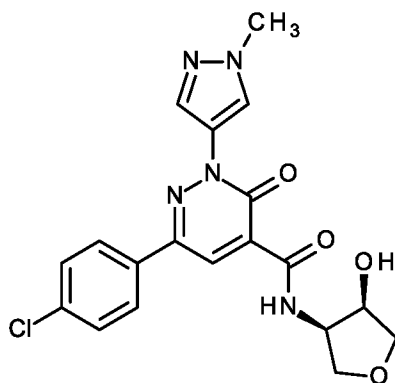


محلول من 150 ملغم من المركب الوسيط لحمض 6-(4-كلورو فنيـل)-2-(1-مـثـيـل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك 6-(4-chlorophenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid 126.6 ملغم 5 هيدروكلوريد مجاور-4-أمينو رباعي هيدرو-3-فيورانول cis-4-aminotetrahydro-3-furanol 344.9 ملغم HATU، 0.32 مل إيثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين hydrochloride (1:1)، 4-ثنائي ميثيل أمينو بيريدين ethyldiisopropylamine و 4 ملغم من 4-ثنائي ميثيل أمينو بيريدين في 3.1 مل من DMF تم تقليبـه عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ثم تم ترشيح خليط التفاعل وتـعـريـضـه لـ HPLC-RP (الأداة : من نوع labomatic HD-3000 HPLC gradient pump 10 Chromatorex C-18 من نوع Labomatic Labocol Vario-2000 fraction collector، أبعاده 125 x 30 ملم، مادة التوصيل أ: 0.1% حجماً من حمض الفورميك formic acid في الماء، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ التدرج: أ 85% / ب 15% ← أ 45% / ب 55%؛ التدفق: 150 مل/دقيقة؛ كشف الأشعة فوق البنفسجية: 254 نانومتر) لانتاج 127 ملغم من المركب المسمى بالعنوان.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 3.47 (t, 1 H), 3.64 (dd, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.94 - 3.98 (m, 1 H), 4.01 (dd, 1 H), 4.26 - 4.33 (m, 1 H), 4.34 - 4.44 (m, 1 H), 5.70 (d, 1 H), 7.57 - 7.63 (m, 2 H), 8.06 - 8.11 (m, 2 H), 8.11 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 9.90 (d, 1 H). 15

المثال 44 20

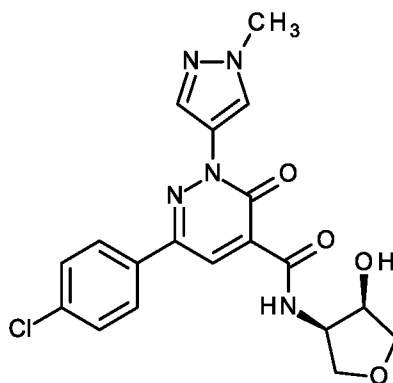
6-(4-كلورو فنيـل)-N-[(مجاور)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفيوران-3-يل]-2-(1-مـثـيـل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-[(cis-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide] ، البـد 1



- الفصل-HPLC 127 ملغم من 6-(4-كلورو فنييل)-N-(4-هيدروكسي رباعي هيدروفيوران-3-يل)-2-(1-مثيل-1H-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2,3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 5
- 6-(4-chlorophenyl)-N-(4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide (المثال 43) على عمود لا تماثلي (الأداة : من نوع Labcol ، Gilson GX-241 ؛ Labocord-5000 ، labomatic HD5000 ، Vario 4000 ، العمود : من نوع chiralpak IE بحجم مسام يبلغ 5 ميكرو وأبعاده 30x250 ملم؛ مادة التوصيل أ: ثث. -بيوتيل ميثيل إيثر tert.-butyl methyl ether ؛ مادة التوصيل ب: ميثانول methanol؛ أزوكراتيك: 50% من أ+ 50% من ب؛ التدفق: 50.0 مل/دقيقة؛ الأشعة فوق البنفسجية 280 نانومتر) يُنتج 48 ملغم من المركب المسمى بالعنوان. 10
- HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 2.46 دقيقة (الأداة : من نوع Agilent HPLC 1260 ؛ العمود: من نوع chiralpak IE بحجم مسام يبلغ 3 ميكرو وأبعاده 4.6x100 ملم؛ مادة التوصيل أ: ثث. -بيوتيل ميثيل إيثر tert.-butyl methyl ether + 0.1 % حجماً من ثنائي إيثيل أمين diethylamine (99%); مادة التوصيل ب: ميثانول methanol؛ أزوكراتيك: 50% من أ+ 50% من ب؛ التدفق: 1.4 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ DAD: 280 نانومتر) 15

المثال 45

- 6-(4-كلورو فنييل)-N-(مجاور)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفيوران-3-يل]-2-(1-مثيل-1H-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2,3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 20
- 6-(4-Chlorophenyl)-N-4-كربوكساميد 20
- [(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide ، البند 2

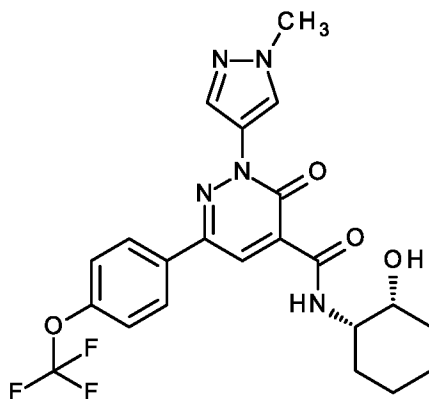


الفصل ل 127 ملغم من 6-(4-كلورو فنيـل)-N-(4-هيدروكسي رباعي هيدروفيوران-3-يل)-2-(1-مـثـيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكساميد 6- (4-chlorophenyl)-N-(4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide (المثال 43)، وفقاً للمثال 44، يُنتج بشكل إضافي 5
46 ملغم من المركب المسمى بالعنوان.

HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 2.02 دقيقة (الأداة: من نوع Agilent HPLC 1260؛ العمود: من نوع chiralpak IE بحجم مسام يبلغ 3 ميكرو وأبعاده 4.6x100 ملم؛ مادة التوصيل أ: ثث. - بيوتيل مـثـيل إيثر tert.-butyl methyl ether + 0.1 % حجماً من ثنائي إيثيل أمين diethylamine (99%)؛ مادة التوصيل ب: ميثانول methanol؛ أزوكراتيك: 50% من أ + 50% من ب؛ التدفق: 1.4 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ DAD: 280 نانومتر).

المثال 46

N-[(R2، S1)-2-(2-هيدروكسي هكسيل حلقي)-2-(1-مـثـيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-4] (ثلاثي فلورو مـثـوكسي)فنيـل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكساميد N-[(1S,2R)-2-Hydroxycyclohexyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 15

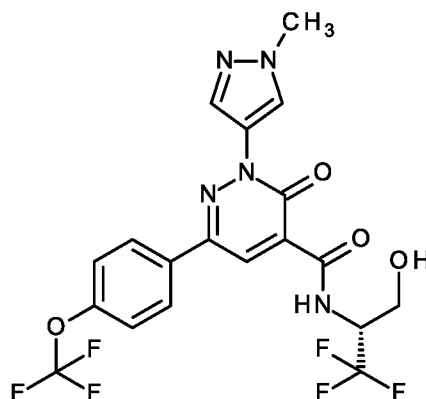


محلول من 75 ملغم من المركب الوسيط لحمض 2-(1-مـثـيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-4] (ثلاثي فلورو مـثـوكسي)فنيـل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكسيليك 2-(1- 20

- 5 methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (R1، S2)-2-هيدروكلوريد أمينو هكسانول حلقي (1R,2S)-2-aminocyclohexanol hydrochloride (1:1)، 150 ملغم HATU، 0.14 مل إيثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 1 ملغم 4-ثنائي مثيل أمينو بيريدين 4-dimethylaminopyridine في 1.5 مل من DMF تم تقلبيه عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ثم تم ترشيح خليط التفاعل وتعرضه لـ HPLC-RP (الأداة: من نوع Waters Autopurification MS SingleQuad؛ العمود: من نوع Waters XBrigde C18 بحجم مسام يبلغ 5 ميكرو وأبعاده 30x100 ملم؛ مادة التوصيل أ: الماء + 0.1 % حمض الفورميك formic acid (99%)، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ التدرج: 0-5.5 دقيقة 5-100 % ب؛ التدفق: 70 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ مسح DAD: 210-400 نانومتر) لانتاج 42 ملغم من N-[(R2 (2-هيدروكسي هكسيل حلقي)-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-4-ثنائي فلورو مثنوكسي)فنيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(1S,2R)-2-hydroxycyclohexyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 1.27 - 1.40 (m, 2 H), 1.49 - 1.76 (m, 6 H), 3.76 - 3.84 (m, 1 H), 3.93 (m, 4 H), 4.90 (d, 1 H), 7.47 - 7.58 (m, 2 H), 8.12 (d, 1 H), 8.17 - 8.22 (m, 2 H), 8.56 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 9.72 (d, 1 H).

المثال 47

- 20 2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-N-[(R2)-1، 1، 1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي بروبان-2-يل]-6-[4-(ثلاثي فلورو مثنوكسي)فنيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 2-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



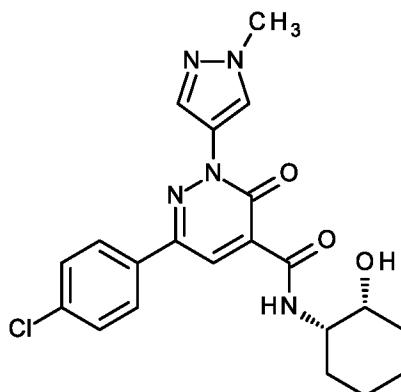
- 25 محلول من 75 ملغم من المركب الوسيط لحمض 2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو مثنوكسي)فنيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك 2-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-

4-carboxylic acid 65.3 ملغم (R2)-2-أمينو-3، 3، 3-ثلاثي فلورو بروبان-1-ول هيدروكلوريد (2R)-2-Amino-3,3,3-trifluoropropan-1-ol hydrochloride (1 : 1)، 150 ملغم HATU، 0.14 مل إيثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 1 ملغم من 4-ثنائي مثيل أمينو بيريدين 4-dimethylaminopyridine في 1.5 مل من DMF تم تقليبه عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ثم تم ترشيح خليط التفاعل وتعرضه لـ HPLC-RP (الأداة : من نوع Waters Autopurification MS SingleQuad؛ العمود: من نوع Waters XBrigde C18 بحجم مسام يبلغ 5 ميكرو وأبعاده 30x100 ملم؛ مادة التوصيل أ: الماء + 0.1 % حمض الفورميك formic acid (99%)، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ التدرج: 0-5.5 دقيقة 5-100 % ب؛ التدفق: 70 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25 °م؛ مسح DAD: 210-400 نانومتر) لانتاج 56 ملغم من 2-(1-مethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-أكسو-1، 1، 1-(R2)-N-، 1، 1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي بروبان-2-يل-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي)فينيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 3.65 - 3.77 (m, 1 H), 3.85 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 4.81 - 4.96 (m, 1 H), 5.47 (t, 1 H), 7.36 - 7.54 (m, 2 H), 8.13 (d, 1 H), 8.17 - 8.31 (m, 2 H), 8.60 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 10.12 (d, 1 H).

المثال 48

6-(4-كلورو فنيل)-N-(2-(R2، S1)-هيدروكسي هكسيل حلقي)-2-(1-مethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxycyclohexyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



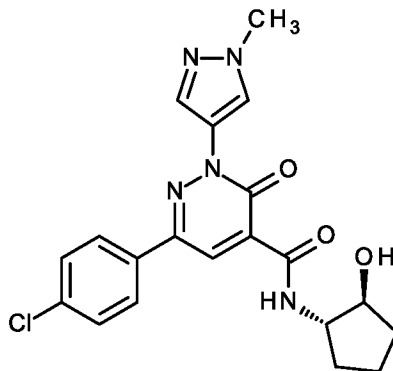
محلول من 75 ملغم من المركب الوسيط لحمض 6-(4-كلورو فنيل)-2-(1-مethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك 6-(4-chlorophenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid، 44 ملغم من

(R1, S2)-2-aminocyclohexanol هكسانول حلقي (1R,2S)-2-aminocyclohexanol hydrochloride (1:1)، 105 ملغم HATU، 0.14 مل إيثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين و ethyldiisopropylamine 1 ملغم من 4-ثنائي مثيل أمينو بيريدين 4-dimethylaminopyridine في 1 مل من DMF تم تقلبيه عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ثم تم ترشيح خليط التفاعل وتعرضه لـ HPLC-RP (الأداة : من نوع Waters Autopurification MS SingleQuad؛ العمود: من نوع Waters XBrigde C18 بحجم مسام يبلغ 5 ميكرو وأبعاده 30x100 ملم؛ مادة التوصيل أ: الماء + 0.1 % حمض الفورميك formic acid (99%)، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ التدرج: 0-5.5 دقيقة 5-100 % ب؛ التدفق: 70 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ مسح DAD: 210-400 نانومتر) لانتاج 43 ملغم من المركب المسمى بالعنوان.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 1.28 - 1.41 (m, 2 H), 1.49 - 1.76 (m, 6 H), 3.80 (br s, 1 H), 3.93 (s, 4 H), 4.90 (br d, 1 H), 7.57 - 7.63 (m, 2 H), 8.06 - 8.10 (m, 2 H), 8.11 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 9.72 (d, 1 H).

المثال 49

6-(4-كلورو فنيـل)-N-[(S1, S2)-2-هيدروكسي بنتيل حلقي]-2-(1-مـثـيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxycyclopentyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



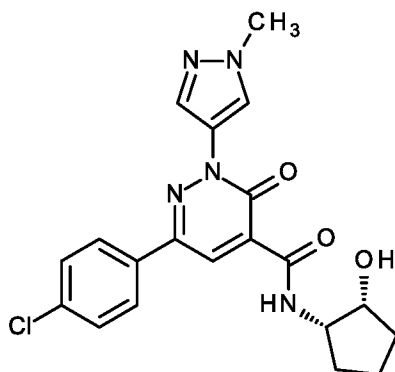
محلول من 128 ملغم من المركب الوسيط لحمض 6-(4-كلورو فنيـل)-2-(1-مـثـيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك 6-(4-chlorophenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (46%)، 50 ملغم (S1, S2)-2-أمينو بنتانول حلقي هيدروكلوريد (1S,2S)-2-aminocyclopentanol hydrochloride (1:1)، 135 ملغم HATU، 0.13 مل إيثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين و ethyldiisopropylamine 1 ملغم من 4-ثنائي مثيل أمينو بيريدين 4-dimethylaminopyridine في 1 مل من DMF تم تقلبيه عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ثم تم ترشيح خليط التفاعل وتعرضه لـ HPLC-RP (الأداة : من نوع labomatic HD-3000 HPLC gradient

Chromatorex C- العمود: من نوع Labomatic Labocol Vario-2000 fraction collector, pump
18 أبعاده 125 ملم x 30 ملم، مادة التوصيل أ: 0.1% حجمياً من حمض الفورميك formic acid
في الماء، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ التدرج: أ 70% / ب 30% ← أ 30% / ب
70%؛ التدفق: 150 مل/دقيقة؛ كشف الأشعة فوق البنفسجية: 254 نانومتر) لانتاج 3 ملغم من 6-
(4-كلورو فنيـل)-N-[(S1، S2)-2-هيدروكسي بنتيل حلقي]-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-
يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-chlorophenyl)-N-[(1S,2S)-2-
hydroxycyclopentyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-
carboxamide

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 1.38 - 1.58 (m, 2 H), 1.60 - 1.79 (m, 2 H), 1.80
- 1.89 (m, 1 H), 2.03 - 2.18 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.94 - 3.99 (m, 1 H), 3.99 - 4.07 (m,
1 H), 4.97 (d, 1 H), 7.55 - 7.65 (m, 2 H), 8.07 - 8.14 (m, 3 H), 8.52 - 8.60 (m, 2 H), 9.44
(d, 1 H).

المثال 50

6-(4-كلورو فنيـل)-N-[(R2، S1)-2-هيدروكسي بنتيل حلقي]-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-
يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-[(1S,2R)-2-
hydroxycyclopentyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-
carboxamide



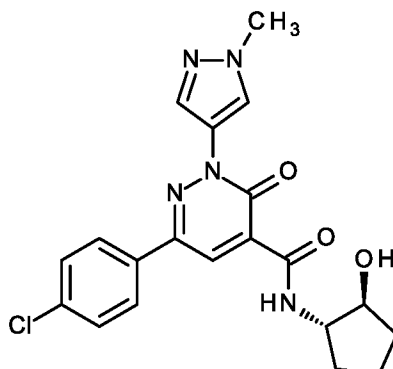
محلول من 75 ملغم من المركب الوسيط لحمض 6-(4-كلورو فنيـل)-2-(1-مثيل-H1-
بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك 6-(4-Chlorophenyl)-N-
[(1S,2R)-2-hydroxycyclopentyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-
dihydropyridazine-4-carboxamide (61%)، 38.5 ملغم من (S2، R1)-2-أمينو بنتانول حلقي
هيدروكلوريد (1R,2S)-2-aminocyclopentanol (1:1)، 105 ملغم HATU، 0.1 مل إيثيل ثنائي
أيزوبروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 1 ملغم من 4-ثنائي مثيل أمينو بيريدين 4-
dimethylaminopyridine في 1 مل من DMF تم تقليبه عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة.
ثم تم ترشيح خليط التفاعل وتعريضه لـ HPLC-RP (الأداة : من نوع Waters Autopurification
MS SingleQuad؛ العمود: من نوع Waters XBridge C18 بحجم مسام يبلغ 5 ميكرو وأبعاده

30x100 ملم؛ مادة التصويل أ: الماء + 0.1 % حجماً من حمض الفورميك formic acid (99%)،
 مادة التصويل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ التدرج: 0-5.5 دقيقة 5-100% ب؛ التدفق: 70
 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ مسح DAD: 210-400 نانومتر) لانتاج 16 ملغم من 6-4-
 كلورو فنيل)-N-[(R2، S1)-2-هيدروكسي بنتيل حلقي]-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-
 أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-chlorophenyl)-N-[(1S,2R)-2-
 hydroxycyclopentyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-
 .carboxamide

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 1.50 - 1.67 (m, 3 H), 1.71 - 1.89 (m, 2 H), 1.92
 - 2.04 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 4.02 - 4.15 (m, 2 H), 5.05 (br s, 1 H), 7.56 - 7.64 (m, 2 H),
 8.07 - 8.13 (m, 3 H), 8.55 - 8.58 (m, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 9.77 (d, 1 H).

المثال 51

6-4-كلورو فنيل)-N-[(مقابل)-2-هيدروكسي بنتيل حلقي]-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-
 يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-[(trans)-2-
 hydroxycyclopentyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-
 carboxamide



محلول من 65 ملغم من المركب الوسيط لحمض 6-4-كلورو فنيل)-2-(1-مثيل-H1-
 بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك 6-(4-chlorophenyl)-2-
 (1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid 56 ملغم
 (مقابل)-2-أمينو بنتانول حلقي هيدروكلوريد (trans)-2-aminocyclopentanol hydrochloride (1)
 1، 149.5 ملغم HATU، 0.14 مل إثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 1.2
 ملغم من 4-ثنائي مثيل أمينو بيريدين 4-dimethylaminopyridine في 2 مل من DMF تم تقلبيه
 عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ثم تم ترشيح خليط التفاعل وتعرضه لـ HPLC-RP (الأداة:
 من نوع Waters Autopurification MS SingleQuad؛ العمود: من نوع Waters XBrigde C18
 بحجم مسام يبلغ 5 ميكرو وأبعاده 30x100 ملم؛ مادة التصويل أ: الماء + 0.1 % حجماً من حمض
 الفورميك formic acid (99%)، مادة التصويل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ التدرج: 0-5.5 دقيقة

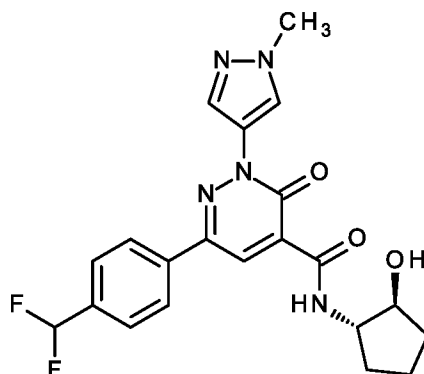
5-100% ب؛ التدفق: 70 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ مسح DAD: 210-400 نانومتر)
 لانتاج 56 ملغم من 6-(4-كلورو فنيـل)-N-[(مقابل)-2-هيدروكسي بنتيل حلقي]-2-(1-مـثـيل-
 H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 4-(4-
 chlorophenyl)-N-[(trans)-2-hydroxycyclopentyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-
 2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 5

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 1.41 - 1.57 (m, 2 H), 1.61 - 1.78 (m, 2 H), 1.80 - 1.91 (m, 1 H), 2.04 - 2.16 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.94 - 3.99 (m, 1 H), 4.00 - 4.08 (m, 1 H), 4.97 (d, 1 H), 7.56 - 7.64 (m, 2 H), 8.08 - 8.13 (m, 3 H), 8.53 - 8.58 (m, 2 H), 9.44 (d, 1 H).

10

المثال 52

6-[4-(ثنائي فلورو مـثـيل)فـنـيل]-N-[(مقابل)-2-هيدروكسي بنتيل حلقي]-2-(1-مـثـيل-H1-
 بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 4-(4-
 (Difluoromethyl)phenyl)-N-[(trans)-2-hydroxycyclopentyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-
 yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 15



محلول من 47 ملغم من المركب الوسيط لحمض 6-[4-(ثنائي فلورو مـثـيل)فـنـيل]-2-(1-
 مـثـيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك 4-(4-
 (difluoromethyl)phenyl)-N-[(trans)-2-hydroxycyclopentyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-
 yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid 37.4 ملغم (مقابل)-2-أمينو بنتانول حلقي هيدروكلوريد-2-(trans)-
 aminocyclopentanol hydrochloride (1:1)، 103 ملغم HATU، 0.1 مل إيثيل ثنائي أيزوبروبيل
 أمين ethyldiisopropylamine و 1 ملغم 4-ثنائي مـثـيل أمينو بيريدين 4-dimethylaminopyridine
 في 1 مل من DMF تم تقلبيه عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ثم تم ترشيح خليط التفاعل
 وتعرضه لـ HPLC-RP (الأداة: من نوع labomatic HD-3000 HPLC gradient pump،
 Labomatic Labocol Vario-2000 fraction collector؛ العمود: من نوع Chromatorex C-18 25
 أبعاده 125 x 30 ملم، مادة التصويل أ: 0.1% حجماً من حمض الفورميك formic acid في
 الماء، مادة التصويل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ التدرج: أ 70% / ب 30% ← أ 30% / ب
 70%؛ التدفق: 150 مل/دقيقة؛ كشف الأشعة فوق البنفسجية: 254 نانومتر) لانتاج 41 ملغم من

6-[4-(ثنائي فلورو ميثيل)فنييل]-N-(مقابل)-2-هيدروكسي بنتيل حلقي]-2-(1-ميثيل-H1-4-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
(difluoromethyl)phenyl]-N-[(trans)-2-hydroxycyclopentyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

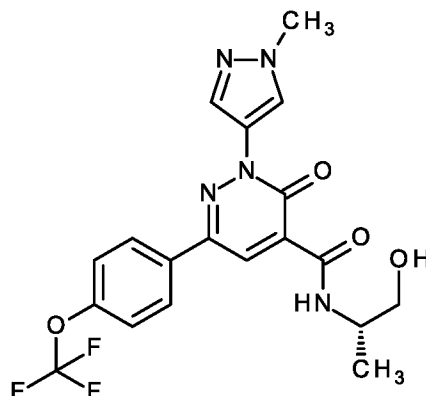
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 1.42 - 1.57 (m, 2 H), 1.61 - 1.80 (m, 2 H), 1.81 - 1.92 (m, 1 H), 2.05 - 2.18 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.94 - 3.99 (m, 1 H), 4.00 - 4.08 (m, 1 H), 4.97 (d, 1 H), 7.14 (t, 1 H), 7.74 (d, 2 H), 8.13 (s, 1 H), 8.22 (d, 2 H), 8.57 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 9.44 (d, 1 H).

5

المثال 53

10

N-[(S2)-1-هيدروكسي بروبان-2-يل]-2-(1-ميثيل-H1-4-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي)فنييل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
Hydroxypropan-2-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



15

محلول من 75 ملغم من المركب الوسيط لحمض 2-(1-ميثيل-H1-4-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي)فنييل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك 1-2-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid، 65.3 ملغم من (S)-(+)-2-أمينو-1-بروبانول (S)-(+)-2-amino-1-propanol و 150 ملغم HATU، 0.1 مل إيثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 1 مل DMF تم

20

تقليبه عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ثم تم ترشيح خليط التفاعل وتعرضه لـ HPLC-RP (الأداة: من نوع Waters Autopurification MS SingleQuad؛ العمود: من نوع Waters XBridge C18 بحجم مسام يبلغ 5 ميكرو وأبعاده 30x100 ملم؛ مادة التوصيل أ: الماء + 0.1 % حجماً من حمض الفورميك formic acid (99%)، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ التدرج: 0-5.5 دقيقة 5-100 % ب؛ التدفق: 70 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25 °م؛ مسح DAD: 210-400 نانومتر) لانتاج 53 ملغم من N-[(S2)-1-هيدروكسي بروبان-2-يل]-2-(1-ميثيل-H1-

25

بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي) فني]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

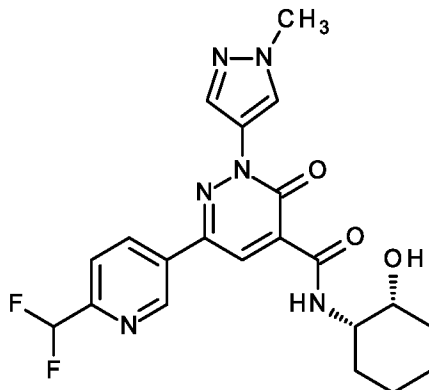
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 1.19 (d, 3 H), 3.42 - 3.51 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 4.00 - 4.13 (m, 1 H), 4.96 (t, 1 H), 7.53 (d, 2 H), 8.12 (s, 1 H), 8.16 - 8.24 (m, 2 H), 8.57 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 9.53 (d, 1 H).

5

المثال 54

6-[6-(ثنائي فلورو ميثيل)بيريدن-3-يل]-N-[(R2، S1)-2-هيدروكسي هكسيل حلقي]-2-1-
مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-[6-(Difluoromethyl)pyridin-3-yl]-N-[(1S,2R)-2-hydroxycyclohexyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

10



محلول من 55 ملغم من المركب الوسيط لحمض 6-[6-(ثنائي فلورو ميثيل)بيريدن-3-يل]-2-1-
مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-[6-(difluoromethyl)pyridin-3-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid، 50.5 ملغم (S2، R1)-2-هيدروكلوريد أمينو هكسانول حلقي (1R,2S)-2-aminocyclohexanol hydrochloride (1 : 1)، 120 ملغم HATU، 0.11 مل إيثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 1.5 ملغم من 4-ثنائي ميثيل أمينو بيريدن 4-dimethylaminopyridine في 1 مل من DMF تم تقليبه عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ثم تم ترشيح خليط التفاعل وتعريضه لـ HPLC-RP (الأداة: من نوع labomatic HD-3000 HPLC، Labomatic Labocol Vario-2000 fraction collector، gradient pump، 125 x 30 مل، مادة التوصيل أ: 0.1% حمض الفورميك، 15% ب: 85% / 15% formic acid في الماء، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ التدرج: أ 85% / ب 15% ← 45% / ب 55%؛ التدفق: 150 مل/دقيقة؛ كشف الأشعة فوق البنفسجية: 254 نانومتر) لانتاج 39 ملغم من 6-[6-(ثنائي فلورو ميثيل)بيريدن-3-يل]-N-[(R2، S1)-2-هيدروكسي هكسيل

15

20

25

حلقي]-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
6-[6-(difluoromethyl)pyridin-3-yl]-N-[(1S,2R)-2-hydroxycyclohexyl]-2-(1-methyl-1H-
pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

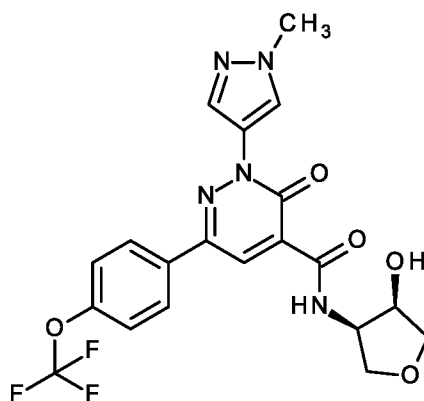
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 1.35 (br d, 2 H), 1.51 - 1.75 (m, 6 H), 3.81 (br s, 1 H), 3.93 (m, 4 H), 4.92 (d, 1 H), 7.07 (t, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.66 (dd, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 9.36 (d, 1 H), 9.70 (d, 1 H).

5

المثال 55

N-[(مجاور)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفيوران-3-يل]-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(cis)-
4-Hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

10



محلول من 153 ملغم من المركب الوسيط لحمض 2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك 2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-
4-carboxylic acid، 112.3 ملغم من مجاور-4-أمينو رباعي هيدرو-3-هيدروكلوريد الفيورانون cis-4-aminotetrahydro-3-furanol hydrochloride (1:1)، 306 ملغم HATU، 0.28

15

مل إيثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 4 ملغم من 4-ثنائي ميثيل أمينو بيريدين 4-dimethylaminopyridine في 3 مل من DMF تم تقليبها عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة.

20

ثم تم ترشيح خليط التفاعل وتعريضه لـ HPLC-RP (الأداة: من نوع Waters Autopurification MS SingleQuad؛ العمود: من نوع Waters XBrigde C18 بحجم مسام يبلغ 5 ميكرو وأبعاده 30x100 ملم؛ مادة التوصيل أ: الماء + 0.1 % حمض الفورميك formic acid (99%)، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ التدرج: 0-5.5 دقيقة 100% ب؛ التدفق 70

25

مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ مسح DAD: 210-400 نانومتر) لانتاج 120 ملغم من N-[(مجاور)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفيوران-3-يل]-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(cis)-

4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

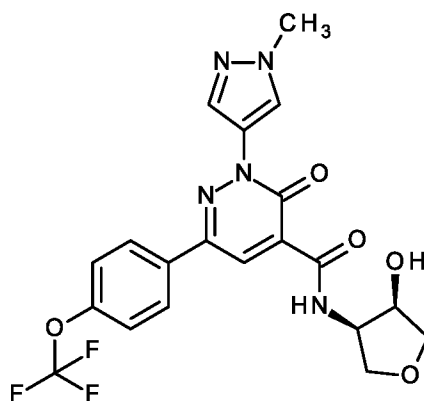
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 3.48 (t, 1 H), 3.65 (dd, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.94 - 3.98 (m, 1 H), 4.01 (t, 1 H), 4.26 - 4.33 (m, 1 H), 4.34 - 4.44 (m, 1 H), 5.70 (d, 1 H), 7.53 (d, 2 H), 8.12 (s, 1 H), 8.17 - 8.23 (m, 2 H), 8.56 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 9.90 (d, 1 H).

5

المثال 56

N-[(مجاور)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفيوران-3-يل]-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي)فينيل]-2,3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(cis)-4-Hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide، البد 1

10



الفصل-HPLC 115 mg راس N-[(مجاور)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفيوران-3-يل]-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي)فينيل]-2,3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد rac- N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide (المثال 55) على عمود لا تماثلي (الأداة: من نوع labomatic HD5000، Labocord-5000؛ Gilson GX-241، Vario 4000 Labcol، العمود: من نوع chiralpak IE بحجم مسام يبلغ 5 ميكرو وأبعاده 30x250 ملم؛ مادة التوصيل أ: ثث-بيوتيل ميثيل إيثر tert.-butyl methyl ether؛ مادة التوصيل ب: ميثانول methanol؛ أزوكراتيك: 50% من أ+ 50% من ب؛ التدفق: 50.0 مل/دقيقة؛ الأشعة فوق البنفسجية 280 نانومتر) يُنتج 42 ملغم من N-[(مجاور)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفيوران-3-يل]-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي)فينيل]-2,3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide، البد 1.

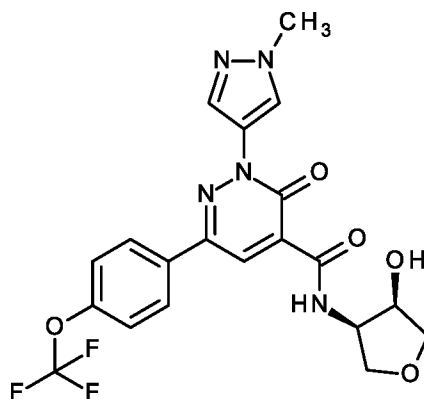
20

25

HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 1.76 دقيقة (الأداة: من نوع Agilent HPLC 1260؛ العمود: من نوع chiralpak IE بحجم مسام يبلغ 3 ميكرو وأبعاده 4.6x100 ملم؛ مادة التوصيل أ: ثث. - بيوتيل ميثيل إيثر tert.-butyl methyl ether + 0.1 % حجماً ثنائي إيثيل أمين diethylamine (99%)؛ مادة التوصيل ب: ميثانول methanol؛ أزوكراتيك: 50% من أ + 50% من ب؛ التدفق: 1.4 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ DAD 280 نانومتر) 5

المثال 57

N-[(مجاور)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفيوران-3-يل]-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي)فينيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (cis)-N-[4-Hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide، البد 2 10

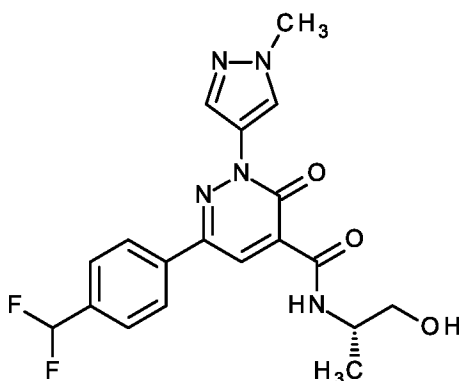


الفصل-HPLC 115 ملغم من N-[(مجاور)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفيوران-3-يل]-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي)فينيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (cis)-N-[4-Hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide (المثال 55) على عمود لا تماثلي (الأداة: من نوع Labocord-، labomatic HD5000، Gilson GX-241، Vario 4000 Labcol، العمود: من نوع chiralpak IE بحجم مسام يبلغ 5 ميكرو وأبعاده 30x250 ملم؛ مادة التوصيل أ: ثث. - بيوتيل ميثيل إيثر tert.-butyl methyl ether؛ مادة التوصيل ب: ميثانول methanol؛ أزوكراتيك: 50% من أ + 50% من ب؛ التدفق: 50.0 مل/دقيقة؛ الأشعة فوق البنفسجية 280 نانومتر) يُنتج 42 ملغم من N-[(مجاور)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفيوران-3-يل]-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي)فينيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (cis)-N-[4-Hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide، البد 2 15

HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 2.19 دقيقة (الأداة: من نوع Agilent HPLC 1260؛ العمود: من نوع chiralpak IE بحجم مسام يبلغ 3 ميكرو وأبعاده 4.6x100 ملم؛ مادة التوصيل أ: ثث-بيوتيل ميثيل إيثر tert.-butyl methyl ether + 0.1 % حجماً من ثنائي إيثيل أمين diethylamine (99%)؛ مادة التوصيل ب: ميثانول methanol؛ أزوكراتيك: 50% من أ + 50% من ب؛ التدفق: 1.4 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ DAD 280 نانومتر) 5

المثال 58

6-[4-(ثنائي فلورو ميثيل)فني]-N-(2S)-1-هيدروكسي بروبان-2-يل-2-(1-ميثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 4-[6-(difluoromethyl)phenyl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 10



محلول من 47 ملغم من المركب الوسيط لحمض 6-[4-(ثنائي فلورو ميثيل)فني]-2-(1-ميثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك 4-[6-(difluoromethyl)phenyl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid 20.4 ملغم (2S)-2-Aminopropan-1-ol و 103 ملغم من 4-ethyl-diisopropylamine و 1 ملغم من 4-ثنائي ميثيل أمينو بيريدين 4-dimethylaminopyridine في 1 مل من DMF تم تقليبه عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. وتم إضافة أيضاً 50 ملغم HATU، 0.05 مل إيثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين 0.1 مل إيثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 1 ملغم من 4-أمين ethyldiisopropylamine، 1 ملغم من 4-ثنائي ميثيل أمينو بيريدين 4-dimethylaminopyridine و 10 ملغم من (2S)-2-Aminopropan-1-ol و 1-ول (2S)-2-Aminopropan-1-ol تبعها التقليب عند 50°م لمدة 3 ساعات. ثم تم ترشيح خليط التفاعل وتعرضه لـ HPLC-RP (الأداة: من نوع Labomatic HD-3000 HPLC gradient pump، Labomatic Labocol Vario-2000 fraction collector؛ العمود: من نوع Chromatorex C-18 أبعاده 125 x 30 ملم، مادة التوصيل أ: الماء + 0.2 % حجماً من الأمونيا المائية (32%)، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ التدرج: أ 85% / ب 15% ← أ 45% / ب 55%؛ التدفق: 150 مل/دقيقة؛ 25

كشف الأشعة فوق البنفسجية: 254 نانومتر) لانتاج 41 ملغم من 6-4-(ثنائي فلورو ميثيل)فنيـل]-

N-[(S2)-1-هيدروكسي بروبان-2-يل]-2-(1-مـثـيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-

ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 1-[2S)-1-(4-(difluoromethyl)phenyl)-N-

hydroxypropan-2-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-

5 carboxamide

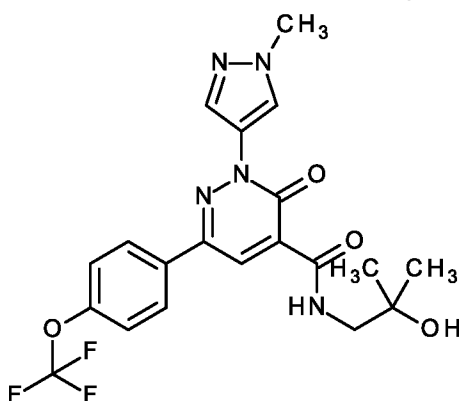
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 1.19 (d, 3 H), 3.42 - 3.52 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.99 - 4.12 (m, 1 H), 4.96 (t, 1 H), 7.14 (t, 1 H), 7.74 (d, 2 H), 8.13 (s, 1 H), 8.22 (d, 2 H), 8.58 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 9.53 (d, 1 H).

المثال 59 10

N-(2-هيدروكسي-2-مـثـيل بروبيـل)-2-(1-مـثـيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-4]-

(ثلاثي فلورو مـثـوكسي) فنيـل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-(2-Hydroxy-2-

methylpropyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



15

محلول من 75 ملغم من المركب الوسيط لحمض 2-(1-مـثـيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-

أكسو-6-4]- (ثلاثي فلورو مـثـوكسي) فنيـل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك 2-(1-

methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-

1-amino-2-methyl-4-carboxylic acid 51 ملغم هيدروكلوريد 1-أمينو-2-مـثـيل-بروبان-2-ول

20 propan-2-ol hydrochloride (1 : 1)، 150 ملغم HATU، 0.14 مل إيثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين

4-dimethylaminopyridine و 1.2 ملغم من 4-ثنائي مـثـيل أمينو بيريدين ethyldiisopropylamine

في 1.5 مل من DMF تم تقليبه عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ثم تم ترشيح خليط التفاعل

وتعريضه لـ HPLC-RP (الأداة: من نوع Waters Autopurification MS SingleQuad؛ العمود: من

نوع Waters XBrigde C18 بحجم مسام يبلغ 5 ميكرو وأبعاده 30x100 ملم؛ مادة التوصيل أ: الماء

25 0.1 + % حجمياً من حمض الفورميك formic acid (99%)، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل

acetonitrile؛ التدرج: 0-5.5 دقيقة 5-100% ب؛ التدفق: 70 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛

مسح DAD: 210-400 نانومتر) لانتاج 56 ملغم من N-(2-هيدروكسي-2-مـثـيل بروبيـل)-2-

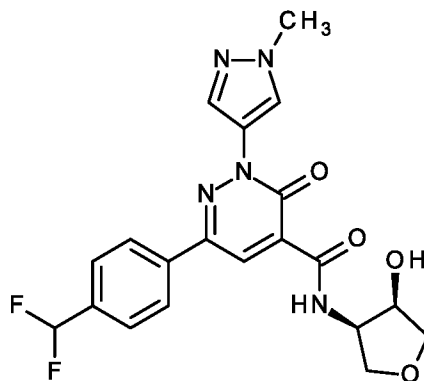
(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2-ثنائي (فلورو ميثوكسي) فنييل-3-ثنائي
N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-

yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 1.15 (s, 6 H), 3.33 (d, 2 H), 3.93 (s, 3 H),
4.70 (s, 1 H), 7.48 - 7.55 (m, 2 H), 8.12 (d, 1 H), 8.16 - 8.23 (m, 2 H), 8.56 (s, 1 H),
8.61 (s, 1 H), 9.65 (t, 1 H).

5

المثال 60

6-4- (ثنائي فلورو ميثيل) فنييل-N- [مجاور]-4-هيدروكسي رباعي هيدروفيوران-3-يل-2-1-
مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
(Difluoromethyl)phenyl)-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-methyl-1H-
pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



محلول من 47 ملغم المركب الوسيط 6-4- (ثنائي فلورو ميثيل) فنييل-2-1-مethyl-H1-

بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-حمض كربوكسيليك 6-4-
(difluoromethyl)phenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-
carboxylic acid, 38 mg cis-4-aminotetrahydro-3-furanol hydrochloride

هيدروكلوريد مجاور-4-أمينو رباعي هيدرو-3-فيورانول
cis-4-aminotetrahydro-3-furanol 0.1 مل إيثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين
hydrochloride (1 : 1)، 103 ملغم HATU، 0.1 مل إيثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين

4-dimethylaminopyridine و 1 ملغم من 4-ثنائي ميثيل أمينو بيريدين ethyldiisopropylamine

في 1 مل من DMF تم تقليبها عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ثم تم ترشيح خليط التفاعل
وتعريضه لـ HPLC-RP (الأداة : من نوع labomatic HD-3000 HPLC gradient pump،

Chromatorex C-18 من نوع Labomatic Labocol Vario-2000 fraction collector؛ العمود: من نوع
أبعاده 125 x 30 ملم، مادة التوصيل أ: 0.1% حمض الفورميك formic acid في

الماء، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ التدرج: أ 85% / ب 15% ← أ 45% / ب

55%؛ التدفق: 150 مل/دقيقة؛ كشف الأشعة فوق البنفسجية: 254 نانومتر) لانتاج 38 ملغم 6-

4- (ثنائي فلورو ميثيل) فنييل-N- [مجاور]-4-هيدروكسي رباعي هيدروفيوران-3-يل-2-1-

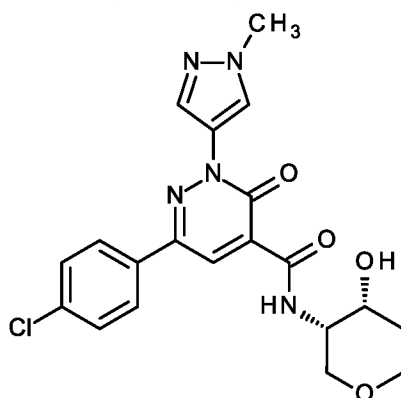
مثيل -H1-بيرازول-4-يل-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-[4-
(difluoromethyl)phenyl]-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-methyl-1H-
pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 3.48 (t, 1 H), 3.65 (dd, 1 H), 3.94 (s, 3 H),
3.94 - 3.98 (m, 1 H), 4.02 (t, 1 H), 4.27 - 4.33 (m, 1 H), 4.34 - 4.43 (m, 1 H), 5.71 (d, 1
H), 7.13 (t, 1 H), 7.74 (d, 2 H), 8.13 (s, 1 H), 8.21 (d, 2 H), 8.56 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H),
9.90 (d, 1 H).

5

المثال 61

1، 5-أنهيدرو-2-((6-(4-كلورو فنييل)-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-
ثنائي هيدرو بيريدازين-4-يل] كربونيل {أمينو})-2، 4-ثنائي ديوكسي-D-إريثرو-بننتيتول 10
Anhydro-2-([6-(4-chlorophenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-
dihydropyridazin-4-yl]carbonyl)amino)-2,4-dideoxy-D-erythro-pentitol



محلول من 95 ملغم من المركب الوسيط لحمض 6-(4-كلورو فنييل)-2-(1-مثيل-H1-
بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك 6-(4-chlorophenyl)-2-
(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid 56 ملغم
هيدروكلوريد (R4، S3)-3-أمينو أكسان-4-ول (3S,4R)-3-aminooxan-4-ol hydrochloride
(1:1)، 133.3 ملغم HATU، 0.12 مل إثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين ethyldiisopropylamine
و 1.6 ملغم من 4-ثنائي مثيل أمينو بيريدين 4-dimethylaminopyridine في 2 مل من DMF تم
تقليبه عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ثم تم ترشيح خليط التفاعل وتعرضه لـ HPLC-RP
(الأداة: من نوع Waters Autopurification MS SingleQuad؛ العمود: من نوع Waters XBridge
C18 بحجم مسام يبلغ 5 ميكرو وأبعاده 30x100 ملم؛ مادة التوصيل أ: الماء + 0.1 % حجماً من
حمض الفورميك formic acid (99%)، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ التدرج: 0-
5.5 دقيقة 5-100% ب؛ التدفق: 70 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ مسح DAD: 210-400
نانومتر) لإنتاج 30 ملغم 1، 5-أنهيدرو-2-((6-(4-كلورو فنييل)-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-
4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-يل]كربونيل {أمينو})-2، 4-ثنائي ديوكسي-D-

15

20

25

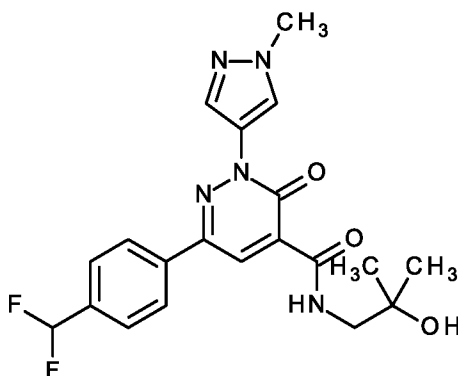
إيريثرو-بنتيتول 1,5-anhydro-2-([6-(4-chlorophenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl]carbonyl)amino)-2,4-dideoxy-D-erythro-pentitol
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 1.60 - 1.71 (m, 1 H), 1.73 - 1.85 (m, 1 H), 3.48 - 3.60 (m, 3 H), 3.68 - 3.77 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.94 - 3.98 (m, 1 H), 4.05 - 4.13 (m, 1 H), 5.24 (d, 1 H), 7.56 - 7.63 (m, 2 H), 8.07 - 8.13 (m, 3 H), 8.55 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 9.76 (d, 1 H).

5

المثال 62

6-[4-(ثنائي فلورو ميثيل)فنيـل]-N-(2-هيدروكسي-2-ميثل بروبيـل)-2-(1-ميثل-1H-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2,3-هيدروبيـريدازين-4-كربوكساميد
 6-[4-(ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 3-بيرازول-4-يل)-2-(1-ميثل-1H-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2,3-هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
 (Difluoromethyl)phenyl]-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

10



محلول من 47 ملغم من المركب الوسيط لحمض 6-[4-(ثنائي فلورو ميثيل)فنيـل]-2-(1-ميثل-1H-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2,3-هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك
 6-[4-(ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك 3-بيرازول-4-يل)-2-(1-ميثل-1H-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2,3-هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك
 (difluoromethyl)phenyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid، 24 ملغم 1-أمينو-2-ميثل بروبان-2-ول
 103 ملغم HATU، 0.1 مل إيثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 1 ملغم 4-ثنائي ميثيل أمينو بيريدين 4-dimethylaminopyridine في 1 مل من DMF تم تقليبه عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ثم تم ترشيح خليط التفاعل وتعيضه لـ HPLC-RP (الأداة: من نوع Labomatic Labocol Vario-2000 fraction، labomatic HD-3000 HPLC gradient pump collector؛ العمود: من نوع Chromatorex C-18 أبعاده 125 ملم x 30 ملم، مادة التوصيل أ: الماء + 0.2 % حجماً من الأمونيا ammonia المائية (32%)، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ التدرج: أ 70% / ب 30% ← أ 30% / ب 70%؛ التدفق: 150 مل/دقيقة؛ كشف الأشعة فوق البنفسجية: 254 نانومتر) لانتاج 27 ملغم 6-[4-(ثنائي فلورو ميثيل)فنيـل]-N-(2-هيدروكسي-2-ميثل بروبيـل)-2-(1-ميثل-1H-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2,3-هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد

20

25

كربوكساميد 6-[4-(difluoromethyl)phenyl]-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

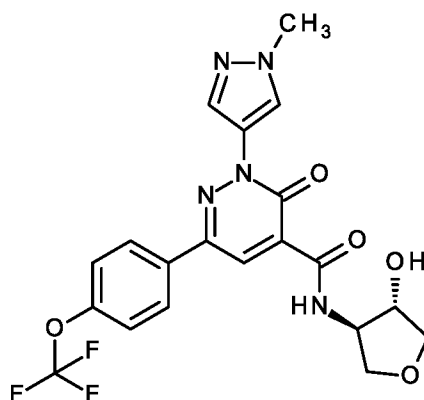
¹H NMR (400 MHz, dichloromethane-d₂) δ [ppm] = 1.13 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 4.68 (s, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.71 (d, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.19 (d, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.62 (t, 1H).

5

المثال 63

N-[(مقابل)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفيوران-3-يل]-2-(1-مethyl-1H-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي)فنييل]-2,3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(trans)-4-Hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

10



محلول من 122 ملغم من المركب الوسيط لحمض 2-(1-مethyl-1H-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي)فنييل]-2,3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك 2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid، 89.6 ملغم هيدروكلوريد مقابل-4-أمينو رباعي هيدرو-3-فيورانول 4-aminotetrahydro-3-furanol hydrochloride (1 : 1)، 244 ملغم HATU، 0.22 مل إيثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 3 ملغم 4-ثنائي ميثيل أمينو بيريدين 4-dimethylaminopyridine في 3 مل من DMF تم تقليبه عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة.

15

ثم تم ترشيح خليط التفاعل وتعريضه لـ HPLC-RP (الأداة: من نوع Waters Autopurification MS SingleQuad؛ العمود: من نوع Waters XBridge C18 بحجم مسام يبلغ 5 ميكرو وأبعاده 30x100 ملم؛ مادة التوصيل أ: الماء + 0.1 % حمض الفورميك formic acid (99%)، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ التدرج: 0-5.5 دقيقة 5-100 % ب؛ التدفق: 70 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ مسح DAD: 210-400 نانومتر) لانتاج 41 ملغم N-[(مقابل)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفيوران-3-يل]-2-(1-مethyl-1H-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي)فنييل]-2,3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(trans)-4-

20

25

hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

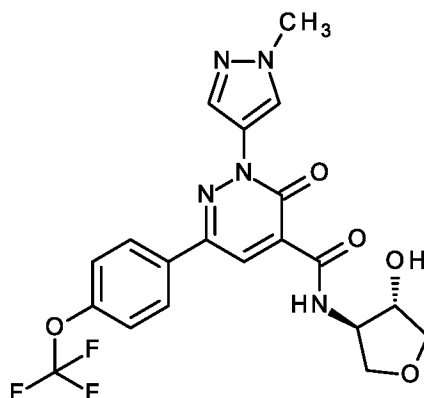
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 3.56 (dd, 1 H), 3.68 (dd, 1 H), 3.90 - 3.95 (m, 4 H), 3.99 (dd, 1 H), 4.15 - 4.22 (m, 1 H), 4.23 - 4.29 (m, 1 H), 5.51 (d, 1 H), 7.53 (d, 2 H), 8.12 (s, 1 H), 8.17 - 8.23 (m, 2 H), 8.56 - 8.59 (m, 2 H), 9.56 (d, 1 H).

5

المثال 64

N-[(مقابل)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفيوران-3-يل]-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو مثوكسي) فنييل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
N-[(trans)-4-Hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide، البد 1

10



الفصل-HPLC 39 ملغم من N-[(مقابل)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفيوران-3-يل]-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو مثوكسي) فنييل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide (المثال 63) على عمود لا تماثلي (الأداة: من نوع Labocord-، labomatic HD5000، Vario 4000 Labcol، Gilson GX-241، 5000؛ chiralpak IE بحجم مسام يبلغ 5 ميكرو وأبعاده 30x250 ملم؛ مادة التوصيل أ: ثث. -بيوتيل ميثيل إيثر tert.-butyl methyl ether؛ مادة التوصيل ب: ميثانول methanol؛ أزوكراتيك: 50% من أ + 50% من ب؛ التدفق: 50.0 مل/دقيقة؛ الأشعة فوق البنفسجية 280 نانومتر) يُنتج 16 ملغم N-[(مقابل)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفيوران-3-يل]-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورو مثوكسي) فنييل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide، البد 1.

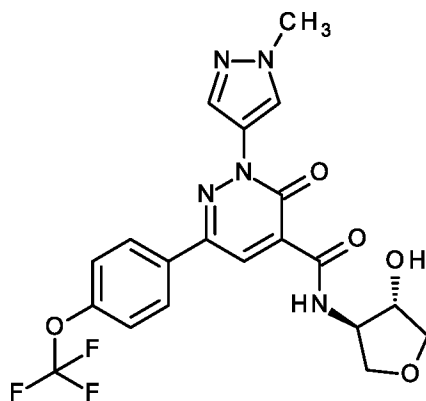
20

25

HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 1.91 دقيقة (الأداة: من نوع Agilent HPLC 1260؛ العمود: من نوع chiralpak IE بحجم مسام يبلغ 3 ميكرو وأبعاده 4x100، 6 ملم؛ مادة التصويل أ: ثث.- بيوتيل ميثيل إيثر tert.-butyl methyl ether + 0.1 % حجماً من ثنائي إيثيل أمين diethylamine (99%))؛ مادة التصويل ب: ميثانول methanol؛ أزوكراتيك: 50% من أ + 50% من ب؛ التدفق: 1.4 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ DAD: 280 نانومتر) 5

المثال 65

N-[(مقابل)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفيوران-3-يل]-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي)فني]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(trans)-4-Hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide البد 2 10



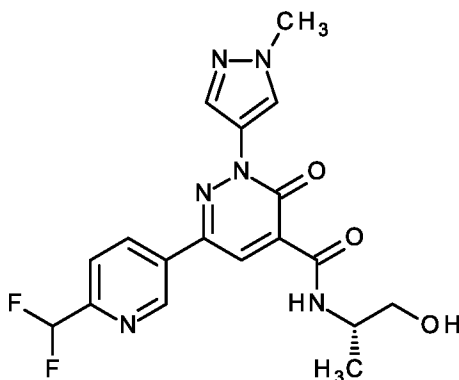
الفصل لـ 38 ملغم N-[(مقابل)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفيوران-3-يل]-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي)فني]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide (المثال 63)، وفقاً للمثال 64، يُنتج بشكل إضافي 15 ملغم من N-[(مقابل)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفيوران-3-يل]-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي)فني]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide البد 2. 15 20

HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 2.33 دقيقة (الأداة: من نوع Agilent HPLC 1260؛ العمود: من نوع chiralpak IE بحجم مسام يبلغ 3 ميكرو وأبعاده 4.6x100، 4.6 ملم؛ مادة التصويل أ: ثث.- بيوتيل ميثيل إيثر tert.-butyl methyl ether + 0.1 % حجماً من ثنائي إيثيل أمين diethylamine (99%))؛

مادة التوصيل ب: ميثانول methanol؛ أزوكراتيك: 50% من أ + 50% من ب؛ التدفق: 1.4 مل/دقيقة؛
درجة الحرارة: 25°م؛ DAD 280 نانومتر)

المثال 66

5 6-6-(ثنائي فلورو ميثيل)بيريدين-3-يل-N-[(2S)-1-هيدروكسي بروبان-2-يل]-2-1-
مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-6-
(Difluoromethyl)pyridin-3-yl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-
4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

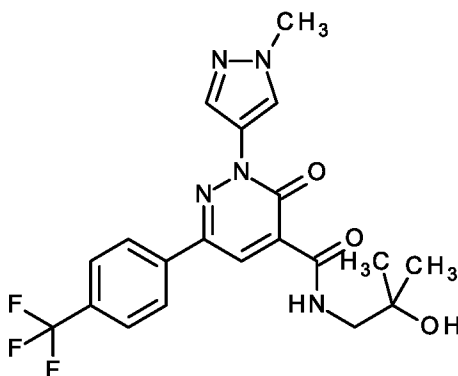


10 محلول من 55 ملغم من المركب الوسيط لحمض 6-6-(ثنائي فلورو ميثيل)بيريدين-3-
يل]-2-1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك 6-
[6-(difluoromethyl)pyridin-3-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-
dihydropyridazine-4-carboxylic acid، 23.8 ملغم (S)-(+)-2-أمينو-1-بروبانول (S)-(+)-
2-amino-1-propanol، 120 ملغم HATU، 0.11 مل إيثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين
15 ethyldiisopropylamine و 1.5 ملغم 4-ثنائي ميثيل أمينو بيريدين 4-dimethylaminopyridine في
1 مل من DMF تم تقليبه عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ثم تم ترشيح خليط التفاعل
وتعريضه لـ HPLC-RP (الأداة: من نوع labomatic HD-3000 HPLC gradient pump،
Chromatorex C-18 من نوع Labomatic Labocol Vario-2000 fraction collector؛ العمود: من نوع
أبعاده 125 x 30 ملم، مادة التوصيل أ: الماء + 0.2 % حجمياً من الأمونيا ammonia المائية
20 (32%)، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ التدرج: أ 90% / ب 10% ← أ 50% / ب
50%؛ التدفق: 150 مل/دقيقة؛ كشف الأشعة فوق البنفسجية: 254 نانومتر) لانتاج 22 ملغم 6-
6-6-(ثنائي فلورو ميثيل)بيريدين-3-يل-N-[(2S)-1-هيدروكسي بروبان-2-يل]-2-1-مثيل-
H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-6-
(difluoromethyl)pyridin-3-yl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-
4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 25

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.19 (d, 3 H), 3.43 - 3.51 (m, 2 H and water signal), 3.93 (s, 3 H), 4.00 - 4.11 (m, 1 H), 5.00 (t, 1 H), 7.06 (t, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.66 (dd, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 9.35 (d, 1 H), 9.50 (d, 1 H).

المثال 67 5

N-(2-هيدروكسي-2-مethyl بروبيل)-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-4-ثلاثي فلورو ميثيل(فنييل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
N-(2-Hydroxy-2-methylpropyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



10

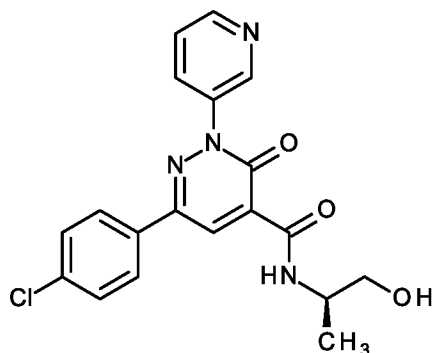
تم إذابة حمض 2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-4-ثلاثي فلورو ميثيل(فنييل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك (50 ملغم، 0.137 ملي مول) في DMF خالي من الماء (1.5 مل). وتم إضافة 1-أمينو-2-مethyl بروبان-2-ول (24.5 ملغم، 0.28 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزوبروبيل بروبان-2-أمين (0.108 مل، 0.62 ملي مول)، وأنهيديد حمض بروبان فوسفونيك (propane phosphonic acid anhydride) (T3P، 121 ميكرو لتر، 50% في DMF، 207 ميكرومول) بالتسلسل. وبعد التقليب لمدة 5.5 ساعة في درجة حرارة الغرفة تم إضافة 1-أمينو-2-مethyl بروبان-2-ول (12.5 ملغم، 0.14 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزوبروبيل بروبان-2-أمين (N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine) (72 ميكرو لتر، 0.41 ملي مول)، وأنهيديد حمض بروبان فوسفونيك (propane phosphonic acid anhydride) (T3P، 80 ميكرو لتر، 50% في DMF، 137 ميكرومول) بالتسلسل. وتم قلبها في درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تركيز خليط التفاعل الخام في خواء وتنقيته بواسطة RP-HPLC (العمود: من نوع X- Bridge C18 بحجم مسام يبلغ 5 ميكرو متر وأبعاده 30x100 ملم، الطور المتحرك: (الماء + 0.2% حجمًا من الأمونيا ammonia المائية (32%)) / أسيتونتريل acetonitrile، التدرج، مرتين) لانتاج 8 ملغم (13%) من المركب المسمى بالعنوان.

15

20

25

6-(4-كلورو فنييل)-N-(R2)-1-هيدروكسي بروبان-2-يل-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-2،
3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



5 تم إذابة حمض 6-(4-كلورو فنييل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك 6-(4-Chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (70 ملغم، 0.21 ملي مول) في DMF خالي من الماء (1.6 مل). وتم إضافة (R2)-2-أمينو بروبان-1-ول (2R)-2-Aminopropan-1-ol (32.1 ملغم، 0.43 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزوبروبيل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (0.167 مل، 0.96 ملي مول)، وأنهيدريد حمض بروبان فوسفونيك propane phosphonic acid anhydride (T3P، 187 ميكرو لتر، 50% في DMF، 320 ميكرو مول) بالتسلسل. وتم تقليبها في درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تنقية خليط التفاعل الخام بواسطة RP-HPLC (العمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام يبلغ 5 ميكرو متر وأبعاده 30x100 ملم، الطور المتحرك: الماء + 0.2% حجماً من الأمونيا ammonia المائية (32%)) / أسيتونتريل acetonitrile، التدرج) لانتاج 29 ملغم (35%) من المركب المسمى بالعنوان.

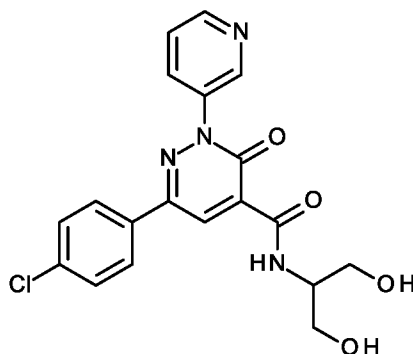
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.16 (d, 3H), 3.40 - 3.49 (m, 2H), 3.98 - 4.09 (m, 1H), 4.94 (t, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.63 (dd, 1H), 7.99 - 8.03 (m, 2H), 8.16 (ddd, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.69 (br d, 1H), 8.91 (br s, 1H), 9.41 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -5.5^\circ$ (DMSO, 1.00 = c).

20

المثال 70

6-(4-كلورو فنييل)-N-(1، 3-ثنائي هيدروكسي بروبان-2-يل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-(1,3-dihydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

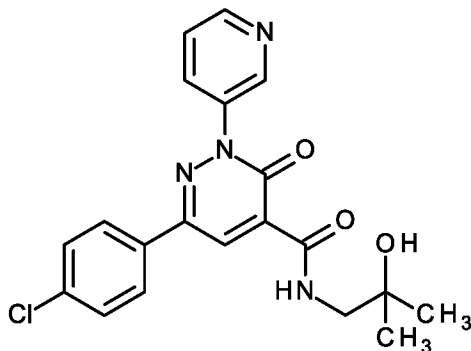


تم إذابة حمض 6-(4-كلورو فنييل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك dihydropyridazine-4-carboxylic acid (70 ملغم، 0.21 ملي مول) في DMF خالي من الماء (1.6 مل). وتم إضافة 2-أمينو بروبان-1، 3-ديول 2-Aminopropane-1,3-diol (38.9 ملغم، 0.43 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزوبروبيل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (0.167 مل، 0.96 ملي مول)، وأنهيديد حمض بروبان فوسفونيك propane phosphonic acid anhydride (T3P، 187 ميكرو لتر، 50% في DMF، 320 ميكرو مول) بالتسلسل. وتم تقليبها في درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تنقية خليط التفاعل الخام بواسطة RP-HPLC (العمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام يبلغ 5 ميكرو متر وأبعاده 30x100 ملم، الطور المتحرك: الماء + 0.2 % حجماً من الأمونيا ammonia المائية (32%)) / أسيتونتريل acetonitrile، التدرج) لانتاج 39 ملغم (46%) من المركب المسمى بالعنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.44 - 3.52 (m, 2H), 3.54 - 3.61 (m, 2H), 3.92 - 4.00 (m, 1H), 4.87 (t, 2H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.63 (dd, 1H), 7.99 - 8.03 (m, 2H), 8.16 (ddd, 1H), 8.66 - 8.73 (m, 2H), 8.91 (br s, 1H), 9.51 (d, 1H).

المثال 71

6-(4-كلورو فنييل)-N-(2-هيدروكسي-2-مثيل بروبييل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

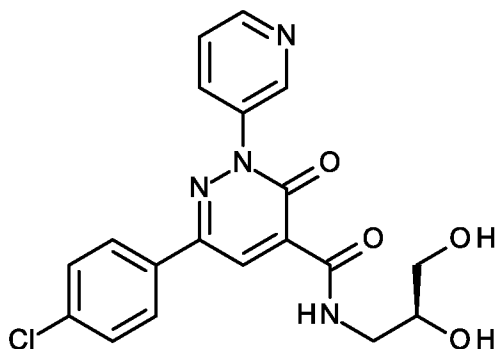


تم إذابة حمض 6-(4-كلورو فنييل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكسيليك 6-(4-Chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (70 ملغم، 0.21 ملي مول) في DMF خالي من الماء (1.6 مل). وتم إضافة 1-أمينو-2-مethyl بروبان-2-ول 1-Amino-2-methylpropan-2-ol (38.1 ملغم، 0.43 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزوبروبيل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (0.167 مل، 0.96 ملي مول)، وأنهيديريد حمض بروبان فوسفونيك propane phosphonic acid anhydride (T3P، 187 ميكروتر، 50% في DMF، 320 ميكرومول) بالتسلسل. وتم تقليبها في درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تنقية خليط التفاعل الخام بواسطة RP-HPLC (العمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام يبلغ 5 ميكرومتر وأبعاده 30x100 ملم، الطور المتحرك: (الماء + 0.2 % حجمياً من الأمونيا المائية (32%)) / أسيتونتريل acetonitrile، التدرج) لانتاج 27 ملغم (32%) من المركب المسمى بالعنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.13 (s, 6H), 3.31 (d, 2H), 4.67 (s, 1H), 7.56 - 7.61 (m, 2H), 7.63 (ddd, 1H), 7.99 - 8.03 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.52 (t, 1H).

المثال 72

(-)-6-(4-كلورو فنييل)-N-(2، 3-ثنائي هيدروكسي بروبيل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكساميد (-)-6-(4-Chlorophenyl)-N-[(2S)-2,3-dihydroxypropyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



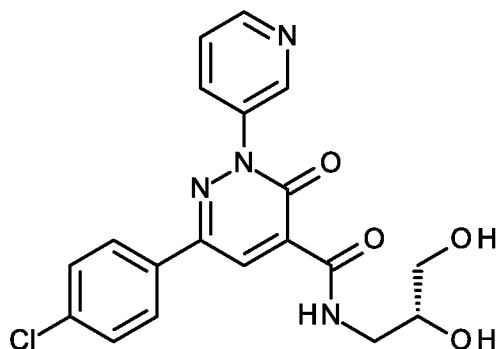
تم إذابة حمض 6-(4-كلورو فنييل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكسيليك 6-(4-Chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (70 ملغم، 0.21 ملي مول) في DMF خالي من الماء (1.6 مل). وتم إضافة 3-أمينو بروبان-1، 2-ديول (2S)-3-Aminopropane-1,2-diol (38.9 ملغم، 0.43 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزوبروبيل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (0.167 مل، 0.96 ملي مول)، وأنهيديريد حمض بروبان فوسفونيك isopropylpropan-2-amine (0.167 مل، 0.96 ملي مول)، وأنهيديريد حمض بروبان فوسفونيك

propane phosphonic acid anhydride (T3P، 187 ميكرو لتر، 50% في DMF، 320 ميكرو مول) بالتسلسل. وتم تقليبها في درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تنقية خليط التفاعل الخام بواسطة RP-HPLC (العمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام يبلغ 5 ميكرو متر وأبعاده 30x100 مل، الطور المتحرك: (الماء + 0.2 % حجماً من الأمونيا ammonia المائية (32%)) / أسيتونتريل acetonitrile، التدرج) لانتاج 34 ملغم (40%) من المركب المسمى بالعنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.19 - 3.32 (m, 2H), 3.36 - 3.43 (m, 1H), 3.55 - 3.64 (m, 2H), 4.69 (t, 1H), 5.00 (d, 1H), 7.56 - 7.61 (m, 2H), 7.63 (dd, 1H), 8.01 (d, 2H), 8.14 - 8.19 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.69 (br s, 1H), 8.92 (br s, 1H), 9.51 (t, 1H).
[α]_D²⁰ = -10.0° (c = 1.00, DMSO).

المثال 73

(+)-6-(4-كلورو فنيـل)-N-[(2R)-2,3-ثنائي هيدروكسي بروبيل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-4-كاربوكساميد
(+)-6-(4-Chlorophenyl)-N-[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



تم إذابة حمض 6-(4-كلورو فنيـل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-2-ثنائي هيدروبيديازين-4-كربوكسيليك 6-(4-Chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (70 ملغم، 0.21 ملي مول) في DMF خالي من الماء (1.6 مل). وتم إضافة (R2)-3-أمينو بروبان-1,2-ديول (2R)-3-Aminopropane-1,2-diol (38.9 ملغم، 0.43 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزوبروبيل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (0.167 مل، 0.96 ملي مول)، وأنهيديد حمض بروبان فوسفونيك propane phosphonic acid anhydride (T3P، 187 ميكرو لتر، 50% في DMF، 320 ميكرو مول) بالتسلسل. وتم تقليبها في درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تنقية خليط التفاعل الخام بواسطة RP-HPLC (العمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام يبلغ 5 ميكرو متر وأبعاده 30x100 مل، الطور المتحرك: (الماء + 0.2 % حجماً من الأمونيا ammonia المائية (32%)) / أسيتونتريل acetonitrile، التدرج) لانتاج 26 ملغم (30%) من المركب المسمى بالعنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.19 - 3.32 (m, 2H), 3.36 - 3.42 (m, 1H), 3.56 - 3.64 (m, 2H), 4.69 (t, 1H), 5.00 (d, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.63 (ddd, 1H), 7.99 - 8.03 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.51 (t, 1H).

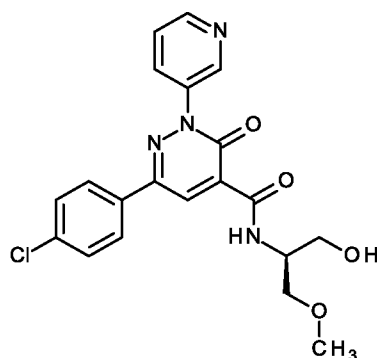
$[\alpha]_D^{20} = +20.2$ (DMSO, 1.00 = c).

5

المثال 74

(+)-6-(4-كلورو فنييل)-N-(1-هيدروكسي-3-مئوكسي بروبان-2-يل)-2-أكسو-3-بيريدن-2-يل-2,3-ديهيدروبيرازين-4-كاربوكساميد
[(2S)-1-hydroxy-3-methoxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

10



تم إذابة حمض 6-(4-كلورو فنييل)-3-أكسو-2-بيريدن-2-يل-2,3-ديهيدروبيرازين-4-كاربوكسيليك
6-(4-Chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-

dihydropyridazine-4-carboxylic acid (70 ملغم، 0.21 ملي مول) في DMF خالي من الماء (1.6 مل). وتم إضافة (S2)-2-أمينو-3-مئوكسي بروبان-1-ول (2S)-2-Amino-3-

methoxypropan-1-ol (44.9 ملغم، 0.43 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزوبروبيل بروبان-2-أمين (0.167 مل، 0.96 ملي مول)، وأنهيديد حمض بروبان

فوسفونيك (propane phosphonic acid anhydride (T3P، 187 ميكرو لتر، 50% في DMF، 320 ميكرومول) بالتسلسل. وتم قلبها في درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تنقية خليط التفاعل الخام

بواسطة RP-HPLC (العمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام يبلغ 5 ميكرو متر وأبعاده 30x100 مل، الطور المتحرك: (الماء + 0.2% حمض الأمونيا ammonia المائية (32%)) /

أسيتونتريل acetonitrile، التدرج) لانتاج 40 ملغم (30%) من المركب المسمى بالعنوان.

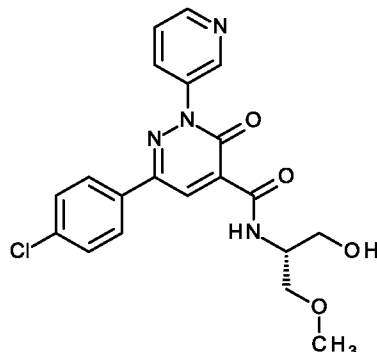
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.28 (s, 3H), 3.41 - 3.58 (m, 4H), 4.08 - 4.17 (m, 1H), 4.97 (t, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.63 (dd, 1H), 7.99 - 8.03 (m, 2H), 8.16 (ddd, 1H), 8.66 - 8.73 (m, 2H), 8.91 (br s, 1H), 9.51 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +2.2$ (DMSO, 1.00 = c).

25

المثال 75

(-)-6-(4-كلورو فنيل)-N-(1-هيدروكسي-3-مئوكسي بروبيل-2-يل)-3-أكسو-2-
(بيريدن-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
[(2R)-1-hydroxy-3-methoxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



5

تم إذابة حمض 6-(4-كلورو فنيل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-2، 3-ثنائي
هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك 6-(4-Chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-
dihydropyridazine-4-carboxylic acid (70 ملغم، 0.21 ملي مول) في DMF خالي من الماء
(1.6 مل). وتم إضافة (R2)-2-أمينو-3-مئوكسي بروبيل-1-ول (2R)-2-Amino-3-
methoxypropan-1-ol (44.9 ملغم، 0.43 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزوبروبيل بروبيل-2-أمين
(0.167 مل، 0.96 ملي مول)، وأنهيديد حمض بروبيل
فوسفونيك propane phosphonic acid anhydride (T3P، 187 ميكرو لتر، 50% في DMF، 320
ميكرومول) بالتسلسل. وتم تقليبها في درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تنقية خليط التفاعل الخام
بواسطة RP-HPLC (العمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام يبلغ 5 ميكرو متر وأبعاده
30x100 ملم، الطور المتحرك: (الماء + 0.2% حجماً من الأمونيا ammonia المائية (32%)) /
أسيتونتريل acetonitrile، التدرج) لانتاج 40 ملغم (30%) من المركب المسمى بالعنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.28 (s, 3H), 3.41 - 3.59 (m, 4H), 4.08 - 4.17
(m, 1H), 4.97 (t, 1H), 7.56 - 7.61 (m, 2H), 7.63 (br dd, 1H), 7.98 - 8.03 (m, 2H), 8.16 (br
d, 1H), 8.66 - 8.75 (m, 2H), 8.91 (br s, 1H), 9.51 (d, 1H).

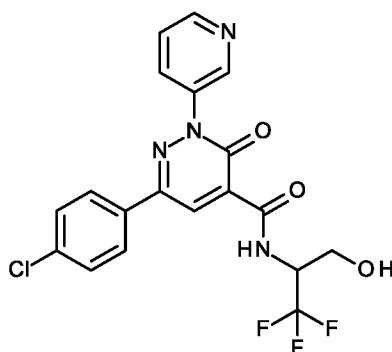
$[\alpha]_D^{20} = -6.1^\circ$ (DMSO, c = 1.00).

20

المثال 76

6-(4-كلورو فنيل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-(1-(RS2)-1، 1، 1-ثلاثي فلورو-3-
هيدروكسي بروبيل-2-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
6-(4-Chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2RS)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-
dihydropyridazine-4-carboxamid

25

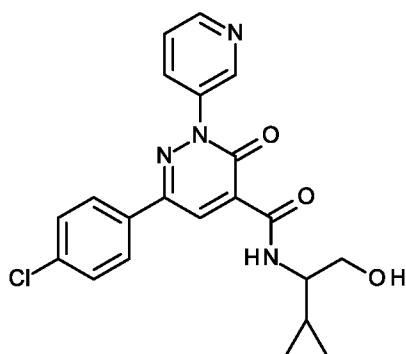


تم إذابة حمض 6-(4-كلورو فنيل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-2,3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكسيليك dihydropyridazine-4-carboxylic acid (100 ملغم، 0.31 ملي مول) في DMF خالي من الماء (2.3 مل). وتم إضافة هيدروكلوريد (RS2)-2-أمينو-3,3,3-ثلاثي فلورو بروبان-1-ول (2.3 مل). وتم إضافة هيدروكلوريد (2RS)-2-Amino-3,3,3-trifluoropropan-1-ol hydrochloride (101 ملغم، 0.61 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزوبروبيل بروبان-2-أمين (0.345 مل)، وأنهيديد حمض بروبان فوسفونيك (1.98 ملي مول)، وتخلط في 50% في DMF، 267 ميكرو لتر، 458 ميكرومول) بالتسلسل. وتم تغليبها في درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تنقية خليط التفاعل الخام بواسطة RP-HPLC (العمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام يبلغ 5 ميكرومتر وأبعاده 30x100 ملم، الطور المتحرك: (الماء + 0.2 % حجماً من الأمونيا المائية (32%)) / أسيتونتريل (acetonitrile، التدرج) لانتاج 33 ملغم (25%) من المركب المسمى بالعنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.65 - 3.73 (m, 1H), 3.78 - 3.86 (m, 1H), 4.79 - 4.92 (m, 1H), 5.43 (t, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.64 (br dd, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.18 (br d, 1H), 8.63 - 8.79 (s, 2H), 8.93 (br s, 1H), 9.97 (d, 1H).

المثال 77

6-(4-كلورو فنيل)-N-[(1RS)-1-بروبيل حلقي-2-هيدروكسي إثيل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-2,3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-[(1RS)-1-cyclopropyl-2-hydroxyethyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

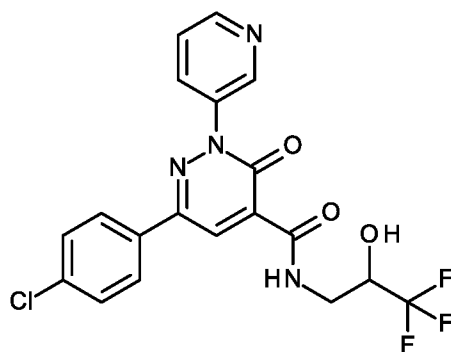


تم إذابة حمض 6-(4-كلورو فنيل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-2,3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك dihydropyridazine-4-carboxylic acid (100 ملغم، 0.31 ملي مول) في DMF خالي من الماء (2.3 مل). وتم إضافة هيدروكلوريد (RS2)-2-أمينو-2-إيثانول إيثانول (2RS)-2-أمينو-2-إيثانول (84 ملغم، 0.61 ملي مول)، N-إيثيل-2-أمينو-2-إيزوبروبيل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (0.345 مل، 1.98 ملي مول)، وأنهيديد حمض بروبان فوسفونيك (propane phosphonic acid anhydride (T3P، 267 ميكرو لتر، 50% في DMF، 458 ميكرو مول) بالتسلسل. وتم تقليبه في درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تنقية خليط التفاعل الخام بواسطة RP-HPLC (العمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام يبلغ 5 ميكرو متر وأبعاده 30x100 مل، الطور المتحرك: (الماء + 0.2% حجمياً من الأمونيا ammonia المائية (32%)) / أسيتونتريل acetonitrile، التدرج) لانتاج 37.5 ملغم (30%) من المركب المسمى بالعنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.26 - 0.50 (m, 4H), 1.03 - 1.13 (m, 1H), 3.40 - 3.47 (m, 1H), 3.52 - 3.62 (m, 2H), 4.92 (t, 1H), 7.56 - 7.61 (m, 2H), 7.63 (dd, 1H), 7.99 - 8.03 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.70 (br d, 1H), 8.92 (br s, 1H), 9.53 (d, 1H).

المثال 78

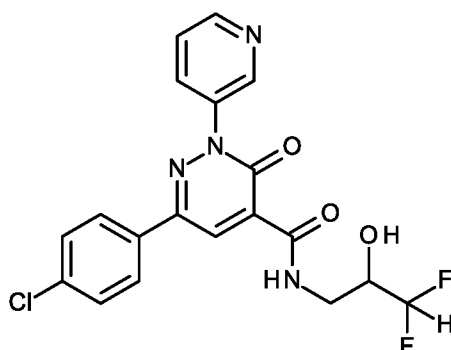
6-(4-كلورو فنيل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-N-(3,3,3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل)-2,3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2RS)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



- تم إذابة حمض 6-(4-كلورو فنيل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-2,3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك 5
 dihydropyridazine-4-carboxylic acid e (100 ملغم، 0.31 ملي مول) في DMF خالي من الماء (2.3 مل). وتم إضافة (RS2)-3-أمينو-1، 1، 1-ثلاثي فلورو بروبان-2-ول (2RS)-3- Amino-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (78.8 ملغم، 0.61 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزوبروبيل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (0.239 مل، 1.37 ملي مول)، وأنهيديد حمض بروبان فوسفونيك (propane phosphonic acid anhydride (T3P، 267 ميكرو لتر، 50% في DMF، 458 ميكرو مول) بالتسلسل. وتم تقليبها في درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تنقية خليط التفاعل الخام بواسطة RP-HPLC (العمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام يبلغ 5 ميكرو متر وأبعاده 30x100 ملم، الطور المتحرك: (الماء + 0.2 % حجماً من الأمونيا ammonia المائية (32%)) / أسيتونتريل acetonitrile، التدرج) لانتاج 23 ملغم (23%) من المركب المسمى بالعنوان.
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.43 - 3.52 (m, 1H), 3.71 - 3.79 (m, 1H), 4.17 - 4.28 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.64 (dd, 1H), 7.99 - 8.04 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.66 - 8.73 (m, 2H), 8.92 (br s, 1H), 9.61 (t, 1H). 15

المثال 79

- 6-(4-كلورو فنيل)-N-(3-(RS2)-3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل)-3-أكسو-2-بيريدين-3-يل-2,3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 20
 6-(4-Chlorophenyl)-N-[(2RS)-3,3-difluoro-2-hydroxypropyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

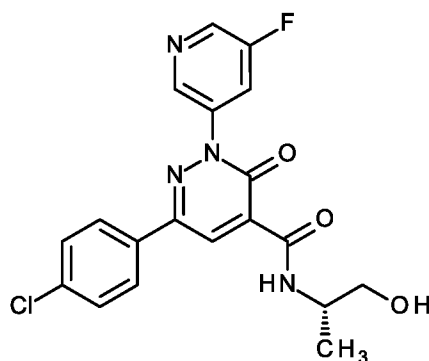


تم إذابته حمض 6-(4-كلورو فنييل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكسيليك 6-(4-Chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (100 ملغم، 0.31 ملي مول) في DMF خالي من الماء (2.3 مل). وتم إضافة هيدروكلوريد (RS2)-3-أمينو-1، 1-ثنائي فلورو بروبان-2-ول (2RS)-3-Amino-1,1-difluoropropan-2-ol hydrochloride (90 ملغم، 0.61 ملي مول)، N-إثيل-أيزوبروبيل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (0.345 مل، 1.98 ملي مول)، وأنهيدريد حمض بروبان فوسفونيك (T3P) propane phosphonic acid anhydride (267 ميكرو لتر، 50% في DMF، 458 ميكرومول) بالتسلسل. وتم تقليبها في درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تنقية خليط التفاعل الخام بواسطة RP-HPLC (العمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام يبلغ 5 ميكرومتر وأبعاده 30x100 ملم، الطور المتحرك: (الماء + 0.2% حجمياً من الأمونيا ammonia المائية (32%)) / أسيتونتريل acetonitrile، التدرج) لانتاج 28.3 ملغم (22%) من المركب المسمى بالعنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.36 - 3.43 (m, 1H), 3.66 (dt, 1H), 3.78 - 3.91 (m, 1H), 5.94 (d, 1H), 5.99 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.64 (br dd, 1H), 8.02 (d, 2H), 8.17 (br d, 1H), 8.64 - 8.75 (m, 2H), 8.93 (br s, 1H), 9.54 (t, 1H).

المثال 80

6-(4-كلورو فنييل)-2-(5-فلورو بييردين-3-يل)-N-(S2)-1-هيدروكسي بروبان-2-يل-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



تم إذابة حمض 6-(4-كلورو فنييل)-2-(5-فلورو بييردين-3-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكسيليك 6-(4-Chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (50 ملغم، 0.15 ملي مول) في DMF خالي من الماء (1.5 مل). وتم إضافة (S2)-2-أمينو بروبان-1-ول (2S)-2-Aminopropan-1-ol (18 ملغم، 0.25 ملي مول)، N-إثيل-أيزوبروبيل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-

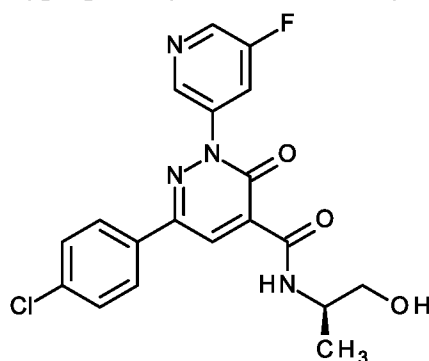
amine (0.113 مل، 0.65 ملي مول)، وأنهيديد حمض بروبان فوسفونيك propane phosphonic acid anhydride (T3P، 127 ميكرو لتر، 50% في DMF، 217 ميكرو مول) بالتسلسل. وتم تقلبيها في درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تنقية خليط التفاعل الخام بواسطة RP-HPLC (العمود: نوع X-Bridge C18 بحجم مسام يبلغ 5 ميكرو متر وأبعاده 30x100 ملم، الطور المتحرك: الماء + 0.2% حجماً من الأمونيا ammonia المائية (32%)) / أسيتونتريل acetonitrile، التدرج) لانتاج 31 ملغم (51%) من المركب المسمى بالعنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.16 (d, 3H), 3.40 - 3.50 (m, 2H), 3.99 - 4.09 (m, 1H), 4.95 (t, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 8.01 - 8.05 (m, 2H), 8.25 (dt, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.85 (t, 1H), 9.34 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +9.5$ (c = 1.00, methanol).

المثال 81

6-(4-كلورو فنيـل)-2-(5-فلورو بيريدين-3-يل)-N-[(2R)-1-هيدروكسي بروبان-2-يل]-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



تم إذابة حمض 6-(4-كلورو فنيـل)-2-(5-فلورو بيريدين-3-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك 6-(4-Chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (50 ملغم، 0.15 ملي مول) في DMF خالي من الماء (1.5 مل). وتم إضافة (R2)-2-أمينو بروبان-1-ول (2R)-2-Aminopropan-1-ol (18 ملغم، 0.25 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزوبروبيل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-

amine (0.113 مل، 0.65 ملي مول)، وأنهيديد حمض بروبان فوسفونيك propane phosphonic acid anhydride (T3P، 127 ميكرو لتر، 50% في DMF، 217 ميكرو مول) بالتسلسل. وتم تقلبيها في درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تنقية خليط التفاعل الخام بواسطة RP-HPLC (العمود: نوع X-Bridge C18 بحجم مسام يبلغ 5 ميكرو متر وأبعاده 30x100 ملم، الطور المتحرك: الماء

+ 0.2 % حجماً من الأمونيا ammonia المائية (32%) / أسيتونتريل acetonitrile، التدرج) لانتاج 27 ملغم (46%) من المركب المسمى بالعنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.17 (d, 3H), 3.40 - 3.50 (m, 2H), 3.99 - 4.09 (m, 1H), 4.95 (t, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 8.01 - 8.05 (m, 2H), 8.25 (dt, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.85 (t, 1H), 9.34 (d, 1H).

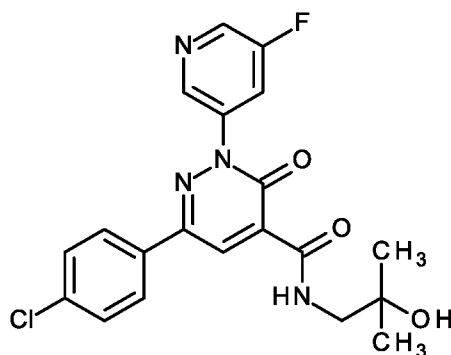
5

²⁰[α]_D = -8.9° (c = 1.00، ميثانول methanol).

المثال 82

6-(4-كلورو فنيـل)-2-(5-فلورو بيريدين-3-يل)-N-(2-هيدروكسي-2-مـثـيل بروبيـل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

10



تم إذابة حمض 6-(4-كلورو فنيـل)-2-(5-فلورو بيريدين-3-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك 6-(4-Chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-

dihydropyridazine-4-carboxylic acid (50 ملغم، 0.15 ملي مول) في DMF خالي من الماء (1.5 مل). وتم إضافة 1-أمينو-2-مـثـيل بروبيـل بروبان-2-ول 1-Amino-2-methylpropan-2-ol (22 ملغم، 0.25 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزوبروبيل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (0.113 مل، 0.65 ملي مول)، وأنهيديريد حمض بروبان فوسفونيك propane phosphonic acid anhydride (T3P، 127 ميكرو لتر، 50% في DMF، 217 ميكرو مول) بالتسلسل.

وتم تقليبها في درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تنقية خليط التفاعل الخام بواسطة RP-HPLC (العمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام يبلغ 5 ميكرومتر وأبعاده 30x100 ملم، الطور المتحرك: (الماء + 0.2 % حجماً من الأمونيا ammonia المائية (32%) / أسيتونتريل acetonitrile،

20

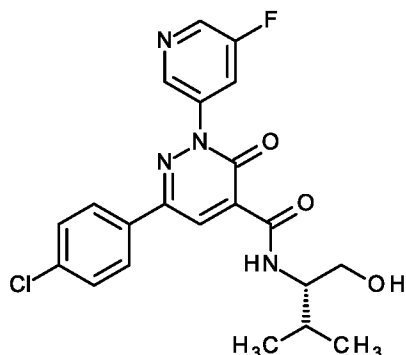
التدرج) لانتاج 35 ملغم (58%) من المركب المسمى بالعنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.13 (s, 6H), 3.32 (d, 2H), 4.68 (s, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 8.01 - 8.06 (m, 2H), 8.25 (dt, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.87 (t, 1H), 9.45 (t, 1H).

25

المثال 83

6-(4-كلورو فنيل)-2-(5-فلورو بيريدين-3-يل)-N-(S2)-1-هيدروكسي-3-مethyl بيوتان-3-أكسو-2-يل-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
6-(4-Chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-N-[(2S)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



5

تم إذابة حمض 6-(4-كلورو فنيل)-2-(5-فلورو بيريدين-3-يل)-3-أكسو-2-يل-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكسيليك 6-(4-Chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (50 ملغم، 0.15 ملي مول) في DMF خالي من الماء (1.5 مل). وتم إضافة (S2)-2-أمينو-3-مethyl بيوتان-1-ول (2S)-2-Amino-3-methylbutan-1-ol (25 ملغم، 0.25 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزوبروبيل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (0.113 مل، 0.65 ملي مول)، وأنهيديد حمض بروبان فوسفونيك isopropylpropan-2-amine (0.113 مل، 0.65 ملي مول)، وأنهيديد حمض بروبان فوسفونيك propane phosphonic acid anhydride (T3P، 127 ميكرو لتر، 50% في DMF، 217 ميكرو مول) بالتسلسل. وتم تقليبها في درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تنقية خليط التفاعل الخام بواسطة RP-HPLC (العمود : من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام يبلغ 5 ميكرو متر وأبعاده 30x100 ملم، الطور المتحرك: (الماء + 0.2% حمضاً من الأمونيا ammonia المائية (32%)) / أسيتونتريل acetonitrile) (التدرج) لانتاج 33 ملغم (53%) من المركب المسمى بالعنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.89 (d, 3H), 0.93 (d, 3H), 1.91 - 2.03 (m, 1H), 3.41 - 3.48 (m, 1H), 3.52 - 3.59 (m, 1H), 3.81 - 3.89 (m, 1H), 4.82 (t, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 8.01 - 8.05 (m, 2H), 8.26 (dt, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.86 (t, 1H), 9.30 (d, 1H).

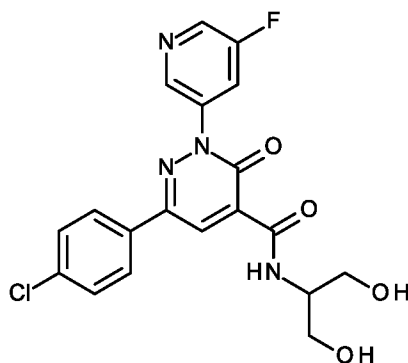
20

$[\alpha]_D^{20} = -20.2^\circ$ (c = 1.00، ميثانول methanol).

المثال 84

6-(4-كلورو فنيل)-N-(1، 3-ثنائي هيدروكسي بروبان-2-يل)-2-(5-فلورو بيريدين-3-يل)-3-أكسو-2-يل-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
6-(4-Chlorophenyl)-N-(1,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

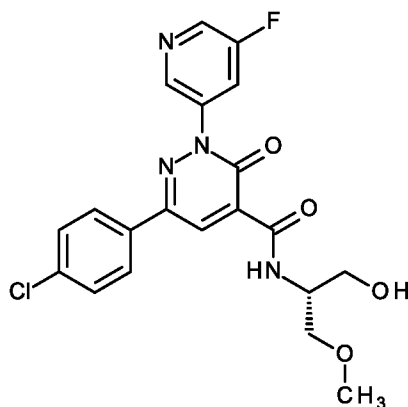
25



- تم إذابة حمض 6-(4-كلورو فنييل)-2-(5-فلورو بيريدين-3-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4- كربوكسيليك 6-(4-Chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (50 ملغم، 0.15 ملي مول) في DMF خالي من الماء (1.5 مل). وتم إضافة 2-أمينو بروبان-1، 3-ديول 2-Aminopropane-1,3-diol (22 ملغم، 0.25 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزوبرويل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (0.113 مل، 0.65 ملي مول)، وأنهيدريد حمض بروبان فوسفونيك propane phosphonic acid anhydride (127 ميكرو لتر، 50% في DMF، 217 ميكرو مول) بالتسلسل. وتم تقليبها في درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تنقية خليط التفاعل الخام بواسطة RP-HPLC (العمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام يبلغ 5 ميكرو متر وأبعاده 30x100 ملم، الطور المتحرك: (الماء + 0.2% حجمياً من الأمونيا ammonia المائية (32%)) / أسيتونتريل acetonitrile، التدرج) لانتاج 45 ملغم (74%) من المركب المسمى بالعنوان.
- ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.44 - 3.52 (m, 2H), 3.55 - 3.62 (m, 2H), 3.92 - 4.01 (m, 1H), 4.88 (t, 2H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 8.01 - 8.05 (m, 2H), 8.25 (br d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.79 (br s, 1H), 8.87 (br s, 1H), 9.45 (d, 1H).

المثال 85

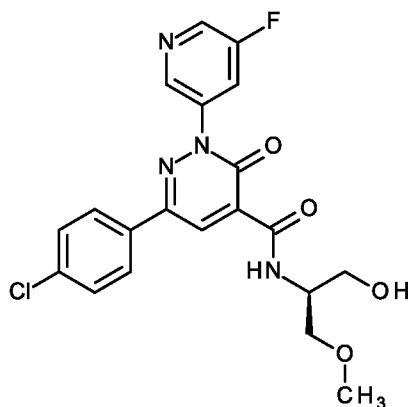
- 6-(4-كلورو فنييل)-2-(5-فلورو بيريدين-3-يل)-N-(2-يل)-1-(R2)-هيدروكسي-3-مئوكسي بروبان-2-يل]-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-N-[(2R)-1-hydroxy-3-methoxypropan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



- تم إذابة حمض 6-(4-كلورو فنييل)-2-(5-فلورو بيريدين-3-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4- كربوكسيليك dihydropyridazine-4-carboxylic acid (50 ملغم، 0.15 ملي مول) في DMF خالي من الماء (1.5 مل). وتم إضافة (R2)-2-أمينو-3-مثنوكسي بروبان-1-ول (2R)-2-Amino-3-methoxypropan-1-ol (26 ملغم، 0.25 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزوبروبيل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (0.113 مل، 0.65 ملي مول)، وأنهيديد حمض بروبان فوسفونيك propane phosphonic acid anhydride (T3P، 127 ميكرو لتر، 50% في DMF، 217 ميكرومول) بالتسلسل. وتم تقليبها لمدة ساعتين في درجة حرارة الغرفة. وتم تنقية خليط التفاعل الخام بواسطة RP-HPLC (العمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام يبلغ 5 ميكرومتر وأبعاده 30x100 ملم، الطور المتحرك: (الماء + 0.2% حجماً من الأمونيا ammonia المائية (32%)) / أسيتونتريل acetonitrile، التدرج) لإنتاج 40 ملغم (64%) من المركب المسمى بالعنوان.
- ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.28 (s, 3H), 3.42 - 3.58 (m, 4H), 4.09 - 4.17 (m, 1H), 4.98 (t, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 8.01 - 8.05 (m, 2H), 8.25 (ddd, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.85 (t, 1H), 9.44 (d, 1H).
- $[\alpha]_D^{20} = -0.94^\circ$ (c = 1.00، ميثانول methanol).

المثال 86

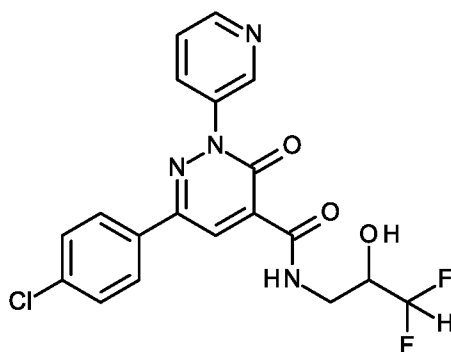
- 6-(4-كلورو فنييل)-2-(5-فلورو بيريدين-3-يل)-N-(2S)-1-هيدروكسي-3-مثنوكسي بروبان-2-يل-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-N-[(2S)-1-hydroxy-3-methoxypropan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



- تم إذابة حمض 6-(4-كلورو فنييل)-2-(5-فلورو بيريدين-3-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4- كربوكسيليك 6-(4-Chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (50 ملغم، 0.15 ملي مول) في DMF خالي من الماء (1.5 مل). وتم إضافة (S2)-2-أمينو-3-مثنوكسي بروبان-1-ول (2S)-2-Amino-3-methoxypropan-1-ol (26 ملغم، 0.25 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزوبروبيل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (0.113 مل، 0.65 ملي مول)، وأنهيديد حمض بروبان فوسفونيك propane phosphonic acid anhydride (T3P، 127 ميكرو لتر، 50% في DMF، 217 ميكرومول) بالتسلسل. وتم تقليبها لمدة ساعة واحدة في درجة حرارة الغرفة. وتم تنقية خليط التفاعل الخام بواسطة RP-HPLC (العمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام يبلغ 5 ميكرومتر وأبعاده 30x100 ملم، الطور المتحرك: (الماء + 0.2% حجمياً من الأمونيا ammonia المائية (32%)) / أسيتونتريل acetonitrile، التدرج) لانتاج 41 ملغم (65%) من المركب المسمى بالعنوان.
- ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.28 (s, 3H), 3.42 - 3.59 (m, 4H), 4.09 - 4.17 (m, 1H), 4.98 (t, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 8.01 - 8.05 (m, 2H), 8.25 (dt, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.85 (t, 1H), 9.44 (d, 1H).
- $[\alpha]_D^{20} = +0.47$ (c = 1.00، ميثانول methanol).

المثال 87

- (-)-6-(4-كلورو فنييل)-N-(3، 3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي بروبييل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (-)-6-(4-Chlorophenyl)-N-(3,3-difluoro-2-hydroxypropyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



تم فصل 6-(4-كلورو فنييل)-N-(3,3-(RS)-2-هيدروكسي بروبيل)-3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل]-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-3,3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-[(2RS)-3,3-difluoro-2-hydroxypropyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide (23.7 ملغم) بواسطة HPLC لا تماثلي (العمود: من نوع YMC Amylose SA بحجم مسام يبلغ 5 ميكرو وأبعاده 30x250 مل، الطور المتحرك: أزوكراتيك (1:1) من ميثانول /إيثانول ethanol، 40 مل/دقيقة، الأشعة فوق البنفسجية: 254 نانومتر) لانتاج 9.4 ملغم (40%) من المركب المسمى بالعنوان.

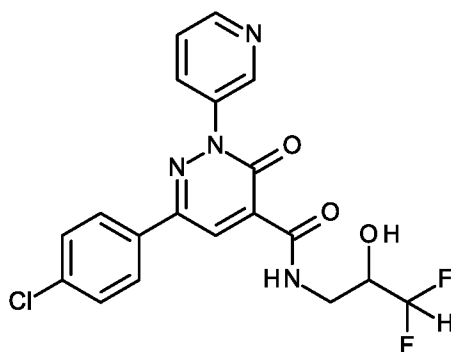
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.35 - 3.41 (m, 1H), 3.62 - 3.69 (m, 1H), 3.78 - 3.91 (m, 1H), 5.94 (dt, 1H), 6.00 (d, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.64 (ddd, 1H), 7.99 - 8.04 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.54 (t, 1H).

HPLC لا تماثلي : زمن الاحتجاز = 3.34 دقيقة

الأداة: من نوع Agilent HPLC 1260 : YMC Amylose SA بحجم مسام يبلغ 3 ميكرو وأبعاده 4.6x100 مل؛ مادة التوصيل: (أ: ميثانول + 0.1 % حجمياً من ثنائي إيثيل أمين diethylamine (99%)) / ب: إيثانول ethanol، أزوكراتيك: 1:1، التدفق: 1.4 مل/دقيقة، درجة الحرارة: 25°م، الأشعة فوق البنفسجية: 254 نانومتر. $[\alpha]_D^{20} = -11.8^\circ$ (c = 1.00، ميثانول).

المثال 88

(+)-6-(4-كلورو فنييل)-N-(3,3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-3,3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-[(2RS)-3,3-difluoro-2-hydroxypropyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide (+)-6-(4-Chlorophenyl)-N-[(2RS)-3,3-difluoro-2-hydroxypropyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



تم فصل 6-(4-كلورو فنييل)-N-(3-(RS2)-3، 3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي بروبييل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-3، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-[(2RS)-3,3-difluoro-2-hydroxypropyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide (ملغم 23.7) بواسطة HPLC لا تماثلي (العمود: من نوع YMC Amylose SA 5 بحجم مسام يبلغ 5 ميكرو وأبعاده 30x250 ملغم، الطور المتحرك: ميثانول /methanol /إيثانول ethanol، أزوكراتيك: 1:1، 40 مل/دقيقة، الأشعة فوق البنفسجية: 254 نانومتر) لانتاج 9.4 ملغم (40%) من المركب المسمى بالعنوان.

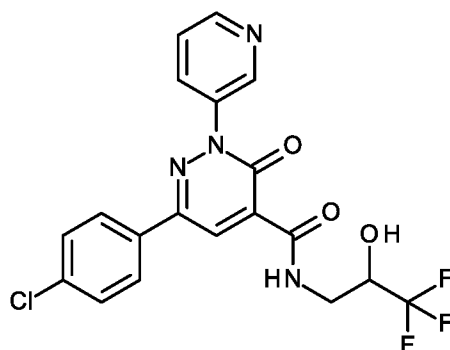
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.35 - 3.41 (m, 1H), 3.62 - 3.69 (m, 1H), 3.78 - 3.91 (m, 1H), 5.94 (dt, 1H), 6.00 (br d, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.64 (ddd, 1H), 7.99 - 8.04 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.54 (t, 1H). 10

HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 4.33 دقيقة

الأداة: من نوع Agilent HPLC 1260 :YMC Amylose SA بحجم مسام يبلغ 3 ميكرو وأبعاده 4.6x100 ملغم؛ مادة التوصيل: (أ: ميثانول +methanol 0.1 % حجماً من ثنائي إيثيل أمين diethylamine (99%)/ب: إيثانول ethanol ethanol، أزوكراتيك: 1:1، التدفق: 1.4 مل/دقيقة، درجة الحرارة: 25°م، الأشعة فوق البنفسجية: 254 نانومتر. 15
 $^{20}[\alpha]_D = +11.0^\circ$ (c = 1.00، ميثانول methanol).

المثال 89 20

(-)-6-(4-كلورو فنييل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-N-(3، 3، 3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي بروبييل)-3، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide (-)



تم فصل 6-(4-كلورو فنييل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-N-[(2RS)-3,3,3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل]-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 3-3-3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide (19.3 ملغم) بواسطة HPLC لا تماثلي (العمود: من نوع YMC Amylose SA بحجم مسام يبلغ 5 ميكرو وأبعاده 30x250 ملغم، الطور المتحرك: ميثانول / إيثانول ethanol، أزوكراتيك: 1:1، 40 مل/دقيقة، الأشعة فوق البنفسجية: 254 نانومتر) لانتاج 7.3 ملغم (38%) من المركب المسمى بالعنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.48 (ddd, 1H), 3.75 (ddd, 1H), 4.17 - 4.28 (m, 1H), 6.67 (br s, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.64 (ddd, 1H), 7.99 - 8.04 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.67 - 8.71 (m, 2H), 8.92 (d, 1H), 9.61 (t, 1H).

HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 2.23 دقيقة

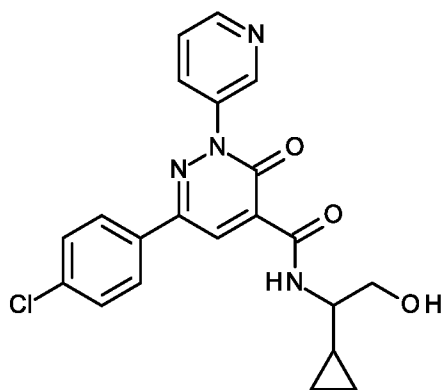
الأداة: من نوع Agilent HPLC 1260 : YMC Amylose SA بحجم مسام يبلغ 3 ميكرو وأبعاده 4.6x100 ملغم؛ مادة التوصيل: (أ: ميثانول + 0.1 % حجمياً من ثنائي إيثيل أمين diethylamine (99%)) / ب: إيثانول ethanol، أزوكراتيك: 1:1، التدفق: 1.4 مل/دقيقة، درجة الحرارة: 25°م، الأشعة فوق البنفسجية: 254 نانومتر. $[\alpha]_D^{20} = -13.2^\circ$ (c = 1.00، ميثانول methanol).

المثال 90

(+) 6-(4-كلورو فنييل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-N-[(3,3,3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 3-3-3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide (4-Chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

المثال 91

8907

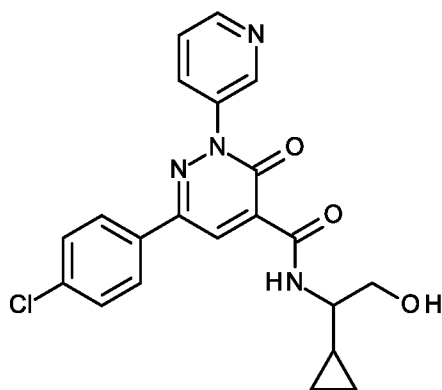


- تم فصل 6-(4-كلوروفنيل)-N-(1-(RS)-1-بروبيل حلقي-2-هيدروكسي إيثيل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-[(1RS)-1-cyclopropyl-2-hydroxyethyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide (32 ملغم) بواسطة HPLC لامتاثلي (العمود: سليولوز SC Cellulose بحجم مسام 5 ميكرو قياس 30×250 ملغم، الطور المتحرك: ميثانول / إيثانول ethanol، أيزوكراتيك: 1:1، 30 مل/دقيقة، UV: 280 نانومتر) للحصول على 14 ملغم (47%) من المركب المسمى بالعنوان.
- ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.25 - 0.50 (m, 4H), 1.03 - 1.11 (m, 1H), 3.40 - 3.48 (m, 1H), 3.63 (ddd, 2H), 4.93 (t, 1H), 7.56 - 7.61 (m, 2H), 7.61 - 7.65 (m, 1H), 7.99 - 8.03 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.91 (d, 1H), 9.53 (d, 1H)
- HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 1.75 دقيقة
- الأداة: من نوع Agilent HPLC 1260 سليولوز SC Cellulose بحجم مسام 3 ميكرو قياس 4.6×100 ملغم؛ مادة تصويل: (أ: ميثانول + 0.1% حجمياً من ثنائي إيثيل أمين diethylamine (99%)/ب: إيثانول ethanol، أيزوكراتيك: 1:1، التدفق: 1.4 مل/دقيقة، درجة الحرارة: 25°م، UV: 280 نانومتر.

$$[\alpha]_{D}^{20} = +29.2 \text{ (c = 1.00, methanol)}.$$

المثال 92 20

- (-)-6-(4-كلوروفنيل)-N-(1-بروبيل حلقي-2-هيدروكسي إيثيل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد (-)-6-(4-Chlorophenyl)-N-(1-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



تم فصل 6-(4-كلوروفنيل)-N-[(1RS)-1-بروبيل حلقي-2-هيدروكسي إيثيل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-2,3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-[(1RS)-1-cyclopropyl-2-hydroxyethyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide (32 ملغم) بواسطة HPLC لامتاثلي (العمود: سليلوز SC Cellulose بحجم مسام 5 ميكرو قياس 30×250 ملم، الطور المتحرك: ميثانول /إيثانول ethanol، أيزوكراتيك: 1:1، 30 مل/ دقيقة، UV: 280 نانومتر) للحصول على 13 ملغم (41%) من المركب المسمى بالعنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.26 - 0.50 (m, 4H), 1.03 - 1.11 (m, 1H), 3.40 - 3.48 (m, 1H), 3.52 - 3.62 (m, 2H), 4.93 (t, 1H), 7.56 - 7.61 (m, 2H), 7.63 (ddd, 1H), 7.99 - 8.03 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.91 (d, 1H), 9.53 (d, 1H)

HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 2.75 دقيقة

الأداة: من نوع Agilent HPLC 1260: سليلوز SC Cellulose بحجم مسام 3 ميكرو قياس 4.6×100 ملم؛ مادة تصويل: (أ: ميثانول +0.1% حجماً من ثنائي إيثيل أمين diethylamine (99%)/ب: إيثانول ethanol، أيزوكراتيك: 1:1، التدفق: 1.4 مل/ دقيقة، درجة الحرارة: 25°م، UV: 280 نانومتر.

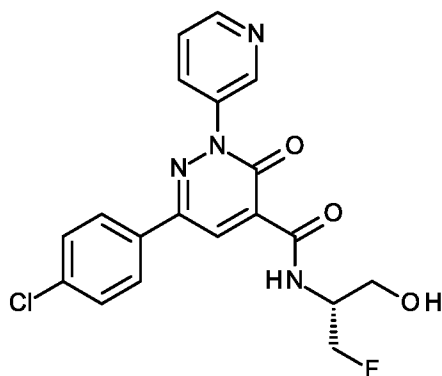
$[\alpha]_D^{20} = -26.7^\circ$ (c = 1.00، ميثانول methanol).

20

المثال 93

(+)-6-(4-كلوروفنيل)-N-[(1R2)-1-فلورو-3-هيدروكسي بروبان-2-يل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-2,3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد (+)-6-(4-Chlorophenyl)-N-[(2R)-1-fluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

25



تم إذابة حمض 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-2,3-بيريدازين-4-كربوكسيليك
6-(4-Chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-

dihydropyridazine-4-carboxylic acid (50 ملغم، 0.15 ملي مول) في DMF لامائي (1.5 مل).

5 وتم إضافة (R2)-2-أمينو-3-فلوروبروبان-1-أول هيدروكلوريد (2R)-2-Amino-3-

fluoropropan-1-ol hydrochloride (1 : 1) (36 ملغم، 0.28 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزو بروبيل

بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (167 ميكرو لتر، 0.96 ملي مول)،

وأنهيدريد حمض بروبان فوسفونيك propane phosphonic acid anhydride (134 ميكرو لتر،

50% في DMF، 229 ميكرومول) بشكل متعاقب. وقُلب لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة الغرفة.

10 وتم تنقية خليط التفاعل الخام بواسطة HPLC-RP (العمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام 5

ميكرومتر قياس 30×100 ملم، الطور المتحرك: (ماء + 0.2% حجماً من أمونيا ammonia مائي

(32%)/أسيتونتريل acetonitrile، متدرج) و HPLC-RP (العمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم

مسام 5 ميكرومتر قياس 30×100 ملم، الطور المتحرك: (ماء + 0.1% حجماً من حمض الفورميك

formic acid (99%)/أسيتونتريل acetonitrile، متدرج) للحصول على 3 ملغم (5%) من المركب

المسمى بالعنوان. 15

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.48 - 3.56 (m, 1H), 3.57 - 3.64 (m, 1H), 4.18 - 4.32 (m, 1H), 4.46 - 4.55 (m, 1H), 4.58 - 4.67 (m, 1H), 5.16 (t, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.63 (ddd, 1H), 7.99 - 8.04 (m, 2H), 8.16 (ddd, 1H), 8.67 - 8.71 (m, 2H), 8.91 (dd, 1H),

9.59 (d, 1H) 20

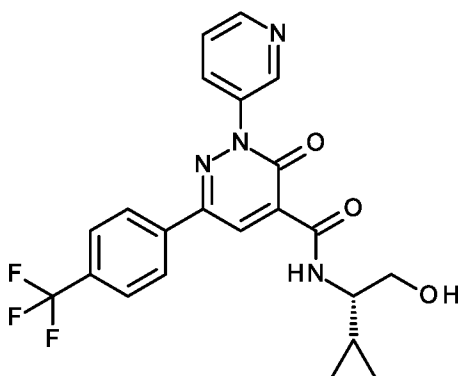
.(methanol ميثانول 1.00 = c) °10.0+ = [α]_D²⁰.

المثال 94

N-[(S1)-1-بروبيل حلقي-2-هيدروكسي إثيل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-(4-ثلاثي

فلورو ميثيل) فنيل]-2, 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد N-[(1S)-1-Cyclopropyl-2-

hydroxyethyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



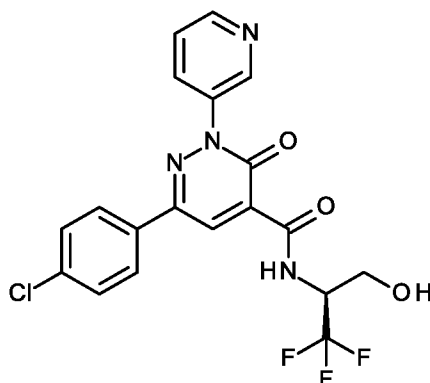
- تم إذابة حمض 3-أكسو-2-(بيريددين-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثيل) فنييل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 3-Oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (150 ملغم، 0.42 ملي مول) في DMF لامائي (3.0 مل). وتم إضافة (S2)-2-أمينو-2-بروبيل حلقي إيثانول هيدروكلوريد (2S)-2-Amino-2-cyclopropylethanol hydrochloride (114 ملغم، 0.83 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزو بروبييل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (470 ميكرو لتر، 2.70 ملي مول)، وأنهيديد حمض بروبان فوسفونيك propane phosphonic acid anhydride (364 ميكرو لتر، 50% في DMF، 624 ميكرو مول) بشكل متعاقب. وقُلب لمدة ساعتين عند درجة حرارة الغرفة. وتم تركيز خليط التفاعل تحت خواء وتنقيته بواسطة HPLC-RP (العمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام 5 ميكرو متر قياس 30×100 ملم، الطور المتحرك: ماء + 0.2% حجماً من أمونيا ammonia مائي (32%)/أسيتونتريل acetonitrile، متدرج) فأعطى زيت تم عليه إضافة ثث-بيوتيل ميثيل إيثر tert-butyl methyl ether. تم معالجة الخليط لمدة 10 دقائق باستخدام الموجات فوق الصوتية فُحصل على مادة صلبة بيضاء. وتم إزالة المذيب تحت خواء، وجففت المادة الصلبة تحت خواء عند 50°م طوال الليل فأعطى 84 ملغم (46%) من المركب المسمى بالعنوان.

- ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.26 - 0.50 (m, 4H), 1.04 - 1.13 (m, 1H), 3.41 - 3.49 (m, 1H), 3.53 - 3.62 (m, 2H), 4.93 (t, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.88 (d, 2H), 8.16 - 8.24 (m, 3H), 8.71 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.52 (d, 1H) 20
[α]_D²⁰ = +30.4 (c = 1.00، ميثانول methanol).

المثال 95

- (-)-6-(4-كلوروفنييل)-3-أكسو-2-(بيريددين-3-يل)-N-[(S2)-1، 1، 1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي بروبان-2-يل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد (-)-6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(S2)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydro-1H-pyridazine-4-carboxamide

Chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2S)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



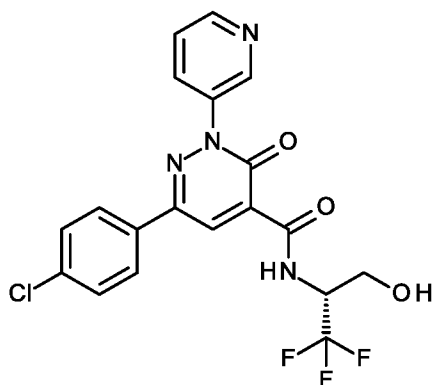
تم فصل 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-[(RS2)-1,1,1-ثلاثي
5 فلورو-3-هيدروكسي بروبان-2-يل]-2,3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد (4-6-
Chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2RS)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-
2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide (29 ملغم) بواسطة HPLC لاثمائي (العمود: من نوع
Chiralpak IB بحجم مسام 5 ميكرو قياس 30×250 ملم، الطور المتحرك: أيزوكراتيك (80:20)
من ثاني أكسيد الكربون carbon dioxide / 2-بروبانول 2-propanol، 80 مل/ دقيقة، درجة حرارة
40°م، BPR: 150 بار، UV: 254 نانومتر) للحصول على 12.3 ملغم (42%) من المركب
المسمى بالعنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.66 - 3.73 (m, 1H), 3.82 (dt, 1H), 4.80 - 4.91
(m, 1H), 5.43 (t, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.64 (ddd, 1H), 8.01 - 8.05 (m, 2H), 8.18 (ddd,
1H), 8.70 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.92 (dd, 1H), 9.97 (d, 1H) 15

HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 2.54 دقيقة
الأداة: من نوع Agilent HPLC 1260 : Chiralpak IB بحجم مسام 5 ميكرو قياس 4.6×100 ملم؛
مادة توصيل: ثاني أكسيد الكربون carbon dioxide / 2-بروبانول 2-propanol، أيزوكراتيك: 80:20،
التدفق: 4 مل/ دقيقة، درجة الحرارة: 37.5°م، BPR: 100 بار، UV: 254 نانومتر.
20
[α]_D²⁰ = -8.5° (c = 1.00، ميثانول methanol).

المثال 96

(+)-6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-[(R2)-1,1,1-ثلاثي فلورو-3-
25 هيدروكسي بروبان-2-يل]-2,3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد (4-6-
Chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-
2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



تم فصل 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-N-(1,1,1-(RS2)-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي بروبان-2-يل)-2,3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2RS)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide (29 ملغم) بواسطة HPLC لاثمائي (العمود: من نوع Chiralpak IB بحجم مسام 5 ميكرو قياس 30×250 ملم، الطور المتحرك: أيزوكراتيك (80:20) من ثاني أكسيد الكربون carbon dioxide / 2-بروبانول 2-propanol، 80 مل/ دقيقة، درجة حرارة 40°م، BPR: 150 بار، UV: 254 نانومتر) للحصول على 11.5 ملغم (40%) من المركب المسمى بالعنوان.

10

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.65 - 3.73 (m, 1H), 3.82 (dt, 1H), 4.80 - 4.91 (m, 1H), 5.44 (t, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 7.64 (ddd, 1H), 8.01 - 8.06 (m, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.92 (dd, 1H), 9.97 (d, 1H)

HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 3.40 دقيقة

الأداة: من نوع Agilent HPLC 1260: من نوع Chiralpak IB بحجم مسام 5 ميكرو 4.6×100 ملغم؛ مادة توصيل: ثاني أكسيد الكربون carbon dioxide / 2-بروبانول 2-propanol، أيزوكراتيك: 80:20، التدفق: 4 مل/ دقيقة، درجة الحرارة: 37.5°م، BPR: 100 بار، UV: 254 نانومتر.

15

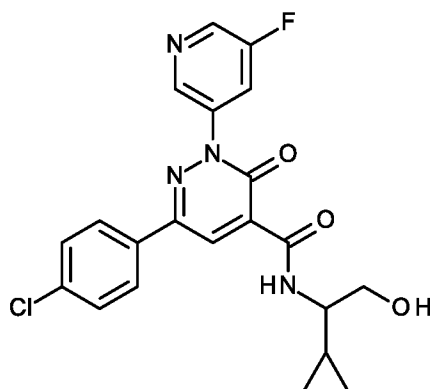
$[\alpha]_D^{20} = +14.4^\circ$ (c = 1.00، ميثانول methanol).

20

المثال 97

6-(4-كلوروفنيل)-N-(1-(RS1)-بروبيل حلقي-2-هيدروكسي إيثيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-3-أكسو-2,3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-[(1RS)-1-cyclopropyl-2-hydroxyethyl]-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

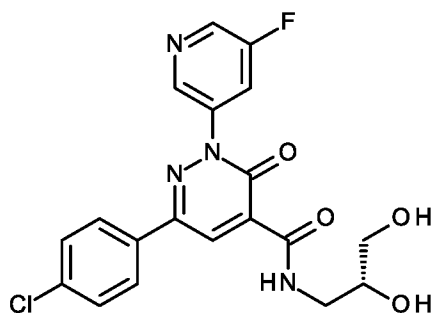
25



- تم إذابة حمض 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 6-(4-Chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (100 ملغم، 0.29 ملي مول) في DMF لاميائي (2.2 مل). وتم إضافة (RS2)-2-أمينو-2-بروبيل حلقي إيثانول هيدروكلوريد (2RS)-2-Amino-2-cyclopropylethanol hydrochloride (80 ملغم، 0.58 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزو بروبيل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (328 ميكرو لتر، 1.88 ملي مول)، وأنهيديد حمض بروبان فوسفونيك propane phosphonic acid anhydride (254، T3P) (50% في DMF، 434 ميكرومول) بشكل متعاقب. وقُلِّب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تخفيف خليط التفاعل باستخدام ميثانول methanol وركّز تحت خواء. وتم تنقية الركاز بواسطة RP-HPLC (العمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام 5 ميكرومتر قياس 30×100 ملم، الطور المتحرك: ماء + 0.1% حجماً من حمض الفورميك formic acid (99%)) / أسيتونتريل acetonitrile، متدرج) للحصول على 43.8 ملغم (35%) من المركب المسمى بالعنوان.
- ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.26 - 0.50 (m, 4H), 1.03 - 1.13 (m, 1H), 3.40 - 3.47 (m, 1H), 3.52 - 3.63 (m, 2H), 4.93 (t, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 8.01 - 8.06 (m, 2H), 8.26 (ddd, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 9.47 (t, 1H)

المثال 98

- 6-(4-كلوروفنيل)-N-(R2)-2، 3-ثنائي هيدروكسي بروبيل]-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

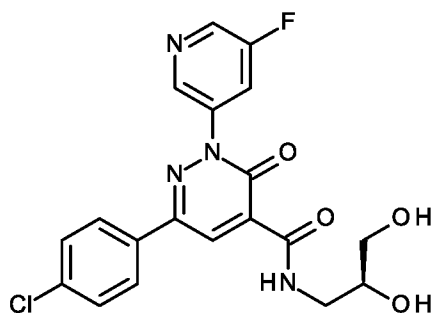


تم إذابة حمض 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 6-(4-Chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (50 ملغم، 0.145 ملي مول) في DMF لامائي (1.1 مل) 5. وتم إضافة (R2)-3-أمينو بروبان-1، 2-ديول (2R)-3-Aminopropane-1,2-diol (26.4 ملغم، 0.29 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزو بروبيل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (164 ميكرولتز، 0.94 ملي مول)، وأنهيدريد حمض بروبان فوسفونيك propane phosphonic acid anhydride (T3P، 127 ميكرولتز، 50% في DMF، 217 ميكرومول) بشكل متعاقب. وقُلب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تخفيف خليط التفاعل باستخدام ميثانول methanol ورُكز تحت خواء. وتم تنقية الركاز بواسطة RP-HPLC (العمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام 5 ميكرومتر قياس 30×100 ملم، الطور المتحرك: (ماء + 0.1% حجماً من حمض الفورميك formic acid (99%)/أسيتونتريل acetonitrile، متدرج) للحصول على 19.2 ملغم (32%) من المركب المسمى بالعنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.19 - 3.43 (m, 3H and water signal), 3.55 - 3.64 (m, 2H), 4.69 (br s, 1H), 5.00 (br s, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 8.01 - 8.06 (m, 2H), 8.25 (ddd, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.86 (t, 1H), 9.44 (t, 1H).
[α]_D²⁰ = +13.4° (c = 1.00، ميثانول).

المثال 99 20

6-(4-كلوروفنيل)-N-[(2S)-2، 3-ثنائي هيدروكسي بروبيل]-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-[(2S)-2,3-dihydroxypropyl]-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

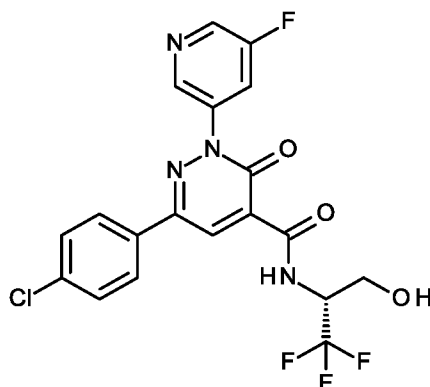


تم إذابة حمض 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 6-(4-Chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (50 ملغم، 0.145 ملي مول) في DMF لامائي (1.1 مل) 5. وتم إضافة (S2)-3-أمينو بروبان-1، 2-ديول (2S)-3-Aminopropane-1,2-diol (26.4 ملغم، 0.29 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزو بروبيل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (164 ميكرو لتر، 0.94 ملي مول)، وأنهيدريد حمض بروبان فوسفونيك propane phosphonic acid anhydride (T3P، 127 ميكرو لتر، 50% في DMF، 217 ميكرو مول) بشكل متعاقب. وقُلب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تخفيف خليط التفاعل باستخدام ميثانول methanol ورُكز تحت خواء. وتم تنقية الركاز بواسطة RP-HPLC (العمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام 5 ميكرو متر قياس 30×100 ملم، الطور المتحرك: (ماء + 0.1% حجماً من حمض الفورميك formic acid (99%)/أسيتونتريل acetonitrile، متدرج) لإعطاء 9.2 ملغم (15%) من المركب المسمى بالعنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.20 - 3.43 (m, 3H and water signal), 3.56 - 3.64 (m, 2H), 4.69 (br t, 1H), 5.01 (br d, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 8.02 - 8.06 (m, 2H), 8.25 (ddd, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.44 (t, 1H). [α]_D²⁰ = -8.4° (c = 1.00، ميثانول).

المثال 100 20

6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-3-أكسو-N-[(R2)-1، 1، 1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي بروبان-2-يل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

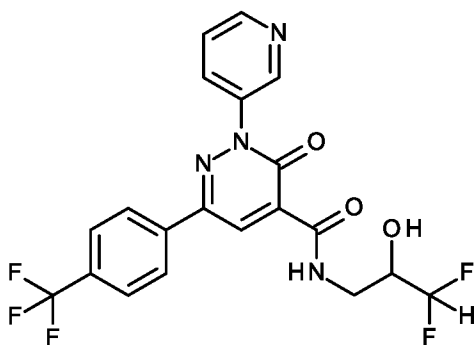


تم إذابة حمض 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 6-(4-Chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (50 ملغم، 0.145 ملي مول) في DMF لامائي (1.1 مل). وتم إضافة (R2)-2-أمينو-3، 3، 3-ثلاثي فلوروبروبان-1-أول هيدروكلوريد (2R)-2-Amino-3,3,3-trifluoropropan-1-ol hydrochloride (1 : 1) (47.9 ملغم، 0.29 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزو بروبييل بروبان-2-أمين 164) N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (0.94 ملي مول)، وأنهيديد حمض بروبان فوسفونيك propane phosphonic acid (127 ميكرو لتر، 50% في DMF، 217 ميكرو مول) بشكل متعاقب. وقُلب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تخفيف خليط التفاعل باستخدام ميثانول methanol ورُكز تحت خواء. وتم تنقية الركاز بواسطة RP-HPLC (العمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام 5 ميكرومتر قياس 30×100 ملم، الطور المتحرك: ماء + 0.1% حجماً من حمض الفورميك formic acid (99%)/أسيتونتريل acetonitrile، متدرج) لإعطاء 27.9 ملغم (42%) من المركب المسمى بالعنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.66 - 3.73 (m, 1H), 3.79 - 3.86 (m, 1H), 4.80 - 4.92 (m, 1H), 5.45 (br s, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 8.03 - 8.07 (m, 2H), 8.26 (ddd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.86 (t, 1H), 9.90 (d, 1H).
[α]_D²⁰ = +11.0° (c = 1.00، ميثانول methanol).

المثال 101

N-[(RS2)-3، 3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي بروبييل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-4-ثنائي (ثلاثي فلورو مثيل) فنيل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد N-[(2RS)-3,3-Difluoro-2-hydroxypropyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



تم إذابة حمض 3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو مثيل) فنييل]-2، 3-

ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 3-Oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-

0.277 ملغم، 100) (trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid

5 (ملي مول) في DMF لامائي (2.1 مل). وتم إضافة (RS2)-3-أمينو-1، 1-ثنائي فلوروبروبان-

2-أول هيدروكلوريد (2RS)-3-amino-1,1-difluoropropan-2-ol hydrochloride (1 : 1) (81.7)

ملغم، 0.55 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزو بروبييل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-

2-amine (314 ميكرو لتر، 1.80 ملي مول)، وأنهيدريد حمض بروبان فوسفونيك propane

phosphonic acid anhydride (T3P، 243 ميكرو لتر، 50% في DMF، 415 ميكرو مول) بشكل

10 متعاقب. وقُلب لمدة ساعتين عند درجة حرارة الغرفة. وتم تخفيف خليط التفاعل باستخدام ميثانول

methanol ورُكز تحت خواء. وتم تنقية الركاز بواسطة RP-HPLC (العمود: من نوع X-Bridge

C18 بحجم مسام 5 ميكرو متر قياس 30×100 ملم، الطور المتحرك: (ماء + 0.2% حجماً من

أمونيا ammonia مائي (32%)/أسيتونتريل acetonitrile، متدرج) لإعطاء 90.1 ملغم (72%) من

المركب المسمى بالعنوان.

15

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.36 - 3.44 (m, 1H), 3.66 (dt, 1H), 3.79 - 3.91

(m, 1H), 5.94 (dt, 1H), 6.00 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.16 - 8.25 (m, 3H), 8.71

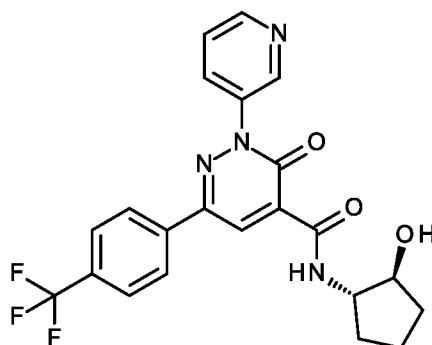
.(dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.53 (t, 1H)

المثال 102 20

N-[(S1، S2)-2-هيدروكسي بنتيل حلقي]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو

مثيل) فنييل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد N-[(1S,2S)-2-Hydroxycyclopentyl]-

3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



تم إذابة حمض 3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو مثيل) فنيل]-2، 3-

ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 3-Oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-

(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (50 ملغم، 0.138 ملي

مول) في DMF لامائي (1.05 مل). وتم إضافة (S1، S2)-2-أمينو بنتانول حلقي هيدروكلوريد 5

(1S,2S)-2-aminocyclopentanol hydrochloride (1 : 1) (38 ملغم، 0.28 ملي مول)، N-إثيل-

N-أيزو بروبيل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (157 ميكرو لتر، 0.90

ملي مول)، وأنهيديد حمض بروبان فوسفونيك (propane phosphonic acid anhydride (T3P، 122

ميكرو لتر، 50% في DMF، 208 ميكرو مول) بشكل متعاقب. وقُلب لمدة ساعتين عند درجة حرارة

الغرفة. وتم تخفيف خليط التفاعل باستخدام ميثانول methanol وركز تحت خواء. وتم تنقية الركاز 10

بواسطة RP-HPLC (العمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام 5 ميكرو متر قياس 30×100

ملم، الطور المتحرك: ماء + 0.2% حجماً من أمونيا ammonia مائي (32%)/ أسيتونتريل

(acetonitrile، متدرج) لإعطاء 22.2 ملغم (36%) من المركب المسمى بالعنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.41 - 1.56 (m, 2H), 1.57 - 1.87 (m, 3H), 2.04 15

- 2.14 (m, 1H), 3.94 (quin, 1H), 3.99 - 4.07 (m, 1H), 4.95 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.89 (d,

.2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.69 - 8.73 (m, 2H), 8.92 (d, 1H), 9.29 (d, 1H)

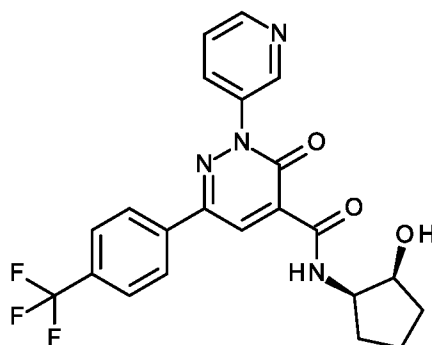
. [α]_D²⁰ = +40.1° (c = 1.00، ميثانول methanol).

المثال 103 20

N-[(1R,2S)-2-هيدروكسي بنتيل حلقي]-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو

مثيل) فنيل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد N-[(1R,2S)-2-

Hydroxycyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



تم إذابة حمض 3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو مثيل) فنييل]-2، 3-

ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 3-Oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-

(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (50 ملغم، 0.138 ملي

مول) في DMF لامائي (1.05 مل). وتم إضافة (R2، S1)-2-أمينو بنتانول حلقي هيدروكلوريد 5

(1S,2R)-2-Aminocyclopentanol hydrochloride (1:1) (38 ملغم، 0.28 ملي مول)، N-

إثيل-N-أيزو بروبييل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (157 ميكرو لتر،

0.90 ملي مول)، وأنهيدريد حمض بروبان فوسفونيك (T3P) propane phosphonic acid anhydride

122 ميكرو لتر، 50% في DMF، 208 ميكرو مول) بشكل متعاقب. وقُلب لمدة ساعتين عند درجة

حرارة الغرفة. وتم تخفيف خليط التفاعل باستخدام ميثانول methanol وركّز تحت خواء. وتم تنقية 10

الركاز بواسطة RP-HPLC (العمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام 5 ميكرو متر قياس

30×100 ملم، الطور المتحرك: ماء + 0.2% حجماً من أمونيا ammonia مائي (32%)/

أسيتونتريل acetonitrile، متدرج) لإعطاء 36.5 ملغم (59%) من المركب المسمى بالعنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.46 - 1.65 (m, 3H), 1.70 - 1.88 (m, 2H), 1.92 15

- 2.04 (m, 1H), 3.99 - 4.12 (m, 2H), 5.05 (d, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd,

.1H), 8.21 (d, 2H), 8.70 (dd, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.66 (d, 1H)

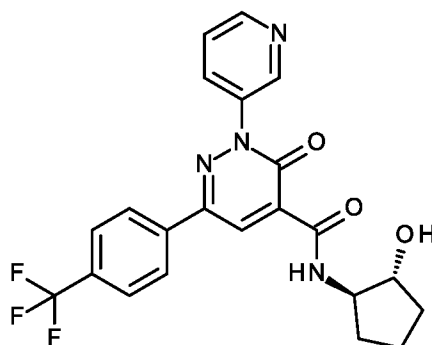
. [α]_D²⁰ = -2.1° (c = 1.00، ميثانول methanol).

المثال 104 20

N-[(R1، R2)-2-هيدروكسي بنتيل حلقي]-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو

مثيل) فنييل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد N-[(1R,2R)-2-

Hydroxycyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



تم إذابة حمض 3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو مثيل) فنييل]-2، 3-

ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 3-Oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-

(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (50 ملغم، 0.138 ملي

5 مول) في DMF لامائي (1.05 مل). وتم إضافة (R1، R2)-2-أمينو بنتانول حلقي

هيدروكلوريد (1R,2R)-2-Aminocyclopentanol hydrochloride (1:1) (38 ملغم، 0.28 ملي

مول)، N-إثيل-N-أيزو بروبييل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (157

ميكرولتتر، 0.90 ملي مول)، وأنهيديد حمض بروبان فوسفونيك propane phosphonic acid

anhydride (T3P، 122 ميكرولتتر، 50% في DMF، 208 ميكرومول) بشكل متعاقب. وقُلب لمدة

10 ساعتين عند درجة حرارة الغرفة. وتم تخفيف خليط التفاعل باستخدام ميثانول methanol وركز تحت

خواء. وتم تنقية الركاز بواسطة RP-HPLC (العمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام 5

ميكرومتر قياس 30×100 ملم، الطور المتحرك: (ماء + 0.2% حجماً من أمونيا ammonia مائي

(32%)/أسيتونتريل acetonitrile، متدرج) لإعطاء 19 ملغم (31%) من المركب المسمى بالعنوان.

15 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.41 - 1.56 (m, 2H), 1.57 - 1.87 (m, 3H), 2.04

- 2.14 (m, 1H), 3.91 - 3.97 (m, 1H), 3.99 - 4.06 (m, 1H), 4.95 (d, 1H), 7.64 (ddd, 1H),

.7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.69 - 8.72 (m, 2H), 8.92 (d, 1H), 9.29 (d, 1H)

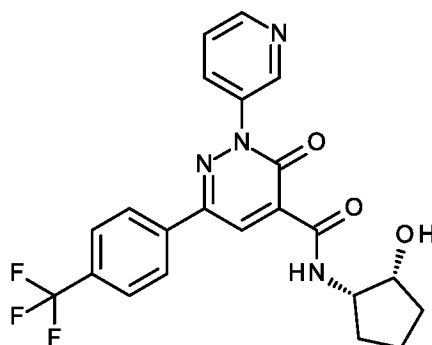
. [α]_D²⁰ = -32.6° (c = 1.00، ميثانول methanol).

المثال 105 20

N-[(R2، S1)-2-هيدروكسي بنتيل حلقي]-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو

مثيل) فنييل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد N-[(1S,2R)-2-

Hydroxycyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



تم إذابة حمض 3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو مثيل) فنييل]-2، 3-

ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 3-Oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-

(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (50 ملغم، 0.138 ملي

مول) في DMF لامائي (1.05 مل). وتم إضافة (R1، S2)-2-أمينو بنتانول حلقي هيدروكلوريد 5

(1R,2S)-2-aminocyclopentanol (1:1) (38 ملغم، 0.28 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزو بروبيل

بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (157 ميكرو لتر، 0.90 ملي مول)،

وأنهيدريد حمض بروبان فوسفونيك propane phosphonic acid anhydride (T3P، 122 ميكرو لتر،

50% في DMF، 208 ميكرو مول) بشكل متعاقب. وقُلب لمدة ساعتين عند درجة حرارة الغرفة. وتم

تخفيف خليط التفاعل باستخدام ميثانول methanol وركز تحت خواء. وتم تنقية الركاز بواسطة RP- 10

HPLC (العمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام 5 ميكرو متر قياس 30×100 ملم، الطور

المتحرك: ماء + 0.2% حجماً من أمونيا ammonia مائي (32%)) / أسيتونتريل acetonitrile،

متدرج) لإعطاء 19 ملغم (31%) من المركب المسمى بالعنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.47-1.64 (m, 3H), 1.70-1.88 (m, 2H), 1.93- 15

2.03 (m, 1H), 3.99-4.12 (m, 2H), 5.05 (d, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.17 (ddd,

1H), 8.21 (d, 2H), 8.70 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.66 (d, 1H)

²⁰[α]_D = +3.7° (c = 1.00، ميثانول methanol).

20

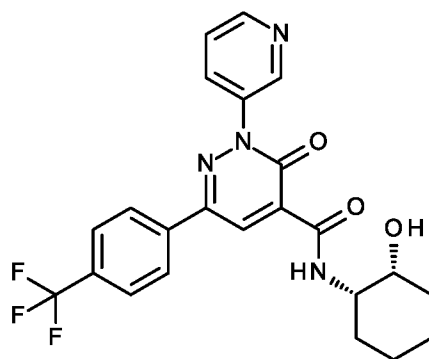
المثال 106

N-[(R2، S1)-2-هيدروكسي هكسيل حلقي]-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-[4-(ثلاثي

فلورو مثيل) فنييل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد N-[(1S,2R)-2-

Hydroxycyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-

dihydropyridazine-4-carboxamide 25



تم إذابة حمض 3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو مثيل) فنييل]-3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 3-Oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (50 ملغم، 0.138 ملي مول) في DMF لامائي (1.05 مل). وتم إضافة (S2, R1)-2-أمينو هكسانول حلقي هيدروكلوريد (157 ميكرو لتر، 0.28 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزو بروبيل بروبان-2-أمين (44.2 ملغم، 0.28 ملي مول)، 0.90 ميكرو لتر، 50% في DMF، 208 ميكرومول) بشكل متعاقب. وقُلب عند درجة حرارة الغرفة 122 ميكرو لتر، 50% في DMF، 208 ميكرومول) بشكل متعاقب. وقُلب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل.

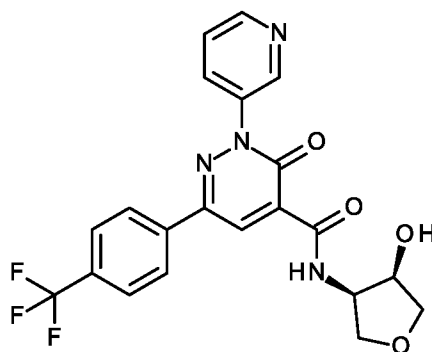
وتم تخفيف خليط التفاعل باستخدام ثنائي كلورو ميثان dichloromethane وركز تحت خواء. وتم تنقية الركاز بواسطة RP-HPLC (العمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام 5 ميكرومتر قياس 30×100 ملم، الطور المتحرك: (ماء + 0.2% حجماً من أمونيا ammonia مائي (32%)/أسيتونتريل acetonitrile، متدرج) فأعطى 30.1 ملغم (47%) من المركب المسمى بالعنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.25-1.38 (m, 2H), 1.48-1.69 (m, 6H), 3.75-3.80 (m, 1H), 3.88-3.96 (m, 1H), 4.88 (d, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.88 (d, 2H), 8.16-8.23 (m, 3H), 8.71 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.92 (dd, 1H), 9.60 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +5.0$ (c = 1.00، ميثانول methanol).

المثال 107

N-[(3RS,4RS)-4-هيدروكسي رباعي هيدرو فوران-3-يل]-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو مثيل) فنييل]-3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد N-[(3RS,4RS)-4-Hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



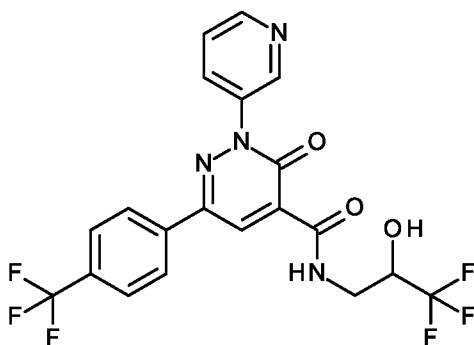
تم إذابة حمض 3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو مثيل) فنييل]-3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 3-Oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (100 ملغم، 0.277 ملي مول) في DMF لامائي (2.1 مل). وتم إضافة (RS4، RS3)-4-أمينو رباعي هيدرو فوران-3-أول هيدروكلوريد (3RS,4RS)-4-Aminotetrahydrofuran-3-ol hydrochloride (1 : 1) (77.3 ملغم، 0.55 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزو بروبييل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (314 ميكرو لتر، 1.80 ملي مول)، وأنهيدريد حمض بروبان فوسفونيك propane phosphonic acid anhydride (T3P، 243 ميكرو لتر، 50% في DMF، 415 ميكرو مول) بشكل متعاقب. وقُلب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل.

وتم تخفيف خليط التفاعل باستخدام ثنائي كلورو ميثان dichloromethane وركّز تحت خواء. وتم تنقية الركاز بواسطة RP-HPLC (العمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام 5 ميكرو متر قياس 30×100 ملم، الطور المتحرك: (ماء + 0.2% حجماً من أمونيا ammonia مائي (32%)/أسيتونتريل acetonitrile، متدرج) لإعطاء 70.2 ملغم (57%) من المركب المسمى بالعنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.46 (t, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.93 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.25-4.31 (m, 1H), 4.32-4.40 (m, 1H), 5.70 (br s, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.71 (dd, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.80 (d, 1H).

المثال 108

3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-(3-(RS2)-3، 3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي بروبييل)-6-[4-(ثلاثي فلورو مثيل) فنييل]-3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 3-Oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2RS)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



تم إذابة حمض 3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو مثيل) فنييل]-2، 3-

ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 3-Oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-

(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (100 ملغم، 0.277

5 ملي مول) في DMF لامائي (2.1 مل). وتم إضافة (RS2)-3-أمينو-1، 1، 1-ثلاثي

فلوروبروبان-2-أول (2RS)-3-Amino-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (71.5 ملغم، 0.55 ملي

مول)، N-إثيل-N-أيزو بروبييل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (314

ميكرولتتر، 1.80 ملي مول)، وأنهيديد حمض بروبان فوسفونيك propane phosphonic acid

anhydride (T3P، 243 ميكرولتتر، 50% في DMF، 415 ميكرومول) بشكل متعاقب. وقُلب عند

10 درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تخفيف خليط التفاعل باستخدام ثنائي كلورو ميثان

dichloromethane وركز تحت خواء. وتم تنقية الركاز بواسطة RP-HPLC (العمود: من نوع X-

Bridge C18 بحجم مسام 5 ميكرومتر قياس 30×100 ملم، الطور المتحرك: (ماء + 0.2% حجماً

من أمونيا ammonia مائي (32%)/أسيتونتريل acetonitrile، متدرج) فُحصل على 57.3 ملغم

(44%) من المركب المسمى بالعنوان.

15

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.49 (ddd, 1H), 3.76 (ddd, 1H), 4.18-4.29 (m,

1H), 6.68 (br s, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.22 (d, 2H), 8.71 (dd,

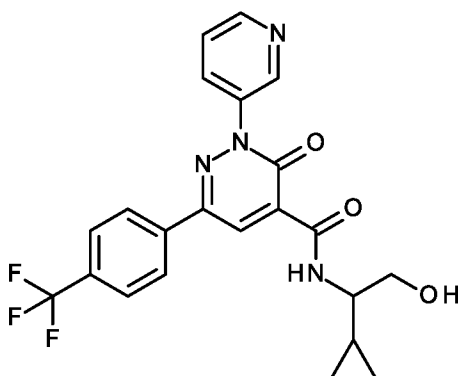
1H), 8.75 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.59 (t, 1H)

المثال 109 20

N-[(1RS)-1-بروبييل حلقي-2-هيدروكسي إثيل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-[4-(ثلاثي

فلورو مثيل) فنييل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد N-[(1RS)-1-Cyclopropyl-2-

hydroxyethyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



تم إذابة حمض 3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثيل) فنييل]-2، 3-

ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 3-Oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-

(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (100 ملغم، 0.277

5 ملي مول) في DMF لامائي (2.1 مل). وتم إضافة (RS2)-2-أمينو-2-بروبيل حلقي إيثانول

هيدروكلوريد (2RS)-2-Amino-2-cyclopropylethanol hydrochloride (1 : 1) (76.2 ملغم،

0.55 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزو بروبيل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-

amine (314 ميكرو لتر، 1.80 ملي مول)، وأنهيديد حمض بروبان فوسفونيك propane

phosphonic acid anhydride (T3P، 243 ميكرو لتر، 50% في DMF، 415 ميكرو مول) بشكل

10 متعاقب. وقُلب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تخفيف خليط التفاعل باستخدام ثنائي كلورو

ميثان dichloromethane وركّز تحت خواء. وتم تنقية الركاز بواسطة RP-HPLC (العمود: من نوع

X-Bridge C18 بحجم مسام 5 ميكرو متر قياس 30×100 ملم، الطور المتحرك: (ماء + 0.2%

حجماً من أمونيا ammonia مائي (32%)/أسيتونتريل acetonitrile، متدرج) فأعطى 52.5 ملغم

(43%) من المركب المسمى بالعنوان.

15

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.26-0.50 (m, 4H), 1.03-1.13 (m, 1H), 3.41-

3.49 (m, 1H), 3.52-3.68 (m, 2H), 4.94 (t, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.88 (d, 2H), 8.16-8.24 (m,

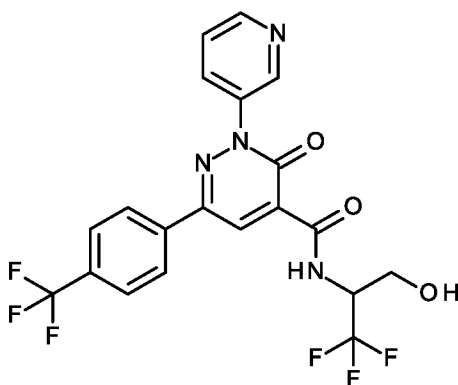
3H), 8.71 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.52 (d, 1H)

المثال 110 20

3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-N-(RS2)-1، 1، 1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي بروبان-2-

يل-[4-(ثلاثي فلورو ميثيل) فنييل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 3-Oxo-2-

(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid



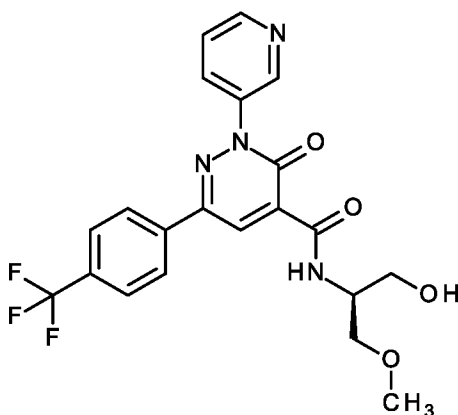
تم إذابة حمض 3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثيل) فنييل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 3-Oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (100 ملغم، 0.277 ملي مول) في DMF لامائي (2.1 مل). وتم إضافة (RS2)-2-أمينو-3، 3، 3-ثلاثي فلوروبروبان-1-أول (2RS)-2-Amino-3,3,3-trifluoropropan-1-ol (71.5 ملغم، 0.55 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزو بروبيل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (217 ميكرو لتر، 1.25 ملي مول)، وأنهيديد حمض بروبان فوسفونيك propane phosphonic acid anhydride (T3P، 243 ميكرو لتر، 50% في DMF، 415 ميكرو مول) بشكل متعاقب. وقُلب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تخفيف خليط التفاعل باستخدام ثنائي كلورو ميثان dichloromethane وركز تحت خواء. وتم تنقية الركاز بواسطة RP-HPLC (العمود: من نوع X- Bridge C18 بحجم مسام 5 ميكرو متر قياس 30×100 ملم، الطور المتحرك: (ماء + 0.2% حجماً من أمونيا ammonia مائي (32%)/أسيتونتريل acetonitrile، متدرج) فأعطى 64.4 ملغم (49%) من المركب المسمى بالعنوان.

15

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.66-3.75 (m, 1H), 3.83 (dd, 1H), 4.81-4.91 (m, 1H), 5.43 (br s, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.19 (ddd, 1H), 8.23 (d, 2H), 8.72 (dd, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.96 (d, 1H).

المثال 111 20

N-[(S2)-1-هيدروكسي-3-مثوكسي بروبان-2-يل]-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثيل) فنييل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد N-[(2S)-1-Hydroxy-3-methoxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



تم إذابة حمض 3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو مثيل) فنييل]-2، 3-

ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 3-Oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-

(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (50 ملغم، 0.138 ملي

5 مول) في DMF لامائي (1.05 مل). وتم إضافة (S2)-2-أمينو-3-مثنوكسي بروبان-1-أول

(2S)-2-Amino-3-methoxypropan-1-ol (29.1 ملغم، 0.28 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزو

بروبيل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (109 ميكرو لتر، 0.62 ملي

مول)، وأنهيديد حمض بروبان فوسفونيك propane phosphonic acid anhydride (122، T3P)

ميكرو لتر، 50% في DMF، 208 ميكرو مول) بشكل متعاقب. وقُلِّب عند درجة حرارة الغرفة طوال

10 الليل. وتم تخفيف خليط التفاعل باستخدام ثنائي كلورو ميثان dichloromethane وركّز تحت خواء.

وتم تنقية الركاز بواسطة RP-HPLC (العمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام 5 ميكرو متر

قياس 30×100 ملم، الطور المتحرك: (ماء + 0.1% حجمًا من حمض الفورميك formic acid

(99%)/أسيتونتريل acetonitrile، متدرج) فُحص على 26 ملغم (42%) من المركب المسمى

بالعنوان.

15

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.28 (s, 3H), 3.42-3.59 (m, 4H), 4.09-4.18 (m, 1H), 4.98 (t, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.71 (dd,

1H), 8.75 (s, 1H), 8.92 (dd, 1H), 9.50 (d, 1H)

20 $[\alpha]_D^{20} = +15.1^\circ$ (c = 1.00، ميثانول methanol).

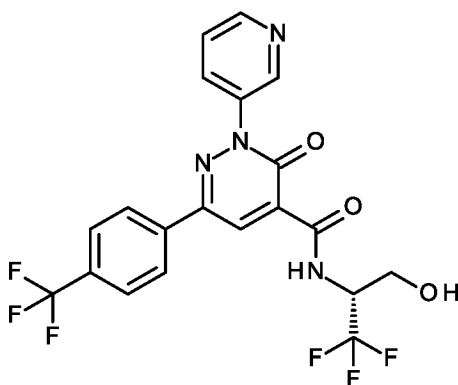
المثال 112

3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-(R2)-1، 1، 1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي بروبان-2-يل]-

6-[4-(ثلاثي فلورو مثيل) فنييل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 3-Oxo-2-

(pyridin-3-yl)-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

25



تم إذابة حمض 3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو مثيل) فنييل]-2، 3-

ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 3-Oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-

(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (50 ملغم، 0.138 ملي

5 مول) في DMF لامائي (1.05 مل). وتم إضافة (R2)-2-أمينو-3، 3، 3-ثلاثي فلوروبروبان-

1-أول هيدروكلوريد (2R)-2-Amino-3,3,3-trifluoropropan-1-ol hydrochloride (1 : 1) (45.8

ملغم، 0.28 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزو بروبييل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-

2-amine (108.5 ميكرو لتر، 0.62 ملي مول)، وأنهيديد حمض بروبان فوسفونيك propane

phosphonic acid anhydride (T3P، 121.2 ميكرو لتر، 50% في DMF، 208 ميكرو مول) بشكل

10 متعاقب. وقُلِّب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تخفيف خليط التفاعل باستخدام ثنائي كلورو

ميثان dichloromethane وركز تحت خواء. وتم تنقية الركاز بواسطة RP-HPLC (العمود: من نوع

X-Bridge C18 بحجم مسام 5 ميكرو متر قياس 30×100 ملم، الطور المتحرك: (ماء + 0.2%

حجماً من أمونيا امونيا مائي (32%)) / أسيتونتريل acetonitrile، متدرج) للحصول على 17

ملغم (26%) من المركب المسمى بالعنوان.

15

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.66-3.74 (m, 1H), 3.79-3.86 (m, 1H), 4.81-

4.92 (m, 1H), 5.45 (br t, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.19 (ddd, 1H), 8.23 (d, 2H),

.8.72 (dd, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.96 (d, 1H).

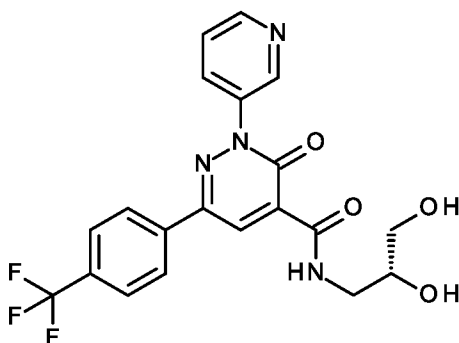
20 ²⁰p[α] = +13.2° (c = 1.00، ميثانول methanol).

المثال 113

N-[(R2)-2، 3-ثنائي هيدروكسي بروبييل]-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو

مثيل) فنييل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد N-[(2R)-2,3-Dihydroxypropyl]-3-

25 oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



تم إذابة حمض 3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو مثيل) فنييل]-2، 3-

ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 3-Oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-

(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (50 ملغم، 0.138 ملي

5 مول) في DMF لامائي (1.05 مل). وتم إضافة (R2)-3-أمينو بروبان-1، 2-ديول (2R)-3-

Aminopropane-1,2-diol (25.2 ملغم، 0.28 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزو بروبييل بروبان-2-

أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (108.5 ميكرو لتر، 0.62 ملي مول)، وأنهيديد

حمض بروبان فوسفونيك (propane phosphonic acid anhydride، T3P، 121.2 ميكرو لتر، 50%

في DMF، 208 ميكرو مول) بشكل متعاقب. وقُلب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تخفيف

10 خليط التفاعل باستخدام ثنائي كلورو ميثان dichloromethane وركز تحت خواء. وتم تنقية الركاز

بواسطة RP-HPLC (العمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام 5 ميكرو متر قياس 30×100

ملم، الطور المتحرك: ماء + 0.2% حجماً من أمونيا ammonia مائي (32%)) / أسيتونتريل

acetonitrile، متدرج) فأعطى 24.5 ملغم (41%) من المركب المسمى بالعنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.20-3.32 (m, 2H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.56- 15

3.65 (m, 2H), 4.70 (t, 1H), 5.01 (d, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H),

8.21 (d, 2H), 8.70 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.93 (dd, 1H), 9.50 (t, 1H)

²⁰D [α]_D = +0.6° (c = 1.00، ميثانول methanol).

20

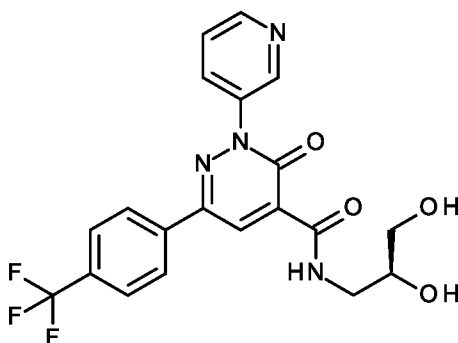
المثال 114

N-(S2)-2، 3-ثنائي هيدروكسي بروبييل-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو

مثيل) فنييل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد N-[(2S)-2,3-Dihydroxypropyl]-3-

oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-

carboxamide 25



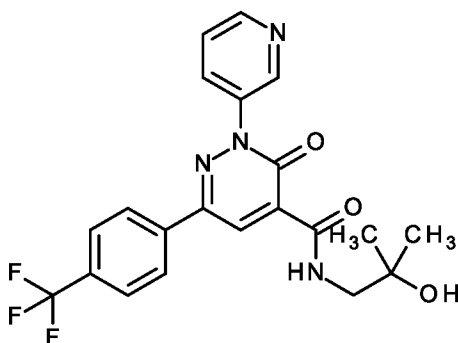
تم إذابة حمض 3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو مثيل) فنييل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 3-Oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (50 ملغم، 0.138 ملي مول) في DMF لامائي (1.05 مل). وتم إضافة (S2)-3-أمينو بروبان-1، 2-ديول (2S)-3-Aminopropane-1,2-diol (25.2 ملغم، 0.28 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزو بروبيل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (109 ميكرو لتر، 0.62 ملي مول)، وأنهيدريد حمض بروبان فوسفونيك propane phosphonic acid anhydride (T3P، 122 ميكرو لتر، 50% في DMF، 208 ميكرو مول) بشكل متعاقب. وقُلب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تخفيف خليط التفاعل باستخدام ثنائي كلورو ميثان dichloromethane وركز تحت خواء. وتم تنقية الركاز بواسطة RP-HPLC (العمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام 5 ميكرو متر قياس 30×100 ملم، الطور المتحرك: ماء + 0.2% حجماً من أمونيا ammonia مائي (32%)) / أسيتونتريل acetonitrile، متدرج) فأعطى 17.3 ملغم (29%) من المركب المسمى بالعنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.20-3.30 (m, 2H), 3.36-3.43 (m, 1H), 3.56-3.65 (m, 2H), 4.70 (br t, 1H), 5.01 (br d, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.70 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.93 (dd, 1H), 9.50 (t, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -9.7^\circ$ (c = 1.00، ميثانول methanol).

المثال 115

N-(2-هيدروكسي-2-مثيل بروبيل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو مثيل) فنييل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد N-(2-Hydroxy-2-methylpropyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



تم إذابة حمض 3-أكسو-2-(بيريددين-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثيل) فنييل]-2، 3-

ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 3-Oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-

(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (50 ملغم، 0.138 ملي

5 مول) في DMF لامائي (1.5 مل). وتم إضافة 1-أمينو-2-مethyl بروبان-2-أول 1-Amino-2-

methylan-2-ol (21 ملغم، 0.24 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزو بروبييل بروبان-2-أمين-N-

ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (108 ميكرو لتر، 0.62 ملي مول)، وأنهيديد حمض بروبان

فوسفونيك propane phosphonic acid anhydride (T3P، 121 ميكرو لتر، 50% في DMF، 208

ميكرومول) بشكل متعاقب. وقُلب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. التفاعل خليط وتم تنقية RP-

10 HPLC (العمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام 5 ميكرومتر قياس 30×100 ملم، الطور

المتحرك: (ماء + 0.2% حجماً من أمونيا ammonia مائي (32%)) / أسيتونتريل acetonitrile، متدرج

والعمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام 5 ميكرومتر قياس 30×100 ملم، الطور المتحرك:

(ماء + 0.1% حجماً من حمض الفورميك formic acid (99%)) / أسيتونتريل acetonitrile، متدرج)

فأعطى 25 ملغم (42%) من المركب المسمى بالعنوان.

15

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.13 (s, 6H), 3.31-3.33 (m, 2H and water signal), 4.68 (s, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.88 (d, 2H), 8.17-8.24 (m, 3H), 8.70 (dd, 1H), 8.74

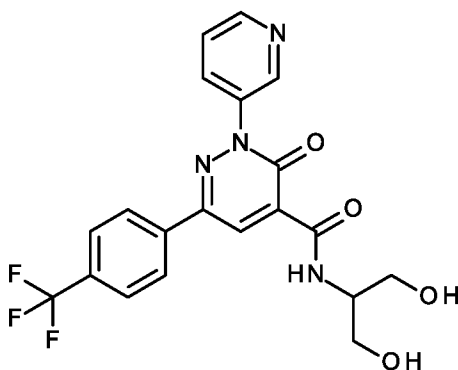
.(s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.50 (t, 1H)

المثال 116 20

N-(1، 3-ثنائي هيدروكسي بروبان-2-يل)-3-أكسو-2-(بيريددين-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو

مثيل) فنييل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد N-(1,3-Dihydroxypropan-2-yl)-3-

oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



تم إذابة حمض 3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو مثيل) فنييل]-2، 3-

ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 3-Oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-

(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (50 ملغم، 0.138 ملي

5 مول) في DMF لامائي (1.5 مل). وتم إضافة 2-أمينو بروبان-1، 3-ديول 2-Aminopropane-

1,3-diol (21 ملغم، 0.24 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزو بروبييل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-

isopropylpropan-2-amine (108 ميكرو لتر، 0.62 ملي مول)، وأنهيدريد حمض بروبان فوسفونيك

propane phosphonic acid anhydride (T3P، 121 ميكرو لتر، 50% في DMF، 208 ميكرو مول)

بشكل متعاقب. وقُلِّب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. التفاعل خليط وتم تنقية HPLC-RP

10 (العمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام 5 ميكرو متر قياس 30×100 ملم، الطور المتحرك:

(ماء + 0.2% حجماً من أمونيا ammonia مائي (32%)) / أسيتونتريل acetonitrile، متدرج) لإعطاء

33 ملغم (55%) من المركب المسمى بالعنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.45-3.52 (m, 2H), 3.55-3.62 (m, 2H), 3.93-4.01 (m, 1H), 4.89 (t, 2H), 7.64 (dd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.70

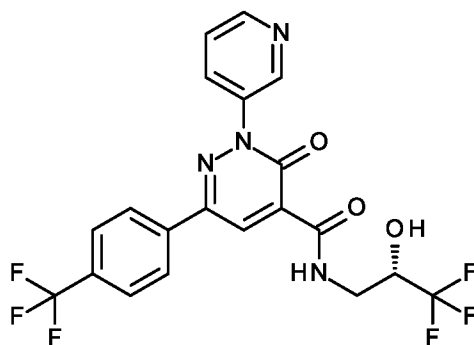
15 (dd, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.50 (d, 1H).

المثال 117

3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-(S2)-3، 3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي بروبييل]-6-[4-

20 (ثلاثي فلورو مثيل) فنييل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 3-Oxo-2-(pyridin-3-yl)-

N-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



تم إذابة حمض 3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو مثيل) فنييل]-2، 3-

ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 3-Oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-

(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (50 ملغم، 0.138 ملي

5 مول) في DMF لامائي (1.5 مل). وتم إضافة (S2)-3-أمينو-1، 1، 1-ثلاثي فلوروبروبان-2-

أول (2S)-3-Amino-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (30 ملغم، 0.24 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزو

بروبيل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (108 ميكرو لتر، 0.62 ملي

مول)، وأنهيديد حمض بروبان فوسفونيك (propane phosphonic acid anhydride، T3P، 121

ميكرو لتر، 50% في DMF، 208 ميكرو مول) بشكل متعاقب. وقُلب عند درجة حرارة الغرفة طوال

10 الليل. التفاعل خليط وتم تنقية HPLC-RP (العمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام 5

ميكرو متر قياس 30×100 ملم، الطور المتحرك: (ماء + 0.2% حجماً من أمونيا ammonia مائي

(32%)/أسيتونتريل acetonitrile، متدرج) للحصول على 32 ملغم (49%) من المركب المسمى

بالعنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.49 (ddd, 1H), 3.72-3.80 (m, 1H), 4.18-4.29 15

(m, 1H), 6.67 (d, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.22 (d, 2H), 8.71

.(dd, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.59 (t, 1H)

²⁰[α]_D = -12.3° (c = 1.00، ميثانول methanol).

20

المثال 118

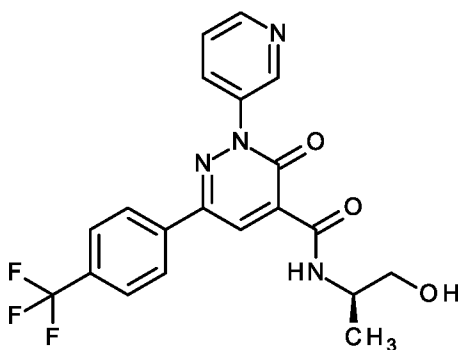
N-[(R2)-1-هيدروكسي بروبان-2-يل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو

مثيل) فنييل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد N-[(2R)-1-Hydroxypropan-2-yl]-3-

oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-

carboxamide

25



تم إذابة حمض 3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو مثيل) فنييل]-2، 3-

ثنائي بييريدازين-4-كربوكسيليك 3-Oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-

(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (50 ملغم، 0.138 ملي

5 مول) في DMF لامائي (1.5 مل). وتم إضافة (R2)-2-أمينو بروبان-1-أول (2R)-2-

Aminopropan-1-ol (18 ملغم، 0.24 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزو بروبييل بروبان-2-أمين N-

ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (108 ميكرو لتر، 0.62 ملي مول)، وأنهيدريد حمض بروبان

فوسفونيك propane phosphonic acid anhydride (T3P، 121 ميكرو لتر، 50% في DMF، 208

ميكرومول) بشكل متعاقب. وقُلب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. التفاعل خليط وتم تنقية RP-

10 HPLC (العمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام 5 ميكرومتر قياس 30×100 ملم، الطور

المتحرك: ماء + 0.2% حجماً من أمونيا ammonia مائي (32%)) / أسيتونتريل acetonitrile، متدرج

والعمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام 5 ميكرومتر قياس 30×100 ملم، الطور المتحرك:

(ماء + 0.1% حجماً من حمض الفورميك formic acid (99%)) / أسيتونتريل acetonitrile، متدرج)

للحصول على 22 ملغم (38%) من المركب المسمى بالعنوان.

15

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.17 (d, 3H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.99-4.10

(m, 1H), 4.95 (t, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.70 (dd,

.1H), 8.73 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.39 (d, 1H)

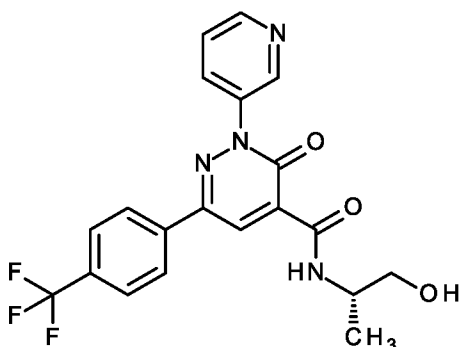
20 [α]_D²⁰ = -8.9° (c = 1.00، ميثانول methanol).

المثال 119

N-[(S2)-1-هيدروكسي بروبان-2-يل]-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو

مثيل) فنييل]-2، 3-ثنائي هيدرو بييريدازين-4-كربوكساميد N-[(2S)-1-Hydroxypropan-2-yl]-3-

25 oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



تم إذابة حمض 3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو مثيل) فنييل]-3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 3-Oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (50 ملغم، 0.138 ملي 5 مول) في DMF لامائي (1.5 مل). وتم إضافة (S2)-2-أمينو بروبان-1-أول (2S)-2-Aminopropan-1-ol (18 ملغم، 0.24 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزو بروبييل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (108 ميكرو لتر، 0.62 ملي مول)، وأنهيدريد حمض بروبان فوسفونيك propane phosphonic acid anhydride (T3P، 121 ميكرو لتر، 50% في DMF، 208 ميكرومول) بشكل متعاقب. وقُلب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. التفاعل خليط وتم تنقية RP-HPLC (العمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام 5 ميكرومتر قياس 30×100 ملم، الطور المتحرك: ماء + 0.2% حجماً من أمونيا ammonia مائي (32%)) / أسيتونتريل acetonitrile، متدرج والعمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام 5 ميكرومتر قياس 30×100 ملم، الطور المتحرك: ماء + 0.1% حجماً من حمض الفورميك formic acid (99%)) / أسيتونتريل acetonitrile، متدرج للحصول على 25 ملغم (43%) من المركب المسمى بالعنوان.

15

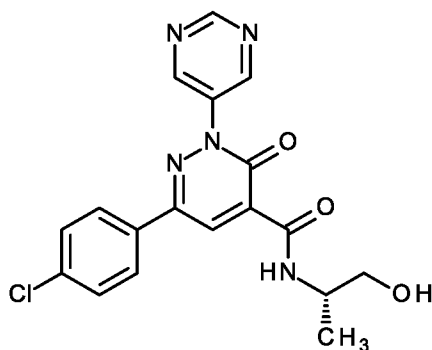
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.17 (d, 3H), 3.40-3.50 (m, 2H), 4.00-4.09 (m, 1H), 4.95 (t, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.70 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.39 (d, 1H).

20 $[\alpha]_D^{20} = +12.1$ (c = 1.00، ميثانول methanol).

المثال 120

6-(4-كلوروفنييل)-N-(S2)-1-هيدروكسي بروبان-2-يل]-3-أكسو-2-(بيريميدن-5-يل)-3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

25



تم إذابة حمض 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2-(بيريميدين-5-يل)-2,3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك

6-(4-Chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (ملغم، 0.183 ملي مول) في DMF لامائي (1.4

مل). وتم إضافة (S2)-2-أمينو بروبان-1-أول (2S)-2-Aminopropan-1-ol (27.4 ملغم، 0.37

ملي مول)، N-إثيل-N-أيزو بروبييل بروبان-2-أمين N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine

(143 ميكرو لتر، 0.82 ملي مول)، وأنهيديريد حمض بروبان فوسفونيك propane phosphonic acid

(T3P، 160 ميكرو لتر، 50% في DMF، 274 ميكرو مول) بشكل متعاقب. وقُلب لمدة

24 ساعة عند 55°م. التفاعل خليط وتم تنقية HPLC-RP (العمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم

مسام 5 ميكرو متر قياس 30×100 ملم، الطور المتحرك: ماء + 0.2% حجماً من أمونيا ammonia

مائي (32%)/أسيتونتريل acetonitrile، متدرج والعمود: من نوع X-Bridge C18 بحجم مسام 5

ميكرو متر قياس 30×100 ملم، الطور المتحرك: ماء + 0.1% حجماً من حمض الفورميك formic

acid (99%)/أسيتونتريل acetonitrile، متدرج) للحصول على 5.3 ملغم (8%) من المركب المسمى

بالعنوان.

15

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.17 (d, 3H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.99-4.10

(m, 1H), 4.96 (t, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 8.03-8.07 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 9.25 (s, 2H),

9.29-9.32 (m, 2H).

20 $[\alpha]_D^{20} = +1.1$ (c = 1.00، ميثانول methanol).

المثال 121

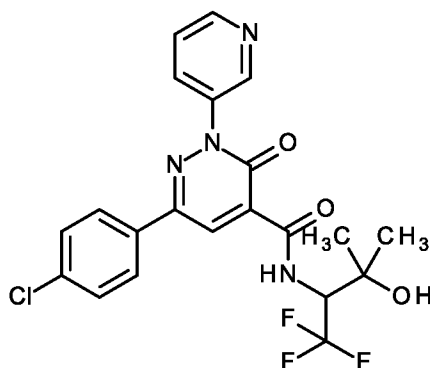
6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2-(بيريميدين-3-يل)-N-(1، 1، 1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي-

3-مثيل بيوتان-2-يل)-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-3-

oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(1,1,1-trifluoro-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-2,3-

dihydropyridazine-4-carboxamide

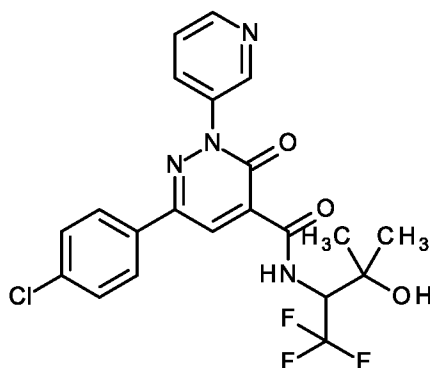
25



- قُلَّب محلول من 150 ملغم من المركب الوسيط حمض 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2- (بيريدن-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2- (pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid ، 177 ملغم 3-أمينو-4، 4، 4- ثلاثي فلورو-2-مثيل بيوتان-2-أول هيدروكلوريد 3-amino-4,4,4-trifluoro-2-methylbutan-2-ol hydrochloride (1:1)، 348 ملغم HATU، 0.32 مل إيثيل ثنائي أيزو بروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 4 ملغم 4-ثنائي مثيل أمينو بيريدن 4-dimethylaminopyridine في 3 مل من DMF عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ومن ثم تم ترشيح خليط التفاعل واخضاعه لـ HPLC-RP (الأداة: مضخة HPLC متدرجة من نوع Labomatic HD-3000، مجمع جزئي من نوع Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود: من نوع Chromatorex C-18 قياس 125 ملم × 30 ملم، مادة التصويل أ: 0.1% حجماً من حمض الفورميك formic acid في الماء،: أسيتونتريل acetonitrile؛ متدرج: أ 70%/ب 30% ← أ 30%/ب 70%؛ التدفق: 150 مل/ دقيقة؛ كشف باستخدام UV: 254 نانومتر) للحصول على 98 ملغم من المركب المسمى بالعنوان.
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 1.19 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 4.66 (quin, 1 H), 5.21 (s, 1 H), 7.56-7.61 (m, 2 H), 7.64 (dd, 1 H), 8.00-8.06 (m, 2 H), 8.16-8.22 (m, 1 H), 8.70 (dd, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.93 (d, 1 H), 10.01 (d, 1 H).

المثال 122

- 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-(1، 1، 1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي-3-مثيل بيوتان-2-يل)-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(1,1,1-trifluoro-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide، البد 1

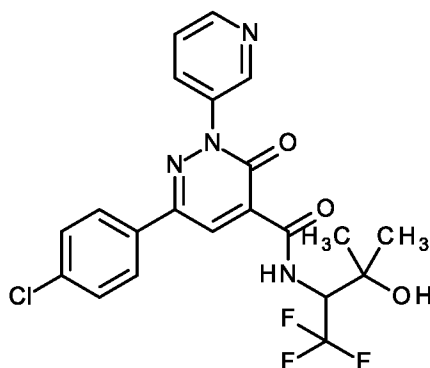


أعطى الفصل باستخدام HPLC 92 ملغم 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-(1,1,1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي-3-مethyl بيوتان-2-يل)-2,3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 5
 hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide (مثال 121) على عمود لاتماثلي (الأداة: من نوع Labomatic HD5000، Labocord-5000، Gilson GX-241، Labcol Vario 4000، العمود: من نوع Chiralpak IA بحجم مسام 5 ميكرو قياس 30×250 ملم؛ مادة التوصيل أ: ميثانول methanol؛ مادة التوصيل ب: إيثانول ethanol؛ أيزوكراتيك: 50% أ + 50% ب؛ التدفق 40.0 مل/دقيقة؛ UV 254 نانومتر) 36 ملغم من 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-(1,1,1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي-3-مethyl بيوتان-2-يل)-2,3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 10
 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(1,1,1-trifluoro-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide البد 1.

HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 1.74 دقيقة (الأداة: من نوع Agilent HPLC 1260؛ العمود: من نوع Chiralpak IA بحجم مسام 3 ميكرو قياس 4.6 × 100 ملم؛ مادة التوصيل أ: ميثانول + 0.1% methanol حجماً من ثنائي إيثيل أمين diethylamine (99%)؛ مادة التوصيل ب: إيثانول ethanol؛ أيزوكراتيك: 50% أ + 50% ب؛ التدفق 1.4 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ DAD 254 نانومتر).

المثال 123 20

6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-(1,1,1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي-3-مethyl بيوتان-2-يل)-2,3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(1,1,1-trifluoro-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide البد 2

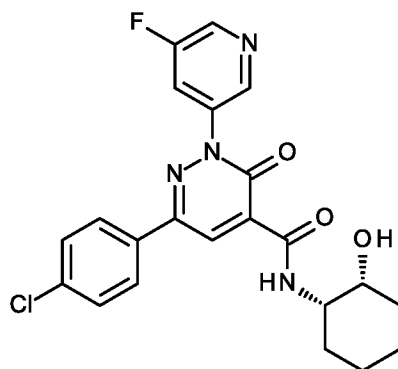


أعطى الفصل باستخدام HPLC 92 ملغم 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(1,1,1-trifluoro-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide (مثال 121) على عمود لاتماثلي (الأداة: من نوع Labomatic HD5000، Labocord-5000، Gilson GX-241، Labcol Vario 4000، العمود: من نوع Chiralpak IA بحجم مسام 5 ميكرو قياس 30×250 ملم؛ مادة التوصيل أ: ميثانول methanol؛ مادة التوصيل ب: إيثانول ethanol؛ أيزوكراتيك: 50% أ + 50% ب؛ التدفق 40.0 مل/دقيقة؛ UV 254 نانومتر) 37.5 ملغم من 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(1,1,1-trifluoro-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide (البند 2).

HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 2.27 دقيقة (الأداة: من نوع Agilent HPLC 1260؛ العمود: من نوع Chiralpak IA بحجم مسام 3 ميكرو قياس 4.6 × 100 ملم؛ مادة التوصيل أ: ميثانول + 0.1% حتماً من ثنائي إيثيل أمين diethylamine (99%); مادة التوصيل ب: إيثانول ethanol؛ أيزوكراتيك: 50% أ + 50% ب؛ التدفق 1.4 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ DAD 254 نانومتر).

المثال 124 20

6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-N-(R2, S1)-2-هيدروكسي هكسيل حلقي]-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxycyclohexyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

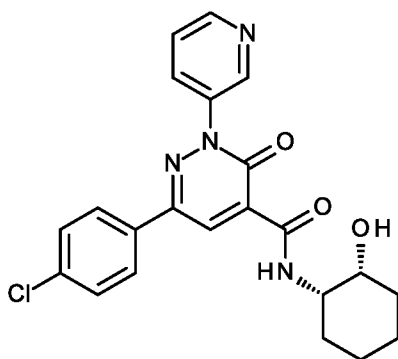


- قُلَّبَ محلول من 75 ملغم من المركب الوسيط حمض 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 6-(4-فلوروبيريدين-3-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid ، 5 66 ملغم (S2، R1)-2-أمينو هكسانول حلقي هيدروكلوريد (1R,2S)-2-Aminocyclohexanol hydrochloride (1:1)، 165 ملغم HATU، 0.11 مل إيثيل ثنائي أيزو بروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 1.5 ملغم 4-ثنائي مثيل أمينو بيريدين 4-dimethylaminopyridine في 2 مل من DMF عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ومن ثم تم ترشيح خليط التفاعل واخضاعه لـ HPLC-RP (الأداة: مضخة HPLC متدرجة من نوع Labomatic HD-3000، مجمع جزئي من نوع Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود: من نوع Chromatorex C-18 قياس 125 ملم × 30 ملم، مادة التوصيل أ: 0.1% حجماً من حمض الفورميك formic acid في الماء، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ متدرج: أ 70% ب 30% ← أ 30% ب 70%؛ التدفق: 150 مل/دقيقة؛ كشف باستخدام UV: 254 نانومتر) للحصول على 12 ملغم 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxycyclohexyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 15

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 1.33 (br d, 2 H), 1.47-1.70 (m, 6 H), 3.77 (br d, 1 H), 3.86-3.95 (m, 1 H), 4.89 (d, 1 H), 7.55-7.62 (m, 2 H), 7.99-8.05 (m, 2 H), 8.22-8.28 (m, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.76 (d, 1 H), 8.85 (t, 1 H), 9.55 (d, 1 H) 20

المثال 125

- 6-(4-كلوروفنيل)-N-[(1S,2R)-2-هيدروكسي هكسيل حلقي]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxycyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 25

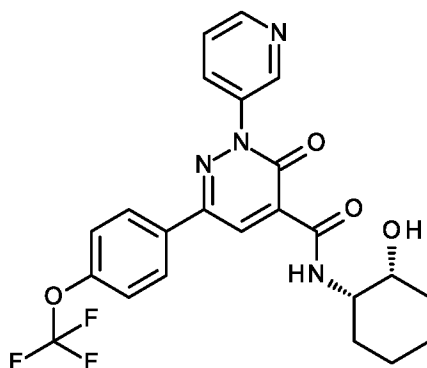


- قُلَّب محلول من 75 ملغم من المركب الوسيط حمض 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2- (بيريدن-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2- (pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid، 69 ملغم (S2، R1)-2-أمينو هكسانول حلقي هيدروكلوريد (1R,2S)-2-Aminocyclohexanol hydrochloride (1:1)، 165 ملغم HATU، 0.16 مل إيثيل ثنائي أيزو بروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 1 ملغم 4-ثنائي مثيل أمينو بيريدن 4-dimethylaminopyridine في 2 مل من DMF عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ومن ثم تم ترشيح خليط التفاعل وإخضاعه لـ HPLC-RP (الأداة: مضخة HPLC متدرجة من نوع Labomatic HD-3000، مجمع جزئي من نوع Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود: من نوع Chromatorex C-18 قياس 125 ملم × 30 ملم، مادة التوصيل أ: 0.1% حجماً من حمض الفورميك formic acid في الماء، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ متدرج: أ 70% ب 30% ← أ 30% ب 70%؛ التدفق: 150 مل/دقيقة؛ كشف باستخدام UV: 254 نانومتر) للحصول على 31 ملغم 6-(4-كلوروفنيل)-N-(R2، S1)-2-هيدروكسي هكسيل حلقي-3-أكسو-2- (بيريدن-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-chlorophenyl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxycyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 15

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.24-1.38 (m, 2 H), 1.47-1.70 (m, 6 H), 3.77 (br s, 1 H), 3.87-3.96 (m, 1 H), 4.87 (d, 1 H), 7.58 (d, 2 H), 7.63 (dd, 1 H), 8.00 (d, 2 H), 8.13-8.19 (m, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.69 (br d, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 9.62 (d, 1 H) 20

المثال 126

- N-[(1S,2R)-2-Hydroxycyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide (ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنيل-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 25

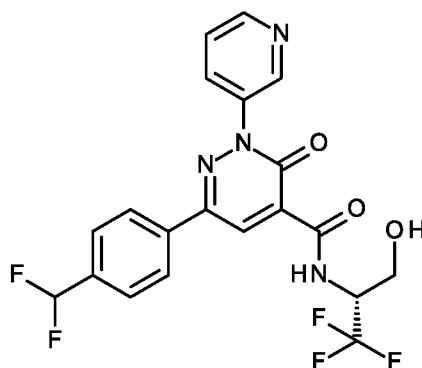


- قُلَّب محلول من 75 ملغم من المركب الوسيط حمض 3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-
 4- (ثلاثي فلورو مثنوكسي) فنييل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 3-oxo-2-
 (pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid
 5 60 ملغم (S2، R1)-2-أمينو هكسانول حلقي هيدروكلوريد (1R,2S)-2-Aminocyclohexanol
 hydrochloride (1:1)، 151 ملغم HATU، 0.14 مل إيثيل ثنائي أيزو بروبييل أمين
 ethyldiisopropylamine و 1 ملغم 4-ثنائي ميثيل أمينو بيريدين 4-dimethylaminopyridine في 2
 مل من DMF عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ومن ثم تم ترشيح خليط التفاعل واخضاعه لـ
 HPLC-RP (الأداة: مضخة HPLC متدرجة من نوع Labomatic HD-3000، مجمع جزئي من نوع
 10 Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود: من نوع Chromatorex C-18 قياس 125 ملم × 30
 ملم، مادة التوصيل أ: 0.1% حجماً من حمض الفورميك formic acid في الماء، مادة التوصيل ب:
 أسيتونتريل acetonitrile؛ متدرج: أ 70% ب 30% ← أ 30% ب 70%؛ التدفق: 150 مل/دقيقة؛
 كشف باستخدام UV: 254 نانومتر) للحصول على 17 ملغم N-[(R2، S1)-2-هيدروكسي هكسيل
 حلقي]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-4- (ثلاثي فلورو مثنوكسي) فنييل]-2، 3-ثنائي هيدرو
 15 بيريدازين-4-كربوكساميد N-[(1S,2R)-2-hydroxycyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-
 (trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 1.32 (br s, 2 H), 1.46-1.69 (m, 6 H), 3.77 (br
 s, 1 H), 3.87-3.98 (m, 1 H), 4.88 (d, 1 H), 7.51 (d, 2 H), 7.63 (dd, 1 H), 8.08-8.13 (m, 2
 H), 8.14-8.19 (m, 1 H), 8.67-8.72 (m, 2 H), 8.91 (d, 1 H), 9.62 (d, 1 H)

20

المثال 127

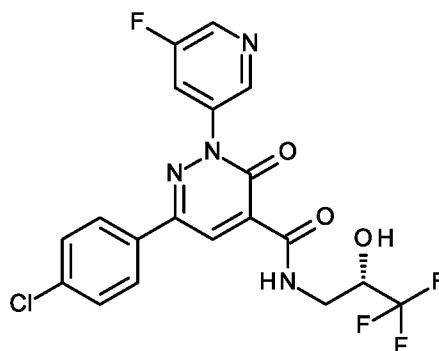
- 6-4- (ثنائي فلورومثيل) فنييل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-N-[(R2)-1، 1، 1-ثلاثي
 فلورو-3-هيدروكسي بروبان-2-يل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-4-
 (Difluoromethyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-
 hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 25



- قُلَّب محلول من 65 ملغم من المركب الوسيط حمض 6-4- (ثنائي فلورومثيل) فنيـل-3-أكسو-2- (بيريدين-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 6-4- acid 5 ملغم 60 (R2)-2-أمينو-3، 3، 3-ثلاثي فلوروبروبان-1-أول هيدروكلوريد (2R)-2- (Amino-3,3,3-trifluoropropan-1-ol hydrochloride) (1 : 1)، 144 ملغم HATU، 0.1 مل إيثيل ثنائي أيزو بروبيـل أمين ethyldiisopropylamine و 1 ملغم 4-ثنائي مثيل أمينو بيريدين 4-dimethylaminopyridine في 2 مل من DMF عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ومن ثم تم ترشيح خليط التفاعل واخضاعه لـ HPLC-RP (الأداة: مضخة HPLC متدرجة من نوع Labomatic HD-3000، مجمع جزئي من نوع Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود: من نوع Chromatorex C-18 قياس 125 ملم × 30 ملم، مادة التوصيل أ: 0.1% حجماً من حمض الفورميك formic acid في الماء، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ متدرج: أ 70%/ب 30% ← أ 30%/ب 70%؛ التدفق: 150 مل/ دقيقة؛ كشف باستخدام UV: 254 نانومتر) للحصول على 37 ملغم 6-4- (ثنائي فلورومثيل) فنيـل-3-أكسو-2- (بيريدين-3-يل)-N- (R2)-1، 1، 1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي بروبان-2-يل-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-4- (difluoromethyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 3.65-3.75 (m, 1 H), 3.83 (dt, 1 H), 4.81-4.92 (m, 1 H), 5.44 (t, 1 H), 7.13 (t, 1 H), 7.65 (dd, 1 H), 7.73 (d, 2 H), 8.15 (d, 2 H), 8.17-8.22 (m, 1 H), 8.69-8.74 (m, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.93 (d, 1 H), 9.97 (d, 1 H) 20

المثال 128

- 6-4- (كلوروفنيـل)-2- (5-فلوروبيريدين-3-يل)-3-أكسو-N- (S2)-3، 3، 3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي بروبيـل-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-4- (4-Chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-oxo-N-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 25

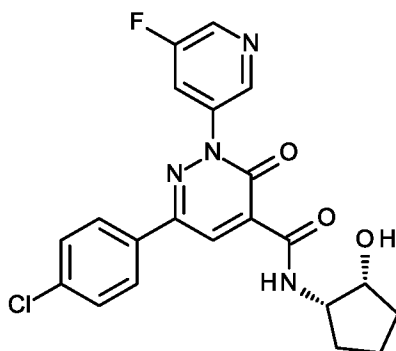


- قُلَّب محلول من 75 ملغم من المركب الوسيط حمض 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-3-أكسو-2,3-ديهيدروبيريدازين-4-كاربوكسيليك (2S)-3-Amino-1,1,1-trifluoro-2-hydroxypropyl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid 56 ملغم (S2)-3-أمينو-1,1,1-ثلاثي فلوروبروبان-2-أول 1-ثلاثي فلوروبروبان-2-أول 0.11 مل إيثيل ثنائي أيزو بروبيل أمين trifluoropropan-2-ol 165 ملغم HATU، 0.11 مل إيثيل ثنائي أيزو بروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 1.5 ملغم 4-ثنائي مثيل أمينو بيريدين 4-dimethylaminopyridine في 2 مل من DMF عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ومن ثم تم ترشيح خليط التفاعل واخضاعه لـ HPLC-RP (الأداة: مضخة HPLC متدرجة من نوع Labomatic HD-3000، مجمع جزئي من نوع Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود: من نوع Chromatorex C-18 قياس 125 ملم × 30 ملم، مادة التوصيل أ: 0.1% حمض الفورميك formic acid في الماء، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ متدرج: أ 70%/ب 30% ← أ 30%/ب 70%؛ التدفق: 150 مل/دقيقة؛ كشف باستخدام UV: 254 نانومتر) للحصول على 14 ملغم 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-3-أكسو-2,3-ديهيدروبيريدازين-4-كاربوكساميد 15 ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-oxo-N-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 3.48 (ddd, 1 H), 3.69-3.80 (m, 1 H), 4.23 (br s, 1 H), 6.67 (d, 1 H), 7.55-7.63 (m, 2 H), 8.00-8.07 (m, 2 H), 8.23-8.27 (m, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.77 (d, 1 H), 8.87 (d, 1 H), 9.54 (t, 1 H)

20

المثال 129

- 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-N-[(1S,2R)-2-هيدروكسي سيكلوبنتيل]-3-أكسو-2,3-ديهيدروبيريدازين-4-كاربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxycyclopentyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

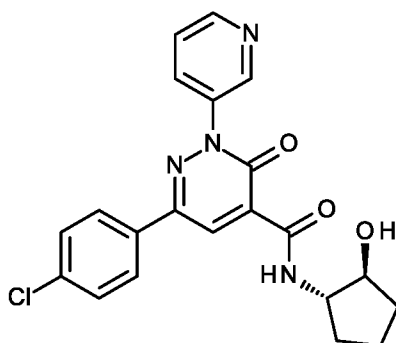


- قُلَّبَ محلول من 75 ملغم من المركب الوسيط حمض 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-3-أكسو-2-هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (1R,2S)-2-aminocyclopentanol (1) : 60 ملغم (S2, R1)-2-أمينو بنتانول حلقي هيدروكلوريد 165 ملغم HATU، 0.11 مل إيثيل ثنائي أيزو بروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 1.5 ملغم 4-ثنائي مثيل أمينو بيريدين 4-dimethylaminopyridine في 2 مل من DMF عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ومن ثم تم ترشيح خليط التفاعل واخضاعه لـ HPLC-RP (الأداة: مضخة HPLC متدرجة من نوع Labomatic HD-3000، مجمع جزئي من نوع Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود: من نوع Chromatorex C-18 قياس 125 ملم × 30 ملم، مادة التوصيل أ: 0.1% حمض الفورميك formic acid في الماء، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ متدرج: أ 70%/ب 30% ← أ 30%/ب 70%؛ التدفق: 150 مل/دقيقة؛ كشف باستخدام UV: 254 نانومتر) للحصول على 18 ملغم 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-N-[(S1, R2)-2-هيدروكسي بنتيل حلقي]-3-أكسو-2-هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxycyclopentyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide.
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 1.47-1.64 (m, 3 H), 1.70-1.89 (m, 2 H), 1.93-2.04 (m, 1 H), 3.99-4.12 (m, 2 H), 5.06 (d, 1 H), 7.56-7.61 (m, 2 H), 7.99-8.06 (m, 2 H), 8.24 (dt, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.76 (d, 1 H), 8.85 (t, 1 H), 9.62 (d, 1 H)

20

المثال 130

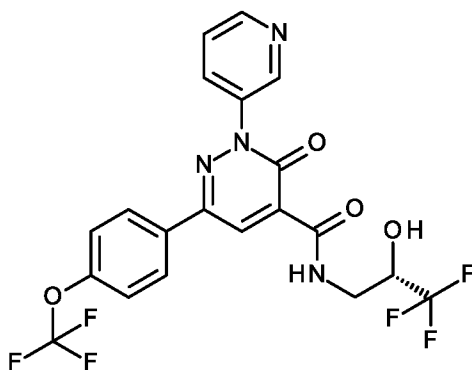
- 6-(4-كلوروفنيل)-N-[(S1, S2)-2-هيدروكسي بنتيل حلقي]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxycyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



- قُلَّب محلول من 75 ملغم من المركب الوسيط حمض 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2- (بيريدن-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2- (بيريدن-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-carboxylic acid 62 ملغم (S1، S2)-2-أمينو بنتانول حلقي هيدروكلوريد (1S,2S)-2-aminocyclopentanol hydrochloride (1:1)، 174 ملغم 5 HATU، 0.16 مل إيثيل ثنائي أيزو بروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 1 ملغم 4-ثنائي مثيل أمينو بيريدن 4-dimethylaminopyridine في 2 مل من DMF عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ومن ثم تم ترشيح خليط التفاعل واخضاعه لـ HPLC-RP (الأداة: مضخة HPLC متدرجة من نوع Labomatic HD-3000، مجمع جزئي من نوع Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود: من نوع Chromatorex C-18 قياس 125 ملم × 30 ملم، مادة التوصيل أ: 0.1% حجماً من حمض الفورميك formic acid في الماء، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ متدرج: أ 70% ب 30% ← أ 30% ب 70%؛ التدفق: 150 مل/دقيقة؛ كشف باستخدام UV: 254 نانومتر) للحصول على 31 ملغم 6-(4-كلوروفنيل)-N-(2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-chlorophenyl)-N- [(1S,2S)-2-hydroxycyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 1.39-1.55 (m, 2 H), 1.58-1.76 (m, 2 H), 1.77-1.88 (m, 1 H), 2.03-2.14 (m, 1 H), 3.90-3.96 (m, 1 H), 3.98-4.06 (m, 1 H), 4.94 (d, 1 H), 7.56-7.61 (m, 2 H), 7.63 (dd, 1 H), 7.98-8.03 (m, 2 H), 8.16 (ddd, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.69 (dd, 1 H), 8.91 (d, 1 H), 9.31 (d, 1 H) 20 $[\alpha]_D^{20} = +34.5$ (DMSO, 1.00 = c).

المثال 131

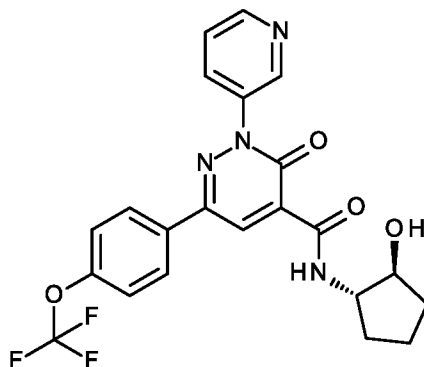
- 3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-(3، 3، 3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل)-6-4- (ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنيل-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 3-Oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 25



- قُلَّب محلول من 75 ملغم من المركب الوسيط حمض 3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-
 4- (ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 3-oxo-2-
 (pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid
 51 ملغم (S2)-3-أمينو-1، 1، 1-ثلاثي فلوروبروبان-2-أول 2S-3-Amino-1,1,1-
 trifluoropropan-2-ol، 151 ملغم HATU، 0.14 مل إيثيل ثنائي أيزو بروبيل أمين
 ethyldiisopropylamine و 1 ملغم 4-ثنائي ميثيل أمينو بيريدين 4-dimethylaminopyridine في 2
 مل من DMF عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ومن ثم تم ترشيح خليط التفاعل واخضاعه لـ
 HPLC-RP (الأداة: مضخة HPLC متدرجة من نوع Labomatic HD-3000، مجمع جزئي من نوع
 Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود: من نوع Chromatorex C-18 قياس 125 ملم × 30
 ملم، مادة التوصيل أ: 0.1% حجماً من حمض الفورميك formic acid في الماء، مادة التوصيل ب:
 أسيتونتريل acetonitrile؛ متدرج: أ 70% ب 30% ← أ 30% ب 70%؛ التدفق: 150 مل/دقيقة؛
 كشف باستخدام UV: 254 نانومتر) للحصول على 24 ملغم 3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-N-
 3- (S2)-3، 3، 3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي بروبييل-6-4- (ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل-2،
 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-
 hydroxypropyl]-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 3.48 (ddd, 1 H), 3.72-3.80 (m, 1 H), 4.18-4.28
 (m, 1 H), 6.66 (d, 1 H), 7.52 (d, 2 H), 7.64 (dd, 1 H), 8.08-8.15 (m, 2 H), 8.15-8.20 (m, 1
 H), 8.67-8.72 (m, 2 H), 8.93 (d, 1 H), 9.61 (t, 1 H)
 HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 1.74 دقيقة (الأداة: من نوع Agilent HPLC 1260؛ العمود:
 من نوع YMC Amylose SA بحجم مسام 3 ميكرو قياس 100 × 4.6 ملم؛ مادة التوصيل أ: ميثانول
 + methanol 0.1% حجماً من ثنائي إيثيل أمين diethylamine (99%)، مادة التوصيل ب: إيثانول
 ethanol؛ أيزوكراتيك: 50% أ+ 50% ب؛ التدفق 1.4 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25 °م؛ DAD 254
 نانومتر.
 20 [α]_D²⁰ = -8.4 (DMSO، 1.00 = c).

المثال 132

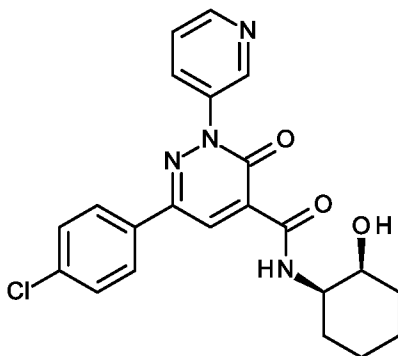
N-[(S2, S1)-2-(هيدروكسي بنتيل حلقي)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-4-(ثلاثي فلورو
مثوكسي) فنيل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد
Hydroxycyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-
dihydropyridazine-4-carboxamide



قُلب محلول من 150 ملغم من المركب الوسيط حمض 3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-4-
[4-(ثلاثي فلورو مثوكسي) فنيل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك
(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid
109 ملغم (S2, S1)-2-أمينو-بنتانول حلقي (1S,2S)-2-amino-cyclopentanol، 302 ملغم
HATU، 0.28 مل إيثيل ثنائي أيزو بروبييل أمين ethyldiisopropylamine و 2 ملغم 4-ثنائي مثيل
أمينو بيريدين 4-dimethylaminopyridine في 3 مل من DMF عند 40°م لمدة 3 ساعات. ومن
ثم تم ترشيح خليط التفاعل واخضاعه لـ HPLC-RP (الأداة: مضخة HPLC متدرجة من نوع
Labomatic HD-3000، مجمع جزئي من نوع Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود: من نوع
Chromatorex C-18 قياس 125 ملم × 30 ملم، مادة التوصيل أ: 0.1% حجماً من حمض الفورميك
formic acid في الماء، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ متدرج: أ 70%/ب 30% ← أ
30%/ب 70%؛ التدفق: 150 مل/دقيقة؛ كشف باستخدام UV: 254 نانومتر) للحصول على 75
ملغم N-[(S2, S1)-2-(هيدروكسي بنتيل حلقي)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-4-(ثلاثي
فلورو مثوكسي) فنيل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد
hydroxycyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-
dihydropyridazine-4-carboxamide

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 1.39-1.55 (m, 2 H), 1.57-1.67 (m, 1 H), 1.67-
1.76 (m, 1 H), 1.77-1.87 (m, 1 H), 2.03-2.14 (m, 1 H), 3.90-3.97 (m, 1 H), 3.98-4.06 (m,
1 H), 4.95 (d, 1 H), 7.51 (d, 2 H), 7.63 (dd, 1 H), 8.09-8.13 (m, 2 H), 8.14-8.19 (m, 1 H),
8.66 (s, 1 H), 8.69 (d, 1 H), 8.91 (d, 1 H), 9.31 (d, 1 H)

6-(4-كلوروفنيل)-N-[(مجاور)-2-هيدروكسي هكسيل حلقى]-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-
2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-[(cis)-2-
hydroxycyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



5

قُلب محلول من 75 ملغم من المركب الوسيط حمض 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2-
(بيريدين-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2-
(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid، 69 ملغم مجاور-2-أمينو-1-
هكسانول حلقي هيدروكلوريد cis-2-amino-1-cyclohexanol hydrochloride (1 : 1)، 174 ملغم
HATU، 0.16 مل إيثيل ثنائي أيزو بروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 1 ملغم 4-ثنائي مثيل
أمينو بيريدين 4-dimethylaminopyridine في 2 مل من DMF عند درجة حرارة الغرفة لمدة 48
ساعة. ومن ثم تم ترشيح خليط التفاعل واخضاعه لـ HPLC-RP (الأداة: مضخة HPLC متدرجة
من نوع Labomatic HD-3000، مجمع جزئي من نوع Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود:
من نوع Chromatorex C-18 قياس 125 ملم × 30 ملم، مادة التوصيل أ: 0.1% حجماً من حمض
الفورميك formic acid في الماء، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ متدرج: أ 70%/ب
30% ← أ 30%/ب 70%؛ التدفق: 150 مل/دقيقة؛ كشف باستخدام UV: 254 نانومتر) للحصول
على 39 ملغم 6-(4-كلوروفنيل)-N-[(مجاور)-2-هيدروكسي هكسيل حلقي]-3-أكسو-2-
(بيريدين-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-chlorophenyl)-N-[(cis)-2-
hydroxycyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide.

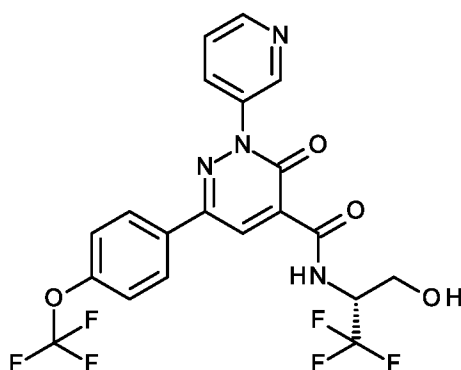
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 1.26-1.37 (m, 2 H), 1.46-1.69 (m, 6 H), 3.77 (m, 1 H), 3.86-3.97 (m, 1 H), 4.88 (d, 1 H), 7.55-7.60 (m, 2 H), 7.63 (dd, 1 H), 7.97-8.03 (m, 2 H), 8.13-8.19 (m, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.69 (dd, 1 H), 8.91 (d, 1 H), 9.62 (d, 1 H)

20

المثال 134

3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-N-[(R2)-1، 1، 1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي بروبان-2-يل]-
6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي) فينيل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد-3-Oxo-2-
(pyridin-3-yl)-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-6-[4-
(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

25



- قُلَّب محلول من 52 ملغم من المركب الوسيط حمض 3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-
 4- (ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 3-oxo-2-
 (pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid
 46.6 ملغم (R2)-2-أمينو-3، 3، 3-ثلاثي فلوروبروبان-1-أول هيدروكلوريد (2R)-2-Amino-
 3,3,3-trifluoropropan-1-ol hydrochloride (1:1)، 105 ملغم HATU، 0.07 مل إيثيل ثنائي
 أيزو بروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 1 ملغم 4-ثنائي مثيل أمينو بيريدن 4-
 dimethylaminopyridine في 1 مل من DMF عند 40°م لمدة 3 ساعات. ومن ثم تم ترشيح خليط
 التفاعل واخضاعه لـ HPLC-RP (الأداة: مضخة HPLC متدرجة من نوع Labomatic HD-3000،
 مجمع جزئي من نوع Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود: من نوع Chromatorex C-18
 قياس 125 ملم × 30 ملم، مادة التوصيل أ: ماء + 0.2% حجماً من أمونيا ammonia مائي (32%)،
 مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ متدرج: أ 70%/ب 30% ← أ 30%/ب 70%؛ التدفق:
 150 مل/ دقيقة؛ كشف باستخدام UV: 254 نانومتر) للحصول على 24 ملغم 3-أكسو-2-
 (بيريدن-3-يل)-N-(R2)-1، 1، 1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي بروبان-2-يل-6-4-
 (ثلاثي فلورو-ميثوكسي) فنييل-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-
 N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-6-[4-(trifluoro-methoxy)phenyl]-2,3-
 dihydropyridazine-4-carboxamide

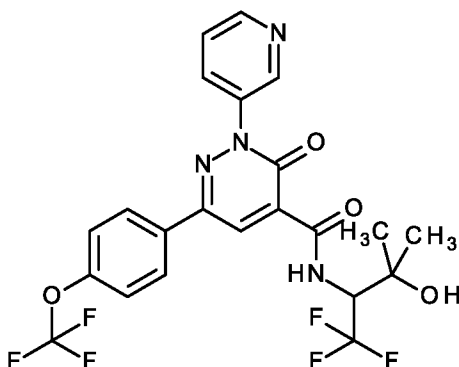
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 3.65-3.74 (m, 1 H), 3.82 (dt, 1 H), 4.80-4.91 (m, 1 H), 5.44 (t, 1 H), 7.52 (d, 2 H), 7.64 (dd, 1 H), 8.10-8.16 (m, 2 H), 8.16-8.21 (m, 1 H), 8.71 (dd, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.92 (d, 1 H), 9.98 (d, 1 H)

$$[\alpha]_D^{20} = 10.2^\circ (c = 1.00, \text{DMSO})$$

المثال 135

- 3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-(1، 1، 1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي-3-ميثيل بيوتان-2-
 يل)-6-4- (ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 3-Oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-6-[4-(trifluoro-methoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

2-(pyridin-3-yl)-N-[1,1,1-trifluoro-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



- قُلَّبَ محلول من 150 ملغم من المركب الوسيط حمض 3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-
 5 [4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنيلى]-2، 3-ثنائى هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 3-oxo-2-
 (pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid
 154 ملغم 3-أمينو-4، 4، 4-ثلاثي فلورو-2-مethyl بيوتان-2-أول هيدروكلوريد 3-amino-4,4,4-
 trifluoro-2-methylbutan-2-ol hydrochloride (1 : 1)، 302 ملغم HATU، 0.3 مل إيثيل ثنائي
 أيزو بروبييل أمين ethyldiisopropylamine و 4 ملغم 4-ثنائي ميثيل أمينو بيريدن 4-
 10 dimethylaminopyridine في 3 مل من DMF عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ومن ثم تم
 ترشيح خليط التفاعل واخضاعه لـ HPLC-RP (الأداة: مضخة HPLC متدرجة من نوع Labomatic
 HD-3000، مجمع جزئي من نوع Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود: من نوع
 Chromatorex C-18 قياس 125 ملم × 30 ملم، مادة التصويل أ: ماء + 0.2% حجماً من أمونيا
 ammonia مائي (32%)، مادة التصويل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ متدرج: أ 70%/ب 30% ←
 15 أ 30%/ب 70%؛ التدفق: 150 مل/دقيقة؛ كشف باستخدام UV: 254 نانومتر) للحصول على 63
 ملغم 3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-[1، 1، 1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي-3-مethyl بيوتان-
 2-يل]-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنيلى]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 3-oxo-
 2-(pyridin-3-yl)-N-[1,1,1-trifluoro-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-6-[4-
 (trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

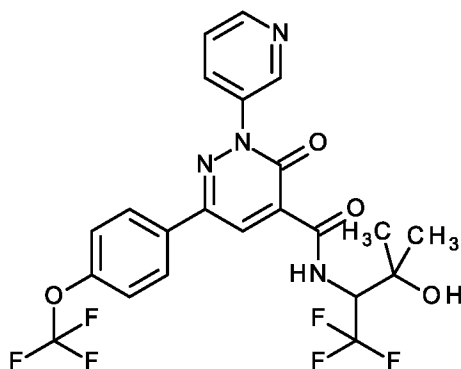
20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 1.20 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 4.67 (quin, 1 H),
 5.22 (s, 1 H), 7.51 (d, 2 H), 7.61-7.67 (m, 1 H), 8.11-8.15 (m, 2 H), 8.19 (ddd, 1 H), 8.70
 (dd, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.93 (d, 1 H), 10.02 (d, 1 H).

المثال 136 25

3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-[1، 1، 1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي-3-مethyl بيوتان-2-
 يل]-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنيلى]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 3-Oxo-

2-(pyridin-3-yl)-N-[1,1,1-trifluoro-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

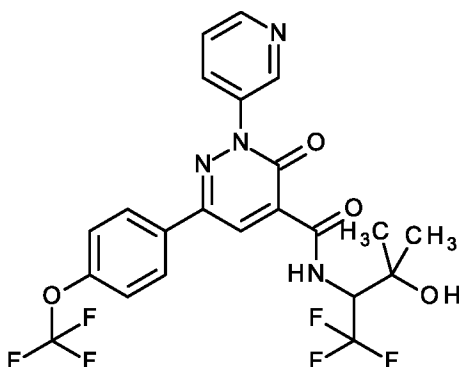


- أعطى الفصل باستخدام HPLC 58 ملغم 3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-[1, 1, 1, 1- 5
- ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي-3-مethyl بيوتان-2-يل]-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل]-2, 3- 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[1,1,1-trifluoro-3-hydroxy- 4-كربوكساميد 3-methylbutan-2-yl]-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4- carboxamide (مثال 135) على عمود لاتماثلي (الأداة: من نوع Labomatic HD5000 ،Labocord-5000 ،Gilson GX-241 ،Labcol Vario 4000 ،العمود: من نوع Chiralpak IB بحجم 10
- مسام 5 ميكرو قياس 30×250 ملم؛ مادة التوصيل أ: ميثيل ثت-بيوتيل إيثر methyl tert.-butylether + 0.1% حجماً من ثنائي إيثيل أمين diethylamine (99%)؛ مادة التوصيل ب: إيثانول ethanol؛ أيزوكراتيك: 90%A + 10%B؛ التدفق 50.0 مل/ دقيقة؛ UV 254 نانومتر) 23 ملغم من 3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-[1, 1, 1, 1- 1- ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي-3-مethyl بيوتان- 2-يل]-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل]-2, 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 3-oxo- 2-(pyridin-3-yl)-N-[1,1,1-trifluoro-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-6-[4- 15
- (trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide، البد 1.
- HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 1.57 دقيقة (الأداة: من نوع Agilent HPLC 1260؛ العمود: من نوع Chiralpak IB بحجم مسام 3 ميكرو 4.6 × 100 ملم؛ مادة التوصيل أ: ميثيل ثت-بيوتيل إيثر methyl tert.-butylether + 0.1% حجماً من ثنائي إيثيل أمين diethylamine (99%)؛ مادة التوصيل ب: إيثانول ethanol؛ أيزوكراتيك: 90%A + 10%B؛ التدفق 1.4 مل/ دقيقة؛ درجة الحرارة: 20
- 25°م؛ DAD 254 نانومتر).

المثال 137

- 3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-[1, 1, 1, 1- 1- ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي-3-مethyl بيوتان-2- 25
- يل]-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل]-2, 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 3-Oxo-

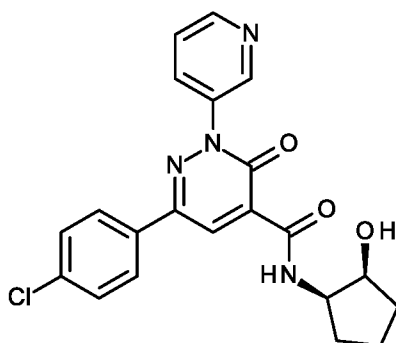
2-(pyridin-3-yl)-N-[1,1,1-trifluoro-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
 البد 2



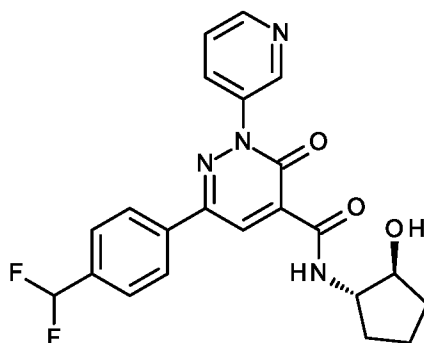
- 5 أعطى الفصل باستخدام HPLC 58 ملغم 3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-[1,1,1, 1, 1- ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي-3-مethyl بيوتان-2-يل]-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل]-2, 2-3- ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[1,1,1-trifluoro-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide (مثال 135) على عمود لاتماثلي (الأداة: من نوع Labomatic HD5000، 10 Labocord-5000؛ Gilson GX-241، Labcol Vario 4000، العمود: من نوع Chiralpak IB بحجم مسام 5 ميكرو قياس 30×250 ملغم؛ مادة التوصيل أ: ميثيل ث-بيوتيل إيثر methyl tert.-butylether + 0.1% حجماً من ثنائي إيثيل أمين diethylamine (99%)؛ مادة التوصيل ب: إيثانول ethanol؛ أيزوكراتيك: 90%A+10% ب؛ التدفق 50.0 مل/ دقيقة؛ UV 254 نانومتر) 20 ملغم من 3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-[1,1,1, 1, 1- ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي-3-مethyl بيوتان-2-يل]-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل]-2, 2-3- ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[1,1,1-trifluoro-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide البد 2. 15 HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 3.29 دقيقة (الأداة: من نوع Agilent HPLC 1260؛ العمود: من نوع Chiralpak IB 3 ميكرو 4.6 × 100 ملغم؛ مادة التوصيل أ: ميثيل ث-بيوتيل إيثر methyl tert.-butylether + 0.1% حجماً من ثنائي إيثيل أمين diethylamine (99%)؛ مادة التوصيل ب: إيثانول ethanol؛ أيزوكراتيك: 90%A+10% ب؛ التدفق 1.4 مل/ دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ DAD 254 نانومتر).

المثال 138

- 25 6-(4-كلوروفنييل)-N-[(S2, R1)-2-هيدروكسي بنتيل حلقي]-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-3, 2- ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-[(1R,2S)-2-hydroxycyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



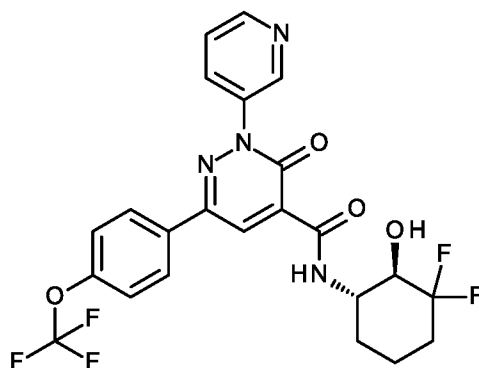
- قُلَّب محلول من 75 ملغم من المركب الوسيط حمض 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2- (بيريدين-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid، 63 ملغم (S1، R2)-2-أمينو بنتانول حلقي هيدروكلوريد (1S,2R)-2-Aminocyclopentanol hydrochloride (1:1)، 174 ملغم 5
- HATU، 0.16 مل إيثيل ثنائي أيزو بروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 1 ملغم 4-ثنائي مثيل أمينو بيريدين 4-dimethylaminopyridine في 2 مل من DMF قُلَّب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 90 دقيقة. ومن ثم تم ترشيح خليط التفاعل واخضاعه لـ HPLC-RP (الأداة: مضخة HPLC متدرجة من نوع Labomatic HD-3000، مجمع جزئي من نوع Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود: من نوع Chromatorex C-18 قياس 125 ملم × 30 ملم، مادة التصويل أ: 0.1% حجماً من حمض الفورميك formic acid في الماء، مادة التصويل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ متدرج: أ 70% ب 30% ← أ 30% ب 70%؛ التدفق: 150 مل/دقيقة؛ كشف باستخدام UV: 254 نانومتر) للحصول على 35 ملغم 6-(4-كلوروفنيل)-N-(S2، R1)-2-هيدروكسي بنتيل حلقي-3-أكسو-2- (بيريدين-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-chlorophenyl)-N-[(1R,2S)-2-hydroxycyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 15
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 1.46-1.64 (m, 3 H), 1.70-1.88 (m, 2 H), 1.92-2.03 (m, 1 H), 3.99-4.12 (m, 2 H), 5.04 (d, 1 H), 7.56-7.61 (m, 2 H), 7.61-7.66 (m, 1 H), 7.97-8.03 (m, 2 H), 8.16 (ddd, 1 H), 8.66-8.70 (m, 2 H), 8.91 (d, 1 H), 9.67 (d, 1 H) 20
- المثال 139
- 6-[4-(ثنائي فلورومثيل) فنيل]-N-(S1، S2)-2-هيدروكسي بنتيل حلقي-3-أكسو-2- (بيريدين-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد 6-[4-(Difluoromethyl)phenyl]-N-[(1S,2S)-2-hydroxycyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 25



- قُلَّب محلول من 65 ملغم من المركب الوسيط حمض 6-4-(ثنائي فلورومثيل) فنيـل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 6-4-(difluoromethyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid 5
- 60 ملغم (S2، S1)-2-أمينو بنتانول حلقي هيدروكلوريد (1S,2S)-2-aminocyclopentanol 144 ملغم HATU، 0.1 مل إيثيل ثنائي أيزو بروبيـل أمين ethyldiisopropylamine و 1 ملغم 4-ثنائي مثيل أمينو بيريدين 4-dimethylaminopyridine في 2 مل من DMF عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ومن ثم تم ترشيح خليط التفاعل واخضاعه لـ HPLC-RP (الأداة: مضخة HPLC متدرجة من نوع Labomatic HD-3000، مجمع جزئي من نوع Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود: من نوع Chromatorex C-18 قياس 125 ملم × 30 مل، مادة التوصيل أ: 0.1% حجماً من حمض الفورميك formic acid في الماء، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ متدرج: 15% B/85% A ← 55% B/45% A؛ التدفق: 150 مل/دقيقة؛ كشف باستخدام UV: 254 نانومتر) للحصول على 13 ملغم 6-4-(ثنائي فلورومثيل) فنيـل]-N-بيريدازين-4-كربوكساميد 15
- hydroxycyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 1.39-1.56 (m, 2 H), 1.58-1.76 (m, 2 H), 1.77-1.87 (m, 1 H), 2.04-2.14 (m, 1 H), 3.94 (br d, 1 H), 3.98-4.07 (m, 1 H), 4.95 (br d, 1 H), 7.13 (t, 1 H), 7.64 (dd, 1 H), 7.72 (d, 2 H), 8.13 (d, 2 H), 8.15-8.20 (m, 1 H), 8.66-8.72 (m, 2 H), 8.92 (d, 1 H), 9.31 (d, 1 H) 20

المثال 140

- N-[(مقابل)-3، 3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي هكسيل حلقي]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنيـل]-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد N-[(trans)-3,3-Difluoro-2-hydroxycyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 25



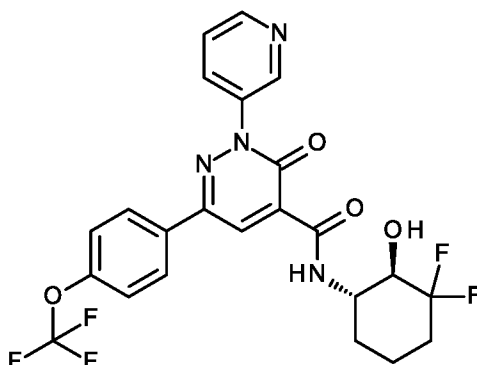
- قُلَّب محلول من 150 ملغم من المركب الوسيط حمض 3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-
 4- (ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنيـل-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكسيليك 3-oxo-2-
 (pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid
 5 ، 149 ملغم مقابل 6-أمينو-2، 2-ثنائي فلورو هكسان حلقي-1-أول هيدروكلوريد
 2,2-difluorocyclohexan-1-ol hydrochloride (1 : 1)، 302 ملغم HATU، 0.3 مل إيثيل ثنائي
 أيزو بروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 4 ملغم 4-ثنائي ميثيل أمينو بيريدن 4-
 dimethylaminopyridine في 3 مل من DMF عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ومن ثم تم
 ترشيح خليط التفاعل واخضاعه لـ HPLC-RP (الأداة: مضخة HPLC متدرجة من نوع Labomatic
 10 HD-3000، مجمع جزئي من نوع Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود: من نوع
 Chromatorex C-18 قياس 125 ملم × 30 ملم، مادة التوصيل أ: ماء + 0.2% حجماً من أمونيا
 ammonia مائي (32%)، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ متدرج: أ 70%/ب 30% ←
 أ 30%/ب 70%؛ التدفق: 150 مل/دقيقة؛ كشف باستخدام UV: 254 نانومتر) للحصول على 66
 ملغم من N- (مقابل)-3، 3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي هكسيل حلقي-3-أكسو-2-(بيريدن-
 15 3-يل)-6-4- (ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنيـل-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد-N
 [(trans)-3,3-difluoro-2-hydroxycyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-
 (trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 1.40-1.54 (m, 2 H), 1.66 (br s, 1 H), 1.72-1.90
 (m, 1 H), 1.94-2.11 (m, 2 H), 3.69-3.82 (m, 1 H), 3.97 (br s, 1 H), 5.78 (d, 1 H), 7.52 (d,
 20 2 H), 7.64 (dd, 1 H), 8.08-8.14 (m, 2 H), 8.15-8.20 (m, 1 H), 8.68-8.72 (m, 2 H), 8.92 (d,
 1 H), 9.52 (d, 1 H).

المثال 141

- N- (مقابل)-3، 3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي هكسيل حلقي-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-
 25 4- (ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنيـل-2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد-N
 N-[(trans)-3,3-difluoro-2-hydroxycyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-
 (trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide.

Difluoro-2-hydroxycyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-
2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide البد 1

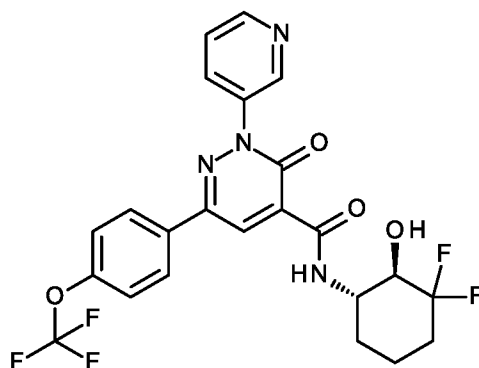


- أعطى الفصل باستخدام HPLC 58 ملغم N-[(مقابل)-3، 3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي
5 هكسيل حلقي]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل]-3-ثنائي
هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد N-[(trans)-3,3-difluoro-2-hydroxycyclohexyl]-3-oxo-2-
(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
(مثال 140) على عمود لاتماثلي (الأداة: من نوع Labomatic HD5000، Labocord-5000؛
Gilson GX-241، Labcol Vario 4000، العمود: من نوع Chiralpak IA بحجم مسام 5 ميكرو
10 قياس 30×250 ملم؛ مادة التوصيل أ: إيثانول + 0.1% حجمياً من ثنائي إيثيل أمين
diethylamine (99%)؛ مادة التوصيل ب: ميثانول methanol؛ أيزوكراتيك: 50% A + 50% B؛
التدفق 40.0 مل/ دقيقة؛ UV 254 نانومتر) 21 ملغم من N-[(مقابل)-3، 3-ثنائي فلورو-2-
هيدروكسي هكسيل حلقي]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل]-
2، 3-ثنائي هيدرو بيريدازين-4-كربوكساميد N-[(trans)-3,3-difluoro-2-hydroxycyclohexyl]-
3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-
15 carboxamide، البد 1.

- HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 1.48 دقيقة (الأداة: من نوع Agilent HPLC 1260؛ العمود:
من نوع Chiralpak IA 3 ميكرو 4.6 × 100 ملم؛ مادة التوصيل أ: إيثانول + 0.1% حجمياً
من ثنائي إيثيل أمين diethylamine (99%)؛ مادة التوصيل ب: إيثانول ethanol؛ أيزوكراتيك: 90%
20 أ + 10% ب؛ التدفق 1.4 مل/ دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ DAD 254 نانومتر).

المثال 142

- N-[(مقابل)-3، 3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي هكسيل حلقي]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-
6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل]-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد، البد 2 N-
[(trans)-3,3-Difluoro-2-hydroxycyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-
(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 25



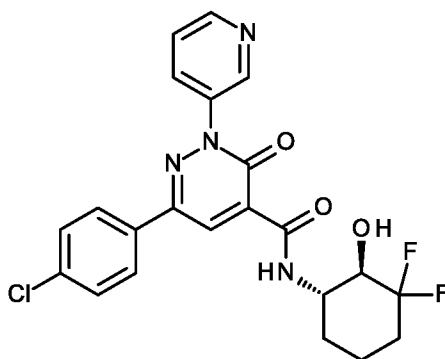
- فصل بواسطة HPLC 58 ملغم N- [(مقابل) 3،3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي هكسيل حلقى] 3-أكسو-2- (بيريدن-3-يل) 6- (4- (ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنيلى) 2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(trans)-3,3-difluoro-2-hydroxycyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide (المثال 140) على عمود متماثل (الأداة من نوع 5000-Labocord؛ Labomatic HD5000؛ Gilson GX-241؛ Labcol Vario 4000؛ العمود من نوع Chiralpak؛ أبعاده 250 × 30 ملم؛ حجم مسام حشوته 5 ميكرومتر؛ مادة التوصيل أ: إيثانول + 1.0 % حجمًا ثنائي إيثيل أمين diethylamine (99%)؛ مادة التوصيل ب: ميثانول methanol؛ أيزوكراتيك: 50% مادة التوصيل أ + 50% مادة التوصيل ب؛ تدفق 40.0 مل/دقيقة؛ الأشعة فوق البنفسجية 254 نانومتر) أنتجت 23 ملغم N- [(مقابل) 3،3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي هكسيل حلقى] 3-أكسو-2- (بيريدن-3-يل) 6- (4- (ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنيلى) 2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(trans)-3,3-difluoro-2-hydroxycyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide. البد 2.
- HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 78.1 دقيقة (الأداة: من نوع Agilent HPLC 1260؛ العمود: العمود من نوع Chiralpak؛ أبعاده 100 × 6.4 ملم؛ حجم مسام حشوته 3 ميكرومتر؛ مادة التوصيل أ: إيثانول + 1.0 % حجمًا ثنائي إيثيل أمين diethylamine (99%)؛ مادة التوصيل ب: إيثانول ethanol؛ أيزوكراتيك: 90% مادة التوصيل أ + 10% مادة التوصيل ب؛ تدفق 4.1 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة 25°م، DAD 254 نانومتر).

20

المثال 143

- 6- (4-كلورو فنيلى) N- [(مقابل) 3،3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي هكسيل حلقى] 3-أكسو-2- (بيريدن-3-يل) 2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين 4-كربوكساميد N-(4-Chlorophenyl)-N-[(trans)-3,3-difluoro-2-hydroxycyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

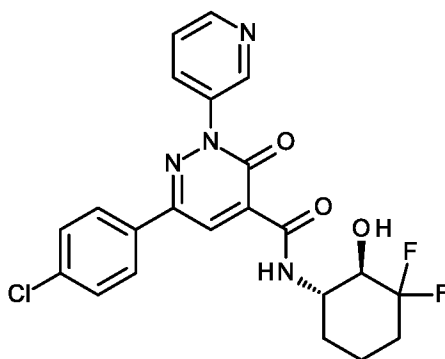
25



- محلول من 150 ملغم المركب الوسيط 6- (4-كلورو فنييل) 3- أكسو-2- (بيريدين - 3-يل) 2، 3- ثنائي هيدروبيريدازين 4-حمض الكربوكسيليك 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid 172 ملغم (مقابل) 6- أمينو - 2، 2 ثنائي فلورو هكسان حلقي-1- ول هيدروكلوريد (trans)-6-amino-2,2-difluorocyclohexan- 5
- 1-ol hydrochloride (1 : 1)، 348 ملغم HATU، 3.0 مل إيثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 4 ملغم 4-ثنائي مثيل أمينو بيريدين 4-dimethylaminopyridine في 3 مل من DMF قُلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ثم تم ترشيح خليط التفاعل وخضع إلى HPLC -RP (أداة: مضخة HPLC متدرجة Labomatic HD-3000 مُجمع أجزاء من نوع 10 Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود: من نوع Chromatorex C-18 أبعاده 125 ملم × 30 ملم، مادة التوصيل أ: 1.0 حجماً حمض الفورميك formic acid بالماء، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile، محلول متدرج: مادة التوصيل أ 70٪ / 30 ٪ مادة التوصيل ب، معدل التدفق: 150 مل/دقيقة، طول موجة الكشف بالأشعة فوق البنفسجية : 254 نانومتر) لإنتاج 66 ملغم راس-6- 4-كلورو فنييل) - N - [(مقابل) 3، 3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي هكسيل حلقي] 3- أكسو-2- (بيريدين-3-يل) 2، 3- ثنائي هيدروبيريدازين 4-كربوكساميد rac-6-(4-Chlorophenyl)-N- 15
- [(trans)-3,3-difluoro-2-hydroxycyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide.
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 1.40 - 1.53 (m, 2 H), 1.66 (br s, 1 H), 1.72 - 1.89 (m, 1 H), 1.92 - 2.11 (m, 2 H), 3.69 - 3.80 (m, 1 H), 3.96 (br s, 1 H), 5.77 (d, 1 H), 7.56 - 7.61 (m, 2 H), 7.63 (dd, 1 H), 7.98 - 8.02 (m, 2 H), 8.14 - 8.18 (m, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.70 (dd, 1 H), 8.91 (d, 1 H), 9.51 (d, 1 H). 20

المثال 144

- 6- (4-كلورو فنييل) - N - [(مقابل) 3، 3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي هكسيل حلقي] 3- أكسو-2- (بيريدين-3-يل) 2، 3- ثنائي هيدروبيريدازين 4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-[(trans)-3,3-difluoro-2-hydroxycyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide، البد 1 25

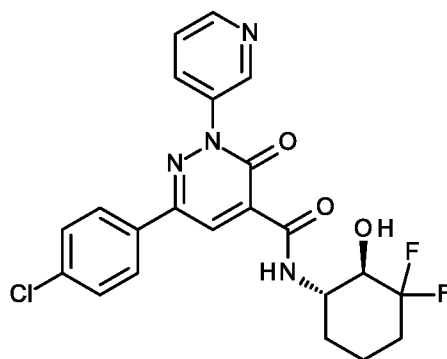


- فصل بواسطة HPLC 58 ملغم 6-(4-كلورو فنيـل - N - [(مقابل) 3,3-ثنائي فلورو - 2-هيدروكسي هكسيل حلقي] 3-أكسو-2-هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-chlorophenyl)-N-[(trans)-3,3-difluoro-2-hydroxycyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide (المثال 143) على عمود متماثل (الأداة من نوع Labcol Vario 4000؛ Gilson GX-241؛ 5000-Labocord؛ Labomatic HD5000؛ العמוד من نوع YMC Cellulose SC؛ أبعاده 30 × 250 ملم؛ حجم مسام حشوته 5 ميكرومتر؛ مادة التوصيل أ: ميثانول methanol؛ مادة التوصيل ب: ميثانول methanol؛ أيزوكراتيك: 50% مادة التوصيل أ + 10% مادة التوصيل ب؛ تدفق 40.0 مل/دقيقة؛ UV 254 نانومتر) أنتجت 20 ملغم 6-(4-كلورو فنيـل - N - [(مقابل) 3,3-ثنائي فلورو - 2-هيدروكسي هكسيل حلقي] 3-أكسو-2-هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-chlorophenyl)-N-[(trans)-3,3-difluoro-2-hydroxycyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide، البد 1.
- HPLC لا تماثل: زمن الاحتجاز = 74.1 دقيقة (الأداة: من نوع Agilent HPLC 1260؛ العמוד: العמוד من نوع YMC Cellulose SC؛ أبعاده 6.4 × 100 ملم؛ حجم مسام حشوته 3 ميكرومتر؛ مادة التوصيل أ: ميثانول methanol + 1.0% حجماً ثنائي إيثيل أمين diethylamine (99%))؛ مادة التوصيل ب: إيثانول ethanol؛ أيزوكراتيك: 50% مادة التوصيل أ + 50% مادة التوصيل ب؛ تدفق 4.1 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة 25°م، DAD 254 نانومتر).

المثال 145 20

- 6-(4-كلورو فنيـل - N - [(مقابل) 3,3-ثنائي فلورو - 2-هيدروكسي هكسيل حلقي] 3-أكسو-2-هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-[(trans)-3,3-difluoro-2-hydroxycyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide، البد 2

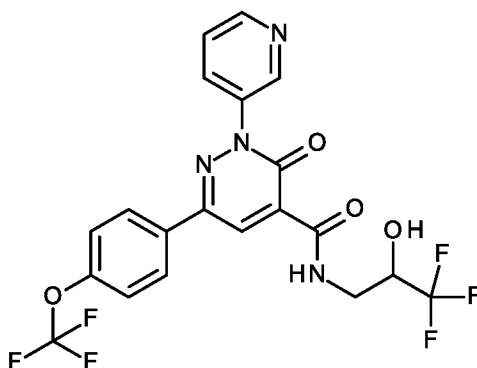
25



- فصل بواسطة HPLC 58 ملغم 6-(4-كلورو فنيـل - N - ((مقابل) 3,3-ثنائي فلورو -
 2-هيدروكسي هكسيل حلقي] 3-أكسو-2- (بيريدين-3-يل) 3، 2- ثنائي هيدروبيريدازين -
 4-كربوكساميد 6-(4-chlorophenyl)-N-[(trans)-3,3-difluoro-2-hydroxycyclohexyl]-3-oxo- 5
 2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide (المثال 143) على عمود متماثل
 (الأداة من نوع Labcol Vario 4000 ؛ Gilson GX-241 ؛ 5000-Labocord ؛ Labomatic HD5000)
 العمود من نوع YMC Cellulose SC؛ أبعاده 30 × 250 ملم؛ حجم مسام حشوته 5 ميكرومتر؛
 مادة التوصيل أ: ميثانول methanol؛ مادة التوصيل ب: إيثانول ethanol؛ أيزوكراتيك: 50% مادة
 التوصيل أ + 10% مادة التوصيل ب؛ تدفق 40.0 مل/دقيقة؛ UV 254 نانومتر) أنتجت 19 ملغم
 6-(4-كلورو فنيـل - N - ((مقابل) 3,3-ثنائي فلورو -2-هيدروكسي هكسيل حلقي] 3-أكسو- 10
 2- (بيريدين-3-يل) 3، 2- ثنائي هيدروبيريدازين -4-كربوكساميد 6-(4-chlorophenyl)-N-
 [(trans)-3,3-difluoro-2-hydroxycyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-
 dihydropyridazine-4-carboxamide ، البد 2.
 HPLC لا تماثل: زمن الاحتجاز = 29.2 دقيقة (الأداة: من نوع Agilent HPLC 1260؛ العمود:
 العمود من نوع YMC Cellulose SC؛ أبعاده 6.4 × 100 ملم؛ حجم مسام حشوته 3 ميكرومتر؛ 15
 مادة التوصيل أ: ميثانول methanol + 1.0 % حجماً ثنائي إيثيل أمين diethylamine (99%); مادة
 التوصيل ب: إيثانول ethanol؛ أيزوكراتيك: 50% مادة التوصيل أ + 50% مادة التوصيل ب؛ تدفق
 4.1 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة 25°م، DAD 254 نانومتر).

المثال 146 20

- 3-أكسو-2- (بيريدين-3-يل) -N- (3، 3، 3- ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي برويل] 6-4 -
 (ثلاثي فلورو مثوكسي) فنيـل] 2-، 3- ثنائي هيدروبيريدازين -4-كربوكساميد 3-Oxo-2-(pyridin-
 3-yl)-N-[3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-
 dihydropyridazine-4-carboxamide



- محلول من 50 ملغم المركب الوسيط 3-أكسو-2- (بيريدين-3-يل) -6- [4- (ثلاثي
فلورو مثوكسي) فنييل] 3، 2- ثنائي هيدروبيريدازين-4-حمض الكربوكسيليك 3-oxo-2-(pyridin-
3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid 34 ملغم
3-أمينو -1،1،1-ثلاثي فلورو-2-بروبانول 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-propanol 101 ملغم
5 HATU، 1.0 مل إيثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 1 ملغم 4-ثنائي مثيل
أمينو بييريدين 4-dimethylaminopyridine في 1 مل من DMF تم تقليبه في درجة حرارة الغرفة لمدة
14 ساعة. ثم تم ترشيح خليط التفاعل وخضع إلى HPLC-RP (أداة: مضخة HPLC متدرجة
Labomatic HD-3000، مُجمع أجزاء من نوع Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود: من نوع
10 Chromatorex C-18 أبعاده 125 ملم × 30 ملم، مادة التوصيل أ: ماء + 2.0٪ حجماً أمونيا
ammonia مائية (32٪)، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile، محلول متدرج: مادة التوصيل
أ 70٪ / 30٪ إلى مادة التوصيل أ 30٪ / 70٪ مادة التوصيل ب، معدل التدفق: 150 مل/دقيقة،
طول موجة الكشف بالأشعة فوق البنفسجية : 254 نانومتر) لإنتاج 8 ملغم راس-3-أكسو-2-
(بييريدين-3-يل) -N- [3، 3، 3- ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي بروبييل] -6- [4- (ثلاثي فلورو
مثوكسي) فنييل] 3، 2- ثنائي هيدروبيريدازين-4- كربوكساميد rac-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-
15 [3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-
dihydropyridazine-4-carboxamide.
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 3.48 (ddd, 1 H), 3.70 - 3.79 (m, 1 H), 4.16 -
4.29 (m, 1 H), 6.66 (d, 1 H), 7.52 (d, 2 H), 7.64 (dd, 1 H), 8.09 - 8.14 (m, 2 H), 8.15 -
8.20 (m, 1 H), 8.67 - 8.72 (m, 2 H), 8.93 (d, 1 H), 9.61 (t, 1 H). 20

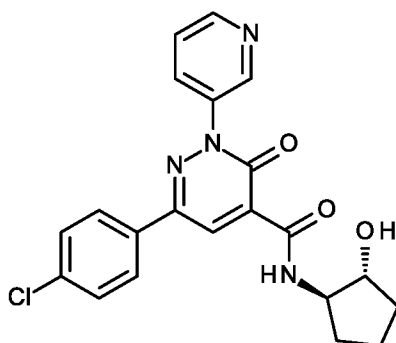
المثال 147

- N-[(1S,2R)-2- (2R, S 1)-2-هيدروكسي بنتيل حلقي]-3-أكسو-2- (بييريدين-3-يل)-6- [4- (ثلاثي فلورو
مثوكسي) فنييل]-3- ثنائي هيدروبيريدازين-4- كربوكساميد N-[(1S,2R)-2-
25 Hydroxycyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-
dihydropyridazine-4-carboxamide

المثال 148

6-(4-كلورو فنيـل -N - [(مقابل) 3،3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي بنتيل حلقي] -3-أكسو-2- (بيريدين-3-يل) 3، 2- ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N- [(trans)-2-hydroxycyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

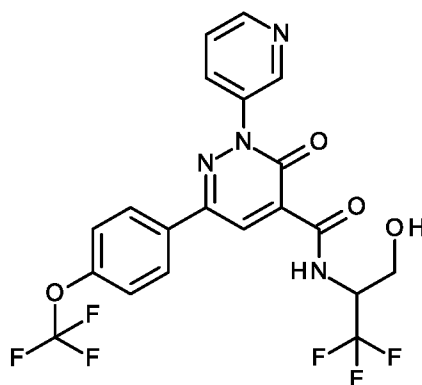
25



- محلول من 75 ملغم المركب الوسيط 6-(4-كلورو فنييل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل) 5
- 2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-حمض الكربوكسيليك 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid 63 ملغم هيدروكلوريد مقابل-2-أمينو بنتانول حلقي 174 ملغم HATU، 16.0 مل إيثيل 4-ثنائي أيزوبروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 1 ملغم 4-ثنائي مثيل أمينو بييردين 4-dimethylaminopyridine في 2 مل من DMF تم تقليبه في درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ثم تم ترشيح خليط التفاعل وخضع إلى HPLC-RP (أداة: مضخة HPLC متدرجة Labomatic HD-3000، مُجمع أجزاء من نوع Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود: من نوع C-18 Chromatorex 125 ملم × 30 ملم، مادة التوصيل أ: 1.0 حجمًا حمض الفورميك 70 acid بالماء، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile، محلول متدرج: مادة التوصيل أ 30% / 70 % مادة التوصيل ب، معدل التدفق: 150 مل/دقيقة، طول موجة الكشف بالأشعة فوق البنفسجية : 254 نانومتر) لإنتاج 26 ملغم 6-(4-كلورو فنييل)-N-[(مقابل)-2-هيدروكسي بنتيل حلقي]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-chlorophenyl)-N-[(trans)-2-hydroxycyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 15
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 1.39 - 1.56 (m, 2 H), 1.59 - 1.67 (m, 1 H), 1.67 - 1.75 (m, 1 H), 1.77 - 1.86 (m, 1 H), 2.03 - 2.13 (m, 1 H), 3.93 (quin, 1 H), 3.98 - 4.06 (m, 1 H), 4.94 (d, 1 H), 7.56 - 7.60 (m, 2 H), 7.63 (dd, 1 H), 7.98 - 8.03 (m, 2 H), 8.16 (ddd, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.69 (dd, 1 H), 8.91 (d, 1 H), 9.31 (d, 1 H). 20

المثال 149

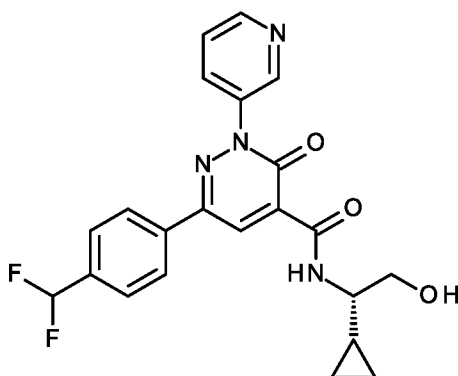
- 3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-N-(1، 1، 1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي بروبان-2-يل)-6-4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل 2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 3-Oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 25



- محلول من 75 ملغم المركب الوسيط 3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو
 ميثوكسي)فنييل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-حمض الكربوكسيليك 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-
 [4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid 68 ملغم 2-
 أمينو-3,3,3-تريفلوروبروبان-1-ول هيدروكلوريد 1-أول 5
 hydrochloride (1:1)، 151 ملغم HATU، 0.14 مل إيثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين
 ethyldiisopropylamine و 1 ملغم 4-ثنائي ميثيل أمينو بييريدين 4-dimethylaminopyridine في
 2 مل DMF قُلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ثم تم ترشيح خليط التفاعل وتعرض إلى
 HPLC -RP (الأداة: Waters Autopurification MS SingleQuad؛ العمود: Waters XBridge
 5C18 ميكرومتر 30×100 ملغم؛ مادة التوصيل أ: ماء + 1.0 ٪ حمض الفورميك formic acid 10
 99) مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ محلول متدرج التركيز: 0-5.5 دقيقة 5-100 ٪ مادة
 التوصيل ب؛ معدل التدفق 70 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25 °م؛ مسح DAD: 210-400 نانومتر)
 لانتاج 46 ملغم 3-أكسو-2-(بييريدين-3-يل)-N-(1,1,1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي بروبان-
 2-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي)فنييل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 3-oxo-2-
 (pyridin-3-yl)-N-(1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl)-6-[4-
 (trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide. 15
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 3.66 - 3.74 (m, 1 H), 3.79 - 3.85 (m, 1 H), 4.86
 (dt, 1 H), 5.44 (t, 1 H), 7.52 (d, 2 H), 7.64 (dd, 1 H), 8.11 - 8.16 (m, 2 H), 8.16 - 8.21
 (m, 1 H), 8.68 - 8.72 (m, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.92 (d, 1 H), 9.98 (d, 1 H). 20

المثال 150

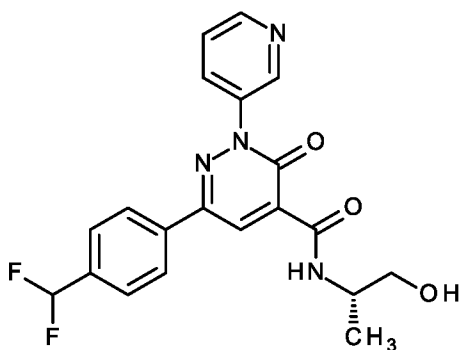
- N-[(S1)-1-بروبيل حلقي-2-هيدروكسي إيثيل]-6-[4-(ثنائي فلورومثيل)فنييل]-3-أكسو-2-
 (بييريدين-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(1S)-1-Cyclopropyl-2-
 hydroxyethyl]-6-[4-(difluoromethyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-
 dihydropyridazine-4-carboxamide 25



- محلول من 85 ملغم المركب الوسيط 6-4-(ثنائي فلورومثيل)فنيـل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-حمض الكربوكسيليك 6-[4-(difluoromethyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid 69 ملغم (S2)-2-أمينوبروبيل حلقي إيثان-1-ول هيدروكلوريد (2S)-2-aminocyclopropylethan-1-ol 5
- hydrochloride (1:1)، 190 ملغم HATU، 0.17 مل إيثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 1.5 ملغم 4-ثنائي مثيل أمينو بيـريدين 4-dimethylaminopyridine في 3 مل DMF قُلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ثم تم ترشيح خليط التفاعل تعرض إلى HPLC -RP (الأداة: مضخة HPLC متدرجة Labomatic HD-3000 التركيز، مُجمع أجزاء من نوع Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود من نوع: 125 Chromatorex C-18 30 × ملغم، مادة التوصيل أ: 0.1 حجمًا % حمض الفورميك formic acid في الماء، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ محلول متدرج التركيز مادة التوصيل أ 70% / مادة التوصيل ب 30% إلى مادة التوصيل أ 30% / مادة التوصيل ب 70%؛ معدل التدفق: 150 مل/دقيقة؛ طول موجة الكشف بالأشعة فوق البنفسجية : 254 نانومتر) لانتاج 43 ملغم N-[(S1)-1-بروبيل حلقي-2-هيدروكسي إيثيل]-6-4-4-(ثنائي فلورومثيل)فنيـل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(1S)-1-cyclopropyl-2-hydroxyethyl]-6-[4-(difluoromethyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 0.25 - 0.32 (m, 1 H), 0.32 - 0.39 (m, 1 H), 0.40 - 0.50 (m, 2 H), 1.03 - 1.13 (m, 1 H), 3.45 (tt, 1 H), 3.58 (tq, 2 H), 4.93 (t, 1 H), 7.13 (t, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 7.72 (d, 2 H), 8.13 (d, 2 H), 8.16 - 8.21 (m, 1 H), 8.70 (dd, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.93 (d, 1 H), 9.53 (d, 1 H). 20

المثال 151

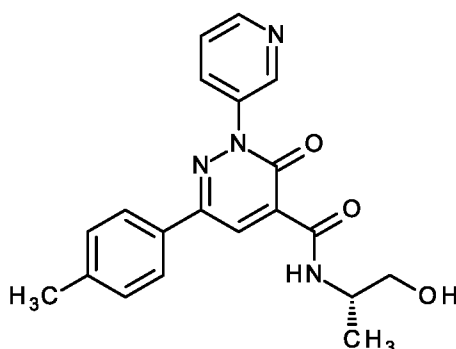
- 6-4-(ثنائي فلورومثيل)فنيـل]-N-[(S2)-1-هيدروكسي بروبان-2-يل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-[4-(Difluoromethyl)phenyl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 25



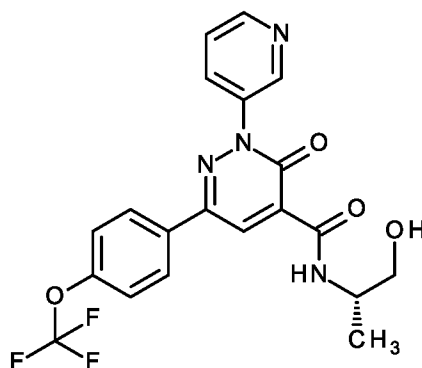
- محلول من 65 ملغم المركب الوسيط 6-4-(ثنائي فلورومثيل)فنيـل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-3،2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-حمض الكربوكسيليك 3-[6-(difluoromethyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid، 28 ملغم (S2)-2-أمينو-1-بروبانول (2S)-2-amino-1-propanol، 144 ملغم HATU، 1.0 مل إيثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 1 ملغم 4-ثنائي مثيل أمينو بييريدين 4-dimethylaminopyridine في 2 مل DMF قُلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ثم تم ترشيح خليط التفاعل و تعرض إلى HPLC - RP (الأداة: Labomatic HD مضخة HPLC متدرجة Labomatic HD-3000، مُجمع أجزاء من نوع Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود من نوع: 125Chromatorex C-18 ملغم 30 × 30 مل، مادة التصويل أ: 0.1% حمض الفورميك formic acid في الماء، مادة التصويل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ محلول متدرج التركيز: مادة التصويل أ 85% / مادة التصويل ب 15% إلى مادة التصويل أ 45% / مادة التصويل ب 55%؛ معدل التدفق: 150 مل/دقيقة؛ طول موجة الكشف بالأشعة فوق البنفسجية: 254 نانومتر) لانتاج 14 ملغم 6-4-(ثنائي فلورومثيل)فنيـل]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 1.17 (d, 3 H), 3.41 - 3.49 (m, 2 H), 3.99 - 4.09 (m, 1 H), 4.94 (t, 1 H), 7.13 (t, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 7.72 (d, 2 H), 8.13 (d, 2 H), 8.15 - 8.19 (m, 1 H), 8.68 - 8.72 (m, 2 H), 8.92 (d, 1 H), 9.41 (d, 1 H).

المثال 152

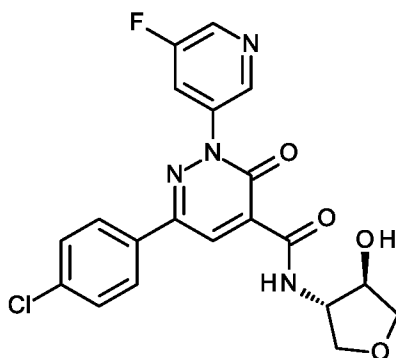
- N-[(2S)-1-Hydroxypropan-2-yl]-6-(4-methylphenyl)-4-كربوكساميد 3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-2-(3،2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



- محلول من 17 ملغم المركب الوسيط 6-(4-مethyl فنيل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-حمض الكربوكسيليك 6-(4-methylphenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid، 28 ملغم (S2)-2-أمينو-1-بروبانول 2-(2S)-2-amino-1-propanol 43 ملغم HATU، 03.0 مل إيثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين 5 ethyldiisopropylamine و 1 ملغم 4-ثنائي ميثيل أمينو بييريدين 4-dimethylaminopyridine في 5.0 مل DMF قُلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ثم تم ترشيح خليط التفاعل و تعرض إلى RP-HPLC (الأداة: مضخة HPLC متدرجة Labomatic HD-3000، مُجمع أجزاء من نوع Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود من نوع: 125 Chromatorex C-18 30 × مل، مادة التوصيل أ: ماء + 2.0٪ حجماً محلول أمونيا ammonia مائية 32 مل (مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ محلول متدرج التركيز: مادة التوصيل أ 85٪ / مادة التوصيل ب 15٪ إلى مادة التوصيل أ 45٪ / مادة التوصيل ب 55٪؛ معدل التدفق: 150 مل/دقيقة؛ طول موجة الكشف بالأشعة فوق البنفسجية: 254 نانومتر) لانتاج 14 ملغم N-[(S2)-1-هيدروكسي بروبان-2-يل]-6-(4-مethyl فنيل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-6-(4-methylphenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide. 15
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 1.16 (d, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 3.40 - 3.49 (m, 2 H), 3.99 - 4.08 (m, 1 H), 4.94 (t, 1 H), 7.34 (d, 2 H), 7.60 - 7.65 (m, 1 H), 7.86 (d, 2 H), 8.16 (ddd, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.68 (dd, 1 H), 8.90 (d, 1 H), 9.44 (d, 1 H).
- المثال 153 20
- N-[(S2)-1-هيدروكسي بروبان-2-يل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-(4-ثلاثي فلورو ميثوكسي)فني-2,3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(2S)-1-Hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



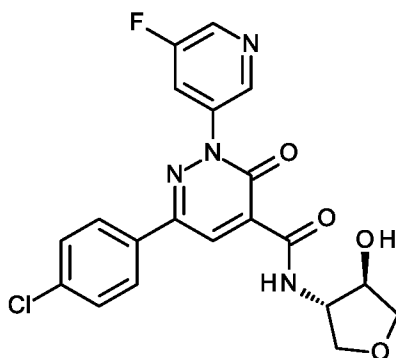
- محلول من 75 ملغم المركب الوسيط 3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو
 مثنوكسي)فنييل]-3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-حمض الكربوكسيليك 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-
 4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid ، 30 ملغم (S)-
 5 (+)-2-أمينو-1-بروبانول (S)-(+)-2-amino-1-propanol ، 151 ملغم HATU ، 0.14 مل إيثيل
 ثنائي أيزوبروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 1 ملغم 4-ثنائي مثيل أمينو بييريدين-4-
 dimethylaminopyridine في 2 مل DMF قُلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ثم تم ترشيح
 خليط التفاعل وتعرض إلى HPLC - RP (الأداة: Waters Autopurification MS SingleQuad؛
 العمود من نوع: Waters XBrigde C18 حجم مسام حشوته 5 ميكرومتر 30×100 ملم؛ مادة
 10 التصويل أ: ماء + 1.0 ٪ حمض الفورميك formic acid (99 مادة التصويل ب: أسيتونتريل
 acetonitrile؛ محلول متدرج التركيز: 0-5.5 دقيقة 5-100 ٪ مادة التصويل ب؛ معدل التدفق 70
 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ مسح DAD: 210-400 نانومتر) لانتاج 54 ملغم N-[(S2)-1-
 هيدروكسي بروبان-2-يل]-3-أكسو-2-(بييريدين-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو مثنوكسي)فنييل]-
 3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-
 15 (pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 1.16 (d, 3 H), 3.42 - 3.50 (m, 2 H), 3.99 - 4.09
 (m, 1 H), 4.95 (t, 1 H), 7.51 (d, 2 H), 7.63 (dd, 1 H), 8.09 - 8.14 (m, 2 H), 8.17 (ddd, 1
 H), 8.67 - 8.71 (m, 2 H), 8.91 (d, 1 H), 9.41 (d, 1 H).
- المثال 154 20
- 6-(4-كلورو فنييل)-2-(5-فلوروبييريدين-3-يل)-N-(مقابل)-4-هيدروكسي رباعي
 هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-
 2-(5-fluoropyridin-3-yl)-N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2,3-
 dihydropyridazine-4-carboxamide



- محلول من 150 ملغم المركب الوسيط 6-(4-كلورو فنييل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-3-أكسو-2،3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-حمض الكربوكسيليك 6-(4-chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid، 124 ملغم مقابل 4-أمينو رباعي هيدرو-3-فورانول هيدروكلوريد trans-4-aminotetrahydro-3-furanol hydrochloride 5
- (1:1)، 330 ملغم HATU، 23.0 مل إثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 6.2 ملغم 4-ثنائي مثيل أمينو بيريدين 4-dimethylaminopyridine في 3 مل DMF قُلب عند حرارة الغرفة لمدة 48 ساعة. ثم أُضيف الماء و الراسب تعرض HPLC - RP (الأداة: مضخة HPLC متدرجة Labomatic HD-3000، مُجمع أجزاء من نوع Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود من نوع Chromatorex C-18 125 ملم × 30 ملم، مادة التوصيل أ: 1.0 % حمض الفورميك formic acid بالماء، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile، محلول متدرج: مادة التوصيل أ 70 % / 30 % مادة التوصيل ب، معدل التدفق: 150 مل/دقيقة، طول موجة الكشف بالأشعة فوق البنفسجية : 254 نانومتر) لانتاج 55 ملغم 6-(4-كلورو فنييل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-N-[(مقابل)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2،3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide. 15
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 3.54 (dd, 1 H), 3.65 (dd, 1 H), 3.90 (dd, 1 H), 3.98 (dd, 1 H), 4.18 (dt, 1 H), 4.25 (td, 1 H), 5.49 (d, 1 H), 7.58 - 7.61 (m, 2 H), 8.01 - 8.06 (m, 2 H), 8.22 - 8.27 (m, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.76 (d, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 9.34 (d, 1 H). 20

المثال 155

- 6-(4-كلورو فنييل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-N-[(مقابل)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2،3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide، البد 1 25

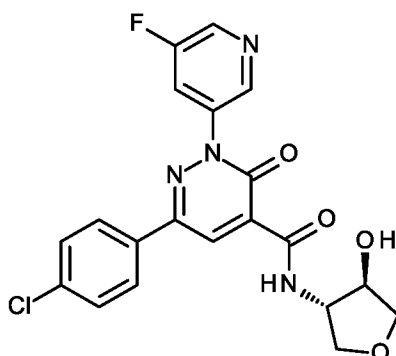


- فصل بواسطة HPLC 49 ملغم 6-(4-كلورو فنييل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-N-
 [(مقابل)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2،3-ثنائي هيدروبيريدين-4-
 كربوكساميد-6-(4-chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-N-[(trans)-4-
 5 hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide (المثال 154)
 على عمود متماثل (الأداة: من نوع Labomatic HD5000؛ Labocord؛ Gilson Gx-241؛ 5000-
 Labcol Vario 4000 العمود من نوع: Chiralpak IB 5 ميكرومتر 30×250 ملغم؛ مادة التوصيل أ:
 مثيل ث. -بيوتيل إيثر methyl tert.-butylether + 0.1 حجمًا ثنائي إيثيل أمين diethylamine
 (99%)؛ مادة التوصيل ب: إيثانول ethanol؛ أيزوكراتيك: 90% مادة التوصيل أ + 10% مادة التوصيل
 10 ب؛ معدل التدفق 40.0 مل/دقيقة؛ UV 254 نانومتر) أنتجت 14 ملغم 6-(4-كلورو فنييل)-2-(5-
 فلوروبيريدين-3-يل)-N-[(مقابل)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2،3-
 ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكساميد 6-(4-chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-N-
 [(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
 البد 1.
 15 HPLC لا تماثل: زمن الاحتجاز = 36.2 دقيقة (الأداة: Agilent HPLC 1260؛ العمود من نوع:
 Chiralpak IB 3 ميكرومتر 6.4×100 ملغم؛ مادة التوصيل أ: مثيل ث. -بيوتيل إيثر methyl tert.-
 butylether + 0.1 حجمًا ثنائي إيثيل أمين diethylamine (99%)؛ مادة التوصيل ب: إيثانول
 ethanol؛ أيزوكراتيك: 90% مادة التوصيل أ + 10% مادة التوصيل ب؛ معدل التدفق 1.4 مل/دقيقة؛
 درجة الحرارة: 25°م؛ DAD 254 نانومتر).
 20 $[\alpha]_D^{20} = +21.2^\circ (c = 1.00, \text{DMSO})$.

المثال 156

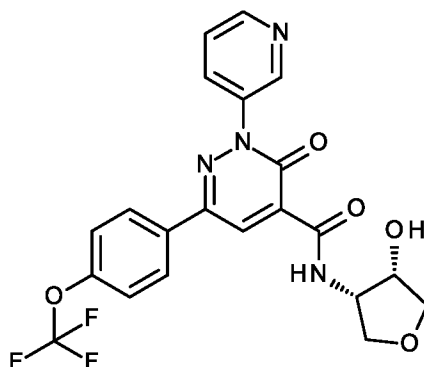
6-(4-كلورو فنييل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-N-[(مقابل)-4-هيدروكسي رباعي
 هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2،3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-

2-(5-fluoropyridin-3-yl)-N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide، البد 2



- فصل بواسطة HPLC 49 ملغم 6-(4-كلورو فنييل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-N- [5 (مقابل)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2,3-ثنائي هيدروبيديازين-4-كربوكساميد 6-(4-chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide (المثال 154) على عمود متماثل (الأداة: من نوع Labomatic HD5000؛ Labocord؛ 5000 Gilson 241×G؛ Labcol Vario 4000 العمود من نوع: Chiralpak IB 5 ميكرومتر 30×250 ملم؛ مادة التوصيل أ: مثيل ثث،-بيوتيل إيثر methyl tert.-butylether + 0.1 حجمًا ثنائي إيثيل أمين diethylamine (99%)؛ مادة التوصيل ب: إيثانول ethanol؛ أيزوكراتيك: 90% مادة التوصيل أ + 10% مادة التوصيل ب؛ معدل التدفق 40.0 مل/دقيقة؛ 254 نانومتر) أنتجت 11 ملغم 6-(4-كلورو فنييل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-N- [5 (مقابل)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2,3-ثنائي هيدروبيديازين-4-كربوكساميد 6-(4-chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide، البد 2. 15 HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 72.2 دقيقة (الأداة: Agilent HPLC 1260؛ العمود من نوع: Chiralpak IB 3 ميكرومتر 100×6.4 ملم؛ مادة التوصيل أ: مثيل ثث،-بيوتيل إيثر methyl tert.-butylether + 0.1 حجمًا ثنائي إيثيل أمين diethylamine (99%)؛ مادة التوصيل ب: إيثانول ethanol؛ أيزوكراتيك: 90% مادة التوصيل أ + 10% مادة التوصيل ب؛ معدل التدفق 1.4 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ DAD 254 نانومتر). 20 $[\alpha]_D^{20} = +27.2$ (c = 1.00، DMSO). المثال 157 25 N-[(مجاور)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-4- (ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل]-3,2-ثنائي هيدروبيديازين-4-كربوكساميد N-[(cis)-4-

Hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-
2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



- محلول من 200 ملغم المركب الوسيط 3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو
5 مثنوكسي)فنييل]-3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-حمض الكربوكسيليك 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid 148 ملغم
مجاور-4-أمينو رباعي هيدرو-3-فورانول هيدروكلوريد cis-4-aminotetrahydro-3-furanol 403 ملغم HATU، 37.0 مل إيثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين
hydrochloride (1:1)، 4-ثنائي مثيل أمينو بييريدين 4-dimethylaminopyridine 3 ملغم و 4-ثنائي مثيل أمينو بييريدين 4-dimethylaminopyridine 4 مل
10 DMF قُلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ثم تم ترشيح خليط التفاعل وتعرض إلى
HPLC -RP (الأداة: مضخة HPLC متدرجة Labomatic HD-3000، مُجمع أجزاء من
نوع Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود من نوع: 125 Chromatorex C-18 30 × ملم،
مادة التوصيل أ: 1.0 حجماً حمض الفورميك formic acid بالماء، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل
acetonitrile، محلول متدرج: مادة التوصيل أ 70٪ / 30 ٪ مادة التوصيل ب، معدل التدفق: 150
15 مل/دقيقة، طول موجة الكشف بالأشعة فوق البنفسجية : 254 نانومتر) لانتاج 89 ملغم N-
[مجاور]-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-[4-
(ثلاثي فلورو مثنوكسي) فنييل]-3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(cis)-4-
hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-
2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide.
20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 3.45 (dd, 1 H), 3.61 (dd, 1 H), 3.93 (dd, 1 H),
4.01 (dd, 1 H), 4.24 - 4.31 (m, 1 H), 4.31 - 4.40 (m, 1 H), 5.69 (d, 1 H), 7.48 - 7.54 (m, 2
H), 7.64 (br dd, 1 H), 8.09 - 8.14 (m, 2 H), 8.17 (br d, 1 H), 8.71 (m, 2 H), 8.93 (br s, 1
H), 9.81 (d, 1 H).

المثال 158

- N-[(مجاور)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-[4-
25 (ثلاثي فلورو مثنوكسي)فنييل]-3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(cis)-4-
Hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-
2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide البد 1

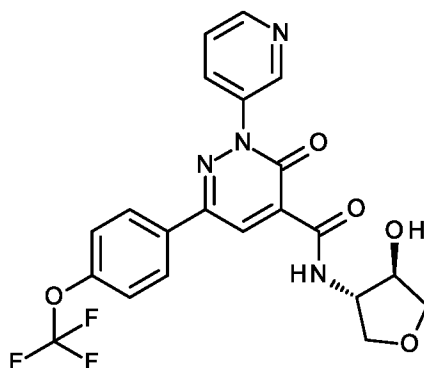
8907

5 متماثل (الأداة: من نوع Labcol ؛ Gilson GX-241؛5000- Labocord؛ Labomatic HD5000) العמוד من نوع: Vario 4000 العמוד من نوع: Chiralpak ID 5 ميكرومتر 250×30 ملم؛ مادة التوصيل أ: ثث-بيوتيل مثيل إيثر tert-butyl methyl ether + 0.1 % ثنائي إيثيل أمين diethylamine (99%)؛ مادة التوصيل ب: ميثانول methanol؛ أيزوكراتيك: 50% مادة التوصيل أ + 50% مادة التوصيل ب؛ معدل التدفق 50.0 مل/دقيقة؛ UV 254 نانومتر) أنتجت 18 ملغم N - [(مجاور)-4-هيدروكسي رباعي هيدرو فوران-3-يل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-4-(ثلاثي فلورو مثوكسي)فيل]-3،2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

15 HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 58.2 دقيقة (الأداة: Agilent HPLC 1260؛ العمود من نوع: Chiralpak ID 3ميكرومتر 100×6.4ملم؛ مادة التوصيل أ: ث-بيوتيل ميثيل إيثر tert-butyl methyl ether + 0.1 حجماً ثنائي إيثيل أمين diethylamine (99%)؛ مادة التوصيل ب: ميثانول methanol؛ أيزوكراتيك: 90% مادة التوصيل أ+10% مادة التوصيل ب؛ معدل التدفق 1.4 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ DAD 254 نانومتر).

المثال 160

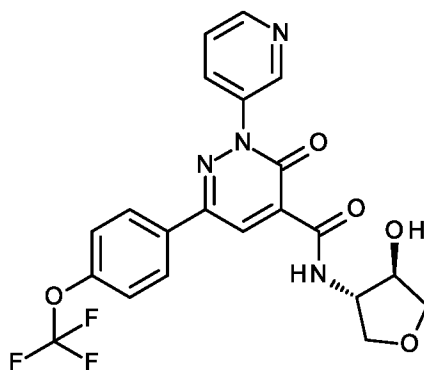
N-[(مقابل)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو مئوكسي)فينيل]-3،2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(trans)-4-Hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



- محلول من 150 ملغم المركب الوسيط 3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو
 ميثوكسي)فنييل]-3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-حمض الكربوكسيليك 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-
 4-أمينو رباعي هيدرو-3-فورانول هيدروكلوريد trans-4-aminotetrahydro-3-furanol 113 ملغم مقابل-
 5 hydrochloride (1:1)، 302 ملغم HATU، 0.2 مل إيثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين
 ethyldiisopropylamine و 5.2 ملغم 4-ثنائي مثيل أمينو بييريدين 4-dimethylaminopyridine في
 3 مل DMF قلبت عند درجة حرارة الغرفة لمدة 48 ساعة ثم تم ترشيح خليط التفاعل و تعرض إلى
 RP-HPLC (الأداة: مضخة HPLC متدرجة Labomatic HD-3000، مُجمع أجزاء من نوع
 10 Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود من نوع: 125 Chromatorex C-18 ملغم × 30 ملغم، مادة
 التوصيل أ: 1.0 حجماً حمض الفورميك formic acid بالماء، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل
 acetonitrile، محلول متدرج: مادة التوصيل أ 70٪ / 30 ٪ مادة التوصيل ب، معدل التدفق: 150
 مل/دقيقة، طول موجة الكشف بالأشعة فوق البنفسجية: 254 نانومتر) لانتاج 56 ملغم N-[(مقابل)-
 4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو
 15 ميثوكسي)فنييل]-3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(trans)-4-
 hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-
 2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 3.54 (dd, 1 H), 3.65 (dd, 1 H), 3.89 (dd, 1 H),
 3.98 (dd, 1 H), 4.18 (br s, 1 H), 4.25 (td, 1 H), 5.50 (d, 1 H), 7.51 (d, 2 H), 7.63 (dd, 1 H),
 8.08 - 8.14 (m, 2 H), 8.15 - 8.19 (m, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.70 (br d, 1 H), 8.92 (br s, 1 H),
 9.42 (d, 1 H). 20

المثال 161

- N-[(مقابل)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو
 25 (ثلاثي فلورو ميثوكسي)فنييل]-3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(trans)-4-
 Hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-
 2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide، البد 1



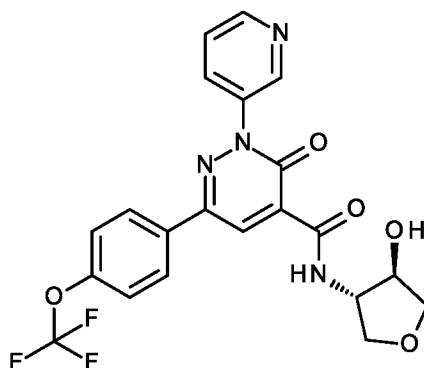
فصل بواسطة HPLC في 49 ملغم N-[(مقابل)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل]-
 3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي)فينيل]-3،2-ثنائي هيدروبيريدازين-
 4-كربوكساميد N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
 5
 متماثل (الأداة: من نوع Labomatic HD5000؛ Labocord؛ Gilson GX-241؛ 5000- Labcol
 Vario 4000 العمود من نوع: Chiralpak IB 5 ميكرومتر 250×30 ملم؛ مادة التوصيل أ: ثث-بيوتيل
 ميثيل إيثر tert-butyl methyl ether + 0.1 حجماً % ثنائي إيثيل أمين diethylamine (99%)؛ مادة
 التوصيل ب: إيثانول ethanol؛ أيزوكراتيك: 90% مادة التوصيل أ + 10% مادة التوصيل ب؛ معدل
 التدفق 40.0 مل/دقيقة؛ UV 254 نانومتر) أنتجت 20 ملغم N-[(مقابل)-4-هيدروكسي رباعي
 10 هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي)فينيل]-3،2-ثنائي
 هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
 البد 1.

HPLC لا تماثل: زمن الاحتجاز = 37.2 دقيقة (الأداة: Agilent HPLC 1260؛ العمود من نوع:
 15 Chiralpak IB 3 ميكرومتر 100×6.4 ملم؛ مادة التوصيل أ: ثث-بيوتيل ميثيل إيثر tert-butyl methyl ether
 + 1.0 حجماً % ثنائي إيثيل أمين diethylamine (99%)؛ مادة التوصيل ب: إيثانول ethanol؛
 أيزوكراتيك: 90% مادة التوصيل أ + 10% مادة التوصيل ب؛ معدل التدفق 1.4 مل/دقيقة؛ درجة
 الحرارة: 25°م؛ DAD 254 نانومتر).

20 $[\alpha]_D^{20} = -30.1$ (c = 1.00, MeOH).

المثال 162

N-[(مقابل)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-[4-(ثلاثي
 25 (ثلاثي فلورو ميثوكسي)فينيل]-3،2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(trans)-4-Hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-
 2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide البد 2



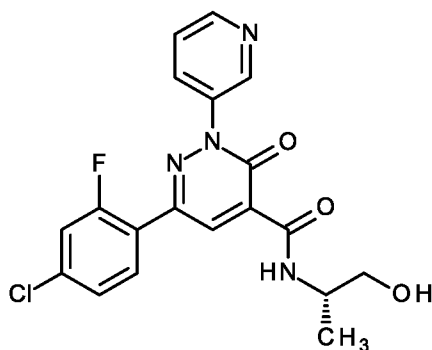
- فصل بواسطة HPLC 49 ملغم N-[(مقابل)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي)فينيل]-3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide (المثال 160) على عمود 5 متماثل (الأداة: من نوع Labomatic HD5000؛ Labocord؛ Gilson GX-241؛ 5000- Labcol؛ Vario 4000 العمود من نوع: Chiralpak IB 5 ميكرومتر 30×250 مل؛ مادة التوصيل أ: ث-بيوتيل ميثيل إيثر tert-butyl methyl ether + 0.1 حجماً % ثنائي إيثيل أمين diethylamine (99%)؛ مادة التوصيل ب: إيثانول ethanol؛ أيزوكراتيك: 90% مادة التوصيل أ + 10% مادة التوصيل ب؛ معدل التدفق 40.0 مل/دقيقة؛ UV 254 نانومتر) أنتجت 20 ملغم N-[(مقابل)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورو ميثوكسي)فينيل]-3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide، البد 2.

- 15 HPLC لا تماثل: زمن الاحتجاز = 94.2 دقيقة (الأداة: Agilent HPLC 1260؛ العمود من نوع: Chiralpak IB 3 ميكرومتر 100×6.4 مل؛ مادة التوصيل أ: ث-بيوتيل ميثيل إيثر tert-butyl methyl ether + 1.0 حجماً % ثنائي إيثيل أمين diethylamine (99%)؛ مادة التوصيل ب: إيثانول ethanol؛ أيزوكراتيك: 90% مادة التوصيل أ + 10% مادة التوصيل ب؛ معدل التدفق 1.4 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ DAD 254 نانومتر).

$$20 \quad [\alpha]_D^{20} = 30.5 \quad (c = 1.00, \text{MeOH}).$$

المثال 163

- 6-(4-كلورو-2-فلورو فينيل)-N-[(S2)-1-هيدروكسي بروبان-2-يل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-[4-كلورو-2-فلوروفينيل]-N-[(2S)-1-هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chloro-2-fluorophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



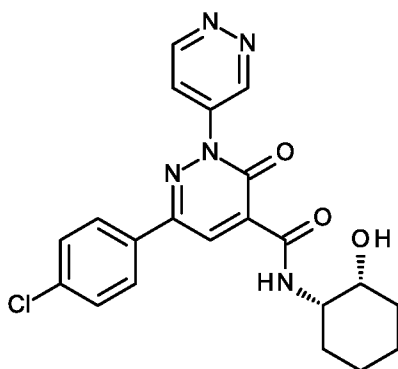
محلول من 75 ملغم المركب الوسيط 6-(4-كلورو-2-فلورو فنييل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-3،2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-حمض الكربوكسيليك 3-(4-chloro-2-fluorophenyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid، 5.32 ملغم (S2)-2-أمينو-1-بروبانول (2S)-2-amino-1-propanol، 164 ملغم HATU، 0.15 مل إيثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 1.5 ملغم 4-ثنائي مثيل أمينو بييردين 4-dimethylaminopyridine في 3 مل من DMF قلب عند درجة حرارة 40°م لمدة 4 ساعة. ثم تم ترشيح خليط التفاعل و تعرض إلى RP-HPLC (الأداة: مضخة HPLC متدرجة Labomatic HD-3000، مجمع أجزاء من نوع Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود من نوع: Chromatorex 125C-18 ملم × 30 ملم، مادة التوصيل أ: 1.0 حجماً حمض الفورميك formic acid بالماء، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile، محلول متدرج: مادة التوصيل أ 70٪ / 30 ٪ مادة التوصيل ب، معدل التدفق: 150 مل/دقيقة، طول موجة الكشف بالأشعة فوق البنفسجية : 254 نانومتر) لانتاج 43 ملغم 6-(4-كلورو-2-فلورو فنييل)-N-[(2S)-1-هيدروكسي بروبان-2-يل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-3،2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-chloro-2-fluorophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamid.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 1.15 (d, 3 H), 3.44 (br d, 2 H), 3.97 - 4.08 (m, 1 H), 7.45 (dd, 1 H), 7.63 (dd, 1 H), 7.69 (dd, 1 H), 7.86 (t, 1 H), 8.16 (dt, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 8.69 (dd, 1 H), 8.91 (d, 1 H), 9.39 (d, 1 H).

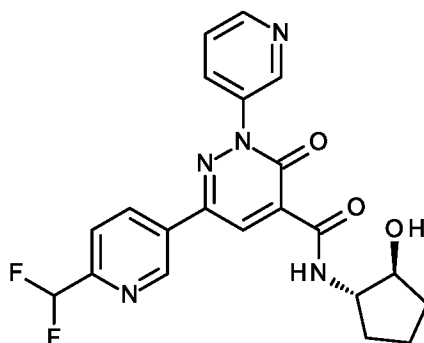
20

المثال 164

3-(4-كلورو فنييل)-N-[(R2,S1)-2-هيدروكسي هكسيل حلقي]-6-أكسو-4،1-ثنائي بيريدازين-5-كربوكساميد 3-(4-Chlorophenyl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxycyclohexyl]-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazine-5-carboxamide



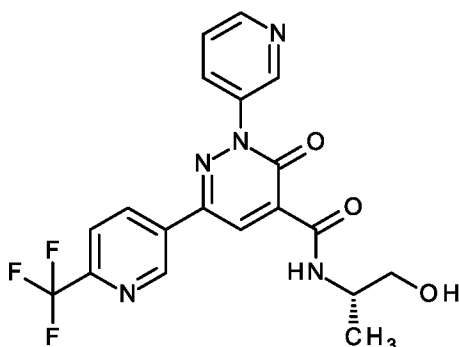
- محلول من 80 ملغم المركب الوسيط 3-(4-كلورو فنييل)-6-أكسو-4،1-ثنائي بيريدازين-5-حمض الكربوكسيليك 3-(4-chlorophenyl)-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazine-5-carboxylic acid، 66 ملغم (1R,2S)-2-aminocyclohexanol hydrochloride (S2,R1)-، 5 2-أمينوهكسانول حلقي هيدروكلوريد (1:1)(1R,2S)-2-aminocyclohexanol hydrochloride، 185 ملغم HATU، 0.17 مل إيثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 1 ملغم 4-ثنائي مثيل أمينو بيريدين 4-dimethylaminopyridine في 2 مل من DMF قلب عند حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة ثم تم ترشيح خليط التفاعل و تعرض إلى RP-HPLC (الأداة: مضخة HPLC متدرجة Labomatic HD-3000، مجمع أجزاء من نوع Labomatic Vario-2000؛ العمود من نوع: 10 125Chromatorex C-18 ملغم 30 ملغم، مادة التوصيل أ: 1.0 حجماً حمض الفورميك acid بالماء، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile، محلول متدرج: مادة التوصيل أ 70٪/ 30 ٪ مادة التوصيل ب، معدل التدفق: 150 مل/دقيقة، طول موجة الكشف بالأشعة فوق البنفسجية : 254 نانومتر) لانتاج 12 ملغم 3-(4-كلورو فنييل)-N-[(R2,S1)-2-هيدروكسي هكسيل حلقي]-6-أكسو-4،1-ثنائي بيريدازين-5-كربوكساميد 3-(4-chlorophenyl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxycyclohexyl]-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazine-5-carboxamide. 15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 1.34 (br d, 2 H), 1.48 - 1.73 (m, 6 H), 3.78 (br d, 1 H), 3.87 - 3.95 (m, 1 H), 4.91 (d, 1 H), 7.59 - 7.63 (m, 2 H), 8.04 - 8.10 (m, 2 H), 8.21 (dd, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 9.45 (d, 1 H), 9.48 (dd, 1 H), 9.74 (dd, 1 H).
- المثال 165 20
- 6-[6-(ثنائي فلورومثيل)بيريدين-3-يل]-N-[(S2,S1)-2-هيدروكسي بنتيل حلقي]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-[6-(Difluoromethyl)pyridin-3-yl]-N-[(1S,2S)-2-hydroxycyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



- محلول من 75 ملغم المركب الوسيط 6-6-(ثنائي فلورومثيل)بيريدين-3-يل-3-أكسو-
2-(بيريدين-3-يل)-3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-حمض الكربوكسيليك 6-6-
(difluoromethyl)pyridin-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-
carboxylic acid، 60 ملغم (S2,S1)-2-أمينوبنتانول حلقي هيدروكلوريد (1S,2S)-2-aminocyclopentanol hydrochloride (1:1)، 166 ملغم HATU، 0.15 مل إيثيل ثنائي أيزوبروبيل
أمين ethyldiisopropylamine و 1 ملغم 4-ثنائي مثيل أمينو بيريدين 4-dimethylaminopyridine في 2 مل من DMF قلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ثم تم ترشيح خليط التفاعل وتعرض
إلى HPLC - RP (الأداة: مضخة HPLC متدرجة Labomatic HD-3000، مجمع أجزاء من نوع
Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود من نوع: 125 Chromatorex C-18 30 × مل، مادة
التصويل أ: 0.1 حجمًا % حمض الفورميك formic acid في الماء، مادة التصويل ب: أسيتونتريل
acetonitrile؛ محلول متدرج التركيز: مادة التصويل أ 85% / مادة التصويل ب 15% إلى مادة التصويل
أ 45% / مادة التصويل ب 55%؛ معدل التدفق: 150 مل/دقيقة؛ طول موجة الكشف بالأشعة فوق
البنفسجية: 254 نانومتر) لإنتاج 54 ملغم 6-6-(ثنائي فلورومثيل)بيريدين-3-يل-3-أكسو-
2-هيدروكسي بنتيل حلقي 3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-
كربوكساميد 6-6-(difluoromethyl)pyridin-3-yl]-N-[(1S,2S)-2-hydroxycyclopentyl]-3-oxo-
2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 1.39 - 1.56 (m, 2 H), 1.58 - 1.67 (m, 1 H), 1.67
- 1.76 (m, 1 H), 1.77 - 1.87 (m, 1 H), 2.03 - 2.15 (m, 1 H), 3.94 (quin, 1 H), 3.98 - 4.07
(m, 1 H), 4.95 (d, 1 H), 7.06 (t, 1 H), 7.62 - 7.67 (m, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 8.19 (ddd, 1 H),
8.58 (dd, 1 H), 8.70 (dd, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.94 (d, 1 H), 9.24 - 9.29 (m, 2 H).

المثال 166

- بروبان-2-يل-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-6-(ثلاثي
N-[(2S)-1-هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
فلورومثيل)بيريدين-3-يل-3,2-ثنائي
Hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-2,3-
dihydropyridazine-4-carboxamide



محلول من N-[(2S)-1-هيدروكسي بروبان-2-يل]-3-أكسو-6-6-ثلاثي

فلورومثيل)بيريدين-3-يل]-2,3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد-N-[(2S)-1-هيدروكسي بروبان-2-يل]-3-أكسو-6-6-ثلاثي

hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-6-[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide (48 ملغم، 140 ملي مول) و (4، 4، 5، 5-رباعي مثيل-1، 2، 3-ثنائي أكسا

بورولان-2-يل) بيريدين (3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine CAS No.)

[1-79-329214]؛ 2.0 مكافئ، 57 ملغم، 279 ملي مول) في DMF (5 مل) عولج في جو من

الآرغون مع 2,2'-ثنائي بيريدين (2,2'-bipyridine CAS No. [7-18-366]؛ 5.2 مكافئ،

55 ملغم، 349 ملي مول)، كربونات هيدروجين الصوديوم sodium hydrogen carbonate (2.0

مكافئ، 30 ملغم، 279 ملي مول) وأسيئات النحاس copper acetate (3.1 مكافئ، 32 ملغم، 175

ملي مول) و قُلب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة. خفف خليط التفاعل بالماء لمدة 3 أيام (2

مل)، عدل إلى درجة حموضة 3 بمحلول حمض الهيدروكلوريك المائي hydrochloric acid تركيزه

2 مولار وتعرض HPLC تحضيري معكوس الطور تبعه تجفيد للحصول على المركب المسمى

بالعنوان (7 ملغم).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 1.17 (d, 3H), 3.42 – 3.49 (m, 2H), 4.00 –

4.10 (m, 1H), 4.95 (br s, 1H), 7.65 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.20 (ddd, 1H), 8.67 (dd, 1H),

8.71 (dd, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 9.35 – 9.37 (m, 2H).

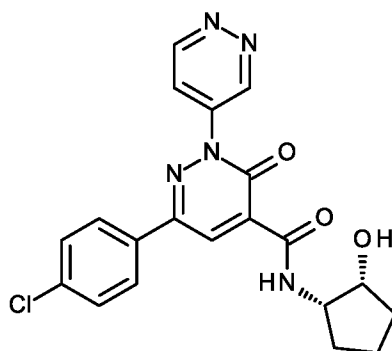
15

المثال 167

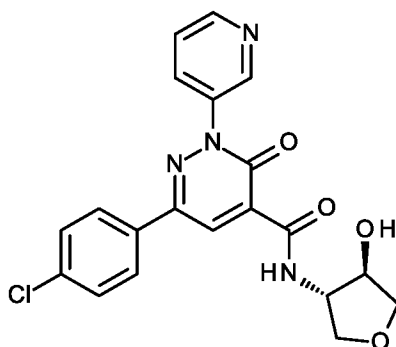
3-(4-كلورو فنييل)-N-[(R2,S1)-2-هيدروكسي بنتيل حلقي]-6-أكسو-6-1-4-ثنائي

بيريدازين-5-كربوكساميد 3-(4-Chlorophenyl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxycyclopentyl]-6-oxo-

6H-1,4'-bipyridazine-5-carboxamide



- محلول من 65 ملغم المركب الوسيط 3-(4-كلورو فنيـل)-6-أكسو-4،1-ثنائي بيريدازين-5-حمض الكربوكسيليك 3-(4-chlorophenyl)-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazine-5-carboxylic acid، 54 ملغم (S2,R1) 5
- 2-أمينو بنتانول حلقي-هيدروكلوريد (1R,2S)-2-aminocyclopentanol-hydrochloride (1:1)، 150 ملغم HATU، 0.14 مل إثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 1 ملغم 4-ثنائي مثيل أمينو بيريدين 4-dimethylaminopyridine في 2 مل من DMF قُلب عند حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة ثم تم ترشيح خليط التفاعل و تعرض إلى RP-HPLC (الأداة: مضخة HPLC متدرجة Labomatic HD-3000، مُجمع أجزاء من نوع Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود من نوع: 10 125Chromatorex C-18 ملم × 30 ملم، مادة التوصيل أ: 1.0 حجماً حمض الفورميك formic acid بالماء، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile، محلول متدرج: مادة التوصيل أ 70٪/ 30 ٪ مادة التوصيل ب، معدل التدفق: 150 مل/دقيقة، طول موجة الكشف بالأشعة فوق البنفسجية : 254 نانومتر) لانتاج 12 ملغم 3-(4-كلورو فنيـل)-N-(R2,S1)-2-هيدروكسي بنتيل حلقي]-6-أكسو-4،1-ثنائي بيريدازين-5-كربوكساميد 3-(4-chlorophenyl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxycyclopentyl]-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazine-5-carboxamide. 15
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 1.47 - 1.66 (m, 3 H), 1.70 - 1.89 (m, 2 H), 1.94 - 2.04 (m, 1 H), 4.00 - 4.12 (m, 2 H), 5.08 (d, 1 H), 7.58 - 7.63 (m, 2 H), 8.06 - 8.10 (m, 2 H), 8.21 (dd, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 9.48 (dd, 1 H), 9.53 (d, 1 H), 9.74 (dd, 1 H).
- المثال 168 20
- 6-(4-كلورو فنيـل)-N-(مقابل)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2-بيريدين-3-يل)-2،3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



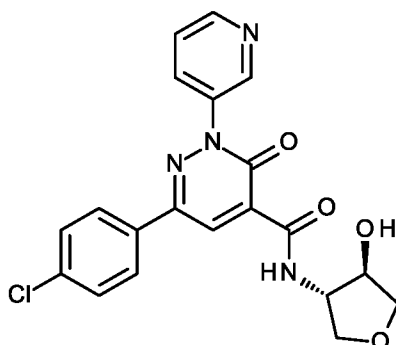
- محلول من 150 ملغم المركب الوسيط 6-(4-كلورو فنيـل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-
3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-حمض الكربوكسيليك 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid
130 ملغم مقابل-4-أمينو رباعي هيدرو-3-فورانول هيدروكلوريد trans-4-aminotetrahydro-3-furanol hydrochloride (1:1)، 348 ملغم
5 HATU، 24,0 مل إيثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 8.2 ملغم 4-ثنائي مثيل أمينو بييريدين 4-dimethylaminopyridine في 5,3 مل من DMF قُلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 48 ساعة. ثم أُضيف الماء و الراسب تعرض HPLC - RP (الأداة: مضخة HPLC متدرجة Labomatic HD-3000، مُجمع أجزاء من نوع Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود من نوع: 125 Chromatorex C-18 30 × ملغم، مادة التوصيل أ: 0.1 حجمًا % حمض الفورميك formic acid في الماء، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ محلول متدرج التركيز: مادة التوصيل أ 85 % / مادة التوصيل ب 15 % إلى مادة التوصيل أ 45 % / مادة التوصيل ب 55 %؛ معدل التدفق: 150 مل/دقيقة؛ طول موجة الكشف بالأشعة فوق البنفسجية : 254 نانومتر) لانتاج 68 ملغم 6-(4-كلورو فنيـل)-N-[(مقابل)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2-(بييريدين-3-يل)-
3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-chlorophenyl)-N-[(trans-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 3.54 (dd, 1 H), 3.64 (dd, 1 H), 3.89 (dd, 1 H), 3.98 (dd, 1 H), 4.17 (tt, 1 H), 4.25 (tt, 1 H), 5.49 (d, 1 H), 7.56 - 7.61 (m, 2 H), 7.61 - 7.65 (m, 1 H), 7.99 - 8.03 (m, 2 H), 8.16 (ddd, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.69 (dd, 1 H), 8.91 (d, 1 H), 9.42 (d, 1 H).

المثال 169

- 6-(4-كلورو فنيـل)-N-[(مقابل)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2-(بييريدين-3-يل)-
3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-[(trans-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide.

4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide، البد 1

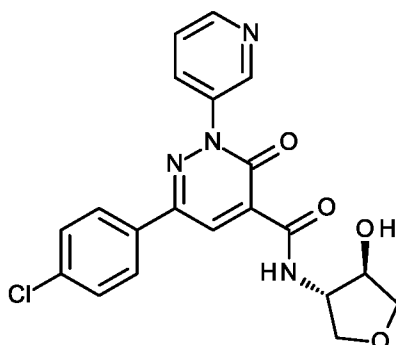


- فصل بواسطة HPLC 61 ملغم راس-6-(4-كلورو فنييل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-
5 N-[(مقابل)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2،3-ثنائي هيدروبيديازين-4-
كربوكساميد-4-(trans)-N-[(5-fluoropyridin-3-yl)-2-(4-chlorophenyl)-6-rac-
(المثال) hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
168) على عمود متماثل (الأداة: من نوع Labomatic HD5000؛ Labocord؛ Gilson GX-5000
241؛ Labcol Vario 4000 العمود من نوع: Chiralpak IB 5 ميكرومتر 250×30 ملم؛ مادة التوصيل
10 أ: ث-بيوتيل ميثيل إيثر tert-butyl methyl ether + 0.1 حجماً % ثنائي إيثيل أمين diethylamine
(99%)؛ مادة التوصيل ب: إيثانول ethanol؛ أيزوكراتيك: 90% مادة التوصيل أ + 10% مادة التوصيل
ب؛ معدل التدفق 50.0 مل/دقيقة؛ UV 254 نانومتر) أنتجت 19 ملغم 6-(4-كلورو فنييل)-N-
[(مقابل)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-3،2-ثنائي
هيدروبيديازين-4-كربوكساميد-3-(4-chlorophenyl)-N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide، البد 1. 15
HPLC لا تماثل: زمن الاحتجاز = 36.2 دقيقة (الأداة: Agilent HPLC 1260؛ العمود من نوع:
Chiralpak IB 3 ميكرومتر 100×6.4 ملم؛ مادة التوصيل أ: ث-بيوتيل ميثيل إيثر tert-butyl
methyl ether + 0.1 حجماً % ثنائي إيثيل أمين diethylamine (99%)؛ مادة التوصيل ب: إيثانول
ethanol؛ أيزوكراتيك: 90% مادة التوصيل أ + 10% مادة التوصيل ب؛ معدل التدفق 1.4 مل/دقيقة؛
20 درجة الحرارة: 25°م؛ DAD 254 نانومتر).
20 [α]_D²⁰ = -29.4° (c = 1.00، MeOH).

المثال 170

- 6-(4-كلورو فنييل)-N-[(مقابل)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2-
25 (بيريدين-3-يل)-3،2-ثنائي هيدروبيديازين-4-كربوكساميد-6-(4-Chlorophenyl)-N-[(trans)-

4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide، البد 2

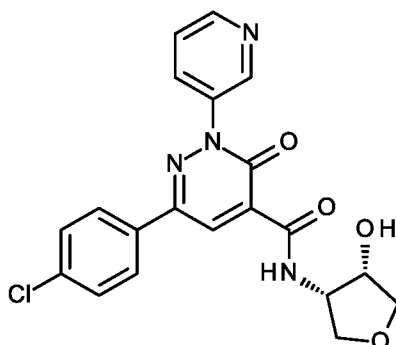


- فصل بواسطة HPLC 49 ملغم راس-6-(4-كلورو فنييل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-
5 N-[(مقابل)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2،3-ثنائي هيدروبيديازين-4-
كربوكساميد-4-(trans)-N-[(5-fluoropyridin-3-yl)-2-(4-chlorophenyl)-6-rac-
(المثال) hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
168) على عمود متماثل (الأداة: من نوع Labomatic HD5000؛ Labocord؛ Gilson GX-5000
241؛ Labcol Vario 4000 العمود من نوع: Chiralpak IB 5 ميكرومتر 250×30 ملم؛ مادة التوصيل
10 أ: ثت-بيوتيل ميثيل إيثر tert-butyl methyl ether + 0.1 حجماً % ثنائي إيثيل أمين diethylamine
(99%)؛ مادة التوصيل ب: إيثانول ethanol؛ أيزوكراتيك: 90% مادة التوصيل أ + 10% مادة التوصيل
ب؛ معدل التدفق 50.0 مل/دقيقة؛ UV 254 نانومتر) أنتجت 20 ملغم 6-(4-كلورو فنييل)-N-
[(مقابل)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-3،2-ثنائي
هيدروبيديازين-4-كربوكساميد 6-(4-chlorophenyl)-N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide، البد 2. 15
HPLC لا تماثل: زمن الاحتجاز = 72.2 دقيقة (الأداة: Agilent HPLC 1260؛ العمود من نوع:
Chiralpak IB 3 ميكرومتر 100×6.4 ملم؛ مادة التوصيل أ: ثت-بيوتيل ميثيل إيثر tert-butyl methyl ether
+ 0.1 حجماً % ثنائي إيثيل أمين diethylamine (99%)؛ مادة التوصيل ب: إيثانول ethanol؛
أيزوكراتيك: 90% مادة التوصيل أ + 10% مادة التوصيل ب؛ معدل التدفق 1.4 مل/دقيقة؛ درجة
20 الحرارة: 25°م؛ DAD 254 نانومتر).
20 $[\alpha]_D^{20} = 30.2^\circ$ (c = 1.00, MeOH).

المثال 171

- 6-(4-كلورو فنييل)-N-[(مجاور)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2-
25 (بيريدين-3-يل)-3،2-ثنائي هيدروبيديازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-[(cis)-4-

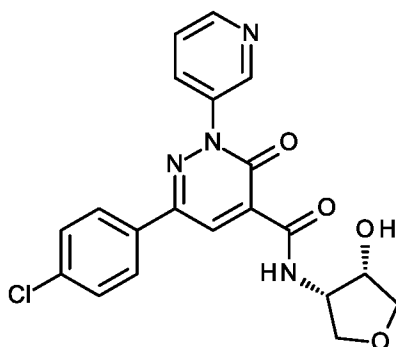
hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



- محلول من 75 ملغم المركب الوسيط 6-(4-كلورو فنيـل)-3-أكسو-2-(بيـريدين-3-يل)-
 5 3,2-ثنائي هيدروبيـريـدازين-4-حمض الكربوكسيليك 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid
 64 ملغم مجاور-4-أمينو رباعي هيدرو-3-فورانول هيدروكلوريد cis-4-aminotetrahydro-3-furanol hydrochloride (1:1)، 174 ملغم
 HATU، 16.0 مل إيثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 1 ملغم 4-ثنائي مثيل
 أمينو بيـريـدين 4-dimethylaminopyridine في 2 مل من DMF قُلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 48
 10 ساعة. ثم أُضيف الماء و الراسب تعرض HPLC - RP (الأداة: مضخة HPLC متدرجة Labomatic
 HD-3000، مُجمع أجزاء من نوع Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود من نوع:
 125Chromatorex C-18 ملغم × 30 ملغم، مادة التوصيل أ: 1.0 حجمًا حمض الفورميك
 acid بالماء، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile، محلول متدرج: مادة التوصيل أ 70% / 30
 % مادة التوصيل ب، معدل التدفق: 150 مل/دقيقة، طول موجة الكشف بالأشعة فوق البنفسجية :
 15 254 نانومتر) لإنتاج 31 ملغم 6-(4-كلورو فنيـل)-N-(مجاور)-4-هيدروكسي رباعي
 هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2-(بيـريدين-3-يل)-3,2-ثنائي هيدروبيـريـدازين-4-كربوكساميد 6-
 (4-chlorophenyl)-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-
 dihydropyridazine-4-carboxamide
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 3.45 (t, 1 H), 3.61 (dd, 1 H), 3.93 (dd, 1 H),
 4.01 (dd, 1 H), 4.24 - 4.29 (m, 1 H), 4.31 - 4.40 (m, 1 H), 5.68 (d, 1 H), 7.57 - 7.61 (m,
 2 H), 7.61 - 7.65 (m, 1 H), 8.00 - 8.03 (m, 2 H), 8.15 - 8.18 (m, 1 H), 8.67 - 8.73 (m, 2
 H), 8.91 (d, 1 H), 9.81 (d, 1 H).

المثال 172

- 6-(4-كلورو فنيـل)-N-(مجاور)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2-
 25 (بيـريدين-3-يل)-3,2-ثنائي هيدروبيـريـدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-[(cis)-4-
 hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-
 carboxamide، البد 1



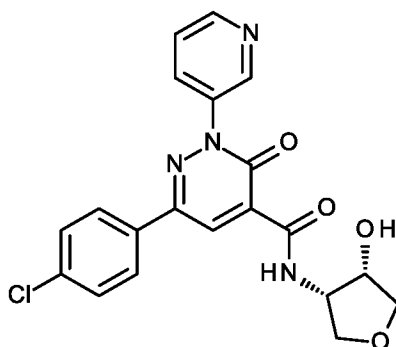
فصل بواسطة HPLC 25 ملغم راس-6-(4-كلورو فنييل)-N-[(مجاور)-4-هيدروكسي
رباعي هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-3,2-ثنائي هيدروبيريدين-4-
كربوكساميد-6-(4-chlorophenyl)-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-

5 (المثال 171) على عمود متماثل
(الأداة: من نوع Labcol Vario ؛ Gilson GX-241؛5000- Labocord؛ Labomatic HD5000
4000العمود من نوع Chiralpak ؛ أبعاده 30 × 250 ملم؛ حجم مسام حشوته 5 ميكرومتر؛ مادة
التصويل أ: أسيتونتريل + 1.0% حمماً ثنائي إيثيل أمين diethylamine (99%)؛ مادة
التصويل ب: إيثانول ethanol؛ أيزوكراتيك: 90% مادة التصويل أ + 10% مادة التصويل ب؛ معدل
التدفق 50.0 مل/دقيقة؛ UV 254 نانومتر) أنتجت 5 ملغم 6-(4-كلورو فنييل)-N-[(مجاور)-4-
هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-3,2-ثنائي
هيدروبيريدين-4-كربوكساميد 6-(4-chlorophenyl)-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-
yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide البد 1.

15 HPLC لا تماثل: زمن الاحتجاز = 46.2 دقيقة (الأداة: Agilent HPLC 1260 ؛ العمود من
نوع: Chiralpak IA 3 ميكرومتر 6.4×100 ملم؛ مادة التصويل أ: أسيتونتريل + 1.0%
حمماً ثنائي إيثيل أمين diethylamine (99%)؛ مادة التصويل ب: إيثانول ethanol؛ أيزوكراتيك: 90%
مادة التصويل أ + 10% مادة التصويل ب؛ معدل التدفق 1.4 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ DAD
254 نانومتر).

20 المثال 173

6-(4-كلورو فنييل)-N-[(مجاور)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2-
(بيريدين-3-يل)-3,2-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-[(cis)-4-
hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-
carboxamide البد 2



فصل بواسطة HPLC 25 ملغم 6-(4-كلورو فنييل)-N-[(مجاور)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد-6 dihydropyridazine-4-carboxamide (المثال 171) على عمود متماثل (الأداة: من نوع 5

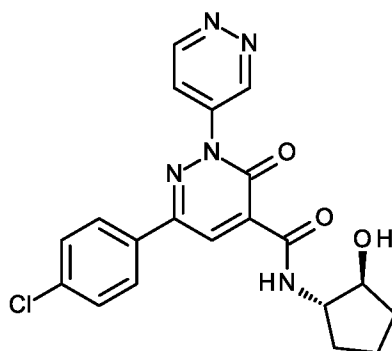
Labcol Vario 4000 ؛ Gilson GX-241؛5000- Labocord؛Labomatic HD5000 نوع Chiralpak؛ أبعاده 30 × 250 ملم؛ حجم مسام حشوته 5 ميكرومتر؛ مادة التصويل أ: أسيتونتريل + acetonitrile 1.0% حجماً ثنائي إيثيل أمين diethylamine (99%)؛ مادة التصويل ب: إيثانول ethanol؛ أيزوكراتيك: 90% مادة التصويل أ + 10% مادة التصويل ب؛ معدل التدفق 50.0 مل/دقيقة؛

254UV (نانومتر) أنتجت 5 ملغم 6-(4-كلورو فنييل)-N-[(مجاور)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد-6 dihydropyridazine-4-carboxamide، البد 2.

HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 63.3 دقيقة (الأداة: Agilent HPLC 1260 ؛ العمود من نوع: Chiralpak IA 3ميكرومتر 6.4×100ملم؛ مادة التصويل أ: أسيتونتريل + acetonitrile 1.0% حجماً ثنائي إيثيل أمين diethylamine (99%)؛ مادة التصويل ب: إيثانول ethanol؛ أيزوكراتيك: 90% مادة التصويل أ + 10% مادة التصويل ب؛ معدل التدفق 1.4 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ 254DAD (نانومتر).

المثال 174 20

3-(4-كلورو فنييل)-N-[(S2,S1)-2-هيدروكسي بنتيل حلقي]-6-أكسو-6H-1,4'-ثنائي بيريدازين-5-كربوكساميد 3-(4-Chlorophenyl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxycyclopentyl]-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazine-5-carboxamide

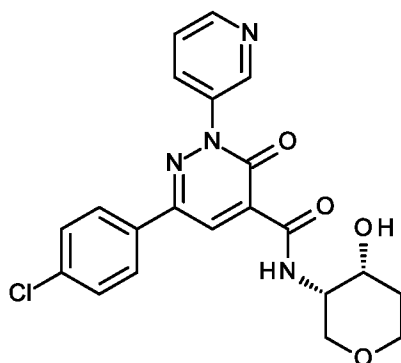


- محلول من 65 ملغم المركب الوسيط 3-(4-كلورو فنيل)-6-أكسو-1،4-ثنائي بيريدازين-5-حمض الكربوكسيليك 3-(4-chlorophenyl)-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazine-5-carboxylic acid، 54 ملغم (S2،S1)-2-أمينوبنتانول حلقى هيدروكلوريد (1S,2S)-2-aminocyclopentanol hydrochlorid (1:1)، 150 ملغم HATU، 0.14 مل إثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 1 ملغم 4-ثنائي مثيل أمينو بيريدين 4-dimethylaminopyridine في 2 مل من DMF قلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة ثم تم ترشيح خليط التفاعل و تعرض إلى RP-HPLC (الأداة: مضخة HPLC متدرجة Labomatic HD-3000، مجمع أجزاء من نوع Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود من نوع: 125 Chromatorex C-18 ملغم 30 ملغم، مادة التوصيل أ: 0.1 حجماً % حمض الفورميك formic acid في الماء، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ محلول متدرج التركيز: مادة التوصيل أ 85% / مادة التوصيل ب 15% إلى مادة التوصيل أ 45% / مادة التوصيل ب 55%؛ معدل التدفق: 150 مل/دقيقة؛ طول موجة الكشف بالأشعة فوق البنفسجية: 254 نانومتر) لانتاج 14 ملغم 3-(4-كلورو فنيل)-N-[(S2،S1)-2-هيدروكسي بنتيل حلقى]-6-أكسو-1،4-ثنائي بيريدازين-5-كربوكساميد 3-(4-chlorophenyl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxycyclopentyl]-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazine-5-carboxamide
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 1.41 - 1.57 (m, 2 H), 1.60 - 1.76 (m, 2 H), 1.79 - 1.88 (m, 1 H), 2.07 - 2.14 (m, 1 H), 3.90 - 3.98 (m, 1 H), 3.98 - 4.06 (m, 1 H), 4.95 (d, 1 H), 7.59 - 7.64 (m, 2 H), 8.05 - 8.11 (m, 2 H), 8.22 (dd, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 9.10 (d, 1 H), 9.48 (dd, 1 H), 9.75 (dd, 1 H).

20

المثال 175

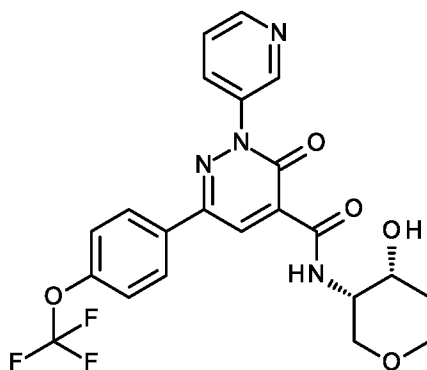
- 1،5-أنهيدرو-2-((6-كلورو-3-أكسو-2-بيريدين-3-يل)-4-ثنائي ديوكسي-D-إريثرو-بنتيتول 1,5-Anhydro-2-((6-chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-yl)carbonyl amino)-2,4-dideoxy-D-erythro-pentitol



- محلول من 75 ملغم المركب الوسيط 6-(4-كلورو فنيـل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-
 3،2-ثنائي هيدروبيريدين-4-حمض الكربوكسيليك 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid
 73 ملغم (R4،S3)-3-أمينوأوكسان-4-ول 16.0 مل
 5 هيدروكلوريد (3S,4R)-3-aminooxan-4-ol hydrochloride (1:1)، 174 ملغم HATU، 16.0 مل
 إيثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 1 ملغم 4-ثنائي مثيل أمينو بيريدين-4-
 dimethylaminopyridine في 2 مل في DMF قلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ثم
 أضيف الماء و الراسب تعرض HPLC - RP (الأداة: Waters Autopurification MS SingleQuad: تعرض
 العمود من نوع: Waters XBrigde C18 5 ميكرومتر 30×100 ملم؛ مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ محلول
 10 حمض الفورميك formic acid (99% مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ محلول
 متدرج التركيز: 0-5.5 دقيقة 5-100% مادة التوصيل ب؛ معدل التدفق 70 مل/دقيقة؛ درجة حرارة
 الغرفة: 25°م؛ مسح DAD: 210-400 نانومتر) لانتاج 43 ملغم 1،5-أنهيدرو-2-[[6-(4-كلورو
 فنيـل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-3،2-ثنائي هيدرو بيريدين-4-يل]كربونيل]أمينو-4،2-
 ثنائي ديوكسي-D-إريثرو-بنتيتول 1,5-anhydro-2-([6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-yl]carbonyl)amino)-2,4-dideoxy-D-erythro-pentitol
 15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 1.57 - 1.65 (m, 1 H), 1.72 - 1.81 (m, 1 H), 3.47 - 3.54 (m, 1 H), 3.56 (d, 2 H), 3.64 - 3.73 (m, 1 H), 3.88 - 3.95 (m, 1 H), 4.02 - 4.12 (m, 1 H), 5.23 (br s, 1 H), 7.56 - 7.61 (m, 2 H), 7.64 (dd, 1 H), 7.98 - 8.03 (m, 2 H), 8.14 - 8.19 (m, 1 H), 8.68 - 8.71 (m, 2 H), 8.91 (s, 1 H), 9.66 (d, 1 H).
 20 $[\alpha]_D^{20} = 41.9^\circ$ (c = 1.00, MeOH).

المثال 176

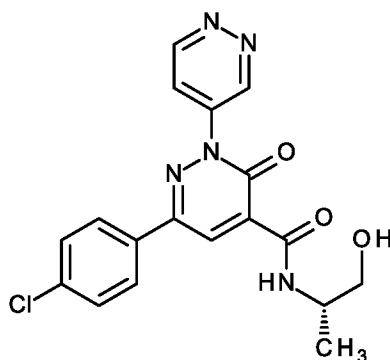
- 1،5-أنهيدرو-4،2-ثنائي ديوكسي-2-[[3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-(4-ثلاثي فلورو
 ميثوكسي)فنيـل]-3،2-ثنائي هيدرو بيريدين-4-يل]كربونيل]أمينو-D-إريثرو-بنتيتول 1,5-Anhydro-2,4-dideoxy-2-[(3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-yl]carbonyl)amino]-D-erythro-pentitol
 25



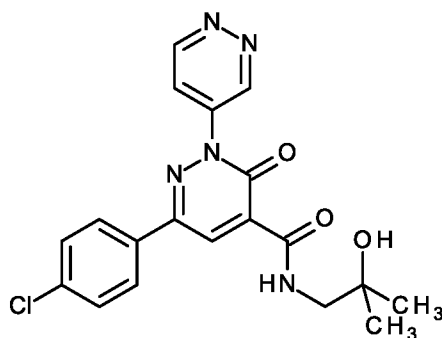
- محلول من 75 ملغم المركب الوسيط 3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-4-(ثلاثي فلورو
 مثنوكسي)فنييل]-3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-حمض الكربوكسيليك 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-
 4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid 64 ملغم
 (R4,S3)-3-أمينو أوكسان-4-ول هيدروكلوريد (3S,4R)-3-aminoxan-4-ol hydrochloride 5
 (1:1)، 151 ملغم HATU، 1.0 مل إيثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 2 ملغم
 4-ثنائي ميثيل أمينو بييريدين 4-dimethylaminopyridine في 1.5 مل من DMF قُلب عند درجة
 حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ثم تم ترشيح خليط التفاعل وتعرض إلى HPLC - RP (HPLC (الأداة:
 Waters Autopurification MS SingleQuad؛ العمود من نوع: Waters XBrigdeC18 5 ميكرومتر
 30×100 ملغم؛ مادة التوصيل أ: ماء + 1.0 % حمض الفورميك formic acid (99 مادة التوصيل
 ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ محلول متدرج التركيز: 0-5.5 دقيقة 100-5 % مادة التوصيل ب؛
 معدل التدفق 70 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ مسح DAD: 210-400 نانومتر) لانتاج 26 ملغم
 1,5-أنهيدرو-4,2-ثنائي ديوكسي-2-((3-أكسو-2-(بييريدين-3-يل)-6-4-(ثلاثي فلورو
 مثنوكسي)فنييل]-3,2-ثنائي هيدرو بييريدين-4-يل)كربونيل)أمينو]-D-إريثرو-بنتيتول 1,5-
 anhydro-2,4-dideoxy-2-[(3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-4-(trifluoromethoxy)phenyl)-2,3-
 dihydropyridazin-4-yl]carbonyl)amino]-D-erythro-pentitol 15
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 1.57 - 1.66 (m, 1 H), 1.77 (td, 1 H), 3.47 - 3.53
 (m, 1 H), 3.56 (d, 2 H), 3.65 - 3.73 (m, 1 H), 3.92 (dq, 1 H), 4.03 - 4.11 (m, 1 H), 5.23 (d,
 1 H), 7.51 (d, 2 H), 7.64 (dd, 1 H), 8.08 - 8.13 (m, 2 H), 8.15 - 8.19 (m, 1 H), 8.67 - 8.72
 (m, 2 H), 8.91 (s, 1 H), 9.66 (d, 1 H). 20

المثال 177

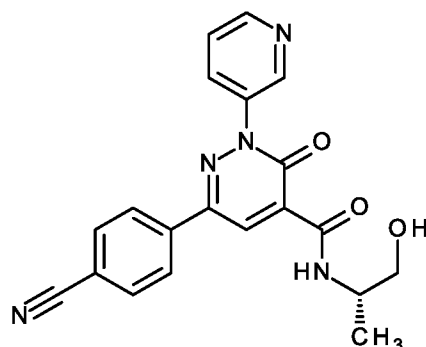
- 3-(4-كلورو فنييل)-N-((S2)-1-هيدروكسي بروبان-2-يل)-6-أكسو-4,1-ثنائي
 بييريدين-5-كربوكساميد 3-(4-Chlorophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-6-oxo-6H-
 1,4'-bipyridazine-5-carboxamide 25



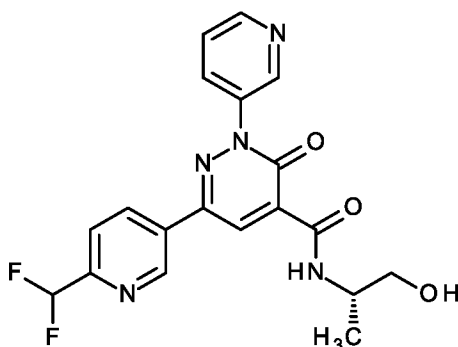
- محلول من 65 ملغم المركب الوسيط 3-(4-كلورو فنييل)-6-أكسو-1،4-ثنائي بيريدازين-5-حمض الكربوكسيليك 3-(4-chlorophenyl)-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazine-5-carboxylic acid، 30 ملغم (2S)-2-aminopropan-1-ol و 1 ملغم 4-ثنائي مثيل 5 HATU، 0.14 مل إثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 1 ملغم 4-ثنائي مثيل أمينو بيريدين 4-dimethylaminopyridine في 2 مل من DMF قُلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة وعند 50°م لمدة ساعة. ثم تم ترشيح خليط التفاعل و تعرض إلى RP-HPLC (الأداة: مضخة HPLC متدرجة Labomatic HD-3000، مُجمع أجزاء من نوع Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود من نوع: 125 Chromatorex C-18 × 30 ملغم، مادة التوصيل أ: 0.1 حجمياً % حمض الفورميك formic acid في الماء، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ محلول متدرج التركيز: مادة التوصيل أ 85% / مادة التوصيل ب 15% إلى مادة التوصيل أ 45% / مادة التوصيل ب 55%؛ معدل التدفق: 150 مل/دقيقة؛ طول موجة الكشف بالأشعة فوق البنفسجية: 254 نانومتر) لانتاج 4 ملغم 3-(4-كلورو فنييل)-N-(1-هيدروكسي بروبان-2-يل)-6-أكسو-1،4-ثنائي بيريدازين-5-كربوكساميد 3-(4-chlorophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazine-5-carboxamide 15
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 1.17 (d, 3 H), 3.42 - 3.50 (m, 2 H), 3.99 - 4.09 (m, 1 H), 4.96 (t, 1 H), 7.58 - 7.64 (m, 2 H), 8.07 - 8.11 (m, 2 H), 8.22 (dd, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 9.23 (d, 1 H), 9.48 (dd, 1 H), 9.75 (dd, 1 H).
- المثال 178 20
- 3-(4-كلورو فنييل)-N-(2-هيدروكسي-2-مethyl بروبييل)-6-أكسو-1،4-ثنائي بيريدازين-5-كربوكساميد 3-(4-Chlorophenyl)-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazine-5-carboxamide



- محلول من 80 ملغم المركب الوسيط 3-(4-كلورو فنيل)-6-أكسو-4،1-ثنائي بيريدازين-5-حمض الكربوكسيليك 3-(4-chlorophenyl)-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazine-5-carboxylic acid، 43 ملغم 1-أمينو-2-مثيل بروبان-2-ول 1-amino-2-methylpropan-2-ol، 185 ملغم HATU، 0.17 مل إيثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 1 ملغم 4-ثنائي مثيل أمينو بيريدين 4-dimethylaminopyridine في 2 مل م DMF قُلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة و عند 50°م لمدة ساعة. ثم تم ترشيح خليط التفاعل و تعرض إلى RP-HPLC (الأداة: مضخة HPLC متدرجة Labomatic HD-3000، مُجمع أجزاء من نوع Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود من نوع: 125 Chromatorex C-18 ملغم × 30 ملغم، مادة التوصيل أ: 0.1 حجماً % حمض الفورميك formic acid في الماء، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ محلول متدرج التركيز: مادة التوصيل أ 85% / مادة التوصيل ب 15% إلى مادة التوصيل أ 45% / مادة التوصيل ب 55%؛ معدل التدفق: 150 مل/دقيقة؛ طول موجة الكشف بالأشعة فوق البنفسجية: 254 نانومتر) لانتاج 28 ملغم 3-(4-كلورو فنيل)-N-(2-هيدروكسي-2-مثيلبروبيل)-6-أكسو-4،1-ثنائي بيريدازين-5-كربوكساميد 3-(4-chlorophenyl)-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazine-5-carboxamide. 15
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 1.14 (s, 6 H), 3.32 (s, 2 H), 4.70 (s, 1 H), 7.58 - 7.63 (m, 2 H), 8.06 - 8.11 (m, 2 H), 8.22 (dd, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 9.34 (t, 1 H), 9.48 (dd, 1 H), 9.75 (dd, 1 H).
- المثال 179 20
- 6-(4-سيانوفنيل)-N-[(2S)-1-هيدروكسي بروبان-2-يل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-3،2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Cyanophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



- محلول من 150 ملغم المركب الوسيط 6-(4-سيانوفينيل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-
3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-حمض الكربوكسيليك 6-(4-cyanophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid 71 ملغم (S2)-2-أمينوبروبان-1-ول 2-(2S)
aminopropan-1-ol 358 ملغم HATU، 33.0 مل إيثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين 5
ethyl-diisopropylamine و 3 ملغم 4-ثنائي مثيل أمينو بييريدين 4-dimethylaminopyridine في 6
مل DMF وقُلب عند 40°م لمدة 4 ساعات. ثم تم ترشيح خليط التفاعل و تعرض إلى RP-HPLC
(الأداة: مضخة HPLC متدرجة Labomatic HD-3000، مُجمع أجزاء من نوع Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود من نوع: 125 Chromatorex C-18 30 × ملم، مادة التوصيل أ: 0.1 حجماً
% حمض الفورميك formic acid في الماء، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ محلول متدرج 10
التركيز: مادة التوصيل أ 85% / مادة التوصيل ب 15% إلى مادة التوصيل أ 45% / مادة التوصيل
ب 55%؛ معدل التدفق: 150 مل/دقيقة؛ طول موجة الكشف بالأشعة فوق البنفسجية: 254 نانومتر)
لانتاج 15 ملغم 6-(4-سيانوفينيل)-N-[(S2)-1-هيدروكسي بروبان-2-يل]-3-أكسو-2-
(بييريدين-3-يل)-3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-cyanophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide. 15
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 1.16 (d, 3 H), 3.41 - 3.50 (m, 2 H), 3.99 - 4.09 (m, 1 H), 4.94 (t, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 7.97 - 8.01 (m, 2 H), 8.16 - 8.22 (m, 3 H), 8.70 (dd, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.92 (d, 1 H), 9.37 (d, 1 H).
المثال 180 20
6-[6-(Difluoromethyl)pyridin-3-يل]-N-[(S2)-1-هيدروكسي بروبان-2-يل]-3-أكسو-2-
(بييريدين-3-يل)-3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-[6-(Difluoromethyl)pyridin-3-yl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

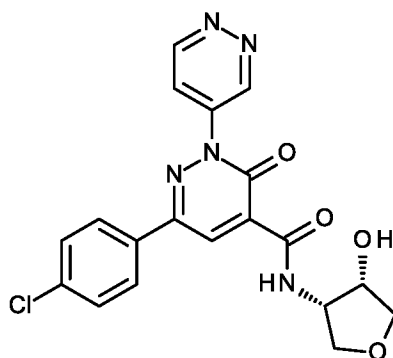


- محلول من 85 ملغم المركب الوسيط 6-6- (ثنائي فلورومثيل)بيريدين-3-يل-3-أكسو-2- (بيريدين-3-يل)-3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-حمض الكربوكسيليك 6-6- (difluoromethyl)pyridin-3-yl-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid، 37 ملغم (S2)-2-أمينوبروبان-1-ول 188 ملغم (2S)-2-aminopropan-1-ol و 1.5 ملغم 4-ثنائي مثيل ethyldiisopropylamine أمين HATU، 0.17 مل إثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين 4-dimethylaminopyridine في 3 مل من DMF قلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ثم تم ترشيح خليط التفاعل وتعرض إلى HPLC - RP (الأداة: مضخة HPLC متدرجة Labomatic HD-3000، مجمع أجزاء من نوع Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود من نوع Chromatorex C-18 125 مل × 30 مل، مادة التوصيل أ: 0.1 حجمياً % حمض الفورميك 10 acid في الماء، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ محلول متدرج التركيز: مادة التوصيل أ 85%/مادة التوصيل ب 15% إلى مادة التوصيل أ 45%/مادة التوصيل ب 55%؛ معدل التدفق: 150 مل/دقيقة؛ طول موجة الكشف بالأشعة فوق البنفسجية : 254 نانومتر) لانتاج 40 ملغم 6-6- (ثنائي فلورومثيل)بيريدين-3-يل-3-أكسو-2- (بيريدين-3-يل)-3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-6- (difluoromethyl)pyridin-3-yl-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.17 (d, 3 H), 3.40 - 3.50 (m, 2 H), 3.99 - 4.10 (m, 1 H), 4.95 (t, 1 H), 7.06 (t, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 8.16 - 8.21 (m, 1 H), 8.58 (dd, 1 H), 8.70 (dd, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.94 (d, 1 H), 9.27 (d, 1 H), 9.37 (d, 1 H).

المثال 181

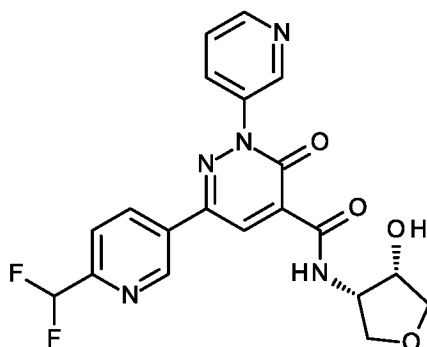
- 3- (4-كلورو فنييل)-N- (مجاور)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل-6-أكسو-H6-4، 1-ثنائي بيريدازين-5-كربوكساميد 3- (4-Chlorophenyl)-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazine-5-carboxamide



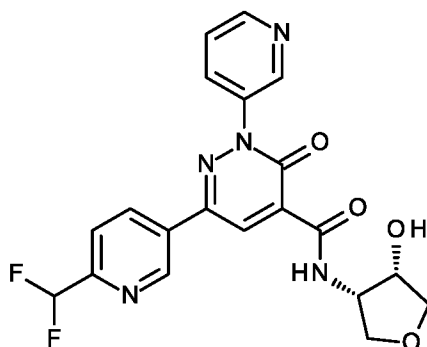
- محلول من 125 ملغم المركب الوسيط 3-(4-كلورو فنييل)-6-أكسو-1،4-ثنائي بيريدازين-5-حمض الكربوكسيليك 3-(4-chlorophenyl)-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazine-5-carboxylic acid 106 ملغم مجاور-4-أمينو رباعي هيدرو-3-فورانول هيدروكلوريد cis-4-aminotetrahydro-3-furanol hydrochloride 289 ملغم HATU، 19.0 مل إيثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 3 ملغم 4-ثنائي مثيل أمينو بيريدين 4-dimethylaminopyridine في 3 مل من DMF قُلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة و عند 50°م لمدة 1 ساعة. ثم تم ترشيح خليط التفاعل و تعرض إلى RP-HPLC (الأداة: مضخة HPLC متدرجة Labomatic HD-3000، مُجمع أجزاء من نوع Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود من نوع: Chromatorex 125C-18 30 × ملم، مادة التصويل أ: 1.0% حمض الفورميك formic acid في الماء، مادة التصويل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ محلول متدرج التركيز: مادة التصويل أ 85% / مادة التصويل ب 15% إلى مادة التصويل أ 45% / مادة التصويل ب 55%؛ معدل التدفق: 150 مل/دقيقة؛ طول موجة الكشف بالأشعة فوق البنفسجية : 254 نانومتر) لانتاج 17 ملغم 3-(4-كلورو فنييل)-N-[(4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل)-6-أكسو-1،4-ثنائي بيريدازين-5-كربوكساميد 3-(4-chlorophenyl)-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazine-5-carboxamide.
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 3.47 (dd, 1 H), 3.63 (dd, 1 H), 3.94 (dd, 1 H), 4.02 (dd, 1 H), 4.29 (ddt, 1 H), 4.32 - 4.41 (m, 1 H), 5.73 (d, 1 H), 7.58 - 7.63 (m, 2 H), 8.05 - 8.10 (m, 2 H), 8.22 (dd, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 9.48 (dd, 1 H), 9.66 (d, 1 H), 9.74 (dd, 1 H).

المثال 182

- 6-[6-(ثنائي فلورومثيل)بيريدين-3-يل]-N-[(مجاور)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-[6-(Difluoromethyl)pyridin-3-yl]-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



- محلول من 125 ملغم المركب الوسيط 6-6-(ثنائي فلورومثيل)بيريدين-3-يل-3-أكسو-2- (بيريدين-3-يل)-3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-حمض الكربوكسيليك 6-6-
(difluoromethyl)pyridin-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid 101 ملغم مجاور-4-أمينو رباعي هيدرو-3-فورانول هيدروكلوريد 5
aminotetrahydro-3-furanol hydrochlorid (1:1)، 276 ملغم HATU، 25.0 مل إيثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 2 ملغم 4-ثنائي مثيل أمينو بيريدين 4-dimethylaminopyridine في 3 مل من DMF قُلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ثم تم ترشيح خليط التفاعل وتعرض إلى HPLC - RP (الأداة: مضخة HPLC متدرجة Labomatic HD-3000، مُجمع أجزاء من نوع Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود من نوع: Chromatorex 10
125C-18 ملم × 30 ملم، مادة التوصيل أ: ماء + 2.0 حجمًا % أمونيا ammonia سائلة (32%) مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ محلول متدرج التركيز: مادة التوصيل أ 85% / مادة التوصيل ب 15% إلى مادة التوصيل أ 45% / مادة التوصيل ب 55%؛ معدل التدفق: 150 مل/دقيقة؛ طول موجة الكشف بالأشعة فوق البنفسجية : 254 نانومتر) لانتاج 86 ملغم 6-6-(ثنائي فلورومثيل)بيريدين-3-يل-N-[(مجاور)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2- (بيريدين-3-يل)-3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-6-(difluoromethyl)pyridin-3-yl]-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide. 15
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 3.46 (t, 1 H), 3.61 (dd, 1 H), 3.93 (dd, 1 H), 4.02 (dd, 1 H), 4.25 - 4.31 (m, 1 H), 4.32 - 4.40 (m, 1 H), 5.70 (d, 1 H), 7.06 (t, 1 H), 7.62 - 7.67 (m, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 8.19 (ddd, 1 H), 8.58 (dd, 1 H), 8.71 (dd, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.94 (d, 1 H), 9.28 (d, 1 H), 9.78 (d, 1 H). 20
المثال 183 25
6-6-(ثنائي فلورومثيل)بيريدين-3-يل-N-[(مجاور)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2- (بيريدين-3-يل)-3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-6-
(Difluoromethyl)pyridin-3-yl]-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 1 البد



فصل بواسطة HPLC 81 ملغم 6-6- (ثنائي فلورومثيل)بيريدين-3-يل-N- (مجاور)-4-

هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل- [3-أكسو-2- (بيريدين-3-يل)-3،2-ثنائي

هيدروبيريدين-4-كربوكساميد-4- (cis)-4- [6- (difluoromethyl)pyridin-3-yl]-N-

hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-

carboxamide (المثال 182) على عمود متماثل (الأداة: من نوع Labomatic HD5000؛ Labocord-

Gilson GX-241؛ 5000 Labcol Vario 4000 العمود من نوع: Amylose SA 5 ميكرومتر

30×250 ملم؛ مادة التوصيل أ: أسيتونتريل acetonitrile + 1.0% حجماً ثنائي إيثيل أمين

diethylamine (99%)؛ مادة التوصيل ب: ميثانول methanol + 0.1% حجماً ثنائي إيثيل أمين

diethylamine (99%)؛ أيزوكراتيك: 50% مادة التوصيل أ+ 50% مادة التوصيل ب؛ معدل التدفق

50.0 مل/دقيقة؛ UV 254 نانومتر) أنتجت 35 ملغم 6-6- (ثنائي فلورومثيل)بيريدين-3-يل-N-

4- (مجاور)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل- [3-أكسو-2- (بيريدين-3-يل)-3،2-ثنائي

هيدروبيريدين-4-كربوكساميد 6- [6- (difluoromethyl)pyridin-3-yl]-N- (cis)-4-

hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-

carboxamide، البد 1.

HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 33.1 دقيقة (الأداة: Agilent HPLC 1260؛ العمود من نوع:

Amylose SA 3 ميكرومتر 6.4×100 ملم؛ مادة التوصيل أ: أسيتونتريل acetonitrile + 1.0% حجماً

ثنائي إيثيل أمين diethylamine (99%)؛ مادة التوصيل ب: ميثانول methanol؛ أيزوكراتيك: 50%

مادة التوصيل أ+ 50% مادة التوصيل ب؛ معدل التدفق 1.4 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ DAD

254 نانومتر).

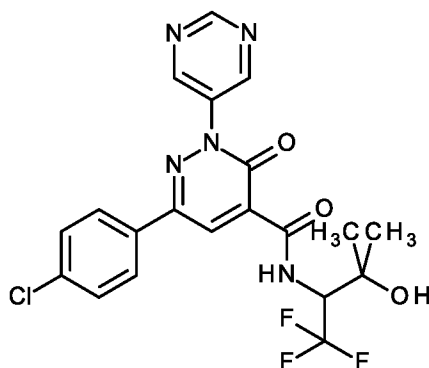
المثال 184

6-6- (ثنائي فلورومثيل)بيريدين-3-يل-N- (مجاور)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-

يل- [3-أكسو-2- (بيريدين-3-يل)-3،2-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكساميد 6- [6-

(Difluoromethyl)pyridin-3-yl]-N- [(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-

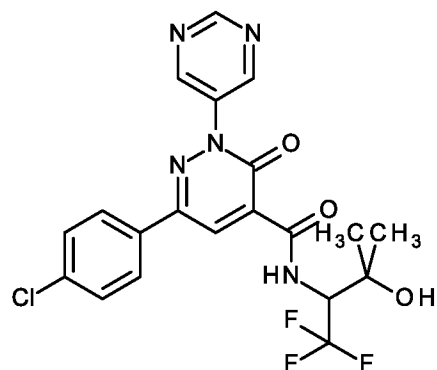
(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide، البد 2



- محلول من 130 ملغم المركب الوسيط 6-(4-كلورو فنيـل)-3-أكسو-2-(بيريميدين-5-يل)-3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-حمض الكربوكسيليك 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid، 153 ملغم 3-أمينو-4، 4، 4-ثلاثي فلورو-2-مثيل بيوتان-2-ول هيدروكلوريد 3-amino-4,4,4-trifluoro-2-methylbutan-2-ol 5
- 301 ملغم HATU، 21.0 مل إيثيل ثنائي أيزوبروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 3.6 ملغم 4-ثنائي مثيل أمينو بيريدين 4-dimethylaminopyridine في 3 مل من DMF قُلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ثم تم ترشيح خليط التفاعل و تعرض إلى RP-HPLC (الأداة: مضخة HPLC متدرجة Labomatic HD-3000، مُجمع أجزاء من نوع Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود من نوع: 125 Chromatorex C-18 30 × مل، مادة التوصيل أ: 0.1 حجماً % حمض الفورميك formic acid في الماء، مادة التوصيل ب: أسيتونتريل acetonitrile؛ محلول متدرج التركيز: مادة التوصيل أ 85%/مادة التوصيل ب 15% إلى مادة التوصيل أ 45%/مادة التوصيل ب 55%؛ معدل التدفق: 150 مل/دقيقة؛ طول موجة الكشف بالأشعة فوق البنفسجية: 254 نانومتر) لانتاج 20 ملغم 6-(4-كلورو فنيـل)-3-أكسو-2-(بيريميدين-5-يل)-N-(1,1,1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي-3-مثيل بيوتان-2-يل)-3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-N-(1,1,1-trifluoro-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide. 15
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 1.19 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 4.60 - 4.73 (m, 1 H), 5.23 (s, 1 H), 7.57 - 7.63 (m, 2 H), 8.08 (d, 2 H), 8.75 (s, 1 H), 9.26 (s, 2 H), 9.31 (s, 1 H), 9.90 (d, 1 H). 20

المثال 186

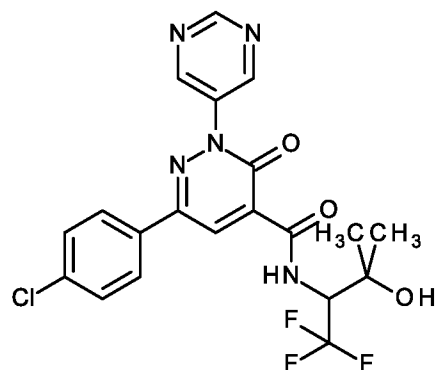
- 6-(4-كلورو فنيـل)-3-أكسو-2-(بيريميدين-5-يل)-N-(1,1,1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي-3-مثيل بيوتان-2-يل)-3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-N-(1,1,1-trifluoro-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide، البد 1 25



- فصل بواسطة HPLC 17 ملغم 6-(4-كلورو فنيل)-3-أكسو-2-(بيريميدين-5-يل)-N- (بيروبيريدين-4-ين-3-يل)-2-أكسو-3-هيدروكسي-3-مethylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide (المثال 185) على عمود لا تماثلي (الأداة: Sepiatec : Prep SFC100؛ العمود من نوع: Chiralpak IB 5 ميكرومتر 30×250 مل؛ مادة التوصيل أ: CO₂، مادة التوصيل ب: أيزوبروبانول isopropanol؛ أيزوكراتيك isocratic: 30% مادة التوصيل ب؛ معدل التدفق 0.100 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 40°م؛ BPR: 150 بار؛ MWD @ 254 نانومتر) أنتجت 4 ملغم 6-(4-كلورو فنيل)-3-أكسو-2-(بيريميدين-5-يل)-N-(1,1,1-trifluoro-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide (المثال 187) على عمود لا تماثلي (الأداة: Agilent HPLC 1260؛ العمود من نوع: Chiralpak IB 5 ميكرومتر 6.4×100 مل؛ مادة التوصيل أ: CO₂؛ مادة التوصيل ب: إيثانول ethanol؛ أيزوكراتيك isocratic: 80% مادة التوصيل أ+20% مادة التوصيل ب؛ معدل التدفق 0.4 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 5.37°م؛ BPR: 100 بار؛ MWD @ 254 نانومتر).

المثال 187

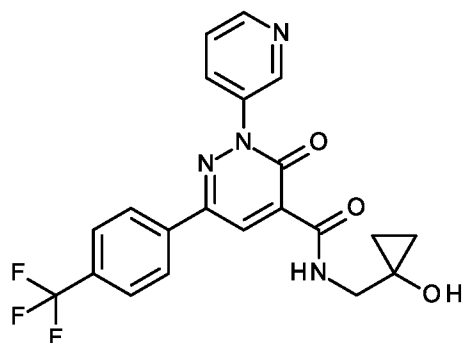
- 6-(4-كلورو فنيل)-3-أكسو-2-(بيريميدين-5-يل)-N-(1,1,1-trifluoro-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide (المثال 187) على عمود لا تماثلي (الأداة: Agilent HPLC 1260؛ العمود من نوع: Chiralpak IB 5 ميكرومتر 6.4×100 مل؛ مادة التوصيل أ: CO₂؛ مادة التوصيل ب: إيثانول ethanol؛ أيزوكراتيك isocratic: 80% مادة التوصيل أ+20% مادة التوصيل ب؛ معدل التدفق 0.4 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 5.37°م؛ BPR: 100 بار؛ MWD @ 254 نانومتر).



- فصل بواسطة HPLC 17 ملغم 6-(4-كلورو فنيل)-3-أكسو-2-(بيريميدين-5-يل)-N- (1,1,1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي-3-مethyl بيوتان-2-يل)-3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-N-(1,1,1-trifluoro-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide (المثال 185) على عمود لا تماثلي (الأداة: Sepiatec Prep SFC100؛ العمود من نوع: Chiralpak IB 5 ميكرومتر 30×250 مل؛ مادة التوصيل أ: CO₂، مادة التوصيل ب: أيزوبروبانول isopropanol؛ أيزوكراتيك isocratic: 30% مادة التوصيل ب؛ معدل التدفق 0.100 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 40°م؛ BPR: 150 بار؛ MWD @ 254 نانومتر) أنتجت 4 ملغم 6-(4-كلورو فنيل)-3-أكسو-2-(بيريميدين-5-يل)-N-(1,1,1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي-3-مethyl بيوتان-2-يل)-3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-N-(1,1,1-trifluoro-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide، البد 2. HPLC لا تماثلي: زمن الاحتجاز = 68.3 دقيقة (الأداة: 1260 Agilent HPLC؛ العمود من نوع: Chiralpak IB 5 ميكرومتر 6.4×100 مل؛ مادة التوصيل أ: CO₂؛ مادة التوصيل ب: إيثانول ethanol؛ أيزوكراتيك isocratic: 80% مادة التوصيل أ+20% مادة التوصيل ب؛ معدل التدفق 0.4 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 5.37°م؛ BPR: 100 بار؛ MWD @ 254 نانومتر).

المثال 188

- N-[(1-هيدروكسيبروبيل حلقي) مethyl]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-[4-(ثلاثي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(1-فلورومethyl)فنيل]-3,2-ثنائي Hydroxycyclopropyl)methyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 20

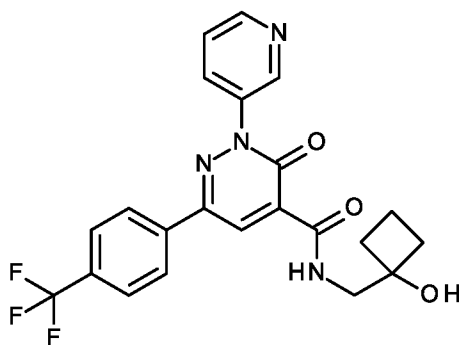


3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورومثيل) فنييل]-3،2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-حمض الكربوكسيليك
 3-Oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid
 5 (مول) أذيب في DMF لا مائي (0.2 مل). 1-(أمينو مثيل) بروبانون حلقي 1- (Aminomethyl)cyclopropanol (2.48 ملغم، 55.0 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزو بروبيل بروبانون-2-أمينات N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (217 ميكرو لتر، 25.1 ملي مول)، وبروبان أنهيدريد حمض الفسفونيك propane phosphonic acid anhydride (T3P، 234 ميكرو لتر، 50% في DMF، 416 ملي مول) أضيفت على التوالي. قلبت لمدة 3 ساعات عند درجة حرارة الغرفة. ركز خليط التفاعل في خواء ونقي بواسطة RP-HPLC (العمود من نوع: Chromatorex C-18 حجم مسام حشوته 5 ميكرو متر 30×100 ملم، الطور المتحرك: (ماء + 2.0 حجمًا % أمونيا مائية aqueous ammonia (32%)) / أستونتريل acetonitrile، محلول متدرج التركيز) أنتج 67 ملغم (51%) من المركب المسمى بالعنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.52 - 0.57 (m, 2H), 0.59 - 0.64 (m, 2H), 3.47 (d, 2H), 5.52 (s, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.17 - 8.24 (m, 3H), 8.71 (dd, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.94 (dd, 1H), 9.58 (t, 1H).

المثال 189

20 N-[(1-هيدروكسي بيوتيل) (حلقي) مثيل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورومثيل) فنييل]-3،2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
 N-[(1-Hydroxycyclobutyl)methyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-(ثلاثي فلورومثيل) فنييل-3،2-ثنائي

هيدروبيريدازين-4-حمض الكربوكسيليك-4-[6-(3-يل-بيريدن-3-يل)-2،3-ديهيدروبيريدازين-4-كاربوكسيليك أسيد (100 ملغم، 28.0 ملي

مول) أذيب في DMF لا مائي (0.2 مل). 1-(أمينو مثيل) بيوتانول حلقي 1-

(Aminomethyl)cyclobutanol (0.59 ملغم، 55.0 ملي مول)، N-إثيل-N-أيزو بروبييل بروبان-2-

أمينات N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (217 ميكرو لتر، 25.1 ملي مول)، بروبان

أنهيدريد حمض الفسفونيك (propane phosphonic acid anhydride (T3P، 243 ميكرو لتر، 50%

في DMF، 416 ملي مول) ركز خليط التفاعل في خواء عند درجة حرارة الغرفة أضيفت على

التوالي. قلبت لمدة 3 ساعات. ونقي بواسطة RP-HPLC (العمود من نوع: XBridge C-18 حجم

مسام حشوته 5 ميكرو متر 30×100 ملم، الطور المتحرك: ماء + 2.0 حجمًا أمونيا مائية

aqueous ammoni (32%) / أستونتريل acetonitrile، محلول متدرج التركيز) أنتج 67 ملغم (51%)

من المركب المسمى بالعنوان.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.44 - 1.57 (m, 1H), 1.59 - 1.68 (m, 1H), 1.92

- 2.00 (m, 4H), 3.49 (d, 2H), 5.41 (s, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.16 - 8.24 (m,

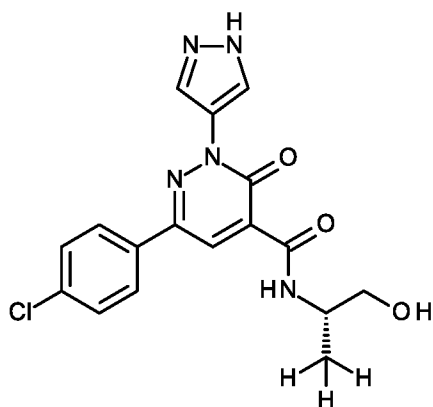
3H), 8.70 (dd, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.49 (t, 1H).

المثال 190

(+)-6-(4-كلورو فنييل)-N-[(S2)-1-هيدروكسي بروبان-2-يل]-3-أكسو-2-(H1-بيرازول-

4-يل)-3،2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (2S)-1-(4-كلورو فنييل)-N-[(S2)-1-

hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(1H-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



6-(4-كلورو فنييل)-3-أكسو-2-(H1-بيرازول-4-يل)-3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-حمض الكربوكسيليك
6-(4-Chlorophenyl)-3-oxo-2-(1H-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid (22-S)
5 أمينوبروبان-1-ول (2S)-2-Aminopropan-1-ol (36 ملغم)، N-إثيل-N-أيزو بروبيل بروبان-2-أمينات N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (186.0 مل)، و أضيف على التوالي بروبان أنهيدريد حمض الفسفونيك (propane phosphonic acid anhydride (T3P، 207 ميكرو لتر، 50% في DMF) قلب عند درجة حرارة الغرفة. قلبت لمدة ساعة.

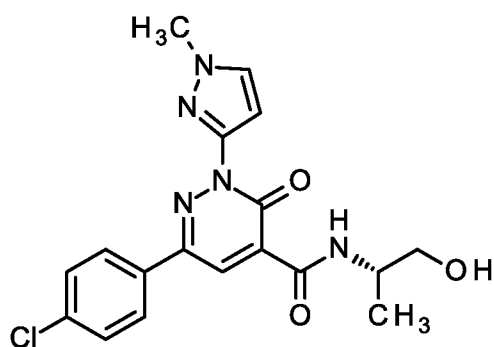
10 وركز خليط التفاعل في خواء ونقي بواسطة HPLC-RP (العمود من نوع: XBridge C-18 حجم مسام حشوته 5 ميكرومتر 30×100 ملم، الطور المتحرك: (ماء + 2.0 حجمًا % أمونيا مائية aqueous ammonia (32%)) / أستونتريل acetonitrile، محلول متدرج التركيز) أنتج 46 ملغم من المركب المسمى بالعنوان.

15 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.19 (d, 3H), 3.42 - 3.52 (m, 2H), 4.00 - 4.11 (m, 1H), 4.96 (br s, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 8.07 - 8.13 (m, 2H), 8.14 - 8.55 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 9.52 (d, 1H), 13.24 (br s, 1H).
[α]_D²⁰ = +18.4° (c = 1.00، ميثانول).

المثال 191

20 6-[4-(ثنائي مثيل أمينو)فنييل]-N-[(2S)-1-هيدروكسي بروبان-2-يل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-2,3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-[4-(Dimethylamino)phenyl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

8907



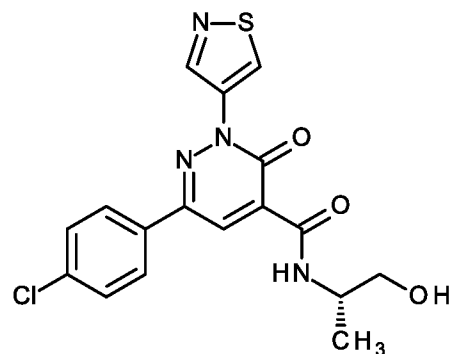
- محلول من 94 ملغم المركب الوسيط 6-(4-كلورو فنيل)-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-3-3-
yl)-3-أكسو-2،3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-حمض الكربوكسيليك 6-(4-chlorophenyl)-2-(1-
5 methyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid 43 ملغم (S2)-
2-أمينو-1-بروبانول (2S)-2-amino-1-propanol، 216 ملغم HATU، 20.0 مل إيثيل ثنائي
أيزوبروبيل أمين ethyldiisopropylamine و 2 ملغم 4-ثنائي مثيل أمينو بيريدين 4-
dimethylaminopyridine في 4 مل من DMF قلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 14 ساعة. ثم تم
ترشيح خليط التفاعل و تعرض إلى RP-HPLC (الأداة: Labomatic HD مضخة HPLC متدرجة
Labomatic HD-3000، مُجمع أجزاء من نوع Labomatic Labocol Vario-2000؛ العمود من نوع:
10 125 Chromatorex C-18 ملم × 30 ملم، مادة التوصيل أ: 1.0٪ حمض الفورميك formic acid
في الماء، مادة التوصيل ب: أستونتريل acetonitrile؛ محلول متدرج التركيز: مادة التوصيل أ 70٪
/ مادة التوصيل ب 30٪ إلى مادة التوصيل أ 30٪ / مادة التوصيل ب 70٪؛ معدل التدفق: 150
مل/دقيقة؛ طول موجة الكشف بالأشعة فوق البنفسجية : 254 نانومتر) لانتاج 62 ملغم 6-(4-
15 كلورو فنيل)-N-[(S2)-1-هيدروكسي بروبان-2-يل]-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-3-يل)-3-
أكسو-2،3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-[(2S)-1-
hydroxypropan-2-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-
carboxamide
20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 1.16 (d, 3 H), 3.40 - 3.48 (m, 2 H), 3.91 (s, 3
H), 3.98 - 4.08 (m, 1 H), 4.93 (t, 1 H), 6.57 (d, 1 H), 7.55 - 7.60 (m, 2 H), 7.86 (d, 1 H),
7.92 - 7.98 (m, 2 H), 8.62 (s, 1 H), 9.41 (d, 1 H).

المثال 193

- 6-(4-كلورو فنيل)-N-[(S2)-1-هيدروكسي بروبان-2-يل]-2-(3-مثيل-H1-بيرازول-5-5-
25 يل)-3-أكسو-2،3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-[(2S)-1-
hydroxypropan-2-yl]-2-(3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-
carboxamide

δ [ppm] = 1.16 (d, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.40 - 3.49 (m, 2H), 3.97 - ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 4.08 (m, 1H), 4.93 (t, 1H), 6.33 (d, 1H), 7.55 - 7.60 (m, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.61 (s, 1H), 9.45 (d, 1H), 12.85 (s, 1H). 20

(+)-6-(4-کلورو فیل)-N-[(2S)-1-ہیدروکسی بروبان-2-یل]-3-اکسو-2،1-تiazol-4-یل)-3،2-ثنائی ہیدرو پیریدازین-4-کریوکسامید



6-(4-كلورو فنييل)-3-أكسو-2-(1,2-ثيازول-4-يل)-3,2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-حمض الكربوكسيليك
 6-(4-Chlorophenyl)-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylic acid
 5 أمينوبروبان-1-ول (2S)-2-Aminopropan-1-ol (5.31 ملغم)، N-إثيل-N-أيزوبروبيل بروبان-2-أمينات N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (164.0 مل)، بروبان أنهيدريد حمض الفسفونيك propane phosphonic acid anhydride (184 ميكرو لتر، 50% في DMF) أضيفت على التوالي. قلبت لمدة ساعتين عند درجة حرارة الغرفة.

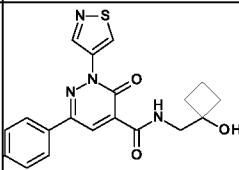
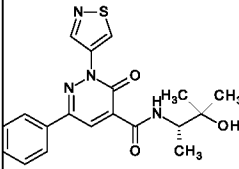
10 ركز خليط التفاعل الخام في خواء ونقي بواسطة HPLC-RP (العمود من نوع: XBridge C-18 حجم مسام حشوته 5 ميكرومتر 100 × 30 مل، الطور المتحرك: ماء + 2.0 حجمًا أمونيا مائية aqueous ammonia (32%) / أستونتريل acetonitrile، محلول متدرج التركيز) لانتاج 47 ملغم من المركب المسمى بالعنوان.

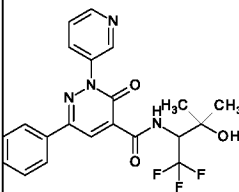
15 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.18 (d, 3H), 3.42 - 3.52 (m, 2H), 3.99 - 4.10 (m, 1H), 4.97 (t, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.07 - 8.12 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.39 (d, 1H), 9.61 (s, 1H).

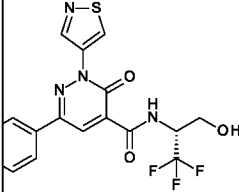
$$[\alpha]_D^{20} = +9.55^\circ (c = 1.00, \text{MeOH}).$$

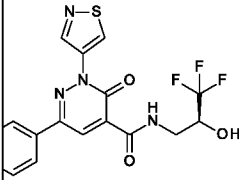
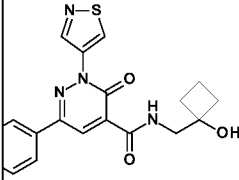
20 تم تحضير الأمثلة التالية من المواد الأولية المذكورة في الجدول باستخدام الطريقة الموصوفة في المثال 107 أو 127. وتم فصل الأبداد عن الراسيمات الخاصة بها بواسطة HPLC لاتماثلي باستخدام ظروف العمود والمذيب المذكورة.

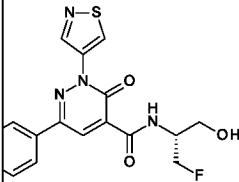
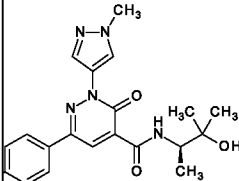
الجدول 2: الأمثلة 195-345

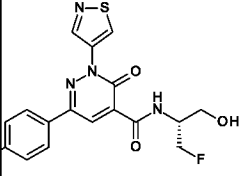
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
19 5		-N-1- هيدروكسي بيوتيل (حلقي) مثيل أكسو-2-1- 2-ثيازول-4- يل-6-4- (ثلاثي) بيرادين-4- مثيل-3- 2-ثنائي هيدرو بيرادين-4- كربوكساميد	3-أكسو-2- (1)، 2- ثيازول-4-يل- -6-4- (ثلاثي) فلورو مثيل) -2، 3- ثنائي هيدرو بيرادين-4- حمض كربوكسيليك، 1- (أمينو مثيل) بيوتانول حلقي	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.44 - 1.57 (m, 1H), 1.59 - 1.70 (m, 1H), 1.94 - 2.02 (m, 4H), 3.51 (d, 2H), 5.45 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.29 (d, 2H), 8.73 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.49 (t, 1H), 9.62 (s, 1H).
19 6		-N-2 (S2)- 3-هيدروكسي 3-مثيل بيوتان-2-يل- 3-أكسو- 2-1- ثيازول-4-يل- -6-4- (ثلاثي) بيرادين-4- مثيل-3- 2-ثنائي هيدرو بيرادين-4- كربوكساميد	3-أكسو-2- (1)، 2- ثيازول-4-يل- -6-4- (ثلاثي) فلورو مثيل) -2، 3- ثنائي هيدرو بيرادين-4- حمض كربوكسيليك، 3- (S3) أمينو-2-مثيل بيوتان-2-ول	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.12 (s, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.18 (s, 3H), 3.89 - 3.97 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.29 (d, 2H), 8.71 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.49 (d, 1H), 9.62 (s, 1H).

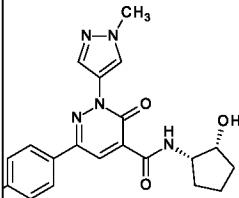
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		$[\alpha]_D^{20} = +29.8^\circ$ (التركيز = 1.00) (DMSO)		
19 7		(+) -3-أكسو-2-بيريدين-3-يل (N-1)، 1-ثلاثي فلورو -3-هيدروكسي -3-مethyl بيوتان -2-يل (2-6-كربوكساميد، البد 2، $[\alpha]_D^{20} = +35.8^\circ$ (التركيز = 1.00) (ميثانول)	-3-أكسو-2-بيريدين-3-يل (N-1)، 1-ثلاثي فلورو -3-هيدروكسي -3-مethyl بيوتان -2-يل (2-6-كربوكساميد، البد 2، $[\alpha]_D^{20} = +35.8^\circ$ (التركيز = 1.00) (ميثانول)	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.20 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 4.67 (quin, 1H), 5.22 (s, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 - 8.25 (m, 3H), 8.71 (dd, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.94 (dd, 1H), 10.00 (d, 1H). زمن البقاء = 3.69 دقيقة، العمود من نوع IB Chiralpak؛ حجم مسام حشوته 5 ميكرومتر؛ أبعاده 100 × 4.6 ملم، مادة التوصيل أ: CO ₂ ، مادة التوصيل ب: إيثانول، مادة التوصيل الاستشرابي: 22% من مادة التوصيل ب، معدل التدفق: 4

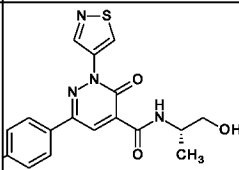
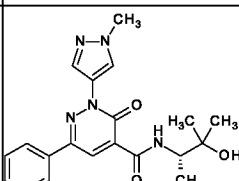
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
			التصويل ب: إيثانول، مادة التصويل الاستشرابي: 22% من مادة التصويل ب، معدل التدفق: 100 مل/دقيقة، 40°م، BPR: 150 بار، MWD عند 254 نانومتر	مل/دقيقة، درجة الحرارة 37.5°م، BPR: 100 بار، MWD عند 254 نانومتر
198		6-(4-كلورو فنيل) أكسو-2-1، 2-ثيازول-4-يل (N- [R2]، 1، 1، 1-ثلاثي فلورو هيدروكسي بروبان [2-، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين كربوكساميد، = $[\alpha]_D^{20}$ +29.8°	حمض 6-4-كلورو فنيل) أكسو-2-1، 2-ثيازول-4-يل (N- [R2]، 1، 1، 1-ثلاثي فلورو هيدرو بيراديزين كربوكسيليك، هيدروكلوريد (R2) أمينو-3، 3، 3-ثلاثي فلورو بروبان 1-ول	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.67 - 3.75 (m, 1H), 3.85 (dt, 1H), 4.81 - 4.93 (m, 1H), 5.47 (t, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.09 - 8.13 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.97 (d, 1H).

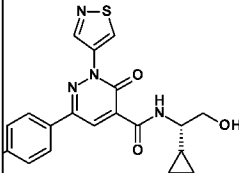
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		(التركيز = 1.00، ميثانول)		
19 9		6-(4-كلورو فنييل) أكسو-2-1، 2-ثيازول-4- يل) [S2]-3، 3، 3-ثلاثي فلورو -2- هيدروكسي بروبيل [2-، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد، [α] _D ²⁰ = -6.9° (التركيز = 1.00، ميثانول)	حمض 6-4- كلورو فنييل) 3-أكسو-2- 1، 2- ثيازول-4-يل) 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، 3- (S2) أمينو-1، 1، 1-ثلاثي فلورو بروبان 2-ول	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.49 (ddd, 1H), 3.76 (ddd, 1H), 4.19 - 4.30 (m, 1H), 6.69 (br d, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.07 - 8.12 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.60 (t, 1H).
20 0		6-(4-كلورو فنييل) [1-] هيدروكسي بيوتيل حلقي) [3- مثيل]	حمض 6-4- كلورو فنييل) 3-أكسو-2- 1، 2- ثيازول-4-يل) 3-ثنائي	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.44 - 1.57 (m, 1H), 1.59 - 1.69 (m, 1H), 1.93 - 2.01 (m, 4H), 3.50 (d, 2H), 5.44 (s, 1H), 7.58 - 7.62 (m,

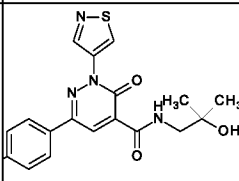
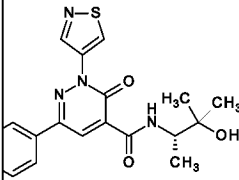
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		أكسو-2-1، 2-ثيازول-4- يل) 2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين-4- كربوكساميد	هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، 1-(أمينو مثيل) بيوتانول حلقي	2H), 8.07 - 8.11 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.50 (t, 1H), 9.60 (s, 1H).
20 1		6-4-كلورو -N- (فنيل -1- (R2)] فلورو-3- هيدروكسي بروبان-2- يل] 3- أكسو-2-1، 2-ثيازول-4- يل) 2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين-4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد -2- (R2) أمينو-3-فلورو بروبان-1-ول = $[\alpha]_D^{20}$ °10.0+ (التركيز = 1.00 (DMSO	حمض 6-4- كلورو فنيل) -3-أكسو-2- 1، 1) ثيازول-4-يل) 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد -2- (R2) أمينو-3-فلورو بروبان-1-ول	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.50 - 3.58 (m, 1H), 3.59 - 3.66 (m, 1H), 4.19 - 4.33 (m, 1H), 4.49 - 4.57 (m, 1H), 4.60 - 4.69 (m, 1H), 5.18 (t, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.07 - 8.13 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.58 (d, 1H), 9.61 (s, 1H).
20 2		-N- (R2)]- 3-هيدروكسي -3-مثيل بيوتان-2-يل]	حمض 2-1- مثيل-1- بيرازول-4- يل) 3- بيوتان-2-يل]	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.13 (s, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.18 (s, 3H), 3.90

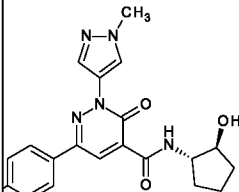
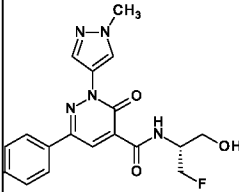
المثا ل	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		-1)-2- مثيل -H1 بيرازول -4- يل) -3- أكسو-6]-4- (ثلاثي فلورو مثيل) فنيل] - 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد هيدرو (R3) بيراديزين -4- كربوكساميد، = [α] _D ²⁰ °32.4 (التركيز = 1.00 ميثانول)	أكسو-6]-4- (ثلاثي فلورو مثيل) فنيل] - 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد هيدرو (R3) بيراديزين -4- كربوكساميد، = [α] _D ²⁰ °32.4 (التركيز = 1.00 ميثانول)	- 3.99 (m, 4H), 4.68 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.29 (d, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.62 (d, 1H).
20 3		- (R2)]-N 1-فلورو -3- هيدروكسي بروبان -2- يل) -3- أكسو-2)-(1، 2-تيازول -4- يل) -6]-4- (ثلاثي فلورو مثيل) فنيل] - 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد هيدرو (R2)	حمض -3 أكسو-2)-(1، 2-تيازول -4- يل) -6]-4- (ثلاثي فلورو مثيل) فنيل] - 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد هيدرو (R2)	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.51 - 3.58 (m, 1H), 3.60 - 3.67 (m, 1H), 4.20 - 4.34 (m, 1H), 4.49 - 4.57 (m, 1H), 4.61 - 4.69 (m, 1H), 5.19 (t, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.30 (d, 2H), 8.73 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.57 (d, 1H), 9.63 (s, 1H).

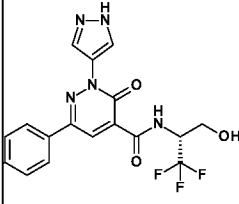
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		بيراديزين -4- كربوكساميد، = $[\alpha]_D^{20}$ °6.2+ (التركيز = 1.00 (DMSO	أمينو-3-فلورو بروبان -1-ول	
204		(R2 ، S1)-N -2- هيدروكسي بنثيل حلقي - -2-(1-مثيل - H1-بيرازول - 4-يل) -3- أكسو-6-4- (ثلاثي فلورو مثيل) فنيل - 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد، = $[\alpha]_D^{20}$ °11.0+ (التركيز = 1.00 (ميثانول)	حمض -2-1- مثيل -H1- بيرازول -4- يل) -3- أكسو-6-4- (ثلاثي فلورو مثيل) فنيل - 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد - (S2 ، R1) 2-أمينو بنتانول حلقي	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.49 - 1.67 (m, 3H), 1.72 - 1.92 (m, 2H), 1.93 - 2.03 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.02 - 4.14 (m, 2H), 5.06 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.76 (d, 1H).

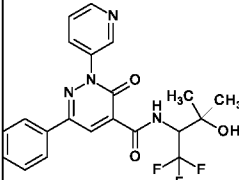
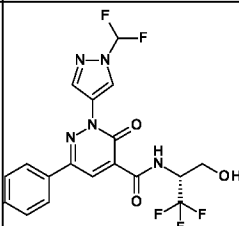
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
205		- (S2)-N 1-هيدروكسي بروبان [يل] أكسو-2-1، 2-ثيازول-4- [يل] 6-4- ثلاثي فلورو مethyl (فنيل) 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين مethyl (فنيل) 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين كربوكساميد، أمينو بروبان 1-ول = $[\alpha]_D^{20}$ °24.3+ (التركيز) = 1.00 ميثانول)	حمض 3- أكسو-2-1، 2-ثيازول-4- [يل] 6-4- (ثلاثي فلورو مethyl (فنيل) 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين مethyl (فنيل) 2، 3-ثنائي كربوكسيليك، (S2) أمينو بروبان 1-ول	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.19 (d, 3H), 3.43 - 3.52 (m, 2H), 4.00 - 4.11 (m, 1H), 4.97 (t, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.29 (d, 2H), 8.70 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.38 (d, 1H), 9.62 (s, 1H).
206		- (S2)-N 3-هيدروكسي 3-مethyl بيوتان-2-يل 2-1- مethyl-H1 بيرازول-4- [يل] 3- أكسو-6-4- (ثلاثي فلورو مethyl (فنيل) 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين 4- (ثلاثي فلورو	حمض 2-1- مethyl-H1 بيرازول-4- [يل] 3- أكسو-6-4- (ثلاثي فلورو مethyl (فنيل) 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين 4- (ثلاثي فلورو	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.13 (s, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.18 (s, 3H), 3.90 - 3.99 (m, 4H), 4.68 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.29 (d, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.62 (d, 1H).

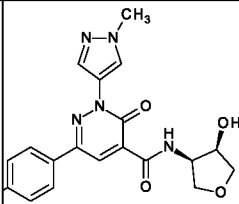
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		مثنى (فنيلى) - 2، 3-ثنائى هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد، = $[\alpha]_D^{20}$ °36.7+ (التركيز = 1.00، ميثانول)	كربوكسيليك، (S3) -3- أمينو-2-مثنى بيوتان -2-ول	
207		-N-(S1) - 1-بروبيل حلقي هيدروكسي [إثيل] -3- أكسو-2-(1، 2-ثيازول-4- يل) -6-4- (ثلاثي فلورو مثنى (فنيلى) - 2، 3-ثنائى هيدرو بيراديزين -4- مثنى (فنيلى) - 2، 3-ثنائى هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد، = $[\alpha]_D^{20}$ °23.3+ (التركيز =	حمض 3 - أكسو-2-(1، 2-ثيازول-4- يل) -6-4- (ثلاثي فلورو مثنى (فنيلى) - 2، 3-ثنائى هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد (S2) -2- أمينو-2- بروبيل حلقي إيثانول	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.27 - 0.52 (m, 4H), 1.06 - 1.16 (m, 1H), 3.42 - 3.50 (m, 1H), 3.54 - 3.65 (m, 2H), 4.96 (t, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.29 (d, 2H), 8.71 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.51 (d, 1H), 9.63 (s, 1H).

المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		1.00 (DMSO		
20 8		-N-2- هيدروكسي 2-مثيل بروبيل (3-) أكسو-2- (1) 2-ثيازول-4- (يل) 6-4- ثلاثي فلورو أكسو-2- (1) 2-ثيازول-4- (يل) 6-4- ثلاثي فلورو مثيل (فني) 3-2- 3-ثنائي هيدرو بيراديزين 4- كربوكسيليك، 1-أمينو-2- هيدرو بيراديزين 4- كربوكساميد	حمض 3- أكسو-2- (1) 2-ثيازول-4- يل (6-4-) ثلاثي فلورو مثيل (فني) 3-2- 3-ثنائي هيدرو بيراديزين 4- كربوكسيليك، 1-أمينو-2- هيدرو بيراديزين 4- كربوكساميد	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.15 (s, 6H), 3.33 - 3.35 (m, 2H and water signal), 4.71 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.29 (d, 2H), 8.72 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.50 (t, 1H), 9.63 (s, 1H).
20 9		-6-4-كلورو فني (N-) 3- (S2) هيدروكسي 3-مثيل بيوتان 2-يل 3- أكسو-2- (1) 2-ثيازول-4- يل (2-3) ثنائي هيدرو بيراديزين 4- كربوكساميد	6-4-كلورو فني (3-) أكسو-2- (1) 2-ثيازول-4- يل (2-3) ثنائي هيدرو بيراديزين 4- حمض كربوكسيليك، 3- (S3) أمينو-2-مثيل بيوتان 2-ول	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.12 (s, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.17 (s, 3H), 3.89 - 3.97 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 8.07 - 8.11 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.50 (d, 1H), 9.61 (s, 1H).

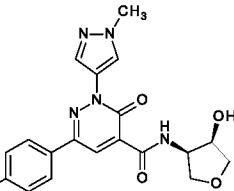
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		$[\alpha]_D^{20} = +38.4^\circ$ (التركيز = 1.00، ميثانول)		
210		$[\alpha]_D^{20} = +48.9^\circ$ (التركيز = 1.00، ميثانول)	حمض 2- (1) ميثيل-1H بيرازول 4- بنثيل حلقي 3- 2- (1-ميثيل- H1-بيرازول 4- 4- (يل 3- أكسو-6-4] (ثلاثي فلورو ميثيل) فنيل 3- أكسو-6-4] (ثلاثي فلورو ميثيل) فنيل 3- 2، 3-ثنائي هيدرو بيرادين 4- كربوكساميد، 2-أمينو بنتانول حلقي	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.43 - 1.58 (m, 2H), 1.60 - 1.81 (m, 2H), 1.81 - 1.91 (m, 1H), 2.06 - 2.16 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.94 - 4.07 (m, 2H), 4.97 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.42 (d, 1H).
211		$[\alpha]_D^{20} = +48.9^\circ$ (التركيز = 1.00، ميثانول)	حمض 2- (1) ميثيل-1H بيرازول 4- بنثيل حلقي 3- 2- (1-ميثيل- H1-بيرازول 4- 4- (يل 3- أكسو-6-4] (ثلاثي فلورو ميثيل) فنيل 3- أكسو-6-4] (ثلاثي فلورو ميثيل) فنيل 3- 2، 3-ثنائي هيدرو بيرادين 4- كربوكساميد، 2-أمينو بنتانول حلقي	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.52 - 3.59 (m, 1H), 3.60 - 3.67 (m,

المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		يل-2-1) أكسو-6-4- (ثلاثي فلورو مثيل-1H- بيرازول-4- (مثيل فنيل) - (يل) 3-2، 3-ثنائي أكسو-6-4- هيدرو بيراديزين (ثلاثي فلورو (مثيل فنيل) - 2، 3-ثنائي هيدرو (R2) 2- بيراديزين 4- أمينو-3-فلورو كربوكساميد، $[\alpha]_D^{20} = +18.0^\circ$ (التركيز = 1.00، ميثانول)	أكسو-6-4- (ثلاثي فلورو (مثيل فنيل) - 2، 3-ثنائي هيدرو (R2) 2- بيراديزين 4- أمينو-3-فلورو بروبان 1-ول	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.69 - 3.77 (m, 1H), 3.85 (dt, 1H), 4.83 - 4.93 (m, 1H), 5.48 (t, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.09 - 8.36 (m, 3H), 8.37 - 8.66 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.09 (d, 1H), 13.29 (br s, 1H).
21 2		3-أكسو-2- (H1-بيرازول 4-يل) (R2) 1، 1، 1-ثلاثي فلورو 3- هيدروكسي بروبان 2- (يل) 4-6-4- (ثلاثي فلورو (مثيل فنيل) - 2، 3-ثنائي	حمض 3- أكسو-2- (H1-بيرازول 4-يل) (R2) 1، 1، 1-ثلاثي فلورو 3- هيدروكسي بروبان 2- (يل) 4-6-4- (ثلاثي فلورو (مثيل فنيل) - 2، 3-ثنائي	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.69 - 3.77 (m, 1H), 3.85 (dt, 1H), 4.83 - 4.93 (m, 1H), 5.48 (t, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.09 - 8.36 (m, 3H), 8.37 - 8.66 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.09 (d, 1H), 13.29 (br s, 1H).

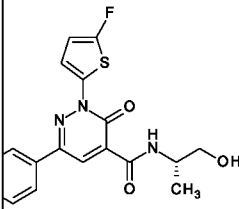
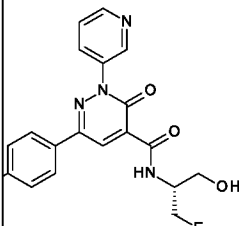
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد، = $[\alpha]_D^{20}$ °34.0+ (التركيز) ،1.00 (DMSO	أمينو-3، 3، 3-ثلاثي فلورو بروبان -1-ول	
21 3		3-أكسو-2- (بيريدين-3-يل) -N-(1، 1، 1-ثلاثي فلورو هيدروكسي -3-مethyl بيوتان -2-يل) -4- (ثلاثي فلورو مethyl) فنييل [2، 3-ثنائي بيراديزين -4- (ثلاثي فلورو مethyl) هيدروكلوريد -3، 4-أمينو-4، 4-ثنائي بيراديزين -4- (ثلاثي فلورو مethyl) بيوتان -2-ول	حمض -3 أكسو-2- (بيريدين-3-يل) -6-4- (ثلاثي فلورو مethyl) فنييل [2، 3-ثنائي بيراديزين -4- (ثلاثي فلورو مethyl) هيدروكلوريد -3، 4-أمينو-4، 4-ثنائي بيراديزين -4- (ثلاثي فلورو مethyl) بيوتان -2-ول	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.20 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 4.67 (quin, 1H), 5.22 (s, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 - 8.25 (m, 3H), 8.71 (dd, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.94 (d, 1H), 10.00 (d, 1H).
21 4		2- [1- (ثنائي فلورو مethyl) -H1-بيرازول -4-يل] -أكسو-N-	حمض 2- [1- (ثنائي فلورو مethyl) -H1-بيرازول -4-يل] -أكسو-N-	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.70 - 3.76 (m, 1H), 3.83 - 3.89 (m, 1H), 4.82 - 4.95 (m, 1H), 5.48 (br

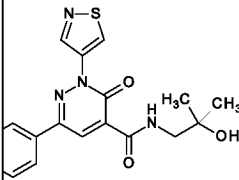
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		1- ثلاثي فلورو -3- هيدروكسي بروبان -2- يل [-4-6- (ثلاثي فلورو مثيل) فنيل] - 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد، = $[\alpha]_D^{20}$ °29.9+ (التركيز = 1.00 (DMSO	6-4- (ثلاثي فلورو مثيل) فنيل] -2، -3 ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد (R2) -2- أمينو-3، 3، 3-ثلاثي فلورو بروبان -1-ول	s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.93 (t, 1H), 8.36 (d, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.99 (d, 1H).
21 5		N-مجاور - 4-هيدروكسي رباعي هيدرو فوران -3-yl -2- (1-مثيل- H1-بيرازول - 4-يل) -3- أكسو-6-4- (ثلاثي فلورو مثيل) فنيل] - 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك،	حمض 2 -1) مثيل -H1 بيرازول -4- يل) -3- أكسو-6-4- (ثلاثي فلورو مثيل) فنيل] - 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك،	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.48 (t, 1H), 3.65 (dd, 1H), 3.94 - 3.98 (m, 4H), 4.02 (t, 1H), 4.27 - 4.33 (m, 1H), 4.35 - 4.43 (m, 1H), 5.71 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.89 (d, 1H).

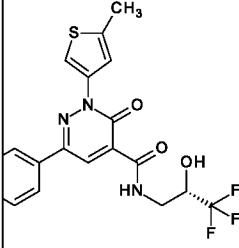
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		3-أكسو-2- (بيريدين-3-يل) (ثلاثي فلورو (مثيل) فنيل] - 4-6-2، 3-ثنائي (ثلاثي فلورو (مثيل) فنيل] - 4-2، 3-ثنائي كربوكسيليك، هيدروكلوريد بيراديزين -4- مجاور -2- أمينو بيوتانول البد 1، $[\alpha]_D^{20} = +34.0^\circ$ (التركيز = 1.00 (DMSO	(ثلاثي فلورو (مثيل) فنيل] - 4-6-2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- مجاور -2- أمينو بيوتانول حلقى العمود من نوع Chiralpak IB؛ حجم مسام حشوته 5 ميكرومتر، أبعاده 100×4.6 ملم، مادة التوصيل أ: ، مادة CO ₂ التوصيل ب: أيزوبروبانول، مادة التوصيل أ: CO ₂ ، مادة التوصيل ب: أيزوبروبانول، مادة التوصيل ب: الاستشرابي: 24% من مادة التوصيل ب، 4 مل/دقيقة، مادة التوصيل : 37.5BPR م، 100MWD بار، عند 220 نانومتر	2H), 4.33 - 4.41 (m, 2H), 5.51 - 5.54 (m, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.17 - 8.23 (m, 3H), 8.71 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.88 (br d, 1H). زمن البقاء = 2.13 دقيقة، العمود من نوع: Chiralpak IB؛ حجم مسام حشوته 5 ميكرومتر، أبعاده 100×4.6 ملم، مادة التوصيل أ: ، مادة CO ₂ التوصيل ب: أيزوبروبانول، مادة التوصيل أ: CO ₂ ، مادة التوصيل ب: أيزوبروبانول، مادة التوصيل ب: الاستشرابي: 24% من مادة التوصيل ب، 4 مل/دقيقة، مادة التوصيل : 37.5BPR م، 100MWD بار، عند 220 نانومتر

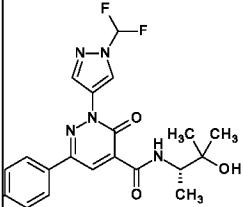
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
			150 بار، MWD عند 220 نانومتر	
21 8		(+) -N- مجاور -4- هيدروكسي رباعي هيدرو فوران -3-yl -2- (1-مethyl) -H1-بيرازول -4- (يل) أكسو-6-4-yl -2- (ثلاثي فلورو مethyl) فنيل -3- (يل) أكسو-6-4-yl -2- (ثلاثي فلورو مethyl) فنيل -3- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد مجاور -4- أمينو رباعي هيدرو فوران -3-ول = $[\alpha]_D^{20}$ °27.8+ (التركيز = 1.00، ميثانول) = $[\alpha]_D^{20}$ °27.8+ (التركيز = 1.00، ميثانول)	حمض 2-1- مethyl-H1- بيرازول -4- -3- (يل) أكسو-6-4-yl -2- (ثلاثي فلورو مethyl) فنيل -3- (يل) أكسو-6-4-yl -2- (ثلاثي فلورو مethyl) فنيل -3- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد مجاور -4- أمينو رباعي هيدرو فوران -3-ول العمود: من نوع Chiralpak IC حجم مسام حشوته: 5 ميكرومتر؛ أبعاده: 250× 30 ملم، مادة التصويل أ: CO ₂ ، مادة	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.48 (t, 1H), 3.65 (dd, 1H), 3.92 - 3.98 (m, 4H), 4.02 (t, 1H), 4.27 - 4.33 (m, 1H), 4.35 - 4.43 (m, 1H), 5.71 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.89 (d, 1H). زمن البقاء = 2.55 دقيقة، العمود من نوع IC Chiralpak؛ حجم مسام حشوته 5 ميكرومتر، أبعاده 100×4.6 ملم، مادة التصويل أ: CO ₂ ، مادة التصويل ب: أيزوبروبانول، مادة التصويل الاستشرابي: 36% من مادة التصويل ب، 4 مل/دقيقة، 37.5°م، BPR:

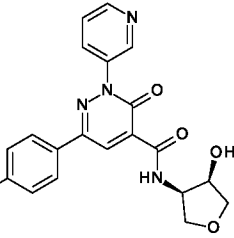
المثا ل	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
			التصويل ب: أيزوبروبانول، مادة التصويل الاستشرابي: 36% من مادة التصويل ب، معدل التدفق: 100 مل/دقيقة، 40°م، BPR: 150 بار، MWD عند 254 نانومتر	MWD 100 بار، عند 254 نانومتر
219		N-[3-(2-hydroxy-2-fluoroethyl)-4-phenylpyridin-2-yl]-N-methylmethanimine hydrochloride	حمض 2-3- مثيل-H1 بيرازول 4- 3- (يل) أكسو-6-4- (ثلاثي فلورو مثيل) فنيل - 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين 4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد 3- (S2) أمينو-1، 1- ثنائي فلورو بروبان 2-ول	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.42 (ddd, 1H), 3.68 (dt, 1H), 3.81 - 3.96 (m, 4H), 5.96 (dt, 1H), 6.03 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.65 (t, 1H).

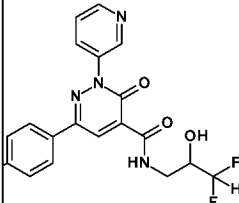
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		$[\alpha]_D^{20} = -0.1^\circ$ $[\alpha]_D^{20} = 0.33^\circ$ (التركيز = 1.00) (DMSO)		
220		6-(4-كلورو فنيل) -2- (5-فلورو 2-ثينيل) -N-(S2) 1-هيدروكسي بروبان يل أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين كربوكساميد، $[\alpha]_D^{20} = +6.4^\circ$ $[\alpha]_D^{20} = 0.33^\circ$ (التركيز = 1.00) (DMSO)	حمض 6-(4- كلورو فنيل) -2- (5-فلورو 2-ثينيل) أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين كربوكسيليك، هيدروكلوريد (S2) -3- أمينو-1، 1- ثنائي فلورو بروبان 2-ول	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.19 (d, 3H), 3.43 - 3.53 (m, 2H), 4.00 - 4.11 (m, 1H), 4.98 (t, 1H), 6.84 (dd, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.62 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), 8.60 (s, 1H), 9.22 (d, 1H).
221		-N-(R2) 1-فلورو -3- هيدروكسي بروبان 2-ول	حمض 3- أكسو-2- (بيريدين-3- يل) 6-(4-	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.49 - 3.56 (m, 1H), 3.58 - 3.64 (m,

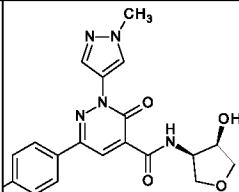
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		يل [3- أكسو-2- (بيريدين-3-يل) 6-4- (ثلاثي فلورو مثيل) فنيل] - 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين (R²) -2- أمينو-3-فلورو بروبان-1-ول $[\alpha]_D^{20} = +9.4^\circ$ (التركيز = 1.00، ميثانول)	(ثلاثي فلورو مثيل) فنيل] - 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين (R²) -2- أمينو-3-فلورو بروبان-1-ول	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.15 (s, 6H), 3.31 - 3.35 (m, 2H and water signal), 4.70 (s, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.07 - 8.12 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.51 (t, 1H), 9.61 (s, 1H).
22 2		6-(4-كلورو فنيل) -2- (هيدروكسي 2-مethyl) -3- (بروبيل) -2- (أكسو-2-1) -3- (ثيازول-4-يل) -2- (أكسو-2-1) -2- (ثيازول-4-يل) -3- (يل) 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين كاربوكسيليك، بيراديزين -4- كاربوكساميد	حمض 6-4- كلورو فنيل) -3-أكسو-2- (1)، 2- (ثيازول-4-يل) 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كاربوكسيليك، 1-أمينو-2- ميثيل بروبان -2-ول	

المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		(ثلاثي فلورو مثيل) فنيل - 2، 3-ثنائي هيدرو بيرايدين -4- كربوكساميد	2، 3-ثنائي هيدرو بيرايدين -4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد مجاور -2- أمينو بيوتانول حلقي	8.16 - 8.23 (m, 3H), 8.71 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.88 (br d, 1H).
22 5		6-(4-كلورو فنيل) -2- (5-مثيل-3- ثينيل) -3- أكسو-N- [2, 3- (S2)] 3-ثلاثي فلورو -2- هيدروكسي بروبيل] -2- 3-ثنائي هيدرو بيرايدين -4- كربوكساميد، - = $[\alpha]_D^{20}$ °4.4 (التركيز = 1.00 (DMSO	حمض 6-(4- كلورو فنيل) - 2-(5-مثيل-3- ثينيل) -3- أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيرايدين -4- كربوكسيليك، (S2) -3- أمينو-1، 1، 1-ثلاثي فلورو بروبان -2-ول	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.48 (ddd, 1H), 3.76 (ddd, 1H), 4.18 - 4.29 (m, 1H), 6.68 (br d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.02 - 8.07 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 9.70 (t, 1H).

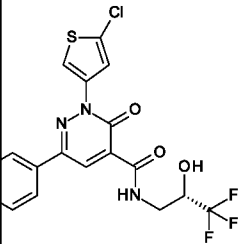
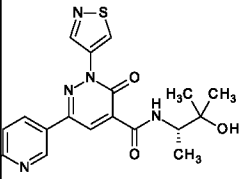
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد، $[\alpha]_D^{20} = -19.8^\circ$ (التركيز = 1.00) (DMSO)	(S2) -2- أمينو-3- هيدروكسي بروبان نتريل	
228		2-[1-(ثنائي فلورو ميثيل) - بيرازول -4-يل] -3- (S2) هيدروكسي -3- ميثيل بيوتان -2-يل -3- أكسو-6- (ثلاثي فلورو فنييل) -3- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، 2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد، $[\alpha]_D^{20} = +20.3^\circ$ (التركيز = 1.00) (DMSO)	حمض 2-[1-(ثنائي فلورو ميثيل) - بيرازول -4-يل] -3- أكسو-6- (ثلاثي فلورو فنييل) -3- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، 2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد، $[\alpha]_D^{20} = +20.3^\circ$ (التركيز = 1.00) (DMSO)	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.13 (s, 3H), 1.16 (d, 3H), 1.19 (s, 3H), 3.90 - 3.99 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.93 (t, 1H), 8.34 (d, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.52 (d, 1H).

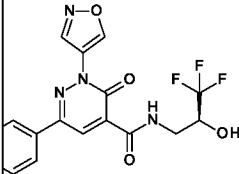
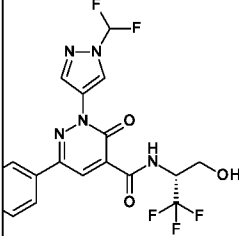
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
229		(+) -N- حمض -4- مجاور هيدروكسي رباعي هيدرو فوران -3-yl 3-أكسو-2- (بيريدين-3-يل) -4-6- (يل) (ثلاثي فلورو مثيل) فنيل - 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد، البد 1، $[\alpha]_D^{20} =$ $+24.8^\circ$ (التركيز = 1.00، ميثانول) ميثانول؛ أبعاده: 250× 30 ملم، مادة التوصيل أ: CO ₂ ، مادة التوصيل ب: 37.5°م، BPR: 100 بار، MWD عند 254 نانومتر	حمض -3 أكسو-2- (بيريدين-3-يل) -4-6- (يل) (ثلاثي فلورو مثيل) فنيل - 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد مجاور -4- أمينو رباعي هيدرو فوران - 3-ول العمود من نوع: Chiralpak IA؛ حجم مسام حشوته: 5 ميكرومتر؛ أبعاده: 250× 30 ملم، مادة التوصيل أ: CO ₂ ، مادة التوصيل ب: ميثانول، مادة التوصيل الاستشرابي:	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.46 (t, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.93 (dd, 1H), 4.01 (t, 1H), 4.25 - 4.31 (m, 1H), 4.32 - 4.40 (m, 1H), 5.70 (br d, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.71 (dd, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.80 (d, 1H). زمن البقاء = 3.36 دقيقة، العمود من نوع IA Chiralpak؛ حجم مسام حشوته 5 ميكرومتر، أبعاده 100×4.6 ملم، مادة التوصيل أ: CO ₂ ، مادة التوصيل ب: ميثانول، مادة التوصيل الاستشرابي: 27% من مادة التوصيل ب، 4.0 مل/دقيقة، 37.5°م، BPR: 100 بار، MWD عند 254 نانومتر

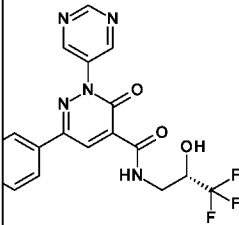
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
			27% من مادة التصويل ب، معدل التدفق: 100 مل/دقيقة، 40°م، BPR 150 بار، MWD عند 254 نانومتر	
230		(-) -N-(3)، 3-ثنائي فلورو -2- هيدروكسي بروبيل -3- أكسو-2- (بيريدين-3- يل) -6-4- (ثلاثي فلورو مثيل) فنيل - (بيريدين-3- يل) -6-4- (ثلاثي فلورو مثيل) فنيل - 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، 3-أمينو-1، 1-ثنائي فلورو بروبان -2-ول هيدروكلوريد، العمود: من نوع Chiralpak IE؛ حجم مسام حشوته: 5 ميكرومتر؛ أبعاده: 250×	حمض 3- أكسو-2- (بيريدين-3- يل) -6-4- (ثلاثي فلورو مثيل) فنيل - 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، 3-أمينو-1، 1-ثنائي فلورو بروبان -2-ول هيدروكلوريد، العمود: من نوع Chiralpak IE؛ حجم مسام حشوته: 5 ميكرومتر؛ أبعاده: 250×	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.40 (ddd, 1H), 3.66 (ddd, 1H), 3.79 - 3.91 (m, 1H), 5.94 (dt, 1H), 6.00 (d, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.22 (d, 2H), 8.71 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.53 (t, 1H). زمن البقاء = 1.76 دقيقة، العمود من نوع Chiralpak IE؛ حجم مسام حشوته 3 ميكرومتر، أبعاده 100 × 4.6 ملم، مادة التصويل أ؛ 2-ميثوكسي-2- مثيل بروبان و 0.1% حجماً من

المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
			30 ملم، مادة التصويل أ: 2- ميثوكسي-2- مثيل بروبان و 0.1% حجماً من ثنائي إيثيل أمين (99%)، مادة التصويل ب: ميثانول، مادة التصويل الاستشرابي: 50% من مادة التصويل ب: ميثانول، مادة التصويل الاستشرابي: 50% من مادة التصويل ب، معدل التدفق: 40 مل/دقيقة، MWD عند 254 نانومتر	ثنائي إيثيل أمين مادة التصويل ب: ميثانول، مادة التصويل الاستشرابي: 50% من مادة التصويل ب: ميثانول، مادة التصويل الاستشرابي: 50% من مادة التصويل ب، معدل التدفق: 40 مل/دقيقة، MWD عند 254 نانومتر
23 1		(-) -N- مجاور -4- هيدروكسي رباعي هيدرو فوران -3-yl 2-(1-مثيل- H1-بيرازول - 4-يل) -3- أكسو-6-4] (ثلاثي فلورو مثيل) فنيل - 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين 4-حمض كربوكسيليك، هيدروكلوريد	2-(1-مثيل- H1-بيرازول - 4-يل) -3- أكسو-6-4] (ثلاثي فلورو مثيل) فنيل - 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين 4-حمض كربوكسيليك، هيدروكلوريد	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.48 (t, 1H), 3.65 (dd, 1H), 3.92 - 3.98 (m, 4H), 4.02 (t, 1H), 4.27 - 4.33 (m, 1H), 4.35 - 4.43 (m, 1H), 5.71 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.89 (d, 1H).

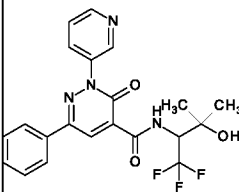
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد، البد 1، $[\alpha]_D^{20} = -23.2^\circ$ (التركيز = 1.00، ميثانول)	مجاور -4- أمينو رباعي هيدرو فوران -3-ول العمود: من نوع Chiralpak IC؛ حجم مسام 5 ميكرومتر، أبعاده 100×4.6 ملم، مادة التوصيل أ: أيزوبروبانول، مادة التوصيل أ: CO_2 ، الاستشرابي: 36% من مادة التوصيل ب: أيزوبروبانول، ب، 4 مل/دقيقة، مادة التوصيل 37.5°م، BPR: 100 بار، MWD عند 254 نانومتر	زمن البقاء = 1.67 دقيقة، العمود من نوع: Chiralpak IC؛ حجم مسام 5 ميكرومتر، أبعاده 100×4.6 ملم، مادة التوصيل أ: CO_2 ، مادة التوصيل ب: أيزوبروبانول، ب، 4 مل/دقيقة، 37.5°م، BPR: 100 بار، MWD عند 254 نانومتر

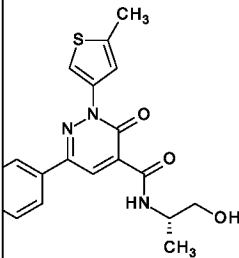
المثا ل	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
23 2		6-(4-كلورو فنييل) -2- -5-كلورو -3-ثينيل) -أكسو-N- [S2]، 3، 3- -3-ثلاثي فلورو -2- هيدروكسي بروبيل] 2-، -3-ثنائي هيدرو بيرايدين كربوكساميد، - = [α] _D ²⁰ °2.9 (التركيز = ، 1.00 (DMSO	حمض 6-4) كلورو فنييل) -2-5-كلورو -3-ثينيل) -أكسو-2، -3-ثنائي هيدرو بيرايدين كربوكسيليك، -3- (S2) أمينو-1، 1، 1-ثلاثي فلورو بروبان 2-ول -3- (S2) أمينو-1، 1، 1-ثلاثي فلورو بروبان 2-ول	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.48 (ddd, 1H), 3.76 (ddd, 1H), 4.18 - 4.29 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 8.05 - 8.09 (m, 2H), 8.10 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.61 (t, 1H).
23 3		-N-[S2] -3-هيدروكسي -3-مثيل بيوتان 2-يل] -3-أكسو -2، 1، -2-ثيازول-4-يل) -6-6- (ثلاثي فلورو ثنائي هيدرو بيرايدين كربوكساميد، - = [α] _D ²⁰ °2.9 (التركيز = ، 1.00 (DMSO	حمض 3- أكسو-2-1، -2-ثيازول-4- -6-6-يل) (ثلاثي فلورو مثيل) بيريدين- -3-2، 2-، -3-ثنائي هيدرو بيرايدين كربوكسيليك، -3- (S2) أمينو-1، 1، 1-ثلاثي فلورو بروبان 2-ول	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.13 (s, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.18 (s, 3H), 3.90 - 3.98 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.75 (dd, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.44 (d, 1H), 9.46 (d, 1H), 9.66 (s, 1H).

المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		1.00، (ميثانول)		
23 5		6-(4-كلورو فنييل) -2-(1، 2-أكسازول 4-يل) -3- أكسو-N- [S2] 3، 3، 3-ثلاثي فلورو 2- هيدروكسي بروبيل [2- 3-ثنائي هيدرو بيرايدين 4- كربوكساميد، [α] _D ²⁰ = 7.5° (التركيز = 1.00، (DMSO	حمض 6-4- كلورو فنييل) - 2- (1، 2-أكسازول 4-يل) -3- أكسو-N- [S2] 3، 3، 3-ثلاثي فلورو 2- هيدرو بيرايدين 4- كربوكسيليك، بروبيل [2- 3-ثنائي أمينو-1، 1-ثلاثي فلورو بروبان 2-ول	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.50 (ddd, 1H), 3.77 (ddd, 1H), 4.18 - 4.30 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 2H), 8.16 - 8.20 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.53 (t, 1H), 9.78 (s, 1H).
23 6		6-(4-كلورو فنييل) -2-1- (ثنائي فلورو مثيل) -H1- بيرازول 4-يل [3- أكسو-N-	حمض 6-4- كلورو فنييل) - 2-1- (ثنائي فلورو مثيل) - H1-بيرازول 4-يل [3- أكسو-2، 3-	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.69 - 3.75 (m, 1H), 3.85 (dt, 1H), 4.82 - 4.94 (m, 1H), 5.47 (t, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 2H), 7.92 (t, 1H), 8.14 - 8.19 (m,

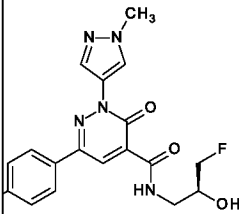
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		1- (R2) -1، 1، ثنائي هيدرو 1-ثلاثي فلورو 3- هيدروكسي بروبان -2- (R2) يل [2-، 3- أمينو-3، 3، ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد، = $[\alpha]_D^{20}$ °26.8+ (التركيز = 1.00 (DMSO	ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد بروبان -2- (R2) أمينو-3، 3، ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد، هيدروكلوريد	2H), 8.54 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 10.01 (d, 1H).
23 7		6- (4-كلورو فنييل) أكسو-2- (بيريميدين- 5-يل) N- (يل) 3، 3- (S2) 3-ثلاثي فلورو 2- هيدروكسي بروبيل [2-، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد،	حمض 6- (4- كلورو فنييل) أكسو-2- (بيريميدين- 5-يل) ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد (S2) أمينو-1، 1، 1-ثلاثي فلورو بروبان -2-ول	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.49 (ddd, 1H), 3.75 (ddd, 1H), 4.18 - 4.29 (m, 1H), 6.67 (d, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.04 - 8.08 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 9.31 (s, 1H), 9.50 (t, 1H).

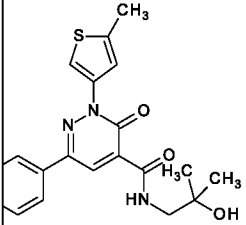
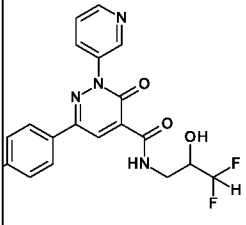
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
239		(S2، R1)-N -2- هيدروكسي بنتيل حلقي - -2-(1-مثيل - H1-بيرازول - -4(يل) -3- أكسو-6-4] - ثلاثي فلورو -3- (يل) أكسو-6-4] - ثلاثي فلورو -3- (يل) أكسو-6-4] - ثلاثي فلورو -3- (يل) بيرادينين -4- كربوكساميد، [α] _D ²⁰ = - °7.1 (التركيز = 1.00، ميثانول)	حمض 2-1) مثيل-1-H بيرازول -4- -3- (يل) أكسو-6-4] ثلاثي فلورو -3- (يل) أكسو-6-4] ثلاثي فلورو -3- (يل) بيرادينين -4- كربوكساميد، 2-أمينو بنتانول حلقي	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.48 - 1.67 (m, 3H), 1.72 - 1.91 (m, 2H), 1.93 - 2.03 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.02 - 4.14 (m, 2H), 5.06 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.13 (d, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.76 (d, 1H).
240		-N(2-) هيدروكسي - 2-مثيل بروبيل -3- أكسو-2-(1، 2-ثيازول -4- -3- (يل) أكسو-2-(1، 2-ثيازول -4- -3- (يل) بيريدين -4- ثلاثي فلورو -3- (يل) بيريدين -4- مثيل	حمض 3- أكسو-2-(1، 2-ثيازول -4- -3- (يل) أكسو-2-(1، 2-ثيازول -4- -3- (يل) بيريدين -4- ثلاثي فلورو -3- (يل) بيريدين -4- مثيل	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.15 (s, 6H), 3.32 - 3.36 (m, 2H and water signal), 4.72 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.76 (dd, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.45 (d, 1H), 9.47 (t, 1H), 9.66 (s, 1H).

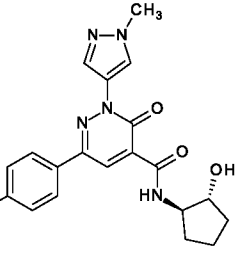
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		3-يل [2-، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين 4- كربوكساميد	كربوكسيليك، 1-أمينو-2- مثيل بروبان - 2-ول	
24 1		(-) 3- أكسو-2- (بيريدين-3- يل) N-(1، 1، 1-ثلاثي فلورو 3- هيدروكسي - 3-مثيل بيوتان 2-يل) 6- 4- (ثلاثي فلورو مثيل) 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين 4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد 3- أمينو-4، 4، 4-ثلاثي فلورو 2-مثيل بيوتان 2-ول، العمود من نوع Chiralpak IB؛ حجم مسام حشوته: 5 ميكرومتر؛ أبعاده 250× 30 ملم، مادة التصويل أ:	حمض 3- أكسو-2- (بيريدين-3- يل) 6-4- (ثلاثي فلورو مثيل) فنيل - 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين 4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد 3- أمينو-4، 4، 4-ثلاثي فلورو 2-مثيل بيوتان 2-ول، العمود من نوع Chiralpak IB؛ حجم مسام حشوته: 5 ميكرومتر؛ أبعاده 250× 30 ملم، مادة التصويل أ:	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.20 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 4.67 (quin, 1H), 5.22 (s, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 - 8.25 (m, 3H), 8.71 (dd, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.94 (dd, 1H), 10.00 (d, 1H). 1.10 = زمن البقاء دقيقة، العمود من نوع IB Chiralpak؛ حجم مسام حشوته 5 ميكرومتر، أبعاده 100×4.6 ملم، مادة التصويل أ: مادة CO ₂ ، التصويل ب: إيثانول، مادة التصويل الاستشرابي: 22% من مادة التصويل ب،

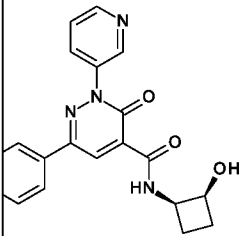
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
			CO ₂ ، مادة	4 مل/دقيقة، التصويل ب: 37.5°م، BPR إيثانول، مادة 100 بار، MWD التصويل عند 254 نانومتر الاستشرابي: 22% من مادة التصويل ب، معدل التدفق: 100 مل/دقيقة، 40°م، BPR 150 بار، MWD عند 254 نانومتر
24 2		6-(4-كلورو فنيل) -N- [S2] -1- هيدروكسي بروبان يل [2-5- مثيل-3- بيراديزين ثينيل) أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين كربوكسيليك، أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين كربوكساميد، [α] _D ²⁰ = +12.0° (التركيز =	حمض 6-4) كلورو فنيل) -2-5-مثيل- 3-ثينيل) أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين كربوكسيليك، أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين كربوكساميد، [α] _D ²⁰ = +12.0° (التركيز =	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.17 (d, 3H), 3.41 - 3.51 (m, 2H), 3.99 - 4.09 (m, 1H), 4.95 (t, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.01 - 8.07 (m, 2H), 8.60 (s, 1H), 9.48 (d, 1H).

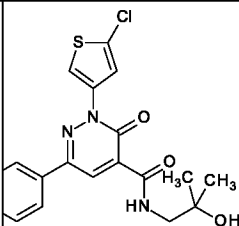
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		1.00، (DMSO		
24 3		6-4-كلورو فنيل) -2-5-كلورو -3-ثينيل) -3-أكسو-2، 1-هيدروكسي بروبان يل) أكسو-2، ثنائي هيدرو بيراديزين كربوكساميد، = [α] _D ²⁰ °13.6+ (التركيز = 1.00، (DMSO	حمض 6-4) كلورو فنيل) -2-5-كلورو -3-ثينيل) -3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين كربوكسيليك، -2- (S2) أمينو بروبان 1-ول	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.17 (d, 3H), 3.41 - 3.51 (m, 2H), 3.99 - 4.09 (m, 1H), 4.95 (t, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 8.04 - 8.08 (m, 2H), 8.09 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.40 (d, 1H).
24 4		- (S2)]-N 1-هيدروكسي بروبان يل) أكسو-2- H1-بيرازول -4-يل) -4-ثلاثي فلورو مثيل) فنيل) -4-ثلاثي فلورو مثيل)	حمض 3- أكسو-2- H1-بيرازول -4-يل) -4-ثلاثي فلورو مثيل) فنيل) -4-ثلاثي فلورو مثيل)	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.19 (d, 3H), 3.43 - 3.53 (m, 2H), 4.01 - 4.12 (m, 1H), 4.97 (t, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.27 - 8.47 (m, 4H), 8.66 (s, 1H), 9.51 (d, 1H), 13.26 (br s, 1H).

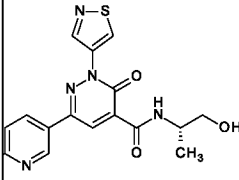
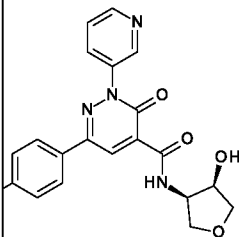
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		فنيل [2، -3 -ثنائي هيدرو بيراديزين -4 -كربوكساميد، = $[\alpha]_D^{20}$ °11.8+ (التركيز = 1.00 (DMSO	كربوكسيليك، (S2) -2 -أمينو بروبان -1-ول	
24 5		-N (S2) - 3-فلورو -2- هيدروكسي بروبيل [2- (1-مethyl - H1-بيرازول - 4-يل) -3- أكسو-6-4- (ثلاثي فلورو مethyl) فنيل [- أكسو-6-4- (ثلاثي فلورو مethyl) فنيل [- 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد (S2) -1 -أمينو -3-فلورو بروبان -2-ول	حمض 2-1) مethyl-H1 بيرازول -4- يل) -3- أكسو-6-4- (ثلاثي فلورو مethyl) فنيل [- أكسو-6-4- (ثلاثي فلورو مethyl) فنيل [- 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد (S2) -1 -أمينو -3-فلورو بروبان -2-ول	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.34 - 3.41 (m, 1H), 3.56 (dt, 1H), 3.84 - 3.94 (m, 4H), 4.32 (ddd, 1H), 4.44 (ddd, 1H), 5.50 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.60 (t, 1H).

المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		1.00 (DMSO		
24 6		6-(4-كلورو فنييل) -N- (2-هيدروكسي 2-مethyl بروبيل) (5-مethyl-3- ثينيل) (3-بيراديزين أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين-4- أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين-4- كربوكساميد	حمض 6-4) كلورو فنييل) -2-5-مethyl 3-ثينيل) أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين-4- كربوكسيليك، 1-أمينو-2- مethyl بروبان -2-ول	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.14 (s, 6H), 3.30 - 3.33 (m, 2H and water signal), 4.69 (s, 1H), 7.35 - 7.38 (m, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.02 - 8.06 (m, 2H), 8.61 (s, 1H), 9.60 (t, 1H).
24 7		(+)-N-(3، 3-ثنائي فلورو -2- هيدروكسي بروبيل) أكسو-2- (بيريدين-3- يل) 6-4-ثلاثي فلورو مethyl) فنييل] -2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- ثلاثي فلورو مethyl) فنييل] -2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين-4- كربوكساميد، 1-أمينو-1- ثنائي فلورو بروبان-2-ول البد 1،	حمض 3- أكسو-2- (بيريدين-3- يل) 6-4-ثلاثي فلورو مethyl) فنييل] -2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- ثلاثي فلورو مethyl) فنييل] -2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين-4- كربوكسيليك، 1-أمينو-1- ثنائي فلورو بروبان-2-ول	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.40 (ddd, 1H), 3.66 (ddd, 1H), 3.79 - 3.91 (m, 1H), 5.94 (dt, 1H), 6.01 (br d, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.22 (d, 2H), 8.71 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.53 (t, 1H). 1.28 = زمن البقاء دقيقة، العمود من نوع IE Chiralpak؛ حجم مسام حشوته

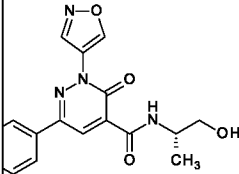
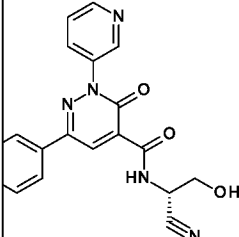
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		$[\alpha]_D^{20} = +15.8^\circ$ (التركيز = 1.00، ميثانول)	العمود: من نوع Chiralpak IE؛ حجم مسام 5 حشوته: 5 ميكرومتر؛ أبعاده: 250×0.1 ملم، مادة التصويل أ: 2-ميثوكسي-2- مثيل بروبان و أبعاده: 30 ملم، مادة التصويل أ: 2- ميثوكسي-2- مثيل بروبان و 0.1% حجمياً من ثنائي إيثيل أمين (99%)، مادة التصويل ب: 1.4 مل/دقيقة، ميثانول، 25°م، مادة التصويل الاستشرابي: 50% من مادة التصويل ب، معدل التدفق: 40 مل/دقيقة، MWD عند 254 نانومتر	3 ميكرومتر، أبعاده 100×4.6 ملم، مادة التصويل أ: 2-ميثوكسي-2- مثيل بروبان و 0.1% حجمياً من ثنائي إيثيل أمين مادة التصويل ب: ميثانول، مادة التصويل الاستشرابي: 50% من مادة التصويل ب، 1.4 مل/دقيقة، ميثانول، 25°م، مادة التصويل الاستشرابي: 50% من مادة التصويل ب، معدل التدفق: 40 مل/دقيقة، MWD عند 254 نانومتر
248		N-(R1)، (R2) -2- هيدروكسي بنثيل حلقي]- 2-(1-مثيل-	حمض 2-1) مثيل-1- بيرازول يل) أكسو-6-4]	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.43 - 1.58 (m, 2H), 1.60 - 1.81 (m, 2H), 1.81 - 1.91 (m, 1H), 2.06 -

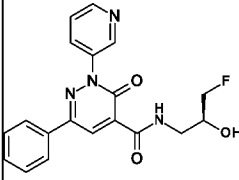
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		H1-بيرازول - 4-يل) - 3-أكسو-4-6- (ثلاثي فلورو - 3- (مثيل) فنيل] - 2، 3-ثنائي (ثلاثي فلورو - 4- (مثيل) فنيل] - 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين - 4- كربوكساميد، - 2-أمينو بنتانول حلقي - $[\alpha]_D^{20} = 32.7^\circ$ (التركيز = 1.00، ميثانول)	(ثلاثي فلورو - 3- (مثيل) فنيل] - 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين - 4- كربوكساميد، - 2-أمينو بنتانول حلقي	2.16 (m, 1H), 3.91 - 3.99 (m, 4H), 4.00 - 4.07 (m, 1H), 4.97 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.42 (d, 1H).
24 9		(+) - 4-6- حمض - 4-6- (كلورو فنيل) - 3-أكسو-2- (بيريدن-3-يل) - 2-هيدروكسي بيوتيل حلقي - 3-أكسو-2- (بيريدن-3-يل) - 2-هيدرو بيراديزين - 4- كربوكساميد، البد 1، - $[\alpha]_D^{20} = 13.9^\circ$	حمض 4-6- كلورو فنيل) 3-أكسو-2- (بيريدن-3-يل) هيدرو بيراديزين - 4- كربوكساميد، هيدرو مجاور - 2- أمينو بيوتانول حلقي العمود من نوع Chiralpak IB؛	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.74 - 1.92 (m, 2H), 2.06 - 2.16 (m, 2H), 4.33 - 4.41 (m, 2H), 5.52 (d, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.64 (ddd, 1H), 7.99 - 8.03 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.91 - 8.92 (m, 1H), 9.89 (br d, 1H). زمن البقاء = 2.98 دقيقة، العمود من نوع IB Chiralpak؛

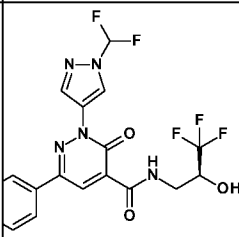
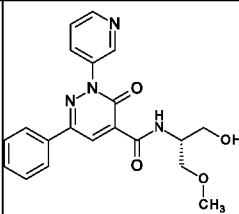
المثا ل	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		(التركيز = 1.00، ميثانول)	حجم مسام حشوته: 5 ميكرومتر؛ أبعاده 250× 30 ملم، مادة التوصيل أ: CO ₂ مادة التوصيل ب: CO ₂ أيزوبروبانول، الاستشرابي: 24% مادة التوصيل الاستشرابي: ب، 4 مل/دقيقة، 28% من مادة التوصيل ب، معدل التدفق: 100 مل/دقيقة، 40°م، BPR 150 بار، MWD عند 220 نانومتر	حجم مسام حشوته 5 ميكرومتر، أبعاده 100×4.6 ملم، مادة التوصيل أ: مادة إيثنول، التوصيل ب: الاستشرابي: 24% من مادة التوصيل ب، 4 مل/دقيقة، 37.5°م، BPR 100 بار، MWD عند 220 نانومتر
25 0		6-(4-كلورو فنييل) -2- (5-كلورو -3-ثينيل) -N(2-) هيدروكسي -2-مثيل بروبيل) -3- أكسو-2، -3	حمض 6-(4-) كلورو فنييل) -2-(5-كلورو -3-ثينيل) -3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدرو بيرايزين -4- كربوكسيليك، 1-أمينو-2-	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.14 (s, 6H), 3.30 - 3.33 (m, 2H and part of water signal), 4.69 (s, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 8.04 - 8.08 (m, 2H), 8.10 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.51 (t, 1H).

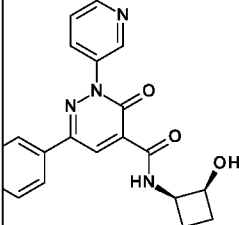
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		ثنائي هيدرو بيراديزين -4-2-ول كربوكساميد	مثيل بروبان -2-ول	
25 1		-N-(S2) - 1-هيدروكسي بروبان -2- [يل] -3- أكسو-2-(1)، 2-ثيازول-4- [يل] -6-6- أكسو-2-(1)، 2-ثيازول-4- [يل] -6-6- (ثلاثي فلورو مثيل) بيريدين- 3-يل-2-، -3- ثنائي هيدرو مثيل) بيريدين- 3-يل-2- 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد، = $[\alpha]_D^{20}$ °9.3+ (التركيز = 1.00 (DMSO	حمض -3 أكسو-2-(1)، 2-ثيازول-4- [يل] -6-6- (ثلاثي فلورو مثيل) بيريدين- 3-يل-2-، -3- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، (S2) -2- أمينو بروبان -1-ول	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.19 (d, 3H), 3.43 - 3.53 (m, 2H), 4.01 - 4.11 (m, 1H), 4.98 (t, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.75 (dd, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.35 (d, 1H), 9.44 (d, 1H), 9.66 (s, 1H).
25 2		-N- (-) مجاور -4- هيدروكسي رباعي هيدرو فوران -3-yl 3-أكسو-2-	حمض -3 أكسو-2- (بيريدين-3- [يل] -6-4- (ثلاثي فلورو مثيل) فنيل] -	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.46 (t, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.93 (dd, 1H), 4.01 (t, 1H), 4.25 - 4.31 (m, 1H), 4.32 - 4.40 (m, 1H), 5.70 (br

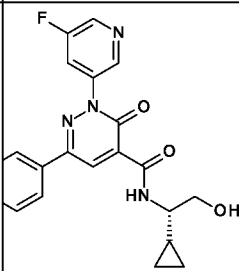
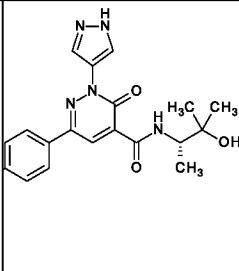
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		(بيريدين-3-يل) -4-6- (ثلاثي فلورو مثيل) فنيل - 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- أمينو رباعي هيدرو فوران - 3-ول - $[\alpha]_D^{20} = -16.6^\circ$ (التركيز = 1.00، ميثانول)	2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- أمينو رباعي هيدرو فوران - 3-ول - $[\alpha]_D^{20} = -16.6^\circ$ (التركيز = 1.00، ميثانول)	d, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.71 (dd, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.80 (d, 1H). زمن البقاء = 5.97 دقيقة، العمود من نوع IA Chiralpak؛ حجم مسام حشوته 5 ميكرومتر، أبعاده 100×4.6 ملم، مادة التوصيل أ؛ CO_2 ، مادة التوصيل ب؛ ميثانول، مادة التوصيل أبعاده: 250×30 ملم، مادة التوصيل أ؛ CO_2 ، مادة التوصيل ب؛ ميثانول، مادة التوصيل الاستشرابي: 27% من مادة التوصيل ب، معدل التدفق: 100 مل/دقيقة، 40°C ، BPR: 150 بار، عند 254 نانومتر

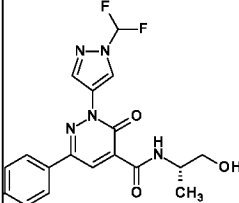
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
			MWD عند 254 نانومتر	
253		6-(4-كلورو فنيل) -N- (S2) -1- هيدروكسي بروبان -2- (يل) -2- (1)، أكسو-4- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- (يل) -3- أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد، $[\alpha]_D^{20} = +96.8^\circ$ (التركيز = 1.00 (DMSO	حمض 6-4- كلورو فنيل) -2- (1)، أكسازول -4- (يل) -3- أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد، $[\alpha]_D^{20} = +96.8^\circ$ (التركيز = 1.00 (DMSO	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.19 (d, 3H), 3.43 - 3.52 (m, 2H), 4.01 - 4.12 (m, 1H), 4.98 (br s, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.15 - 8.20 (m, 2H), 8.63 (s, 1H), 9.31 (d, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.80 (s, 1H).
254		6-(4-كلورو فنيل) -N- (S1) -1- سيانو هيدروكسي إيثيل -3- (يل) -2- (1)، أكسو-4- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد، $[\alpha]_D^{20} = +96.8^\circ$ (التركيز = 1.00 (DMSO	حمض 6-4- كلورو فنيل) -2- (1)، أكسو-4- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد، $[\alpha]_D^{20} = +96.8^\circ$ (التركيز = 1.00 (DMSO	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.71 - 3.78 (m, 1H), 3.78 - 3.84 (m, 1H), 5.06 (dt, 1H), 5.82 (t, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.64 (ddd, 1H), 8.01 - 8.06 (m, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.72 (s,

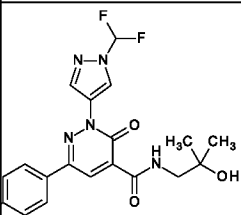
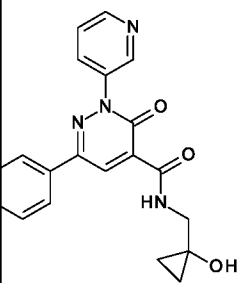
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		ثنائي هيدرو بيراديزين-4-كربوكساميد، -20 ^b [α] = °16.5 (التركيز = 1.00، (DMSO	(S2) -2- أمينو-3-هيدروكسي بروبان نتريل	1H), 8.92 (d, 1H), 9.96 (d, 1H).
25 5		-N-(S2) -3-فلورو-2-هيدروكسي بروبيل [3-أكسو-2-بيريدن-3-يل] -3-أكسو-2-بيريدن-3-يل (ثلاثي فلورو مثيل) فنيل [3-2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين-4-كربوكسيليك، هيدروكلوريد بيراديزين-4-كربوكساميد، -20 ^b [α] = °3.9 (التركيز = 1.00، (DMSO	حمض 3-أكسو-2-بيريدن-3-يل (3-6-4) ثلاثي فلورو مثيل فنيل [3-2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين-4-كربوكسيليك، هيدروكلوريد بيراديزين-4-كربوكساميد، -20 ^b [α] = °3.9 (التركيز = 1.00، (DMSO	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.34 - 3.39 (m, 1H), 3.55 (dt, 1H), 3.82 - 3.95 (m, 1H), 4.30 (ddd, 1H), 4.42 (ddd, 1H), 5.48 (d, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.16 - 8.24 (m, 3H), 8.70 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.48 (t, 1H).

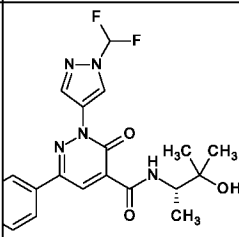
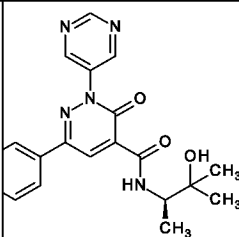
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
25 6		6-(4-كلورو فنيل)-2-1- (ثنائي فلورو مثيل)-H1- بيرازول-4- يل-3- أكسو-N- [S2]-3، 3، 3-ثلاثي فلورو -2- هيدروكسي بروبيل-2- أمينو-1، 1، 3-ثلاثي فلورو هيدرو بروبان-2-ول بيرايدين-4- كربوكساميد، - = $[\alpha]_D^{20}$ °2.5 (التركيز = 1.00 (DMSO	حمض 6-4- كلورو فنيل)- 2-1-ثنائي فلورو مثيل)- H1-بيرازول- 4-يل-3- أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيرايدين-4- كربوكسيليك، 3- (S2) أمينو-1، 1، 1-ثلاثي فلورو بروبان-2-ول	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.50 (ddd, 1H), 3.77 (ddd, 1H), 4.19 - 4.31 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.58 - 7.64 (m, 2H), 7.94 (t, 1H), 8.12 - 8.17 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.63 (t, 1H).
25 7		-N-(R2)- 1-هيدروكسي 3-ميثوكسي بروبان-2- يل-3- أكسو-2- (بيريدين-3- 3-ثلاثي فلورو مثيل) فنيل]- 2، 3-ثنائي	حمض 3- أكسو-2- (بيريدين-3- يل)-6-4- 3-ثلاثي فلورو مثيل) فنيل]- 2، 3-ثنائي	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.28 (s, 3H), 3.42 - 3.59 (m, 4H), 4.09 - 4.18 (m, 1H), 4.98 (t, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.21

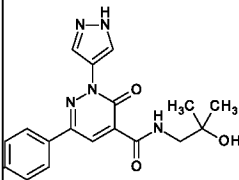
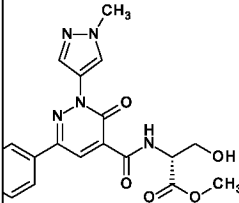
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		يل) -6-4- (ثلاثي فلورو مثيل) فنيل] - 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد، بروبان -1-ول $[\alpha]_D^{20} = -0.95$ $^{\circ}/+0.33$ (التركيز = 1.00 (MeOH	هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، (R2) -2- أمينو-3- ميثوكسي بروبان -1-ول	(d, 2H), 8.71 (dd, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.50 (d, 1H).
258		6-4-كلورو -N-فنيل) مجاور -2- هيدروكسي بيوتيل حلقي- 3-أكسو-2- بيريدين-3- يل) -2، -3- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد مجاور -2- أمينو بيوتانول حلقي	حمض 6-4- كلورو فنيل) 3-أكسو-2- بيريدين-3- يل) -2، -3- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد مجاور -2- أمينو بيوتانول حلقي	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.74 - 1.91 (m, 2H), 2.05 - 2.16 (m, 2H), 4.33 - 4.41 (m, 2H), 5.49 - 5.54 (m, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.64 (ddd, 1H), 7.98 - 8.03 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.89 (br d, 1H).

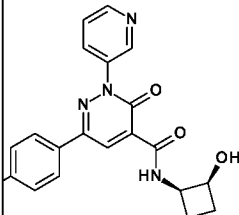
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
259		6-(4-كلورو فنيل) -N- (س1) -1- بروبيل حلقي -2- هيدروكسي إيثيل] -2- فلورو بيريدين -3- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين -3- أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد، [α] _D ²⁰ = +30.5° (التركيز = 1.00 (MeOH	حمض 6-4- فنيل) -2- (س1) -1- بروبيل حلقي -2- هيدروكسي إيثيل] -2- فلورو بيريدين -3- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين -3- أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد، [α] _D ²⁰ = +30.5° (التركيز = 1.00 (MeOH	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.26 - 0.50 (m, 4H), 1.03 - 1.13 (m, 1H), 3.40 - 3.48 (m, 1H), 3.52 - 3.63 (m, 2H), 4.94 (t, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 8.01 - 8.05 (m, 2H), 8.26 (ddd, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.86 (t, 1H), 9.47 (d, 1H).
260		6-(4-كلورو فنيل) -N- (س2) -1- بروبيل حلقي -2- هيدروكسي إيثيل] -2- فلورو بيريدين -3- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين -3- أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد، [α] _D ²⁰ = +30.5° (التركيز = 1.00 (MeOH	حمض 6-4- فنيل) -2- (س2) -1- بروبيل حلقي -2- هيدروكسي إيثيل] -2- فلورو بيريدين -3- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين -3- أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد، [α] _D ²⁰ = +30.5° (التركيز = 1.00 (MeOH	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.13 (s, 3H), 1.16 (d, 3H), 1.18 (s, 3H), 3.90 - 3.99 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.30 (d, 4H), 8.66 (s, 1H), 9.62 (d, 1H), 13.26 (br s, 1H).

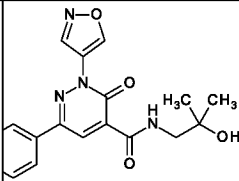
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد، = $[\alpha]_D^{20}$ °30.1+ (التركيز = 1.00، (DMSO	أمينو-2-مethyl بيوتان -2-ول	
26 1		2-1-ثنائي فلورو (مethyl) - H1-بيرازول - 4-يل [N- (S2)] -1- هيدروكسي بروبان -2- يل [3- أكسو-6-4-ثنائي (ثلاثي فلورو مethyl) 3-فنيل [2-، 3- ثنائي هيدرو (ثلاثي فلورو بيراديزين -4- كربوكسيليك، 2، 3-ثنائي (S2) هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد، = $[\alpha]_D^{20}$ °13.2+ (التركيز = 1.00، ميثانول)	حمض 2-1- (ثنائي فلورو مethyl) -H1- بيرازول -4- يل [3-أكسو- 6-4-ثنائي (ثلاثي فلورو مethyl) 3-فنيل [2-، 3- ثنائي هيدرو (ثلاثي فلورو بيراديزين -4- كربوكسيليك، 2، 3-ثنائي (S2) هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد، = $[\alpha]_D^{20}$ °13.2+ (التركيز = 1.00، ميثانول)	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.19 (d, 3H), 3.43 - 3.53 (m, 2H), 4.01 - 4.12 (m, 1H), 4.98 (t, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.93 (t, 1H), 8.34 (d, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.42 (d, 1H).

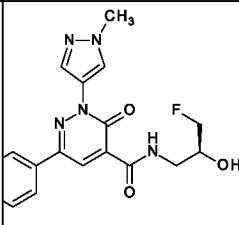
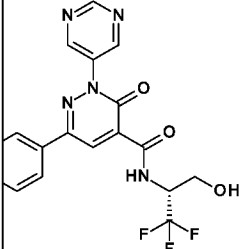
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
26 2		2-[1-(ثنائي فلورو مثيل) - بيرانول 1H - 4N-يل] - (2-هيدروكسي 2-مثيل بروبيل) -3 - أكسو-6-4- (ثلاثي فلورو فنييل) -2، -3 (ثنائي فلورو مثيل) فنييل] - بيرازين -4 2، 3-ثنائي كربوكسيليك، 1-أمينو-2- مثيل بروبان - 2-ول كربوكساميد	حمض 2-1- (ثنائي فلورو مثيل) -H1 - بيرانول -4- 3-أكسو- 6-4- (ثلاثي فلورو مثيل) بروبيل) -3 - أكسو-6-4- (ثلاثي فلورو فنييل) -2، -3 (ثنائي فلورو مثيل) فنييل] - بيرازين -4 2، 3-ثنائي كربوكسيليك، 1-أمينو-2- مثيل بروبان - 2-ول كربوكساميد	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.16 (s, 6H), 3.33 - 3.36 (m, 2H and water signal), 4.71 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.94 (t, 1H), 8.34 (d, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.53 (t, 1H).
26 3		6-(4-كلورو فنييل) -N- 1- هيدروكسي بروبيل حلقي مثيل] -3 - أكسو-2- (بيريدين-3- يل) -2، -3 (ثنائي هيدرو بيرازين -4- كربوكسيليك، 1-(أمينو مثيل) بروبانول حلقي بيرازين -4- كربوكساميد	حمض 6-4- (كلورو فنييل) - 3-أكسو-2- (بيريدين-3- يل) -2، -3 (ثنائي هيدرو بيرازين -4- كربوكسيليك، 1-(أمينو مثيل) بروبانول حلقي بيرازين -4- كربوكساميد	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.52 - 0.57 (m, 2H), 0.58 - 0.64 (m, 2H), 3.46 (d, 2H), 5.52 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.64 (dd, 1H), 8.02 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.67 - 8.71 (m, 2H), 8.93 (d, 1H), 9.60 (t, 1H).

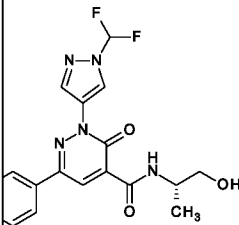
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
26 4		6-(4-كلورو فنيل)-2-1- (ثنائي فلورو مثيل) بيرازول -N- [يل (S2)] هيدروكسي 3-مثيل بيوتان -2-يل- أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيرازين كربوكساميد، = [α] _D ²⁰ °22.8+ (التركيز = 1.00 (DMSO	حمض 6-4- كلورو فنيل) -2-1- (ثنائي فلورو مثيل) -H1- بيرازول -N- [يل (S2)] أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيرازين كربوكسيليك، -3- (S3) أمينو-2-مثيل بيوتان -2-ول	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.13 (s, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.18 (s, 3H), 3.89 - 3.98 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 7.57 - 7.64 (m, 2H), 7.92 (t, 1H), 8.11 - 8.17 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.53 (d, 1H).
26 5		6-(4-كلورو فنيل)-N- [يل (R2)] هيدروكسي 3-مثيل بيوتان -2-يل- أكسو-2- (بيريميدين- 5-يل) هيدروكلوريد	حمض 6-4- كلورو فنيل) -3-أكسو-2- (بيريميدين- 5-يل) بيرازول -N- [يل (R2)] أكسو-2- (بيريميدين- 5-يل) هيدروكلوريد	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.10 (s, 3H), 1.13 (d, 3H), 1.16 (s, 3H), 3.87 - 3.96 (m, 1H), 4.67 (br s, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 8.03 - 8.07 (m, 2H), 8.69 (s, 1H), 9.25 (s, 2H), 9.30 (s, 1H), 9.41 (d, 1H).

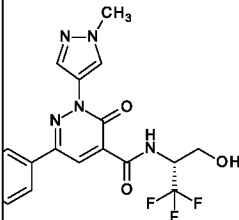
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد، - = $[\alpha]_D^{20}$ °27.7 (التركيز = 1.00، ميثانول)	(R3) -3- أمينو-2-مethyl بيوتان -2-ول	
26 6		-N(2)- هيدروكسي -2-مethyl بروبيل -3- أكسو-2- (H1-بيرازول فلورو -4-يل -6- [4-ثلاثي فنييل -4-يل -6- [4-ثلاثي فلورو ميثيل) بيراديزين -4- كربوكسيليك، 1-أمينو-2- ميثيل بروبان -2-ول	حمض -3- أكسو-2- (H1-بيرازول -4-يل -6- [4-ثلاثي فلورو ميثيل) فنييل -4-يل -6- [4-ثلاثي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، 1-أمينو-2- ميثيل بروبان -2-ول	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.15 (s, 6H), 3.33 - 3.36 (m, 2H and water signal), 4.71 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.11 - 8.61 (m, 4H), 8.67 (s, 1H), 9.64 (t, 1H), 13.27 (br s, 1H).
26 7		مethyl -N(6)- (4-كلورو فنييل) -2- (H1-بيرازول -4-يل -6- [4-ثلاثي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، 1-أمينو-2- ميثيل بروبان -2-ول	حمض -4- (4-كلورو فنييل) -2- (H1-بيرازول -4-يل -6- [4-ثلاثي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، 1-أمينو-2- ميثيل بروبان -2-ول	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.70 (s, 3H), 3.75 (ddd, 1H), 3.88 - 3.95 (m, 4H), 4.65 - 4.70 (m, 1H), 5.34 (t, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H),

المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		أكسو-2، -3 ثنائي هيدرو بيريديزين -4- يل [كربونيل] - D-سيرينات، - = $[\alpha]_D^{20}$ °6.8 (التركيز = 1.00 (DMSO	ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد مثيل D- سيرينات	8.09 - 8.13 (m, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.11 (d, 1H).
268		(-) -N- مجاور -2- هيدروكسي بيوتيل حلقي- 3-أكسو-2- (بيريدين-3- يل) -4-6- (ثلاثي فلورو مثيل) فنيل - 2، 3-ثنائي (ثلاثي فلورو مثيل) فنيل - 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد مجاور -2- أمينو بيوتانول حلقي العمود من نوع Chiralpak IB؛ حجم مسام حشوته: 5 مادة CO ₂ ، التوصيل ب:	حمض -3 أكسو-2- (بيريدين-3- يل) -4-6- (ثلاثي فلورو مثيل) فنيل - 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد مجاور -2- أمينو بيوتانول حلقي العمود من نوع Chiralpak IB؛ حجم مسام حشوته: 5	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.74 - 1.93 (m, 2H), 2.06 - 2.17 (m, 2H), 4.33 - 4.41 (m, 2H), 5.53 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.16 - 8.23 (m, 3H), 8.71 (br d, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.93 (br s, 1H), 9.88 (br d, 1H). زمن البقاء = 3.98 دقيقة، العمود من نوع IB Chiralpak؛ حجم مسام حشوته 5 ميكرومتر، أبعاده 100 × 4.6 ملم، مادة التوصيل أ: مادة CO ₂ ، التوصيل ب:

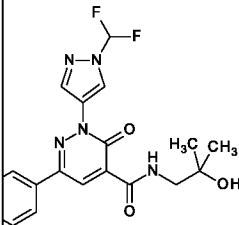
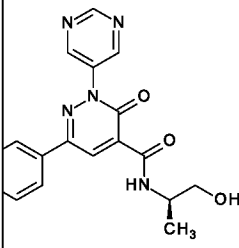
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		1.00، (MeOH)	ميكرومتر؛ أبعاده 250× 30 ملم، مادة التصويل أ: CO ₂ ، مادة التصويل ب: أيزوبروبانول، مادة التصويل الاستشرابي: 24% من مادة التصويل ب، معدل التدفق: 100 مل/دقيقة، 40°م، BPR: 150 بار، MWD عند 220 نانومتر	أيزوبروبانول، مادة التصويل الاستشرابي: 24% من مادة التصويل ب، 4 مل/دقيقة، 37.5°م، BPR: 100 بار، MWD عند 220 نانومتر
26 9		6-(4-كلورو فنيل) -N- (2-هيدروكسي -2-مثيل بروبيل) -2- (1) أكسازول -4- يل) -3- أكسو-2، -3 ثنائي هيدرو بيراديزين -4- أكسو-2، -3 ثنائي هيدرو	حمض 6-(4- كلورو فنيل) - 2-(1)، -2 أكسازول -4- يل) -3- أكسو-2، -3 ثنائي هيدرو بيراديزين -4- أكسو-2، -3 ثنائي هيدرو	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.15 (s, 6H), 3.33 - 3.35 (m, 2H and water signal), 4.71 (s, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.15 - 8.21 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 9.41 - 9.46 (m, 2H), 9.80 (s, 1H).

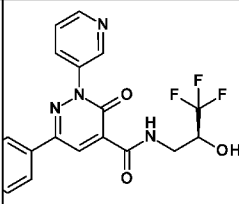
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		بيراديزين -4- كربوكساميد	مثيل بروبان - 2-ول	
27 0		6-(4-كلورو فنيل) -N- [S2] -3- فلورو -2- هيدروكسي بروبيل] -2- (1-مثيل - ثنائي هيدرو H1-بيرازول - 4-يل) -3- أكسو-2، -3 ثنائي هيدرو H1-بيراديزين - 4-يل) -3- أكسو-2، -3 ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد (S2) -1- أمينو-3-فلورو بروبان -2-ول = [α] _D ²⁰ -/+ °1.7+ °0.6 (التركيز = 1.00 (DMSO	حمض 6-(4- كلورو فنيل) - 2-(1-مثيل - H1-بيرازول - 4-يل) -3- أكسو-2، -3 ثنائي هيدرو H1-بيراديزين - 4-يل) -3- أكسو-2، -3 ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد (S2) -1- أمينو-3-فلورو بروبان -2-ول	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.34 - 3.40 (m, 1H), 3.56 (dt, 1H), 3.84 - 3.96 (m, 4H), 4.27 - 4.36 (m, 1H), 4.39 - 4.48 (m, 1H), 5.50 (d, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 8.08 - 8.13 (m, 3H), 8.55 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.62 (t, 1H).
27 1		6-(4-كلورو فنيل) -3- أكسو-2- (بيريميدين - 5-يل) -N- [R2] -1، 1،	حمض 6-(4- كلورو فنيل) - 3-أكسو-2- (بيريميدين - 5-يل) -2، -3 ثنائي هيدرو	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.66 - 3.74 (m, 1H), 3.83 (dt, 1H), 4.80 - 4.93 (m, 1H), 5.45 (t, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.05 - 8.10

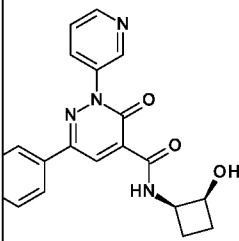
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		1-ثلاثي فلورو -3- هيدروكسي بروبان -2- يل [2، -3 ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد، = $[\alpha]_D^{20}$ °8.9+ (التركيز = 1.00 ميثانول)	بيراديزين -4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد (R2) -2- أمينو-3، 3، 3-ثلاثي فلورو بروبان -1-ول	(m, 2H), 8.75 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 9.32 (s, 1H), 9.86 (d, 1H).
27 2		6-(4-كلورو -2-1-فني ثنائي فلورو مethyl) -H1 بيرازول -4- يل [N- (S2)] -1- هيدروكسي بروبان -2- يل [3- أكسو-2، -3 ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، (S2) -2- أمينو بروبان - 1-ول كربوكساميد،	حمض 6-(4- كلورو فني -2-1-ثنائي فلورو ميثيل) -H1-بيرازول -4-يل [N- (S2)] -1- هيدروكسي بروبان -2- يل [3- أكسو-2، -3 ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، (S2) -2- أمينو بروبان - 1-ول كربوكساميد،	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.19 (d, 3H), 3.43 - 3.52 (m, 2H), 4.00 - 4.11 (m, 1H), 4.97 (t, 1H), 7.59 - 7.63 (m, 2H), 7.92 (t, 1H), 8.12 - 8.17 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.43 (d, 1H).

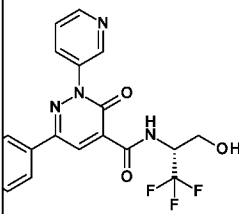
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		يل) -2، -3 ثنائي هيدرو بيريديزين -4- كربوكسيليك، يل] كربونيل{- D-سيرينات	ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد مثيل -D سيرينات	1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.64 (ddd, 1H), 8.00 - 8.04 (m, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.69 - 8.71 (m, 2H), 8.93 (d, 1H), 9.96 (d, 1H).
27 5		-6-4-(فلورو مثيل) فنيل] - -2-1-مثيل- H1-بيرازول - -4-يل) -3- أكسو-N- [R2]-1، 1، 1-ثلاثي فلورو -3- هيدروكسي بروبان -2- يل] -2، -3 ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد، = [α] _D ²⁰ °38.6+ (التركيز) ، 1.00 (DMSO	حمض -6-4- (فلورو مثيل) فنيل] -2-1- مثيل-H1- بيرازول -4- يل) -3- أكسو-N- [R2]-1، 1، 1-ثلاثي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، (R2) -2- أمينو-3، 3، 3-ثلاثي فلورو بروبان -1-ول	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.68 - 3.76 (m, 1H), 3.85 (br dd, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.81 - 4.93 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.58 (s, 1H), 7.59 (dd, 2H), 8.11 - 8.16 (m, 3H), 8.60 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.14 (d, 1H).

المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
27 6		6-(4-كلورو فنيل) -N- [S2]-3- هيدروكسي 3-مثيل بيوتان -2-يل [3- أكسو-2- بيرازين H1-بيرازول -4-يل 3-ثنائي هيدرو بيرازين كربوكساميد، = [α] _D ²⁰ °37.0+ (التركيز = 1.00 ميثانول)	حمض 6-4) - كلورو فنيل) -3-أكسو-2- H1-بيرازول -4-يل 3-ثنائي هيدرو بيرازين كربوكسيليك، [S3]-3- أمينو-2-مثيل بيوتان -2-ول	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.12 (s, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.18 (s, 3H), 3.90 - 3.98 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 8.08 - 8.12 (m, 2H), 8.19 (br s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.63 (d, 1H), 13.24 (br s, 1H).
27 7		6-(4-كلورو فنيل) -N- (2-هيدروكسي -2-مثيل بروبيل) -3- أكسو-2- (بيريميدين -5-يل 2-، 3- ثنائي هيدرو بيرازين كربوكسيليك، 5-يل 3-ثنائي هيدرو	حمض 6-4) - كلورو فنيل) -3-أكسو-2- (بيريميدين -5-يل 2-، 3- ثنائي هيدرو بيرازين كربوكسيليك، 1-أمينو-2-	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.13 (s, 6H), 3.31 - 3.33 (m, 2H and water signal), 4.69 (s, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 8.03 - 8.08 (m, 2H), 8.69 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 9.30 (s, 1H), 9.41 (t, 1H).

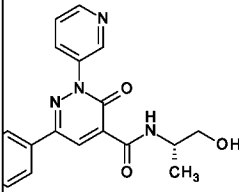
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		بيراديزين -4- كربوكساميد، = $[\alpha]_D^{20}$ °24.9+ (التركيز = 1.00، ميثانول)	مثيل بروبان - 2-ول	
27 8		6-(4-كلورو فنييل) -2-1- (ثنائي فلورو مثيل) -H1- بيرازول -4- يل [N-2)- هيدروكسي - 2-مثيل بروبيل) -3- أكسو-2، -3 ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، 1-أمينو-2- مثيل بروبان - 2-ول	حمض 6-(4- كلورو فنييل) - 2-1- (ثنائي فلورو مثيل) - H1-بيرازول - 4-يل [N-2)- هيدروكسي - 2-مثيل بروبيل) -3- أكسو-2، -3 ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، 1-أمينو-2- مثيل بروبان - 2-ول	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.15 (s, 6H), 3.33 - 3.34 (m, 2H and water signal), 4.71 (s, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 7.93 (t, 1H), 8.12 - 8.17 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.54 (t, 1H).
27 9		6-(4-كلورو فنييل) -N- 1- (R2)- هيدروكسي بروبان -2- يل [3- أكسو-2- (بيريميدين- 5-يل) -2، -3 ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك،	حمض 6-(4- كلورو فنييل) - 3-أكسو-2- (بيريميدين- 5-يل) -2، -3 ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك،	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.17 (d, 3H), 3.40 - 3.51 (m, 2H), 3.99 - 4.10 (m, 1H), 4.96 (t, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 8.03 - 8.08 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 9.25 (s, 2H), 9.28 - 9.32 (m, 2H).

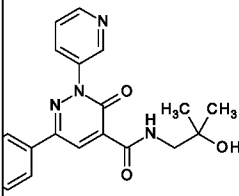
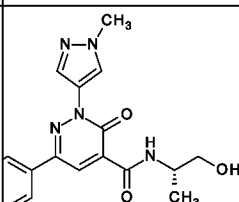
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		5-يل) -2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد، - = $[\alpha]_D^{20}$ -/+ °0.8 °0.2 (التركيز = 1.00، ميثانول)	هيدروكلوريد (R2) -2- أمينو بروبان - 1-ول	
280		6-4-فلورو (مثيل) فنيل] - 3-أكسو-2- (بيريدن-3-يل) -N- (S2) 3، 3- 3-ثلاثي فلورو -2- هيدروكسي بروبيل] 2-، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، (S2) 3-، أمينو-1، 1، 1-ثلاثي فلورو بروبان -2-ول	حمض 6 -4- (فلورو مثيل) فنيل] 3- أكسو-2- (بيريدن-3-يل) -N- (S2) 3، 3- 3-ثلاثي فلورو -2- هيدروكسي بروبيل] 2-، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، (S2) 3-، أمينو-1، 1، 1-ثلاثي فلورو بروبان -2-ول	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.48 (ddd, 1H), 3.76 (ddd, 1H), 4.18 - 4.28 (m, 1H), 5.51 (d, 2H), 6.68 (s, 1H), 7.57 (dd, 2H), 7.64 (ddd, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.68 - 8.71 (m, 2H), 8.93 (d, 1H), 9.62 (t, 1H).

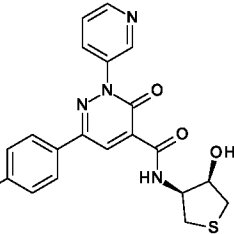
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		1.00، (DMSO		
28 1		(-) -4-6- كلورو فنيل) -N-مجاور 2-هيدروكسي بيوتيل حلقي- 3-أكسو-2- (بيريدن-3- يل) -2، 3- ثنائي هيدرو بيرايدين-3- يل) -2، 3- ثنائي هيدرو بيرايدين-4- كربوكساميد، البد 2، [α] _D ²⁰ = - °18.3 (التركيز = 1.00، ميثانول)	حمض 6-4- كلورو فنيل) 3-أكسو-2- (بيريدن-3- يل) -2، 3- ثنائي هيدرو بيرايدين-4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد مجاور 2- أمينو بيوتانول حلقي العمود من نوع Chiralpak IB حجم مسام حشوته: 5 ميكرومتر؛ أبعاده 250 × 30 ملم، مادة التصويل أ؛ إيثانول، مادة التصويل CO ₂ ، مادة التصويل ب؛ أيزوبروبانول، مادة التصويل الاستشرابي: 24% من مادة التصويل ب، 4 مل/دقيقة، 37.5°م، BPR؛ 28% من مادة	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.73 - 1.91 (m, 2H), 2.06 - 2.15 (m, 2H), 4.34 - 4.40 (m, 2H), 5.51 (br d, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.64 (ddd, 1H), 7.99 - 8.03 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.89 (br d, 1H). زمن البقاء = 5.00 دقيقة، العمود من نوع IB Chiralpak؛ حجم مسام حشوته 5 ميكرومتر، أبعاده 100 × 4.6 ملم، مادة التصويل أ؛ مادة CO ₂ ، مادة التصويل ب؛ إيثانول، مادة التصويل CO ₂ ، مادة التصويل ب؛ الاستشرابي: 24% من مادة التصويل ب، 4 مل/دقيقة، 37.5°م، BPR؛ 28% من مادة

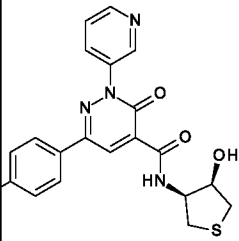
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
			التصويل ب، معدل التدفق: 100 مل/دقيقة، 40°م، BPR 150 بار، MWD عند 220 نانومتر	100 بار، MWD عند 220 نانومتر
28 2		6-[4-(فلورو مثيل) فنييل] - 3-أكسو-2- (بيريدين-3- يل) N- [1، 1- (R2)] 1-ثلاثي فلورو 3- هيدروكسي بروبان 2- يل [2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين 4- كربوكساميد، = [α] _D ²⁰ °11.7+ (التركيز = 1.00 (DMSO	حمض 6-4- (فلورو مثيل) فنييل [3- أكسو-2- (بيريدين-3- يل) 2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين 4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد (R2) 2- أمينو-3، 3، 3-ثلاثي فلورو بروبان 1-ول	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.66 - 3.74 (m, 1H), 3.83 (dt, 1H), 4.80 - 4.92 (m, 1H), 5.41 - 5.46 (m, 2H), 5.57 (s, 1H), 7.55 - 7.59 (m, 2H), 7.64 (dd, 1H), 8.05 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.71 (dd, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.99 (d, 1H).

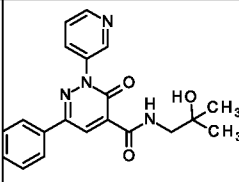
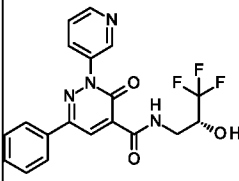
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
28 3		6-[4-(فلورو) - مثنيل) فنيل] - 2-(1-مثنيل - H1-بيرازول - 4-يل) - أكسو-N- [S2] - 3، 3، 3-ثلاثي فلورو 2- هيدروكسي بروبيل] 2-، 3-ثنائي هيدرو بيرايزين 4- كربوكساميد، = $[\alpha]_D^{20}$ -/+ °1.2+ °0.5 (التركيز = 1.00 (DMSO	حمض 6-4- (فلورو مثنيل) فنيل] 2-1- مثنيل-H1- بيرازول 4- يل) 3- أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيرايزين 4- كربوكسيليك، (S2) 2-، أمينو-1، 1، 1-ثلاثي فلورو بروبان 2-ول	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.49 (ddd, 1H), 3.78 (dt, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.19 - 4.30 (m, 1H), 5.52 (d, 2H), 6.69 (d, 1H), 7.59 (br d, 2H), 8.09 - 8.15 (m, 3H), 8.55 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.76 (br t, 1H).
28 4		6-[4-(فلورو) - مثنيل) فنيل] - (S2)-N- 3-هيدروكسي 3-مثنيل بيوتان 2-يل 2-1- أكسو-2، 3- حمض 6-4- (فلورو مثنيل) فنيل] 2-1- مثنيل-H1- بيرازول 4- يل) 3- أكسو-2، 3- بيوتان 2-يل أكسو-2، 3- بيوتان 2-يل	6-4- (فلورو مثنيل) فنيل] 2-1- مثنيل-H1- بيرازول 4- يل) 3- أكسو-2، 3- بيوتان 2-يل أكسو-2، 3- بيوتان 2-يل	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.13 (s, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.18 (s, 3H), 3.89 - 3.99 (m, 4H), 4.67 (s, 1H), 5.52 (d, 2H), 7.58 (dd, 2H), 8.09 - 8.13 (m, 3H), 8.57 (s,

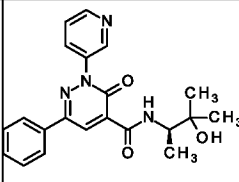
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		مثيل -H1 - بيرازول -4 - يل (-3 - أكسو -2، -3 - ثنائي هيدرو بيراديزين -4 - كربوكساميد، $[\alpha]_D^{20} = +26.1^\circ$ (التركيز = 1.00، DMSO)	ثنائي هيدرو بيراديزين -4 - كربوكسيليك، (S3) -3 - أمينو -2 -مثيل بيوتان -2 -ول	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.17 (d, 3H), 3.40 - 3.49 (m, 2H), 3.99 - 4.09 (m, 1H), 4.94 (t, 1H), 5.50 (d, 2H), 7.55 - 7.58 (m, 2H), 7.63 (ddd, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.68 - 8.71 (m, 2H), 8.91 (d, 1H), 9.42 (d, 1H).
285		6-4-(فلورو) - مثيل (فني) - (S2)-N - 1-هيدروكسي بروبان -2 - يل (-3 - أكسو -2 - (بيريدين -3 - يل (-2، -3 - ثنائي هيدرو (بيريدين -3 - يل (-2، -3 - ثنائي هيدرو بيراديزين -4 - كربوكساميد، $[\alpha]_D^{20} = +7.5^\circ$ (التركيز =	حمض 6-4 - (فلورو مثيل) فني -3 - أكسو -2 - (بيريدين -3 - يل (-2، -3 - ثنائي هيدرو بيراديزين -4 - كربوكسيليك، (S2) -2 - أمينو بروبان - 1-ول	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.17 (d, 3H), 3.40 - 3.49 (m, 2H), 3.99 - 4.09 (m, 1H), 4.94 (t, 1H), 5.50 (d, 2H), 7.55 - 7.58 (m, 2H), 7.63 (ddd, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.68 - 8.71 (m, 2H), 8.91 (d, 1H), 9.42 (d, 1H).

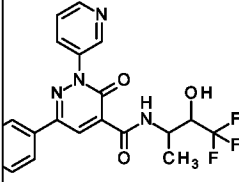
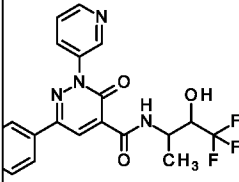
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		1.00 (DMSO		
28 6		6-[4-(فلورو مثيل) فنيل] - (2)-N هيدروكسي 2-مثيل بروبيل) -3- أكسو-2- (بيريدن-3- يل) -2، -3 ثنائي هيدرو بيريدن-3- يل) -2، -3 ثنائي هيدرو بيريدن-4- كربوكسيليك، 1-أمينو-2- مثيل بروبان - 2-ول كربوكساميد	حمض 6-4- (فلورو مثيل) فنيل] -3- أكسو-2- (بيريدن-3- يل) -2، -3 ثنائي هيدرو بيريدن-4- كربوكسيليك، 1-أمينو-2- مثيل بروبان - 2-ول	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.13 (s, 6H), 3.31 - 3.33 (m, 2H and water signal), 4.67 (s, 1H), 5.50 (d, 2H), 7.55 - 7.58 (m, 2H), 7.64 (dd, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.93 (d, 1H), 9.53 (t, 1H).
28 7		6-[4-(فلورو مثيل) فنيل] - (S2)-N 1-هيدروكسي بروبان -2- يل] -2-1- مثيل-H1 بيرازول -4- أكسو-2، -3 ثنائي هيدرو بيرازول -4- يل) -3- أكسو-2، -3 ثنائي هيدرو بيرازول -4- كربوكسيليك، (S2) -2- أمينو بروبان - 1-ول كربوكساميد	حمض 6-4- (فلورو مثيل) فنيل] -2-1- مثيل-H1 بيرازول -4- أكسو-2، -3 ثنائي هيدرو بيرازول -4- يل) -3- أكسو-2، -3 ثنائي هيدرو بيرازول -4- كربوكسيليك، (S2) -2- أمينو بروبان - 1-ول	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.19 (d, 3H), 3.43 - 3.52 (br d, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.00 - 4.12 (m, 1H), 4.96 (br s, 1H), 5.52 (d, 2H), 7.56 - 7.60 (m, 2H), 8.09 - 8.14 (m, 3H), 8.57 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.55 (d, 1H).

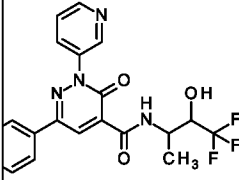
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		يل-6-4) أكسو-2، -3 كلورو فنيل) - 2-1-مثيل - H1-بيرازول - 4-يل) -3- أكسو-2، -3 ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد، $[\alpha]_D^{20} = -64.5^\circ$ (التركيز = 1.00، (DMSO	أكسو-2، -3 ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد D-سيريناميد	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.68 - 2.76 (m, 2H), 3.03 (dd, 1H), 3.10 (dd, 1H), 4.30 - 4.38 (m, 2H), 5.67 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.22 (d, 2H), 8.71 (dd, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.76 (d, 1H).
290		N-مجاور - 4-هيدروكسي رباعي هيدرو ثيوفين -3- yl-3-أكسو - 2-بيريدين - 3-يل) -6- 4-ثلاثي فلورو (مثيل فنيل) -3، 2 هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد مجاور -4- أمينو رباعي	حمض -3 أكسو-2- (بيريدين-3- يل) -6-4- (ثلاثي فلورو مثيل) فنيل - 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد مجاور -4- أمينو رباعي	¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.68 - 2.76 (m, 2H), 3.03 (dd, 1H), 3.10 (dd, 1H), 4.30 - 4.38 (m, 2H), 5.67 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.22 (d, 2H), 8.71 (dd, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.76 (d, 1H).

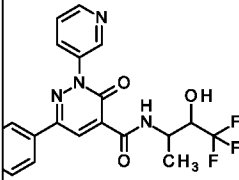
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
			هيدرو ثيوفين-3-ول	
291		(-) -N- مجاور -4- هيدروكسي رباعي هيدرو ثيوفين -3- -yl -3-أكسو- -2- (بيريدين- -3- (يل-6- -4] -3- (ثلاثي فلورو (مثيل) -3، 2- (بيريدين- -6- (يل-3- -4] -4- (ثلاثي فلورو (مثيل) -3، 2- [فنيل- ثنائي هيدرو بيرايديزين -4- كربوكساميد، البد 2، [α] _D ²⁰ = - 2.0° (التركيز = 1.00، (DMSO	حمض -3 أكسو-2- (بيريدين-3- -4] -6- (يل- (ثلاثي فلورو مثيل) فنيل] - 2، 3-ثنائي هيدرو بيراديدين -4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد مجاور -4- أمينو رباعي هيدرو ثيوفين- 3-ول العمود: من نوع Chiralpak ID؛ حجم مسام حشوته: 5 ميكرومتر؛ أبعاده: 250× 30 ملم، مادة التصويل أ؛ CO ₂ ، مادة التصويل ب؛ إيثانول، مادة التصويل الاستشرابي: 30% من مادة التصويل ب، 4 مل/دقيقة، 37.5°م، BPR؛ التصويل ب؛	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2.69 - 2.76 (m, 2H), 2.99 - 3.06 (m, 1H), 3.11 (dd, 1H), 4.30 - 4.39 (m, 2H), 5.67 (d, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.22 (d, 2H), 8.71 (dd, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.92 (dd, 1H), 9.76 (d, 1H). زمن البقاء = 5.53 دقيقة، العمود من نوع ID Chiralpak؛ حجم مسام حشوته 5 ميكرومتر، أبعاده 100 × 4.6 ملم، مادة التصويل أ؛ CO ₂ ، مادة التصويل ب؛ إيثانول، مادة التصويل الاستشرابي: 30% من مادة التصويل ب، 4 مل/دقيقة، 37.5°م، BPR؛ التصويل ب؛

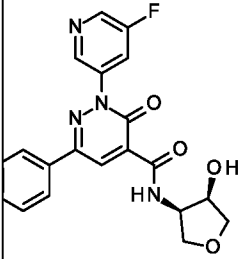
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
			إيثانول، مادة التصويل الاستشرابي: 30% من مادة التصويل ب، معدل التدفق: 100 مل/دقيقة، 40°م، BPR: 150 بار، MWD عند 254 نانومتر	100 بار، MWD عند 254 نانومتر
29 2		N-(2)- هيدروكسي - 2-مثيل بروبيل) -3- أكسو-2- (بيريدن-3- يل) -6-4- (ثلاثي فلورو ميثوكسي) يل) -6-4- (ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنيل] -2، 3- ثنائي بيرايديز كربوكساميد	حمض 3 - أكسو-2- (بيريدن-3- يل) -6-4- (ثلاثي فلورو ميثوكسي) يل) -6-4- (ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنيل] -2، 3- ثنائي بيرايديز كربوكسيليك، 1-أمينو-2- مثيل بروبان - 2-ول	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.13 (s, 6 H), 3.30 - 3.33 (m, 2 H), 4.68 (s, 1 H), 7.51 (br d, 2 H), 7.63 (dd, 1 H), 8.12 (d, 2 H), 8.18 (br d, 1 H), 8.69 (m, 2 H), 8.90 - 8.95 (m, 1 H), 9.49 - 9.55 (m, 1 H).
29 3		3-أكسو-2- (بيريدن-3- يل) -N- (R2) -3، 3- يل) -6-4-	حمض 3 - أكسو-2- (بيريدن-3- يل) -6-4-	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 3.43 - 3.53 (m, 1 H), 3.71 - 3.79 (m, 1 H), 4.17 - 4.28

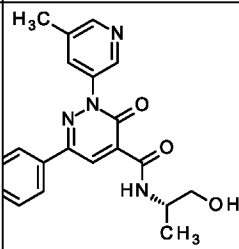
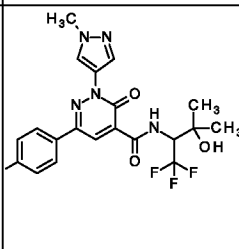
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		3-ثلاثي فلورو -2- هيدروكسي بروبيل [6- 4- (ثلاثي) فلورو ميثوكسي (R2) فنيل [2-، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين 4- كربوكساميد	(ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنيل -2-، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، (R2) -3- أمينو-1، 1، 1-ثلاثي فلورو بروبان -2-ول	(m, 1 H), 6.66 (d, 1 H), 7.52 (d, 2 H), 7.64 (dd, 1 H), 8.13 (d, 2 H), 8.17 (ddd, 1 H), 8.67 - 8.73 (m, 2 H), 8.93 (d, 1 H), 9.60 (t, 1 H).
29 4		-N (R2) - 3-هيدروكسي -3-مثيل بيوتان -2-يل -3-أكسو- -2- (بيريدين - 3-يل) -6- 4- (ثلاثي) فلورو ميثوكسي (R3) فنيل [2-، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين 4- كربوكساميد	حمض 3- أكسو-2- (بيريدين -3- يل) -6-4- (ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنيل -2-، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، (R3) -3- أمينو-2-مثيل بيوتان -2-ول	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 1.10 (s, 3 H), 1.13 (d, 3 H), 1.15 (s, 3 H), 3.89 - 3.96 (dd, 1 H), 4.66 (s, 1 H), 7.51 (d, 2 H), 7.63 (dd, 1 H), 8.09 - 8.14 (m, 2 H), 8.15 - 8.20 (m, 1 H), 8.67 - 8.72 (m, 2 H), 8.92 (d, 1 H), 9.52 (t, 1 H).

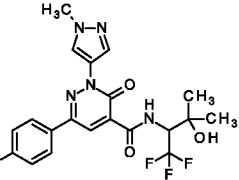
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
29 7		6-(4-كلورو-3-فينيل)أكسو-2-بيريدين-4-يل	6-(4-كلورو-3-فينيل)أكسو-2-بيريدين-4-يل	HPLC التحليلي اللاتماثل: زمن البقاء = 1.62 دقيقة الأداة: من نوع Agilent HPLC 1260؛ العمود: من نوع YMC Amylose SA؛ حجم مسام حشوته 3 ميكرومتر؛ أبعاده 4.6 ملم؛ مادة التوصيل: ثث-بيوتيل مثيل إيثر + 0.1% حجماً من ثنائي إيثيل أمين (99%) / إيثانول 10:90، معدل التدفق = 1.4 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ مسح DAD؛ MWD عند 254 نانومتر.
29 8		6-(4-كلورو-3-فينيل)أكسو-2-بيريدين-4-يل	6-(4-كلورو-3-فينيل)أكسو-2-بيريدين-4-يل	HPLC التحليلي اللاتماثل: زمن البقاء = 2.31 دقيقة

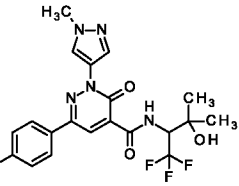
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		(يل) -N-(4)، 4، 4-ثلاثي فلورو -3- هيدروكسي بيوتان-2-يل (2-يل) بيوتان-3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد الزمير 2	(يل) -N-(4)، 4، 4-ثلاثي فلورو -3- هيدروكسي بيوتان-2-يل (2-يل) بيوتان-3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد	الأداة: Agilent 1260 HPLC؛ العمود: من نوع Amylose YMC؛ حجم مسام حشوته 3 ميكرومتر؛ أبعاده 4.6 ملم؛ مادة التوصيل: ثث- بيوتيل مثيل إيثر + 0.1% حجماً من ثنائي إيثيل أمين (99%) / إيثانول 10:90، معدل التدفق = 1.4 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ مسح DAD؛ MWD عند 254 نانومتر.
299		6-(4-كلورو -3-فنيل) أكسو-2- (بيريدين-3-يل) -N-(4)، 4، 4-ثلاثي فلورو -3- هيدروكسي	6-(4-كلورو -3-فنيل) أكسو-2- (بيريدين-3-يل) -N-(4)، 4، 4-ثلاثي فلورو -3- هيدروكسي	HPLC التحليلي اللاتماثلي: زمن البقاء = 1.38 دقيقة الأداة: Agilent 1260 HPLC؛ العمود: من نوع Amylose YMC

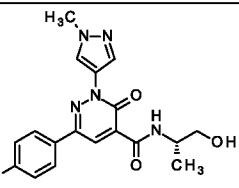
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		بيوتان-2-يل) -2، 3-ثنائي هيدرو بيراذيزين -4- كربوكساميد الزمير 3	بيوتان-2-يل) -2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد	SA؛ حجم مسام حشوته 3 ميكرومتر؛ أبعاده 4.6 ملم؛ مادة التصويل: ثث- بيوتيل مثيل إيثر + 0.1% حجماً من ثنائي إيثيل أمين (99%) / إيثانول 10:90، معدل التدفق = 1.4 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ مسح DAD MWD عند 254 نانومتر.
300		6-(4-كلورو -3-فنيل) أكسو-2- (بيريدين-3- يل) -N-(4، 4-ثلاثي فلورو -3- هيدروكسي بيوتان-2-يل) -2، 3-ثنائي هيدرو بيراذيزين -4-	6-(4-كلورو -3-فنيل) أكسو-2- (بيريدين-3- يل) -N-(4، 4-ثلاثي فلورو -3- هيدروكسي بيوتان-2-يل) -2، 3-ثنائي هيدرو بيراذيزين	HPLC التحليلي اللاتماثل: زمن البقاء = 2.86 دقيقة الأداة: Agilent 1260 HPLC؛ العمود: من نوع Amylose YMC SA؛ حجم مسام حشوته 3 ميكرومتر؛ أبعاده 4.6 ملم؛ مادة

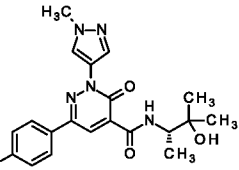
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		كربوكساميد الزمير 4	-4- كربوكساميد	التصويل: ثث- بيوتيل مثيل إيثر + 0.1% حجماً من ثنائي إيثيل أمين (99%) / إيثانول 10:90، معدل التدفق = 1.4 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ مسح DAD: MWD عند 254 نانومتر.
30 1		-6- (4-كلورو فنيلى) -2- (5-فلورو بيريدين-3- يل) -N- [مجاور] -4- هيدروكسي رباعي هيدرو فوران -3-يل -3-أكسو-2- 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد مجاور -4- رباعي هيدرو أمينو-3- فيورانول 1:1	حمض 6- (4- كلورو فنيلى) - 2- (5-فلورو بيريدين-3-يل) -3-أكسو-2- 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد مجاور -4- رباعي هيدرو أمينو-3- فيورانول 1:1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 3.45 (t, 1 H), 3.61 (dd, 1 H), 3.93 (dd, 1 H), 3.98 - 4.04 (m, 1 H), 4.25 - 4.30 (m, 1 H), 4.31 - 4.40 (m, 1 H), 5.71 (d, 1 H), 7.57 - 7.62 (m, 2 H), 8.01 - 8.06 (m, 2 H), 8.25 (dt, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.77 (d, 1 H), 8.85 (d, 1 H), 9.73 - 9.77 (m, 1 H).

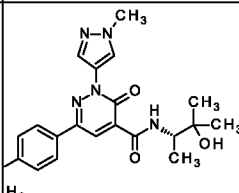
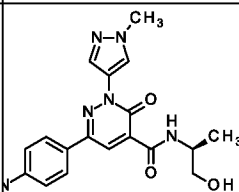
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
30 4		6-(4-كلورو فنيل) -N- [2S]-1- هيدروكسي بروبان -2- يل [2-5- أكسو-2، 3- مثيلبيريدين- ثنائي هيدرو 3-يل] -3- أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيرايدين -4- كربوكسيليك، (S2) -2- أمينو بروبان - 1-ول	حمض 6-4- كلورو فنيل - 2-5- مثيلبيريدين-3- يل -3- أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيرايدين -3- أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيرايدين -4- كربوكسيليك، (S2) -2- أمينو بروبان - 1-ول	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.16 (d, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 3.39 - 3.50 (m, 2 H), 3.98 - 4.09 (m, 1 H), 4.94 (t, 1 H), 7.56 - 7.61 (m, 2 H), 7.96 - 8.02 (m, 3 H), 8.54 (d, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.69 (d, 1 H), 9.41 (d, 1 H).
30 5		6-4- (ثنائي) فلورو ميثوكسي) فنيل [2-1- مثيل -H1- بيرازول -4- يل -3- أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو 1، 1-ثلاثي فلورو -3- هيدروكسي - 3-مثيل بيوتان 2-يل -2، 3- ثنائي هيدرو	حمض 6-4- (ثنائي) فلورو ميثوكسي) فنيل [2-1- مثيل -H1- بيرازول -4- يل -3- أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو 1، 1-ثلاثي فلورو -3- هيدروكسي - 3-مثيل بيوتان 2-يل -2، 3- ثنائي هيدرو	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.21 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 4.63 - 4.74 (m, 1 H), 5.23 (s, 1 H), 7.33 (d, 2 H), 7.38 (t, 1 H), 8.11 - 8.13 (m, 1 H), 8.13 - 8.17 (m, 2 H), 8.58 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 10.18 (d, 1 H).

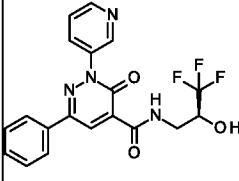
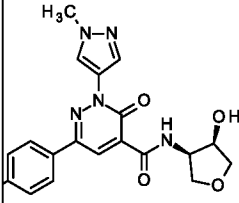
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		بيراديزين -4- كربوكساميد		
30 6		6-4- (ثنائي) فلورو (ميثوكسي) فنيل [2-1- مثيل -H1 بيرازول -4- يل) -3- أكسو -N- (1، 1، 1-ثنائي 1، 1-ثلاثي فلورو -3- هيدروكسي - 3-مثيل بيوتان 2-2- (يل) -2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد؛ HPLC التحضير اللاتمائي: الأداة: من نوع Labomatic ،HD5000 Labocord- Gilson ؛5000 ،GX-241 Labcol Vario ،4000 العمود: من نوع YMC	6-4- (ثنائي) فلورو (ميثوكسي) فنيل [2-1- مثيل -H1 بيرازول -4- يل) -3- أكسو -N- (1، 1، 1-ثنائي 1، 1-ثلاثي فلورو -3- هيدروكسي - 3-مثيل بيوتان 2-2- (يل) -2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد؛ HPLC التحضير اللاتمائي: الأداة: من نوع Labomatic ،HD5000 Labocord- Gilson ؛5000 ،GX-241 Labcol Vario ،4000 العمود: من نوع YMC	HPLC التحليلي اللاتمائي: 3.87 زمن البقاء = دقيقة الأداة: Agilent 1260 HPLC؛ العمود: من نوع Amylose YMC SA؛ حجم مسام حشوته 3 ميكرومتر؛ أبعاده 4.6 ملم؛ مادة التوصيل: ثث- بيوتيل ميثيل إيثر + 0.1% حجماً من ثنائي إيثيل أمين (99%) / ميثانول 50:50، معدل التدفق = 1.4 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ مسح DAD؛ MWD عند 254 نانومتر.

المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
			SB Cellulose؛ حجم مسام حشوته 5 ميكرومتر؛ أبعاد 30 × 250 هـ ملم؛ مادة التصويل أ: ثت-بيوتيل مثيل إيثر + 0.1 % حجماً من ثنائي مثيل أمين (99%)؛ مادة التصويل ب: ميثانول؛ مادة التصويل الاستشرابي: 50% من مادة التصويل أ+ 50% من مادة التصويل ب؛ معدل التدفق = 40.0 مل/دقيقة؛ UV MWD عند 254 نانومتر.	$[\alpha]_D^{20} = +43.2^\circ$ (التركيز = 1.00، (MeOH
30 7		6-[4-(ثنائي)فلورو (ميثوكسي)	6-[4-(ثنائي)فلورو (ميثوكسي) فينيل]	HPLC التحليلي اللاتماثلي:

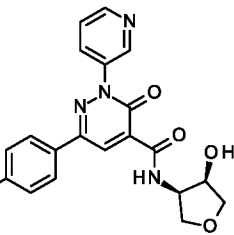
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		فنيل [2-1-1] - مثيل -H1 - بيرازول -4- (يل) -3- أكسو -N- (1)، 1، 1-ثلاثي فلورو -3- هيدروكسي - 3-مثيل بيوتان 2- (يل) -2-، 3-ثنائي هيدرو بيرايزين -4- كربوكساميد HPLC لاتماثلي انظر المثال 306 الزمير 2	-2- (1-مثيل - H1-بيرازول - 4- (يل) -3- أكسو -N- (1)، 1، 1-ثلاثي فلورو -3- هيدروكسي - 3-مثيل بيوتان 2- (يل) -2-، 3-ثنائي هيدرو بيرايزين -4- كربوكساميد HPLC لاتماثلي انظر المثال 306	زمن البقاء = 2.67 دقيقة الأداة: Agilent 1260 HPLC؛ العمود: من نوع Amylose YMC SA؛ حجم مسام حشوته 3 ميكرومتر؛ أبعاده 4.6 ملم؛ مادة التوصيل: ثث- بيوتيل مثيل إيثر + 0.1% حجماً من ثنائي إيثيل أمين (99%) / ميثانول 50:50، معدل التدفق = 1.4 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ مسح DAD؛ MWD عند 254 نانومتر. $[\alpha]_D^{20} = -40.4^\circ$ (التركيز = 1.00، MeOH)
308		6- [4- (ثنائي) فلورو (ميثوكسي)]	حمض 6- [4- (ثنائي) فلورو (ميثوكسي)]	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 1.19 (d, 3 H), 3.40 - 3.53 (m, 2 H), 3.93 (s,

المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		فنيل [N- 2- (S2)] -1- هيدروكسي بروبان -2- ألكسو-2، 3- يـل [2- (1)- ثنائي هيدرو ميثيل- H1 -4- بيراديزين -4- كربوكسيليك، يـل (3- (S2) -2- ألكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد	2- (1)- ميثيل- H1 -4- بيراديزين -4- كربوكسيليك، 2- (S2) -2- ألكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد	3 H), 3.98 - 4.13 (m, 1 H), 4.96 (t, 1 H), 7.30 - 7.35 (m, 2 H), 7.38 (t, 1H), 8.11 - 8.16 (m, 3 H), 8.56 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 9.55 (d, 1 H).
309		6- [4- (ثنائي) فلورو ميثوكسي) فنيل [N- 3- (S2)] -4- هيدروكسي 3- ميثيل بيوتان -2- يـل [2- (1)- ميثيل- H1 -4- بيراديزين -4- كربوكسيليك، 4- يـل (3- ألكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد	حمض 6- [4- (ثنائي) فلورو ميثوكسي) فنيل] -2- (1)- ميثيل- H1 -4- بيراديزين -4- كربوكسيليك، 4- يـل (3- ألكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm = 1.12 (s, 3 H), 1.15 (d, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 3.88 - 3.99 (m, 4 H), 4.68 (s, 1 H), 7.33 (d, 2 H), 7.38 (t, 1H), 8.09 - 8.17 (m, 3 H), 8.56 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 9.62 - 9.68 (d, 1 H).

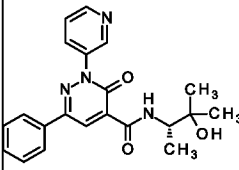
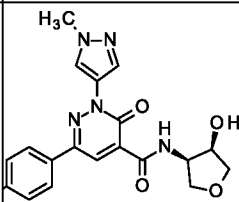
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
310		6-[4-(ثنائي)مethyl أمينو] -N- [فnil] (S2) -3- هيدروكسي -3- methyl بيوتان -2- [يل] -2- أكسو-2، -3- (1-مethyl) -ثنائي هيدرو -H1-بيرازول -4- (يل) -3- أكسو-2، -3- (S3) -ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد	حمض 6-[4-(ثنائي)مethyl أمينو] -N- [فnil] (S2) -3- هيدروكسي -3- methyl بيوتان -2- [يل] -2- أكسو-2، -3- (1-مethyl) -ثنائي هيدرو -H1-بيرازول -4- (يل) -3- أكسو-2، -3- (S3) -ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.12 (s, 3 H), 1.15 (d, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 3.00 (s, 6 H), 3.89 - 3.98 (m, 4 H), 4.65 (s, 1 H), 6.80 - 6.86 (m, 2 H), 7.85 - 7.91 (m, 2 H), 8.07 (s, 1 H), 8.52 (s, 2 H), 9.69 - 9.75 (m, 1 H).
311		6-[4-(ثنائي)مethyl أمينو] -N- [فnil] (S2) -1- هيدروكسي -2- بروبان -1- [يل] -2- أكسو-2، -3- (1-مethyl) -ثنائي هيدرو -H1-بيرازول -4- (يل) -3- أكسو-2، -3- (S2) -ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد	حمض 6-[4-(ثنائي)مethyl أمينو] -N- [فnil] (S2) -1- هيدروكسي -2- بروبان -1- [يل] -2- أكسو-2، -3- (1-مethyl) -ثنائي هيدرو -H1-بيرازول -4- (يل) -3- أكسو-2، -3- (S2) -ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.18 (d, 3 H), 3.00 (s, 6 H), 3.42 - 3.52 (m, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 4.00 - 4.10 (m, 1 H), 4.95 (t, 1 H), 6.82 (d, 2 H), 7.87 (d, 2 H), 8.08 (d, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 9.59 - 9.65 (m, 1 H).

المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد	1-ثلاثي فلورو بروبان -2-ول	
31 4		6-[4-(ثنائي)فلورو ميثوكسي] فينيل -3-أكسو-2- (بيريدين-3-يل) -N- (3، 3- (S2)) 3-ثلاثي فلورو -2-هيدروكسي بروبيل -2- 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، (S2) -3-أمينو-1، 1، 1-ثلاثي فلورو بروبان -2-ول	حمض 6-[4-(ثنائي)فلورو ميثوكسي] فينيل -3-أكسو-2- (بيريدين-3-يل) -N- (3، 3- (S2)) 3-ثلاثي فلورو -2-هيدروكسي بروبيل -2- 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، (S2) -3-أمينو-1، 1، 1-ثلاثي فلورو بروبان -2-ول	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 3.42 - 3.52 (m, 1 H), 3.69 - 3.80 (m, 1 H), 4.17 - 4.29 (m, 1 H), 6.67 (d, 1 H), 7.32 (d, 2 H), 7.36 (t, 1H), 7.65 (br d, 1 H), 8.03 - 8.07 (m, 2 H), 8.15 - 8.19 (m, 1 H), 8.65 - 8.71 (m, 2 H), 8.92 (d, 1 H), 9.62 (t, 1 H).
31 5		6-[4-(ثنائي)فلورو ميثوكسي] فينيل -3-أكسو-2- (بيريدين-3-يل) -N- (3، 3- (S2)) 3-ثلاثي فلورو -2-هيدروكسي بروبيل -2- 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، (S2) -3-أمينو-1، 1، 1-ثلاثي فلورو بروبان -2-ول	6-[4-(ثنائي)فلورو ميثوكسي] فينيل -3-أكسو-2- (بيريدين-3-يل) -N- (3، 3- (S2)) 3-ثلاثي فلورو -2-هيدروكسي بروبيل -2- 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، (S2) -3-أمينو-1، 1، 1-ثلاثي فلورو بروبان -2-ول	HPLC التحليلي اللاتماثل: زمن البقاء = 2.72 دقيقة الأداة: Agilent: Aurora 1260 SFC-module العمود: من نوع

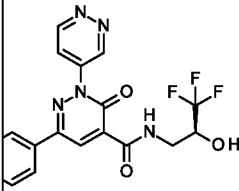
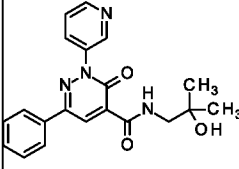
المثا ل	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		H-مثيل-1 بيرازول -4- يل) -3- أكسو-2، -3- ثنائي هيدرو بيرازولين -4- كربوكساميد HPLC التحضير اللاتماثلي: الأداة: Sepiatec: Prep SFC100 العمود: من نوع IC Chiralpak حجم مسام حشوته: 5 ميكرومتر؛ أبعاده 250× 30 ملم؛ مادة التوصيل أ: CO ₂ ، مادة التوصيل ب: -2-بروبانول + 0.4 % حجماً من ثنائي إيثيل أمين (99%)؛ مادة التوصيل الاستشرابي:	H1-بيرازول - 4-يل) -3- أكسو-2، -3- ثنائي هيدرو بيرازولين -4- كربوكساميد HPLC التحضير اللاتماثلي: الأداة: Sepiatec: Prep SFC100 العمود: من نوع IC Chiralpak حجم مسام حشوته: 5 ميكرومتر؛ أبعاده 250× 30 ملم؛ مادة التوصيل أ: CO ₂ ، مادة التوصيل ب: -2-بروبانول + 0.4 % حجماً من ثنائي إيثيل أمين (99%)؛ مادة التوصيل الاستشرابي:	IC Chiralpak حجم مسام حشوته 5 ميكرومتر؛ أبعاده 250× 30 ملم؛ مادة التوصيل أ: CO ₂ ، مادة التوصيل ب: -2-بروبانول + 0.4 % حجماً من ثنائي إيثيل أمين (99%)؛ مادة التوصيل الاستشرابي:

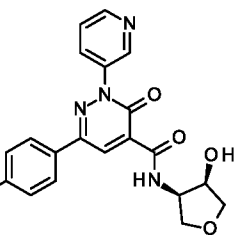
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		2-مثيل بنتيل حلقي [2- (1-مثيل- H1-بيرازول - 4-يل) 3- أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين 4- كربوكساميد فلورو أسيتيك 1:1	4-يل) 3- أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين 4- كربوكسيليك؛ مجاور 2- أمينو-1-مثيل بنتانول حلقي حمض ثلاثي فلورو أسيتيك 1:1	H), 3.93 (s, 3 H), 4.10 - 4.18 (m, 1 H), 4.72 (s, 1 H), 7.57 - 7.63 (m, 2 H), 8.08 - 8.13 (m, 3 H), 8.55 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 9.50 (d, 1 H).
31 8		6-4-ثنائي فلورو (مثيل) [فنيل] -N- [مجاور] 4- هيدروكسي رباعي هيدرو فوران 3-يل 3-أكسو- 2-بيريدين- 3-يل) 2- 3-ثنائي هيدرو بيراديزين 4- كربوكساميد الزمير 1 e	حمض 6-4- (ثنائي فلورو مثيل) فنيل] - 3-أكسو-2- (بيريدين-3- يل) 2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين 4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد مجاور 4- رباعي هيدرو أمينو-3- فيورانول 1:1 HPLC التحضير	HPLC التحليلي اللاتماثل: 1.89 = زمن البقاء دقيقة الأداة: Agilent HPLC 1260؛ العمود: من نوع IA Chiralpak؛ حجم مسام حشوته 3 ميكرومتر؛ أبعاده 4.6 ملم؛ مادة التوصيل أ: أسيتونتريل + 0.1 % حجماً من ثنائي إيثيل أمين (99%)؛ مادة التوصيل ب: إيثانول ethanol؛

المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
			اللاتماثلي: الأداة: من نوع Labomatic HD5000، Labocord- Gilson 5000؛ GX-241، Labcol Vario 4000، العمود: من نوع Chiralpak IA؛ حجم مسام حشوته: 5 ميكرومتر؛ أبعاده: 250× 30 ملم؛ مادة التصويل أ: أستونتريل + 0.1 % حجماً من ثنائي إيثيل أمين (99%)؛ مادة التصويل ب: إيثانول؛ مادة التصويل الاستشرابي: 92% من مادة التصويل أ+08% من مادة	مادة التصويل الاستشرابي: 90% من مادة التصويل أ+10% من مادة التصويل ب؛ معدل التدفق = 1.4 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ MWD DAD عند 254 نانومتر.

المثا ل	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
			التصويل ب؛ معدل التدفق = 50.0 مل/دقيقة؛ UV MWD عند 254 نانومتر.	
31 9		6-[4-(ثنائي فلورو (مثيل) فنيل] -N- (S2)]-3- هيدروكسي - 3-مثيل بيوتان -2-يل (2، -3 ثنائي هيدرو أكسو-2- (بيريدن-3- يل) 2، -3 بيرايزين -4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد (S3)]-3- أمينو-2-مثيل بيوتان -2-ول 1:1	حمض 6-[4- (ثنائي فلورو مثيل) فنيل] - 3-أكسو-2- (بيريدن-3- يل) 2، -3 ثنائي هيدرو بيرايزين -4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد (S3)]-3- أمينو-2-مثيل بيوتان -2-ول 1:1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.10 (s, 3 H), 1.13 (d, 3 H), 1.15 (s, 3 H), 3.85 - 3.98 (m, 1 H), 4.66 (s, 1 H), 7.13 (t, 1H), 7.63 (ddd, 1 H), 7.72 (d, 2 H), 8.13 (d, 2 H), 8.18 (ddd, 1 H), 8.70 (dd, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.92 (d, 1 H), 9.51 (d, 1 H). [α] _D ²⁰ = 34.1° (c = 1.00, DMSO)
32 0		6-[4-(ثنائي فلورو (مثيل) فنيل] -N- (مجاور) -4- هيدروكسي رباعي هيدرو فوران -3-يل -2- (1-مثيل- 2-)	6-[4-(ثنائي فلورو (مثيل) فنيل] -N- (مجاور) -4- هيدروكسي رباعي هيدرو فوران -3-يل -2- (1-مثيل- 2-)	HPLC التحليلي اللاتماثل: زمن البقاء = 1.71 دقيقة الأداة: Agilent: Aurora 1260 SFC-module؛ العمود: من نوع

المثا ل	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		مثيل-H1 - بيرازول -4 - يل) -3 - أكسو-2، -3 - ثنائي هيدرو بيراديزين -4 - كربوكساميد؛ HPLC التحضير اللاتمائي: الأداة: Sepiatec: Prep SFC100؛ العمود: من نوع IC Chiralpak؛ حجم مسام حشوته: 5 ميكرومتر؛ أبعاده 250× 30 ملم؛ مادة التوصيل أ: CO ₂ ، مادة التوصيل ب: 2-بروبانول + 0.4% حجمياً من ثنائي إيثيل أمين (99%)؛ مادة التوصيل الاستشرابي:	IC Chiralpak؛ حجم مسام حشوته 5 ميكرومتر؛ أبعاده 250× 30 ملم؛ مادة التوصيل أ: CO ₂ ، مادة التوصيل ب: 2-بروبانول + 0.2% حجمياً من ثنائي إيثيل أمين (99%)؛ مادة التوصيل الاستشرابي:	

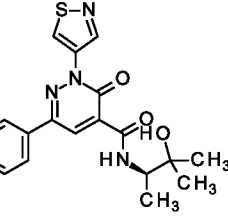
المثا ل	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
			42% من مادة التصويل ب؛ معدل التدفق = 100.0 مل/دقيقة درجة الحرارة: 40°م؛ BPR: 150 بار؛ MWD عند 254 نانومتر .	
32 1		3-(4-كلورو فنيل) - أكسو-N- [3، 3، (S2)]، 3-ثلاثي فلورو -2- هيدروكسي بروبيل- [H6- 1، 4-ثنائي بيريدازين-5- كربوكساميد	حمض 3-4) كلورو فنيل) - 6-أكسو-H6- [1، 4-ثنائي بيريدازين] -5- كربوكسيليك، (S2) -3- أمينو-1، 1، 1-ثلاثي فلورو بروبان -2-ول	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 3.49 (ddd, 1 H), 3.70 - 3.79 (m, 1 H), 4.24 (qd, 1 H), 6.67 (d, 1 H), 7.59 - 7.64 (m, 2 H), 8.06 - 8.12 (m, 2 H), 8.22 (dd, 1 H), 8.66 - 8.71 (m, 1 H), 9.41 - 9.47 (m, 1 H), 9.49 (dd, 1 H), 9.73 - 9.77 (m, 1 H).
32 2		6-4-ثنائي فلورو (مثيل) فنيل- [N- (2-هيدروكسي -2-مثيل بروبيل) -3- 3-ثلاثي فلورو -2-مثيل بروبيل- [H6- 1، 4-ثنائي بيريدازين-5- كربوكساميد	حمض 6-4] (ثنائي فلورو مثيل) فنيل- 3-أكسو-2- (بيريدازين-3- يل) -2، 3- 3-ثلاثي فلورو بروبان -2-ول	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.13 (s, 6 H), 3.31 (s, 2H), 4.68 (s, 1 H), 7.13 (t, 1H), 7.61 - 7.67 (m, 1 H), 7.72 (d, 2 H), 8.13 (d, 2 H), 8.19 (ddd, 1 H), 8.70 (br d, 1 H),

المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
		أكسو-2- (بيريدين-3-يل) 2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين-4- كربوكساميد	ثنائي هيدرو بيراديزين-4- كربوكسيليك، 1-أمينو-2- ميثيل بروبان-2-ول	8.72 (s, 1 H), 8.93 (d, 1 H), 9.49 - 9.54 (m, 1 H).
32 3		6-4- (ثنائي) فلورو (مثيل) [فنييل] -N- [مجاور] 4-3-أكسو-2- (بيريدين-3-يل) 2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين-4- كربوكسيليك، 3- (يل) 2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين-4- كربوكساميد	حمض 6-4- (ثنائي) فلورو (مثيل) [فنييل] - 3-أكسو-2- (بيريدين-3-يل) 2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين-4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد مجاور 4- رباعي هيدرو بيراديزين-4- أمينو-3- فيورانول 1:1 HPLC التحضيري اللاتماثل: الأداة: من نوع Labomatic HD5000 Labocord-Gilson 5000	HPLC التحليلي اللاتماثل: زمن البقاء = 2.61 دقيقة الأداة: من نوع: 1260, Agilent: SFC- Aurora module؛ العمود: من نوع Chiralpak IC؛ حجم مسام حشوته 5 ميكرومتر؛ أبعاده 100 × 4.6 ملم؛ مادة التوصيل أ: CO ₂ ، مادة التوصيل ب: 2-بروبانول + 0.2% حجماً من ثنائي إيثيل أمين (99%)؛ مادة التوصيل الاستشرابي: 42%

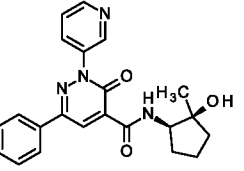
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
			،GX-241 Labcol Vario ،4000 العمود: من نوع ؛Chiralpak IA حجم مسام حشوته: 5 ميكرومتر؛ أبعاده: 250× 30 ملم؛ مادة التصويل أ: أسيتونتريل + 0.1% حجماً من ثنائي إيثيل أمين (99%)؛ مادة التصويل ب: إيثانول؛ مادة التصويل الاستشرابي: 92% من مادة التصويل أ+08% من مادة التصويل ب؛ معدل التدفق= 50.0 مل/دقيقة؛ UV MWD عند 254 نانومتر.	من مادة التصويل ب؛ معدل التدفق = 4.0 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 37.5°م؛ BPR: 100 بار؛ MWD عند 254 نانومتر.

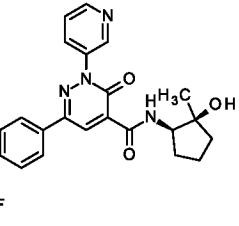
المثال	البنية	الاسم وفقاً لـ IUPAC	المادة الأولية	التحليلات
32 4		6-(4-كلورو فنيل) -N- [R2]-1- هيدروكسي بروبان -2- يل [2-1- أكسو-2، 3- مثيل-H1- ثنائي هيدرو بيرازول -4- يل) -3- أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد	حمض 6-4) كلورو فنيل) -2-1-مثيل -H1-بيرازول -4-يل) أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك؛ أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- ول	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.19 (d, 3 H), 3.42 - 3.52 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.99 - 4.12 (m, 1 H), 4.94 (br s, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2 H), 8.08 - 8.12 (m, 3 H), 8.56 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 9.49 - 9.56 (m, 1 H). [α] _D ²⁰ = -10.9° (c = 1.00, DMSO)
32 5		6-(4-كلورو فنيل) -N- [R3]-2- هيدروكسي بيوتان -3- يل) أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك؛ أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- ول	حمض 6-4) كلورو فنيل) -3-أكسو-2- H1-بيرازول -4-يل) أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك؛ أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيوتان -2-ول	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.13 (s, 3 H), 1.15 (d, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 3.86 - 4.00 (m, 1 H), 4.68 (s, 1 H), 7.57 - 7.62 (m, 2 H), 8.07 - 8.12 (m, 2 H), 8.17 (br s, 1 H), 8.51 (br s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 9.58 - 9.68 (m, 1 H), 13.23 (br s, 1 H). [α] _D ²⁰ = -24.7° (c = 1.00, DMSO)

تم تحضير الأمثلة التالية من المواد الأولية المذكورة في الجدول باستخدام الطريقة الموصوفة في المركب الوسيط 119. وتم فصل الأبداد عن الراسيمات الخاصة بها بواسطة HPLC لاتماثلي باستخدام ظروف العمود والمذيب المذكورة.

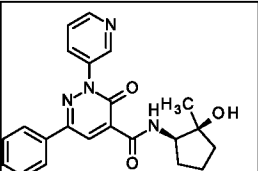
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.12 (s, 3 H), 1.15 (d, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 3.85 - 3.98 (m, 1 H), 4.68 (s, 1 H), 7.57 - 7.62 (m, 2 H), 8.06 - 8.11 (m, 2 H), 8.64 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 9.50 (d, 1 H), 9.61 (s, 1 H).	6-(4-كلورو فنيل) -N- [R2]-3- هيدروكسي - 3-مثيل بيوتان 2-يل-3- أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين 4- كربوكساميد، 4- (4، 4، 5، 5- رباعي مثيل-1، 2-ديوكسا بورولان-2-يل) 1-، 2-تيازول	6-(4-كلورو فنيل) -N- [R2]-3- هيدروكسي - 3-مثيل بيوتان 2-يل-3- أكسو-2(1)، 2-تيازول-4- (يل) 2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين 4- كربوكساميد		32 6

¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.12 (s, 3 H), 1.15 (d, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 3.88 - 3.97 (m, 1 H), 4.69 (s, 1 H), 7.52 (d, 2 H), 8.17 - 8.21 (m, 2 H), 8.66 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 9.51 (d, 1 H), 9.61 (s, 1 H).	-3- (R2)]-N - هيدروكسي 3-مئيل بيوتان -3- [2-يل أكسو-6-4] (ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل -2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد، 4- (4، 4، 5، 5- رباعي مئيل-1، 3، 2-ديوكسا بورولان-2-يل) -1، 2-ثيازول	- (R2)]-N 3-هيدروكسي 3-مئيل بيوتان -2-يل 3-أكسو- 2، 1- ثيازول-4-يل -6-4] (ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنييل -2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد	 <chem>CC(C)(C)C(=O)Nc1cc2c(cc1)ncn2</chem>	32 7

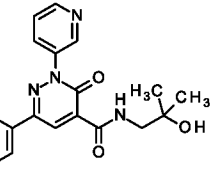
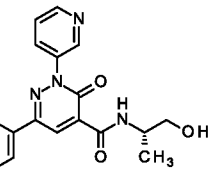
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.17 (s, 3 H), 1.37 - 1.47 (m, 1 H), 1.53 - 1.64 (m, 2 H), 1.65 - 1.76 (m, 2 H), 2.13 - 2.23 (m, 1 H), 4.10 - 4.17 (m, 1 H), 4.70 (s, 1 H), 7.51 (d, 2 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 8.09 - 8.14 (m, 2 H), 8.17(ddd, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.70 (dd, 1 H), 8.91 (d, 1 H), 9.37 (d, 1 H).	-3 حمض -2 أكسو -3 (بيريدين) -4]-6- (يل -3- (ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنيل] -2، 3-ثنائي -4-6- (يل -4- (ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنيـل] -2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد حلقـي-1-ول ثلاثي فلورو أسيتيك	-N-(مجاور) -2- هيدروكسي - 2-مethyl بنتيل 3- [حلقـي أكسو-2- (بيريدين-3- (يل -4]-6- (ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنيـل] -2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد		32 8

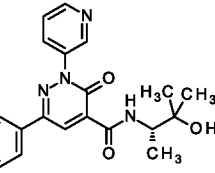
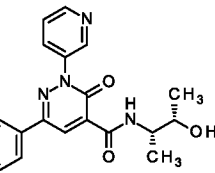
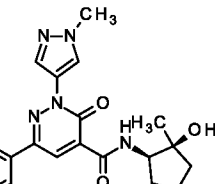
HPLC التحليلي اللاتماثلتي: البقاء = زمن 2.80 دقيقة الأداة: Agilent 1260 HPLC؛ العمود: من نوع Chiralpak IA؛ حجم مسام حشوته 3 ميكرومتر؛ أبعاده 4.6 ملم؛ مادة التوصيل: هكسان + 0.1% حجماً من ثنائي إيثيل أمين (99%) 2-بروبانول / 40:60، معدل التدفق = 1.4 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ UV MWD عند 254 نانومتر.	-N-(مجاور) -2- هيدروكسي -2- مثيل بنتيل حلقي] - 3-أكسو-2- (بيريدين-3-يل) - 4]-6-(ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنيل] - 2، 3-ثنائي هيدرو بيرايدين -4- كربوكساميد؛ HPLC التحضيري اللاتماثلتي: الأداة: من نوع Labomatic HD5000، Labocord-5000؛ Gilson GX-241، Labcol Vario 4000، العمود: من نوع Chiralpak IA؛ حجم مسام حشوته: 5 ميكرومتر؛ أبعاده: 250 × 30 ملم؛ مادة التوصيل أ: هكسان + 0.1% حجماً من ثنائي إيثيل أمين (99%) مادة التوصيل ب: 2- بروبانول؛ مادة التوصيل	-N-(مجاور) -2- هيدروكسي -2- مثيل - بنتيل حلقي] 3-أكسو - 2-(بيريدين - 3-يل) -6- 4]-[ثلاثي فلورو ميثوكسي) فنيل] -2، 3-ثنائي هيدرو بيرايدين - 4- كربوكساميد، الزمير 1		32 9

	الاستشرابي: 60% من مادة التصويل أ+40% من مادة التصويل ب؛ معدل التدفق = 40.0 مل/دقيقة؛ UV MWD عند 254 نانومتر.			

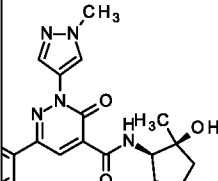
HPLC التحليلي اللاتماثلي: 3.50 = زمن البقاء دقيقة الأداة: Agilent 1260 HPLC؛ العمود: من نوع Chiralpak IA؛ حجم مسام حشوته 3 ميكرومتر؛ أبعاده 4.6 ملم؛ مادة التوصيل: هكسان + 0.1% حجماً من ثنائي إثيل أمين (99%) 2-بروبانول / 40:60، معدل التدفق = 1.4 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ UV MWD عند 254 نانومتر.	-N]-(مجاور) - 2-هيدروكسي - 2-مثيل بنتيل 3- [حلقي] أكسو-2 - (بيريدين-3-يل) 6-4]-(ثلاثي فلورو ميثوكسي) 3-، 2-، فنيل ثنائي هيدرو بيرادين-4 - كربوكساميد؛ HPLC التحضيري اللاتماثلي: الأداة: من نوع Labomatic HD5000، Labocord- 5000؛ Gilson GX-241، Labcol Vario 4000، العمود: من نوع Chiralpak IA؛ حجم مسام حشوته: 5 ميكرومتر؛ أبعاده: 250× 30 ملم؛ مادة التوصيل أ:	-N]-(مجاور) - 2-هيدروكسي - 2-مثيل بنتيل 3- [حلقي] أكسو-2 - (بيريدين-3-يل) 6-4]-(ثلاثي فلورو ميثوكسي) 3-، 2-، فنيل ثنائي هيدرو بيرادين-4 - كربوكساميد، الزمير 2		33 0

هكسان + 0.1% حجماً من ثنائي إثيل أمين (99%) مادة التصويل ب: 2-بروبانول؛ مادة التصويل الاستشرابي: 60% من مادة التصويل أ+40% من مادة التصويل ب؛ معدل التدفق= 40.0 مل/دقيقة؛ MWD UV عند 254 نانومتر.			

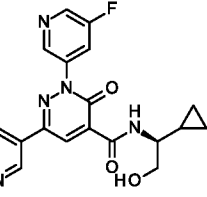
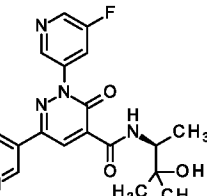
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.13 (s, 6 H), 3.30 - 3.32 (m, 2 H), 4.68 (s, 1 H), 7.31 (d, 2 H), 7.36 (t, 1 H), 7.60 - 7.66 (m, 1 H), 8.02 - 8.06 (m, 2 H), 8.15 - 8.20 (m, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.69 (dd, 1 H), 8.92 (d, 1 H), 9.53 (t, 1 H).	حمض 6-4- (ثنائي فلورو ميثوكسي) فنيل -2- -3-أكسو-2- (بيريدين-3- يل) -2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، 1-أمينو-2- ميثيل بروبان - 2-ول	6-4- (ثنائي فلورو ميثوكسي) فنيل [N-2- هيدروكسي -2- ميثيل برويل) - 3-أكسو-2- (بيريدين-3-يل) -2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين 4-كربوكساميد		33 1
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.16 (d, 3 H), 3.41 - 3.51 (m, 2 H), 3.98 - 4.10 (m, 1 H), 4.94 (s br, 1 H), 7.29 - 7.34 (m, 2 H), 7.36 (t, 1 H), 7.60 - 7.65 (m, 1 H), 8.02 - 8.07 (m, 2 H), 8.16 (ddd, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.69 (dd, 1 H), 8.91 (d, 1 H), 9.42 (d, 1 H).	حمض 6-4- (ثنائي فلورو ميثوكسي) فنيل -2- -3-أكسو-2- (بيريدين-3- يل) -2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، 2- (+) (S)- أمينو-1- بروبانول	6-4- (ثنائي فلورو ميثوكسي) فنيل [N-1- (S2)] هيدروكسي بروبان -2-يل -3-أكسو-2- (بيريدين-3-يل) -2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين 4-كربوكساميد		33 2

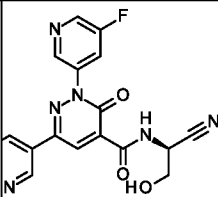
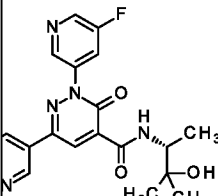
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.10 (s, 3 H), 1.13 (d, 3 H), 1.15 (s, 3 H), 3.86 - 3.96 (m, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 7.29 - 7.34 (m, 2 H), 7.36 (t, 1 H), 7.60 - 7.65 (m, 1 H), 8.02 - 8.06 (m, 2 H), 8.17 - 8.19 (ddd, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.69 (dd, 1 H), 8.91 (d, 1 H), 9.53 (d, 1 H).	حمض 6 -4] (ثنائي فلورو ميثوكسي) فنيل] -3-أكسو-2- (بيريدن-3- يل) -2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، (S) -3- أمينو-2-مethyl بيوتان -2-ول	-4]-6 (ثنائي فلورو ميثوكسي) فنيل] -N- (S2) -3- هيدروكسي -3- مethyl بيوتان - 2-يل] -3- أكسو-2- (بيريدن-3-يل) -2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4-كربوكساميد		33 3
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.04 (d, 3 H), 1.15 (d, 3 H), 3.67 - 3.75 (m, 1 H), 3.89 - 3.98 (m, 1 H), 4.95 (d, 1 H), 7.29 - 7.34 (m, 2 H), 7.36 (t, 1 H), 7.60 - 7.65 (m, 1 H), 8.02 - 8.06 (m, 2 H), 8.17 (ddd, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.69 (dd, 1 H), 8.91 (d, 1 H), 9.44 (d, 1 H).	حمض 6 -4] (ثنائي فلورو ميثوكسي) فنيل] -3-أكسو-2- (بيريدن-3- يل) -2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد (S3، S2) - 3-أمينو بيوتان -2-ول (1:1)	-4]-6 (ثنائي فلورو ميثوكسي) فنيل] -N- (S3، S2) - 3-هيدروكسي بيوتان-2-يل] 3-أكسو-2- (بيريدن-3-يل) -2، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين -4-كربوكساميد		33 4
HPLC التحليلي اللاتمائي: 2.96 زمن البقاء = دقيقة	6-4-كلورو فنيل] -N- 2- (مجاور) هيدروكسي -2-	6-4-كلورو فنيل] -N- 2- (مجاور) هيدروكسي -2-		33 5

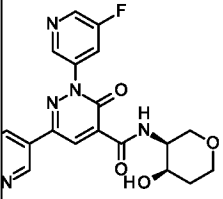
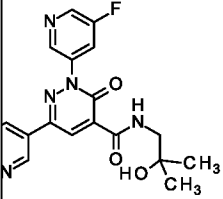
الأداة: Agilent 1260 HPLC؛ العمود: من نوع Chiralpak IA؛ حجم مسام حشوته 3 ميكرومتر؛ أبعاده 4.6 ملم؛ مادة التوصيل: هكسان + 0.1% حجماً من ثنائي إيثيل أمين (99%) / إيثانول 50:50، معدل التدفق = 1.4 مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ UV MWD عند 254 نانومتر.	2-مثيل بنتيل [حلقي] -2- (1-مثيل - H1-بيرازول -4-يل) -3- أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد؛ الزمير 1 HPLC التحضيري اللاتماثلي: الأداة: من نوع Labomatic HD5000، Labocord-Gilson؛ 5000 GX-241 Labcol Vario 4000، العمود: من نوع Chiralpak IA؛ حجم مسام حشوته: 5 ميكرومتر؛ أبعاده: 250×30 ملم؛ مادة التوصيل أ: هكسان + 0.1% حجماً من ثنائي إيثيل أمين	مثيل بنتيل حلقي] -2- (1-مثيل - H1-بيرازول -4-يل) -3- أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين -4- كربوكساميد؛ الزمير 1		

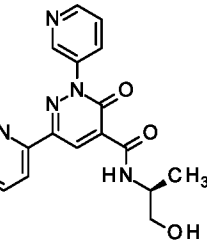
	(99%) مادة التصويل ب: إيثانول؛ مادة التصويل الاستشرابي: 50% من مادة التصويل أ+50% من مادة التصويل ب؛ معدل التدفق= 40.0 مل/دقيقة؛ UV MWD عند 254 نانومتر.			
HPLC التحليلي اللاتماثلي: 5.10 زمن البقاء = دقيقة الأداة: Agilent 1260 HPLC؛ العمود: من نوع Chiralpak IA؛ حجم مسام حشوته 3 ميكرومتر؛ أبعاده 4.6 ملم؛ مادة التصويل: هكسان + 0.1% حجماً من ثنائي إيثيل أمين (99%) / إيثانول معدل 50:50	6-(4-كلورو -N- (فنيل 2- (مجاور) هيدروكسي 2-مثيل بنتيل حلقي] 1-مثيل - H1-بيرازول 4-يل) -3- أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين 4-كربوكساميد؛ الزمير 2 HPLC التحضير اللاتماثلي:	6-(4-كلورو -N- (فنيل 2- (مجاور) هيدروكسي 2-مثيل بنتيل حلقي] 1-مثيل - H1-بيرازول 4-يل) -3- أكسو-2، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين 4-كربوكساميد؛ الزمير 2 HPLC التحضير اللاتماثلي:		33 6

1.4 التدفق = مل/دقيقة؛ درجة الحرارة: 25°م؛ UV: MWD عند 254 نانومتر.	الأداة: من نوع Labomatic ،HD5000 Labocord- Gilson؛ 5000 ،GX-241 Labcol Vario ،4000 العمود: من نوع ؛Chiralpak IA حجم مسام حشوته: 5 ميكرومتر؛ أبعاده: 250× 30 ملم؛ مادة التصويل أ: هكسان + 0.1% حجماً من ثنائي إيثيل أمين (99%) مادة التصويل ب: إيثانول؛ مادة التصويل الاستشرابي: 50% من مادة التصويل أ+ 50% من مادة التصويل ب؛ معدل التدفق = 40.0 مل/دقيقة؛ UV			

¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 0.26 - 0.33 (m, 1 H), 0.33 - 0.40 (m, 1 H), 0.41 - 0.51 (m, 2 H), 1.04 - 1.15 (m, 1 H), 3.41 - 3.49 (m, 1 H), 3.53 - 3.64 (m, 2 H), 4.95 (t, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 8.28 - 8.32 (m, 1 H), 8.70 (dd, 1 H), 8.78 (d, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.90 (t, 1 H), 9.39 (d, 1 H), 9.44 (d, 1 H).	حمض 2-5- فلورو بيريدين-3-يل أكسو-6-6- (ثلاثي فلورو مثيل) بيريدين-3-يل أكسو-6-6- (ثلاثي فلورو مثيل) بيريدين-3-يل ثنائي هيدرو بيراديزين-4-كربوكسيليك، هيدروكلوريد (S2) 2- أمينو-2- بروبييل حلقي إيثان-1-ول (1:1)	-1- (S1)-N بروبييل حلقي 2-هيدروكسي إيثيل فلورو بيريدين-3-يل أكسو-6-6- (ثلاثي فلورو مثيل) بيريدين-3-يل ثنائي هيدرو بيراديزين-4-كربوكساميد		33 9
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.11 (d, 3 H), 1.14 (d, 3 H), 1.16 (s, 3 H), 3.88 - 3.97 (m, 1 H), 4.68 (s, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 8.29 (ddd, 1 H), 8.68 (dd, 1 H), 8.78 (d, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.90 (t, 1 H), 9.37 - 9.42 (m, 2 H).	حمض 2-5- فلورو بيريدين-3-يل أكسو-6-6- (ثلاثي فلورو مثيل) بيريدين-3-يل ثنائي هيدرو بيراديزين-4-كربوكسيليك، هيدروكلوريد (S) 3- أمينو-2-مثيل	2-5-فلورو بيريدين-3-يل (S2)-N- 3-هيدروكسي 3-مثيل بيوتان 2-يل أكسو-6-6- (ثلاثي فلورو مثيل) بيريدين-3-يل ثنائي هيدرو بيراديزين-4-كربوكساميد		34 0

	بيوتان -2-ول (1:1)			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 3.73 - 3.86 (m, 2 H), 5.03 - 5.10 (m, 1 H), 5.84 (t, 1 H), 8.07 (d, 1 H), 8.27 - 8.32 (m, 1 H), 8.72 (dd, 1 H), 8.79 (d, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.91 (t, 1 H), 9.41 (d, 1 H), 9.84 (d, 1 H).	حمض 2-5- فلورو بيريدين-3-يل أكسو-6-6- (ثلاثي فلورو مثيل) بيريدين-3-يل 3-أكسو-6- [6-3-يل] 2-، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين-4- كربوكسيليك، (S2) 2- أمينو-3- هيدروكسي بروبان نيتريل	-1- (S1)-N سيانو هيدروكسي إيثيل 2-5-فلورو بيريدين-3-يل 3-أكسو-6- [6-3-يل] ثلاثي فلورو مثيل) بيريدين-3-يل ثنائي هيدرو بيراديزين-4- كربوكساميد		34 1
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.11 (s, 3 H), 1.14 (d, 3 H), 1.16 (s, 3 H), 3.88 - 3.97 (m, 1 H), 4.68 (s, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 8.27 - 8.32 (m, 1 H), 8.69 (dd, 1 H), 8.78 (d, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.90 (t, 1 H), 9.37 - 9.44 (m, 2 H).	حمض 2-5- فلورو بيريدين-3-يل أكسو-6-6- (ثلاثي فلورو مثيل) بيريدين-3-يل 3-أكسو-6- [6-3-يل] 2-، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين-4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد (R3) 3- أمينو-2-مثيل	2-5-فلورو بيريدين-3-يل - (R2)-N- 3-هيدروكسي 3-مثيل بيوتان 2-3-يل أكسو-6-6- (ثلاثي فلورو مثيل) بيريدين-3-يل 3-أكسو-6- [6-3-يل] ثلاثي فلورو مثيل) بيريدين-3-يل ثنائي هيدرو بيراديزين-4- كربوكساميد		34 2

	بيوتان -2-ول (1:1)			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.59 - 1.68 (m, 1 H), 1.73 - 1.83 (m, 1 H), 3.47 - 3.54 (m, 1 H), 3.57 (d, 2 H), 3.66 - 3.74 (m, 1 H), 3.91 - 3.97 (m, 1 H), 4.04 - 4.12 (m, 1 H), 5.25 (d, 1 H), 8.03 - 8.08 (m, 1 H), 8.26 - 8.32 (m, 1 H), 8.70 (dd, 1 H), 8.78 (d, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.88 - 8.91 (m, 1 H), 9.39 (d, 1 H), 9.55 (d, 1 H).	حمض 2-5) فلورو بيريدين-3-يل) أكسو-6-6] (ثلاثي فلورو مثيل) بيريدين-3-يل) 3-أكسو-6-6] (ثلاثي فلورو مثيل) بيريدين-3-يل) 2-، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين-4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد (R4، S3) 3-أمينو أكسان-4-ول (1:1)	1، 5-أنهيدرو-2، 4- ديدوكسي-2- [2-5-فلورو بيريدين-3-يل) 3-أكسو-6-6] (ثلاثي فلورو مثيل) بيريدين-3-يل) 3-، 2- ثنائي هيدرو بيراديزين-4- كربوكسيليك، هيدروكلوريد (R4، S3) 3-أمينو إريثرو-بنتيتول (1:1)		34 3
¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.14 (s, 6 H), 4.68 - 4.71 (s, 1 H), 8.04 - 8.07 (m, 1 H), 8.27 - 8.32 (m, 1 H), 8.70 (dd, 1 H), 8.78 (d, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.89 - 8.92 (m, 1 H), 9.37 - 9.43 (m, 2 H).	حمض 2-5) فلورو بيريدين-3-يل) أكسو-6-6] (ثلاثي فلورو مثيل) بيريدين-3-يل) 2-، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين-4- كربوكسيليك، 1-أمينو-2- مثيل بروبان-2-ول	2-5-فلورو بيريدين-3-يل) N-2- هيدروكسي-2- مثيل بروبيل) 3-أكسو-6-6] (ثلاثي فلورو مثيل) بيريدين-3-يل) 2-، 3- ثنائي هيدرو بيراديزين-4- كربوكسيليك، 1-أمينو-2- مثيل بروبان-2-ول		34 4

¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.16 (d, 3 H), 3.41 - 3.49 (m, 2 H), 4.00 - 4.10 (m, 1 H), 4.96 (t, 1 H), 7.65 (dd, 1 H), 8.18 - 8.22 (m, 1 H), 8.32 - 8.38 (m, 2 H), 8.72 (d br, 1 H), 8.92 - 8.95 (m, 1 H), 9.09 (s, 1 H), 9.17 - 9.19 (m, 1 H), 9.36 (d, 1 H).	-N حمض -1- (S2)] هيدروكسي بروبان -2-يل [3-أكسو-2- (بيريدين-3-يل) 3-أكسو-6- [5-] (ثلاثي فلورو مثيل) بيريدين-2-يل [2-، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين 4- كربوكساميد، بيريدين-3-يل بورونيك	-1- (S2)]-N هيدروكسي بروبان -2-يل [3-أكسو-2- (بيريدين-3-يل) 3-أكسو-6- [5-] (ثلاثي فلورو مثيل) بيريدين-2-يل [2-، 3-ثنائي هيدرو بيراديزين 4- كربوكساميد		34 5

القسم التجريبي - المعايير الإحصائية

وتم اختبار الأمثلة في معايير إحصائية مختارة مرة واحدة أو أكثر. وعند اختبارها أكثر من مرة، تم تسجيل البيانات في صورة متوسط القيم أو القيم الوسيطة، حيث:

- 5 • يمثل متوسط القيمة، الذي يشار إليه أيضاً بمتوسط القيمة الحسابي، مجموع القيم التي تم الحصول عليها مقسوماً على عدد مرات الاختبار، و
- تمثل القيمة الوسيطة العدد الأوسط في مجموعة القيم عند ترتيبها تصاعدياً أو تنازلياً. وإذا كان عدد القيم في مجموعة البيانات فردياً، يكون الوسيط هو القيمة في المنتصف أما إذا كان عدد القيم في مجموعة البيانات زوجياً يكون الوسيط عبارة عن المتوسط الحسابي للقيمتين الموجودتين في المنتصف.
- 10 وتم تصنيف الأمثلة مرة واحدة أو أكثر. وعند تصنيفها أكثر من مرة، فإن البيانات التي حصل عليها من المعايير الإحصائية تمثل متوسط القيم أو القيم الوسيطة المحسوبة باستخدام مجموعات البيانات الناتجة من اختبار دفعة صناعية واحدة أو أكثر.
- ويمكن إظهار الفعالية خارج جسم الكائن الحي للمركبات وفقاً للاختراع الحالي في المعايير التالية:
- 15

معايرة تنشيط الاستنساخ في الخط الخلوي البشري (معايير خارج جسم الكائن الحي 1 و 2) أجريت معايير تنشيط الاستنساخ في الخلايا الورمية الأرومية الدبقية glioblastoma cells ATCC U87 التي تعبر عن AHR بشكل داخلي المنشأ. وبالإضافة إلى ذلك تم تخميج الخلايا بشكل ثابت باستخدام جين مخبر لوسيفيراز luciferase reporter gene مضى قابل لتحريض AHR بالتعاون مع مواقع ارتباط AHR محمولة DRE في المحضض promoter الخاص بها وجين مخبر رينيل renilla reporter gene بالتعاون مع محضض نشط بشكل جوهري. ويمثل حمض الكينورينيك Kynurenic acid ربيطة منشطة بـ AHR داخلي المنشأ، وتم استخدامها للتحفيز المسبق لخلايا الاختبار قبل فحص الخصائص المضادة للمركبات.

المعايرة خارج جسم الكائن الحي: التضاد في الخط الخلوي البشري

- 25 تم إنباء خلايا في وسط (RPMI خالي من تربتوفان tryptophan، 1% FCS، 2 ملليمول من الجلوتامين Glutamine) مضاف إلى 150 ميكرومول من حمض الكينورينيك Kynurenic acid لمدة 20 ساعة بغياب (الضابط السلبي) أو بوجود تراكيز متزايدة لمركبات الاختبار (التخفيفات النموذجية: 72 بيكومول/لتر، 0.25 نانومول/لتر، 0.89 نانومول/لتر، 3.1 نانومول/لتر، 11 نانومول/لتر، 38 نانومول/لتر، 130 نانومول/لتر، 470 نانومول/لتر، 1.6 ميكرومول/لتر، 5.7 ميكرومول/لتر، و 20 ميكرومول/لتر في النسخ المتطابقة). وكتشيط إيجابي تم حضن خلايا
- 30

ضابطة مضافة إلى 150 ميكرومولار من حمض الكينورينيك Kynurenic acid بوجود 5 ميكرومولار من ستوروسبورين Staurosporin. وقد تمت المعايرة عن طريق الضوابط الإيجابية والسلبية.

وتم تحديد نشاط رينيل ولوسيفيراس مضيفة عن طريق نظام معايرة لوسيفيراس دوال جلو DualGlo Luciferase Assay System (بروميغا، # 2920). وتم استخدام نشاط الرينيل لتقييم التأثيرات السامة للمركبات.

5

المعايرة 2 خارج جسم الكائن الحي: التنشيط في الخط الخلوي البشري
تم إنماء خلايا في وسط (RPMI خالي من تربتوفان tryptophan، 1% FCS، 2 مليمولار من الجلوتامين Glutamine) لمدة 20 ساعة بغياب (الضابط السليبي) أو بوجود تراكيز متزايدة لمركبات الاختبار (التخفيفات النموذجية: 72 بيكو مول/لتر، 0.25 نانومول/لتر، 0.89 نانومول/لتر، 3.1 نانومول/لتر، 11 نانومول/لتر، 38 نانومول/لتر، 130 نانومول/لتر، 470 نانومول/لتر، 1.6 ميكرومول/لتر، 5.7 ميكرومول/لتر، 20 ميكرومول/لتر في النسخ المتطابقة). وكتشيط إيجابي تم حضن خلايا ضابطة مضافة إلى 300 ميكرومولار من حمض الكينورينيك Kynurenic. وقد تمت المعايرة عن طريق الضوابط الإيجابية والسلبية.

10

وتم تحديد نشاط لوسيفيراس المضيفة عن طريق نظام معايرة لوسيفيراس ستيدي جلو SteadyGlo Luciferase Assay System (بروميغا، # 2520).

15

المعايرة 3 خارج جسم الكائن الحي: تعبير عن CYP1A1 منظم بـ AHR في خط خلوي بشري
لتقييم النشاط التثبيطي لـ AHR للمواد الموصوفة في هذا الطلب، تم قياس قدرتها على مقاومة تنظيم جين AHR المستحث بربطة بطريقة تعتمد على الجرعة. ولهذا الغرض، تم استخدام تحليل تفاعل البلمرة الإنزيمية المتسلسل PCR polymerase chain reaction الكمي لتحديد التعبير عن جين CYP1A1 المنظم بـ AHR في الخط الخلوي U937 الوحيد البشري عند تنبيهه باستخدام 200 ميكرومولار من KA بوجود وبغياب مثبط AHR. وتم بذر خلايا U937 عند تركيز يبلغ 2×10^5 خلية/عين في 100 ميكرو لتر من وسط النمو (RPMI 1640، 20% FCS) في ألواح عيار ميكروية ذات 96 عين. وتم حث التعبير عن CYP1A1 باستخدام 200 ميكرومولار من KA (ضابط إيجابي) بوجود وبغياب المواد لمدة 6 ساعات. وتم حضن خلايا U937 البشرية باستخدام 8 تراكيز مختلفة من المواد (1 نانومولار، 3 نانومولار، 10 نانومولار، 30 نانومولار، 100 نانومولار، 300 نانومولار، 1 ميكرومولار، و3 ميكرومولار) وتحليله باستخدام نسخة مطابقة على نفس لوح العيار الميكروي. وبعد التنبيه، تم تذويب الخلايا باستخدام محلول تذويب الحمض النووي (# 4305895،

20

25

أبلايد بيو سيستمز Applied Biosystems) وتم عزل RNA باستخدام محطة تحضير الحمض النووي 6100 (أبلايد بيو سيستمز) والنسخ العكسي لـ cDNA باستخدام طقم تصنيع cDNA من نوع SuperScript VILO (# 11754-250، انفيتروجين Invitrogen). وتم استخدام الخلايا غير المنبهة

30

كضايط سلبية. وتم استخدام مسابر تاغمان لـ CYP1A1 البشري Hs01054797_g1 و HPRT البشري Hs02800695_m1 لتحليل التعبير المطوي لـ CYP1A1 و HPRT. وتم إجراء القياس باستخدام تاغمان SDS7900HT.

الجدول 3: قيم IC₅₀ للأمثلة في معايير خارج الجسم 3-1

المثال	المعيار 1: مضاد AHR-luc بشري IC ₅₀ [مولار]	المعيار 2: تنشيط AHR-luc بشري IC ₅₀ [مولار]	المعيار 3: مضاد CYP1A1 بشري IC ₅₀ [مولار]
1	$10^{-9} \times 7.38$	$10^{-5} \times 2.00 <$	$10^{-9} \times 4.30$
2	$10^{-9} \times 2.57$	$10^{-5} \times 2.00 <$	$10^{-9} \times 3.03$
3	$10^{-7} \times 1.05$	$10^{-5} \times 2.00 <$	
4	$10^{-9} \times 9.52$	$10^{-5} \times 2.00 <$	
5	$10^{-9} \times 5.99$	$10^{-5} \times 2.00 <$	$10^{-9} \times 3.45$
6	$10^{-7} \times 1.81$	$10^{-5} \times 2.00 <$	
7	$10^{-8} \times 2.05$	$10^{-5} \times 2.00 <$	
8	$10^{-8} \times 1.90$	$10^{-5} \times 2.00 <$	$10^{-8} \times 1.58$
9	$10^{-7} \times 1.64$	$10^{-5} \times 2.00 <$	
10	$10^{-9} \times 4.25$	$10^{-5} \times 2.00 <$	$10^{-8} \times 1.02$
11	$10^{-9} \times 4.55$	$10^{-5} \times 2.00 <$	$10^{-10} \times 1.50$
12	$10^{-8} \times 2.32$	$10^{-5} \times 2.00 <$	$10^{-8} \times 1.85$
13	$10^{-8} \times 3.25$	$10^{-5} \times 2.00 <$	$10^{-8} \times 2.00$
14	$10^{-8} \times 1.21$	$10^{-5} \times 2.00 <$	$10^{-8} \times 2.55$
15	$10^{-8} \times 2.65$	$10^{-5} \times 2.00 <$	$10^{-7} \times 1.22$
16	$10^{-9} \times 3.69$	$10^{-5} \times 2.00 <$	$10^{-9} \times 2.49$
17	$10^{-8} \times 1.50$	$10^{-5} \times 2.00 <$	$10^{-8} \times 2.50$
18	$10^{-8} \times 1.42$	$10^{-5} \times 2.00 <$	$10^{-8} \times 1.13$
19	$10^{-9} \times 3.92$	$10^{-5} \times 2.00 <$	$10^{-9} \times 6.43$
20	$10^{-8} \times 2.67$	$10^{-5} \times 2.00 <$	$10^{-8} \times 6.31$

$8^{-10} \times 1.82$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 2.80$	21
$8^{-10} \times 1.12$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 2.00$	22
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 4.57$	23
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 8.75$	24
$8^{-10} \times 9.11$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 6.82$	25
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 8.75$	26
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$7^{-10} \times 1.77$	27
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$7^{-10} \times 2.93$	28
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 7.61$	29
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 6.08$	30
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$7^{-10} \times 2.44$	31
$8^{-10} \times 2.19$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 3.56$	32
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 2.66$	33
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$7^{-10} \times 1.30$	34
$8^{-10} \times 4.10$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 1.50$	35
	$5^{-10} \times 2.00 <$		36
$10^{-10} \times 4.23$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 2.64$	37
$8^{-10} \times 3.62$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 3.43$	38
$9^{-10} \times 3.39$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 2.08$	39
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$6^{-10} \times 1.10$	40
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$6^{-10} \times 1.65$	41
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$6^{-10} \times 1.57$	42
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 2.30$	43
$9^{-10} \times 9.43$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 1.16$	44
$8^{-10} \times 8.35$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 4.15$	45
$9^{-10} \times 1.36$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 1.48$	46
$9^{-10} \times 1.66$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 1.52$	47
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 2.49$	48
$9^{-10} \times 7.55$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 6.50$	49

${}^9\!10 \times 6.74$	${}^5\!10 \times 2.00 <$	${}^9\!10 \times 8.39$	50
	${}^5\!10 \times 2.00 <$	${}^9\!10 \times 9.54$	51
	${}^5\!10 \times 2.00 <$	${}^8\!10 \times 1.15$	52
${}^8\!10 \times 1.11$	${}^5\!10 \times 2.00 <$	${}^8\!10 \times 1.16$	53
	${}^5\!10 \times 2.00 <$	${}^8\!10 \times 1.43$	54
	${}^5\!10 \times 2.00 <$	${}^8\!10 \times 1.79$	55
	${}^5\!10 \times 2.00 <$	${}^8\!10 \times 2.56$	56
	${}^5\!10 \times 2.00 <$	${}^9\!10 \times 7.48$	57
${}^8\!10 \times 1.08$	${}^5\!10 \times 2.00 <$	${}^8\!10 \times 1.86$	58
	${}^5\!10 \times 2.00 <$	${}^8\!10 \times 2.00$	59
	${}^5\!10 \times 2.00 <$	${}^8\!10 \times 2.18$	60
${}^8\!10 \times 3.89$	${}^5\!10 \times 2.00 <$	${}^8\!10 \times 2.84$	61
${}^8\!10 \times 1.91$	${}^5\!10 \times 2.00 <$	${}^8\!10 \times 2.95$	62
	${}^5\!10 \times 2.00 <$	${}^8\!10 \times 8.10$	63
	${}^5\!10 \times 2.00 <$	${}^8\!10 \times 8.16$	64
	${}^5\!10 \times 2.00 <$	${}^8\!10 \times 2.55$	65
	${}^5\!10 \times 2.00 <$	${}^7\!10 \times 2.59$	66
	${}^5\!10 \times 2.00 <$	${}^9\!10 \times 4.30$	67
${}^8\!10 \times 2.18$	${}^5\!10 \times 2.00 <$	${}^8\!10 \times 2.42$	68
	${}^5\!10 \times 2.00 <$	${}^7\!10 \times 2.14$	69
	${}^5\!10 \times 2.00 <$	${}^7\!10 \times 1.59$	70
${}^8\!10 \times 6.07$	${}^5\!10 \times 2.00 <$	${}^8\!10 \times 3.80$	71
${}^7\!10 \times 4.95$	${}^5\!10 \times 2.00 <$	${}^7\!10 \times 1.82$	72
${}^7\!10 \times 3.55$	${}^5\!10 \times 2.00 <$	${}^7\!10 \times 2.83$	73
	${}^5\!10 \times 2.00 <$	${}^7\!10 \times 1.52$	74
	${}^5\!10 \times 2.00 <$	${}^8\!10 \times 8.34$	75
${}^8\!10 \times 1.38$	${}^5\!10 \times 2.00 <$	${}^8\!10 \times 1.19$	76
${}^9\!10 \times 8.70$	${}^5\!10 \times 2.00 <$	${}^8\!10 \times 1.12$	77
${}^9\!10 \times 4.81$	${}^5\!10 \times 2.00 <$	${}^9\!10 \times 6.68$	78

$8^{-10} \times 8.04$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 3.95$	79
$8^{-10} \times 3.26$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 2.71$	80
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$7^{-10} \times 1.06$	81
$8^{-10} \times 3.45$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 3.76$	82
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 4.61$	83
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$7^{-10} \times 1.63$	84
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 3.60$	85
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 5.59$	86
$8^{-10} \times 2.15$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 2.96$	87
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 7.80$	88
$9^{-10} \times 2.64$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 4.80$	89
$8^{-10} \times 4.02$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 2.17$	90
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 4.81$	91
$9^{-10} \times 2.76$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 1.90$	92
$9^{-10} \times 4.32$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 2.48$	93
$8^{-10} \times 1.65$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 8.44$	94
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 6.23$	95
$9^{-10} \times 3.77$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 3.67$	96
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 7.06$	97
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$7^{-10} \times 2.51$	98
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$7^{-10} \times 1.29$	99
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 1.27$	100
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 9.54$	101
$9^{-10} \times 1.69$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 1.88$	102
$8^{-10} \times 2.45$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 1.33$	103
$8^{-10} \times 1.48$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 2.02$	104
$9^{-10} \times 1.86$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 2.37$	105
	$5^{-10} \times 2.00 <$		106
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 1.23$	107

	$5^{-}10 \times 2.00 <$		108
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$9^{-}10 \times 1.63$	109
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$9^{-}10 \times 3.31$	110
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$8^{-}10 \times 2.65$	111
$10^{-}10 \times 9.05$	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$9^{-}10 \times 1.15$	112
$7^{-}10 \times 1.05$	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$8^{-}10 \times 4.83$	113
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$8^{-}10 \times 8.55$	114
$8^{-}10 \times 1.09$	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$9^{-}10 \times 2.63$	115
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$7^{-}10 \times 1.15$	116
	$5^{-}10 \times 2.00 <$		117
$8^{-}10 \times 5.70$	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$8^{-}10 \times 4.51$	118
$9^{-}10 \times 5.72$	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$9^{-}10 \times 3.06$	119
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$8^{-}10 \times 6.79$	120
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$9^{-}10 \times 2.54$	121
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$8^{-}10 \times 2.65$	122
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$9^{-}10 \times 5.70$	123
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$9^{-}10 \times 3.64$	124
$9^{-}10 \times 4.40$	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$9^{-}10 \times 3.82$	125
$9^{-}10 \times 5.15$	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$9^{-}10 \times 4.60$	126
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$9^{-}10 \times 4.17$	127
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$9^{-}10 \times 5.05$	128
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$9^{-}10 \times 5.53$	129
$9^{-}10 \times 6.42$	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$9^{-}10 \times 6.54$	130
$9^{-}10 \times 7.29$	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$9^{-}10 \times 6.23$	131
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$9^{-}10 \times 6.88$	132
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$9^{-}10 \times 7.52$	133
$9^{-}10 \times 9.89$	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$9^{-}10 \times 7.68$	134
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$9^{-}10 \times 7.91$	135
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$8^{-}10 \times 6.04$	136

	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 4.23$	137
$9^{-10} \times 7.61$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 9.04$	138
$9^{-10} \times 9.16$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 9.20$	139
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 9.55$	140
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$7^{-10} \times 1.48$	141
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 8.32$	142
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 9.61$	143
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 3.14$	144
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 6.90$	145
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 1.03$	146
$8^{-10} \times 1.11$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 1.22$	147
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 1.53$	148
$8^{-10} \times 1.12$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 1.88$	149
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 1.99$	150
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 2.11$	151
$8^{-10} \times 2.13$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 2.41$	152
$8^{-10} \times 2.17$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 2.42$	153
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 3.68$	154
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 9.05$	155
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 2.50$	156
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 3.93$	157
$8^{-10} \times 2.52$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 2.18$	158
$8^{-10} \times 9.79$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 5.70$	159
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 7.92$	160
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$7^{-10} \times 1.03$	161
$8^{-10} \times 3.73$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 2.73$	162
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$7^{-10} \times 1.34$	163
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$7^{-10} \times 1.57$	164
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$7^{-10} \times 2.09$	165

		$7^{-}10 \times 1.80$	166
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$7^{-}10 \times 2.39$	167
		$7^{-}10 \times 2.40$	168
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$8^{-}10 \times 3.17$	169
$8^{-}10 \times 2.24$	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$8^{-}10 \times 5.73$	170
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$8^{-}10 \times 5.84$	171
$8^{-}10 \times 2.34$	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$8^{-}10 \times 2.95$	172
$7^{-}10 \times 1.40$	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$8^{-}10 \times 5.49$	173
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$8^{-}10 \times 6.15$	174
$7^{-}10 \times 1.12$	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$8^{-}10 \times 6.61$	175
$8^{-}10 \times 3.88$	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$8^{-}10 \times 6.61$	176
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$7^{-}10 \times 4.65$	177
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$7^{-}10 \times 5.94$	178
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$7^{-}10 \times 7.36$	179
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$7^{-}10 \times 7.94$	180
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$7^{-}10 \times 9.11$	181
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$6^{-}10 \times 6.11$	182
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$6^{-}10 \times 1.97$	183
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$6^{-}10 \times 3.81$	184
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$8^{-}10 \times 3.71$	185
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$7^{-}10 \times 1.31$	186
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$8^{-}10 \times 3.35$	187
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$8^{-}10 \times 1.25$	188
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$9^{-}10 \times 3.03$	189
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$8^{-}10 \times 6.56$	190
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$9^{-}10 \times 3.35$	191
$9^{-}10 \times 4.30$	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$7^{-}10 \times 3.41$	192
$9^{-}10 \times 3.03$	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$7^{-}10 \times 3.52$	193
$9^{-}10 \times 7.60$	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$9^{-}10 \times 3.09$	194

	$5^{-10} \times 2.00 <$	$10^{-10} \times 3.63$	195
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$10^{-10} \times 4.18$	196
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$10^{-10} \times 5.02$	197
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$10^{-10} \times 5.99$	198
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$10^{-10} \times 6.94$	199
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$10^{-10} \times 7.34$	200
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$10^{-10} \times 8.23$	201
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$10^{-10} \times 8.25$	202
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$10^{-10} \times 8.52$	203
$9^{-10} \times 1.55$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 1.00$	204
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 1.06$	205
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 1.07$	206
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 1.21$	207
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 1.22$	208
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 1.24$	209
$9^{-10} \times 2.02$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 1.46$	210
$9^{-10} \times 2.67$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 1.62$	211
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 1.69$	212
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 1.92$	213
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 2.07$	214
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 2.21$	215
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 2.38$	216
$9^{-10} \times 7.01$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 2.44$	217
$9^{-10} \times 4.01$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 2.78$	218
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 3.21$	219
$9^{-10} \times 1.96$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 3.36$	220
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 3.63$	221
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 4.27$	222
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$9^{-10} \times 4.31$	223

	${}^5_{}10 \times 2.00 <$	${}^9_{}10 \times 4.37$	224
	${}^5_{}10 \times 2.00 <$	${}^9_{}10 \times 5.04$	225
	${}^5_{}10 \times 2.00 <$	${}^9_{}10 \times 5.91$	226
${}^8_{}10 \times 1.16$	${}^5_{}10 \times 2.00 <$	${}^9_{}10 \times 5.99$	227
	${}^5_{}10 \times 2.00 <$	${}^8_{}10 \times 1.33$	228
${}^8_{}10 \times 1.22$	${}^5_{}10 \times 2.00 <$	${}^9_{}10 \times 7.09$	229
${}^8_{}10 \times 1.04$	${}^5_{}10 \times 2.00 <$	${}^9_{}10 \times 7.57$	230
${}^9_{}10 \times 9.93$	${}^5_{}10 \times 2.00 <$	${}^9_{}10 \times 7.89$	231
${}^9_{}10 \times 7.38$	${}^5_{}10 \times 2.00 <$	${}^9_{}10 \times 8.16$	232
	${}^5_{}10 \times 1.72$	${}^9_{}10 \times 8.23$	233
${}^9_{}10 \times 9.60$	${}^5_{}10 \times 2.00 <$	${}^9_{}10 \times 8.42$	234
	${}^5_{}10 \times 2.00 <$	${}^9_{}10 \times 8.87$	235
	${}^5_{}10 \times 2.00 <$	${}^9_{}10 \times 9.03$	236
${}^9_{}10 \times 7.86$	${}^5_{}10 \times 2.00 <$	${}^9_{}10 \times 9.38$	237
${}^8_{}10 \times 1.47$	${}^5_{}10 \times 2.00 <$	${}^9_{}10 \times 9.88$	238
	${}^5_{}10 \times 2.00 <$	${}^8_{}10 \times 1.00$	239
${}^8_{}10 \times 2.27$	${}^5_{}10 \times 2.00 <$	${}^8_{}10 \times 1.06$	240
${}^8_{}10 \times 3.63$	${}^5_{}10 \times 2.00 <$	${}^8_{}10 \times 1.09$	241
	${}^5_{}10 \times 2.00 <$	${}^8_{}10 \times 1.11$	242
	${}^5_{}10 \times 2.00 <$	${}^8_{}10 \times 1.18$	243
	${}^5_{}10 \times 2.00 <$	${}^8_{}10 \times 1.19$	244
	${}^5_{}10 \times 2.00 <$	${}^8_{}10 \times 1.28$	245
	${}^5_{}10 \times 2.00 <$	${}^8_{}10 \times 1.32$	246
	${}^5_{}10 \times 2.00 <$	${}^8_{}10 \times 1.39$	247
${}^8_{}10 \times 3.13$	${}^5_{}10 \times 2.00 <$	${}^8_{}10 \times 1.41$	248
	${}^5_{}10 \times 2.00 <$	${}^8_{}10 \times 1.53$	249
${}^8_{}10 \times 1.05$	${}^5_{}10 \times 2.00 <$	${}^8_{}10 \times 1.69$	250
	${}^5_{}10 \times 2.00 <$	${}^8_{}10 \times 1.79$	251
	${}^5_{}10 \times 2.00 <$	${}^8_{}10 \times 1.80$	252

	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 1.94$	253
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 2.29$	254
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 2.58$	255
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 2.60$	256
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 2.63$	257
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 2.75$	258
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 2.81$	259
$8^{-10} \times 1.44$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 2.94$	260
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 3.30$	261
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 4.12$	262
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 4.19$	263
$8^{-10} \times 8.56$	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 4.44$	264
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 4.88$	265
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 5.68$	266
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 5.69$	267
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 5.69$	268
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 6.17$	269
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 6.45$	270
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 7.20$	271
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 9.11$	272
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$7^{-10} \times 1.01$	273
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$7^{-10} \times 1.11$	274
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$7^{-10} \times 1.30$	275
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$7^{-10} \times 1.31$	276
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$7^{-10} \times 1.39$	277
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$7^{-10} \times 1.40$	278
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$7^{-10} \times 1.68$	279
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$7^{-10} \times 1.78$	280
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$7^{-10} \times 2.61$	281

	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$7^{-}10 \times 3.04$	282
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$7^{-}10 \times 4.30$	283
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$7^{-}10 \times 5.71$	284
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$7^{-}10 \times 6.02$	285
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$7^{-}10 \times 6.72$	286
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$7^{-}10 \times 7.21$	287
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$7^{-}10 \times 8.20$	288
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$7^{-}10 \times 8.75$	289
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$9^{-}10 \times 2.82$	290
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$9^{-}10 \times 4.38$	291
$8^{-}10 \times 4.33$	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$8^{-}10 \times 4.59$	292
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$8^{-}10 \times 8.22$	293
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$8^{-}10 \times 4.98$	294
$8^{-}10 \times 8.99$	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$8^{-}10 \times 3.19$	295
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$7^{-}10 \times 1.18$	296
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$9^{-}10 \times 1.49$	297
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$9^{-}10 \times 3.69$	298
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$8^{-}10 \times 1.33$	299
	$5^{-}10 \times 2.00 <$		300
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$8^{-}10 \times 3.10$	301
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$8^{-}10 \times 8.15$	302
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$7^{-}10 \times 1.33$	303
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$7^{-}10 \times 3.49$	304
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$9^{-}10 \times 1.64$	305
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$9^{-}10 \times 1.33$	306
	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$8^{-}10 \times 7.39$	307
$8^{-}10 \times 3.37$	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$8^{-}10 \times 2.19$	308
$8^{-}10 \times 4.03$	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$8^{-}10 \times 1.64$	309
$9^{-}10 \times 1.69$	$5^{-}10 \times 2.00 <$	$9^{-}10 \times 1.70$	310

$10^{-9} \times 1.03$	$10^{-5} \times 2.00 <$	$10^{-9} \times 1.82$	311
	$10^{-5} \times 2.00 <$	$10^{-9} \times 1.85$	312
$10^{-9} \times 3.81$	$10^{-5} \times 2.00 <$	$10^{-9} \times 2.63$	313
$10^{-8} \times 1.09$	$10^{-5} \times 2.00 <$	$10^{-9} \times 5.80$	314
$10^{-8} \times 1.19$	$10^{-5} \times 2.00 <$	$10^{-8} \times 1.59$	315
	$10^{-5} \times 2.00 <$	$10^{-8} \times 2.06$	316
$10^{-8} \times 3.73$	$10^{-5} \times 2.00 <$	$10^{-8} \times 3.03$	317
	$10^{-5} \times 2.00 <$	$10^{-8} \times 3.20$	318
$10^{-8} \times 2.23$	$10^{-5} \times 2.00 <$	$10^{-8} \times 3.55$	319
	$10^{-5} \times 2.00 <$	$10^{-8} \times 4.41$	320
	$10^{-5} \times 2.00 <$	$10^{-8} \times 5.06$	321
$10^{-8} \times 3.11$	$10^{-5} \times 2.00 <$	$10^{-8} \times 5.67$	322
	$10^{-5} \times 2.00 <$	$10^{-8} \times 6.04$	323
	$10^{-5} \times 2.00 <$	$10^{-7} \times 1.22$	324
	$10^{-5} \times 2.00 <$	$10^{-7} \times 2.42$	325
	$10^{-5} \times 2.00 <$	$10^{-10} \times 5.04$	326
	$10^{-5} \times 2.00 <$	$10^{-9} \times 2.58$	327

المثال	المعاييرة 1: مضاد AHR-luc بشري IC ₅₀ [مولار]	المعاييرة 2: تنشيط AHR-luc بشري IC ₅₀ [مولار]	المعاييرة 3: مضاد CYP1A1 بشري IC ₅₀ [مولار]
328	$10^{-8} \times 3.06$	$10^{-5} \times 2.00 <$	
329	$10^{-8} \times 2.94$	$10^{-5} \times 2.00 <$	
330	$10^{-8} \times 9.27$	$10^{-5} \times 2.00 <$	
331	$10^{-7} \times 2.34$	$10^{-5} \times 2.00 <$	
332	$10^{-8} \times 9.45$	$10^{-5} \times 2.00 <$	
333	$10^{-8} \times 7.49$	$10^{-5} \times 2.00 <$	

	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 6.02$	334
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 1.13$	335
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 4.29$	336
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 2.08$	337
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 2.41$	338
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 2.76$	339
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 4.97$	340
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$7^{-10} \times 1.02$	341
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$7^{-10} \times 1.32$	342
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$7^{-10} \times 1.71$	343
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$7^{-10} \times 1.74$	344
	$5^{-10} \times 2.00 <$	$8^{-10} \times 5.53$	345

المعايرة 4 خارج جسم الكائن الحي: إنقاذ إنتاج TNF α من الخلايا أحادية النواة الأولية البشرية
human primary monocytes

تم تحديد قدرة المواد على تحسين نشاط الخلية المناعي. وتم فحص قدرة المواد على عكس

تنشيط إنتاج TNF α المستحث بـ KA عن طريق الخلايا أحادية النواة المنبهة بـ LPS. وتم تنقية الخلايا

أحادية النواة البشرية عن طريق الانتقاء السلبي من PBMCs المانحة باستخدام خرزات ملتينيل 5

Miltenyi وبذرهما في 2×10^5 خلية/عين في وسط نمو كامل (1640 RPMI، 10% FCS). وتم

حضن الخلايا أحادية النواة في 10 نانوغرام/مل من LPS (O127:B8، #L4516، سيغما) و 200

ميكروغرام من KA (سيغما، #3375) وتم إضافة المواد بتركيز تبلغ 1 ميكرومتر، 0.3 ميكرومتر

و 0.1 ميكرومتر وتم إستنباتها لمدة 18 ساعة. ويعمل LPS لوحده كضابط إيجابي. وتم قياس إنتاج

TNF α في المادة الطافية وتم حساب قدرة المواد على إنقاذ إنتاج TNF α كنسبة مئوية لتنبيه LPS 10

والتثبيط المستحث بـ KA ومعايرة الاستجابة المحددة بالمانح مع المركب المتضاد AHR المرجعي

GNF-351 (Smith et al., J Pharmacol Exp Ther, 2011, 338(1):318-27). ويظهر الجدول 4

النسبة المئوية الأعلى لإنقاذ TNF α بالنسبة إلى النسبة المئوية الأعلى لإنقاذ GNF-351 (لوحظت

بالدرجة الأولى عند التراكيز التي تبلغ 0.3 و 0.1 ميكرومولار) ولوحظ تركيز مركب الاختبار عند

15 الإنقاذ الأعلى.

الجدول 4: الخلايا أحادية النواة البشرية: فعالية الأمثلة المختارة في المعايرة 4 خارج جسم الكائن

الحي.

المثال	الجهات المانحة الفردية	الجهات المانحة الفردية

نسبة إنفاذ $TNF\alpha$ المعايير للمركب المرجعي	تركيز الإنفاذ الأعلى
5	1 ميكرومولار 1 ميكرومولار 1 ميكرومولار
7	0.1 ميكرومولار 1 ميكرومولار 1 ميكرومولار
8	1 ميكرومولار 1 ميكرومولار 1 ميكرومولار 1 ميكرومولار 0.1 ميكرومولار
12	0.1 ميكرومولار 1 ميكرومولار 0.1 ميكرومولار 0.3 ميكرومولار
13	1 ميكرومولار 1 ميكرومولار
16	1 ميكرومولار 1 ميكرومولار
17	1 ميكرومولار 1 ميكرومولار
18	1 ميكرومولار 1 ميكرومولار 0.3 ميكرومولار 0.3 ميكرومولار
21	0.3 ميكرومولار 1 ميكرومولار

1 میکرومولار	66	22
1 میکرومولار	71	
1 میکرومولار	274	23
1 میکرومولار	81	
0.3 میکرومولار	84	24
1 میکرومولار	59	
1 میکرومولار	46	25
1 میکرومولار	53	
1 میکرومولار	87	27
0.3 میکرومولار	105	
1 میکرومولار	66	29
1 میکرومولار	88	
1 میکرومولار	74	36
1 میکرومولار	65	
1 میکرومولار	68	47
1 میکرومولار	64	
0.1 میکرومولار	88	69
0.1 میکرومولار	97	
0.3 میکرومولار	76	79
0.1 میکرومولار	63	
1 میکرومولار	69	88
1 میکرومولار	35	
0.1 میکرومولار	85	110
0.3 میکرومولار	42	
1 میکرومولار	91	113
1 میکرومولار	51	
0.1 میکرومولار	49	138
0.3 میکرومولار	84	
0.1 میکرومولار	50	147
	89	

0.3 ميكرومولار		
0.1 ميكرومولار	63	184
1 ميكرومولار	62	
0.1 ميكرومولار	65	186
0.3 ميكرومولار	108	

معايرة داخل الجسم: فعالية التراكيب التي تتضمن مركب المثال وتضاد محور PD-1/L1

تم طلب الحيوانات من تشارلز ريفر سولزفيلد Charles River Sulzfeld، ألمانيا وتم نقلها للدراسة عند عمر يبلغ 7 أسابيع. وتكون ظروف تربية الحيوانات، تغذيتها، وصحتها وفقاً لتعليمات رعاية الحيوان. وتكون خلايا B16F10-OVA عبارة عن خلايا ميلانينية فأرية B16F10 تم تخميجها فيروسياً للتعبير عن ألبومين البيض ovalbumin. وتم زرع خلايا B16F10-OVA باستخدام RPMI 1640 مع 10% FCS + 2.5 ميكروغرام/مل بلاستيسيدين blasticidin وتم تقسيمها 3 مرات على الأقل قبل التلقيح. وأزال المضاد الحيوي بلاستيسيدين blasticidin ممر واحد قبل التلقيح. وتم تلقيح إناث الفئران C57/BL6N باستخدام 100000 من الخلايا الورمية B16F10OVA في 50% وسط/50% من ماتريجيل matrigel تحت الجلد في الخاصرة. وبعد 5 أيام تم توزيع الحيوانات بشكل عشوائي وبدأت المعالجة العلاجية. وتم تذويب تضاد AhR في إيثانول Ethanol /سوليتول Solutol 10/ماء (50/40/10) وتعطى عند 30 ملغم/كغم، QD every day، عن طريق الفم p.o. per os وتم تحديد جرعة الجسم المضاد TPP-3911 PD-L1 عند 10 ملغم/كغم، مرة كل 3 أيام every 3 days q3d، داخل الصفاق i.p. Intraperitoneal. وتم إعطاء ضابط النمط الإسوي mIgG1 عند 10 ملغم/كغم، TPP-3267 q3d، i.p.

ويكون الجسم المضاد anti-PD-L1 متماثل للحقل المتغير لأتيزوليزوماب atezolizumab مع حقول IgG1 CH1 2 و3 الفأرية. ويكون الجسم المضاد للنمط الإسوي TPP-3911 عبارة عن IgG1 الفأري (النسيلة MOPC-21، بيو اكس سيل BE0083 BioXCell).

وتم قياس حجم الورم باستخدام مقياس الثخانة الذي يحدد الطول (أ) والعرض (ب). وتم حساب حجم الورم وفقاً للمعادلة:

$$v = \frac{a \times b^2}{2}$$

وبناءً على حجم الورم تم قياس الفعالية بقسمة حجم الورم لمجموعة المعالجة المعنية على حجم الورم للمجموعة الضابطة (T/C).

ضابط:	aPDL1 + ناقل	المثال 17 + نمط	المثال 17 + aPDL1
		إسوي	

			نمط إسوي + ناقل	
0.71	0.92	0.96	1.00	T/ C

معايرة داخل الجسم: فعالية التراكيب التي تتضمن مركب المثال وتضاد محور CTLA4

تم طلب الحيوانات من تشارلز ريفر سولزفيلد Charles River Sulzfeld، ألمانيا وتم نقلها للدراسة عند عمر يبلغ 8 أسابيع. وتكون ظروف تربية الحيوانات، تغذيتها، وصحتها وفقاً لتعليمات رعاية الحيوان. وتكون خلايا B16F10-OVA عبارة عن خلايا ميلانينية فأرية B16F10 تم تخميجها فيروسيًا للتعبير عن ألبومين البيض. وتم زرع خلايا B16F10-OVA باستخدام 1640 RPMI مع 10% FCS + 2.5 ميكروغرام/مل بلاستيسيدين blasticidin وتم تقسيمها 3 مرات على الأقل قبل التلقيح. وأزال المضاد الحيوي بلاستيسيدين blasticidin ممر واحد قبل التلقيح. وتم تلقيح إناث الفئران C57/BL6J باستخدام 10000 من الخلايا الورمية B16F10-OVA في 50% وسط/50% من ماتريجيل matrigel تحت الجلد في الخافرة. وبعد 7 أيام تم توزيع الحيوانات بشكل عشوائي وبدأت المعالجة العلاجية في اليوم 8. وتم تذويب تضاد AhR في إيثانول Ethanol /سوليتول Solutol /ماء (50/40/10) وتعطى عند 30 ملغم/كغم، QD، p.o. وتم تحديد جرعة الجسم المضاد CTLA4 عند 1 ملغم/كغم، q3d، i.p. ويكون الجسم المضاد CTLA4 محدد بنوع الفأر النمط الإسوي IgG1 هامستر سوري (النسيلة: 9H10 (مضاد CTLA4 فأري)، أف إيه. بيو اكس سيل BioXCell BE0131). ويكون الجسم المضاد للنمط الإسوي عبارة عن هامستر سوري IgG1 (TPP-9833).

وتم قياس حجم الورم باستخدام مقياس الثخانة الذي يحدد الطول (أ) والعرض (ب). وتم حساب حجم الورم وفقاً للمعادلة:

$$v = \frac{a \times b^2}{2}$$

وبناءً على حجم الورم تم قياس الفعالية بقسمة حجم الورم لمجموعة المعالجة المعنية على حجم الورم للمجموعة الضابطة (T/C).

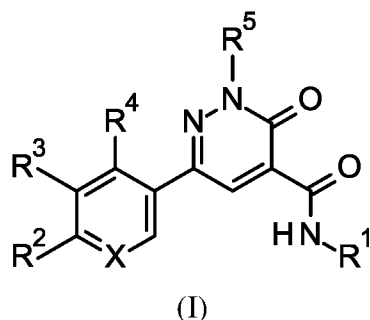
ضابط:	1) aCTLA4	المثال 17	المثال	المثال 17	المثال 131 +	المثال 17 +	المثال 131 +
نمط إسوي + ناقل	نمط إسوي + ناقل	نمط إسوي + ناقل	نمط إسوي + ناقل	نمط إسوي + ناقل	نمط إسوي + ناقل	نمط إسوي + ناقل	نمط إسوي + ناقل
1.00	0.81	0.90	1.05	0.64	0.59		
T/ C							

ويمكن شراء النسائل MOPC-21 و9H10 (مضاد CTLA4 فأري)، على سبيل المثال، عن طريق بيو اكس سيل كمبني، 10 Technology Dr., Suit 2B, West Lebanon, NH 03784-1671

USA (رقم الكاتالوج: BE0083) (نوعية الجسم المضاد انفيوماب invivoMab #BP0083) (نوعية الجسم المضاد ان فيفو بلس in vivo Plus quality)، على الترتيب رقم الكاتالوج: BE0131).

عناصر الحماية

1. مركب بالصيغة العامة (I):



حيث:

- 5 R^1 يمثل هيدروكسي ألكيل C_2-C_6 -hydroxyalkyl، حيث تحمل مجموعات هيدروكسي ألكيل C_2-C_6 -hydroxyalkyl المذكورة بشكل اختياري بديلاً واحداً من سيانو $cyano$ ، $COOR^{10}$ ، $CONR^{11}R^{12}$ ، ألكوكسي C_1-C_4 -alkoxy أو ألكيل حلقي C_3-C_6 -cycloalkyl وبديلاً إلى ثلاثة بدائل بشكل اختياري من هالوجين $halogen$ ، أو ألكيل حلقي C_3-C_6 -cycloalkyl يحمل بديلاً واحداً من هيدروكسي $hydroxy$ وبديلاً واحداً بشكل اختياري من ألكيل C_1-C_3 -alkyl و/أو بديلاً إلى ثلاثة بدائل من هالوجين، أو ألكيل حلقي C_3-C_6 -cycloalkyl-ألكيل C_1-C_3 يحمل بديلاً واحداً من هيدروكسي $hydroxyl$ وبديلاً واحداً بشكل اختياري من ألكيل C_1-C_3 و/أو بديلاً إلى ثلاثة بدائل من هالوجين، أو (ألكيل حلقي C_3-C_6 -cycloalkyl)-ألكيل C_1-C_3 يحمل بديلاً واحداً من هيدروكسي $hydroxyl$ وبديلاً واحداً بشكل اختياري من ألكيل C_1-C_3 و/أو بديلاً إلى ثلاثة بدائل من هالوجين، أو ألكيل حلقي غير متجانس $heterocycloalkyl$ به 4 إلى 6 أعضاء يحمل بديلاً واحداً من هيدروكسي $hydroxyl$ وبديلاً واحداً بشكل اختياري من ألكيل C_1-C_3 و/أو بديلاً إلى ثلاثة بدائل من هالوجين؛
- 20 R^2 يمثل كلورو $chloro$ ، سيانو $cyano$ ، ثنائي مثيل أمينو $dimethylamino$ ، مثيل $methyl$ ، فلورو مثيل $fluoromethyl$ ، ثنائي فلورو مثيل $difluoromethyl$ ، ثلاثي فلورو مثيل $trifluoromethyl$ ، ميثوكسي $methoxy$ ، ثنائي فلورو ميثوكسي $difluoromethoxy$ أو ثلاثي فلورو ميثوكسي $trifluoromethoxy$ ؛
- R^3 يمثل هيدروجين، فلورو $fluoro$ ، كلورو $chloro$ أو مثيل $methyl$ ؛
- R^4 يمثل هيدروجين أو فلورو $fluoro$ ؛
- R^5 يمثل أريل غير متجانس أحادي الحلقة $monocyclic heteroaryl$ ، يحمل بشكل اختياري بديلاً إلى ثلاثة بدائل تختار كل على حده من R^6
- 25

R⁶ يمثل ألكيل C₁-C₄-alkyl ، هالو ألكيل C₁-C₄-haloalkyl ، ألكيل حلقي C₃-cycloalkyl ، C₆ ، ألكوكسي C₁-C₄-alkoxy ، هالوجين أو سيانو cyano؛

X يمثل CH أو N؛

R¹⁰ يمثل ألكيل C₁-C₄؛

- 5 R¹¹ و R¹² متشابهة أو مختلفة وتمثل، كل على حده، هيدروجين أو ألكيل C₁-C₃، أو تشكل مع ذرة النيتروجين التي ترتبطان بها حلقة غير متجانسة بها من 4 إلى 6 أعضاء وتحتوي على النيتروجين nitrogen وتحتوي هذه الحلقة بشكل اختياري على ذرة واحدة مغايرة إضافية مختارة من O، S، NH، NR^a حيث يمثل R^a مجموعة ألكيل C₁-C₄؛ أشكال بلورية متعددة polymorphs، أبعاد enantiomers، أصناء فراغية diastereomers، مركبات راسيمية racemates، زمراء تناوبية tautomers، أكاسيد نيتروجينية N-oxides، هيدرات hydrates وذوابات solvates منها بالإضافة إلى أملاحها المقبولة فسيولوجيا وذوابات من هذه الأملاح، بالإضافة إلى مخاليط منها.
2. المركب وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث:

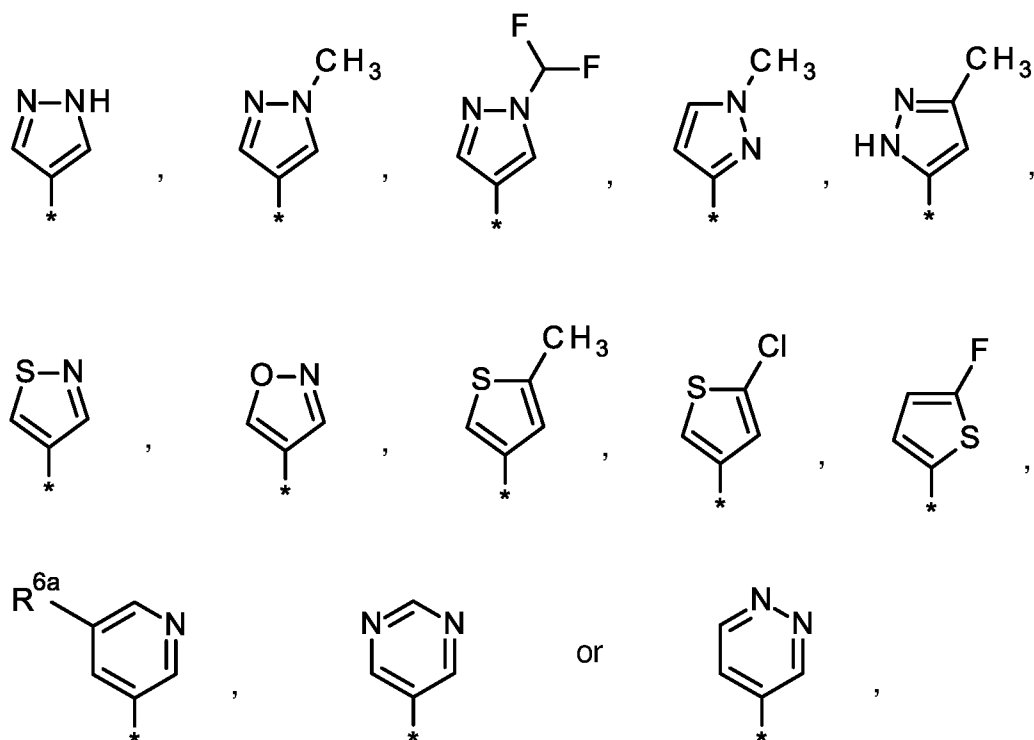
- R¹ يمثل هيدروكسي ألكيل C₂-C₆- hydroxyalkyl، حيث تحمل مجموعات هيدروكسي ألكيل C₂-C₆- hydroxyalkyl المذكورة بشكل اختياري بديلاً واحداً من سيانو cyano، COOR¹⁰، CONR¹¹R¹²، ألكوكسي C₁-C₄-alkoxy أو ألكيل حلقي C₃-C₆- cycloalkyl وبديلاً إلى ثلاثة بدائل بشكل اختياري من هالوجين، أو ألكيل حلقي C₃-C₆- cycloalkyl يحمل بديلاً واحداً من هيدروكسي hydroxy وبديلاً إلى ثلاثة بدائل بشكل اختياري من هالوجين، أو ألكيل حلقي C₃-C₆- cycloalkyl - ألكيل C₁-C₃ يحمل بديلاً واحداً من هيدروكسي hydroxy وبديلاً إلى ثلاثة بدائل بشكل اختياري من هالوجين، أو (ألكيل حلقي C₃-C₆- cycloalkyl)₂ - ألكيل C₁-C₃ يحمل بديلاً واحداً من هيدروكسي hydroxy وبديلاً إلى ثلاثة بدائل من هالوجين، أو ألكيل حلقي غير متجانس به 4 إلى 6 أعضاء يحمل بديلاً واحداً من هيدروكسي hydroxy وبديلاً إلى ثلاثة بدائل بشكل اختياري من هالوجين؛
- 25

R² يمثل كلورو chloro، سيانو cyano، ثنائي مثيل أمينو dimethylamino، مثيل methyl، فلورو مثيل fluoromethyl، ثنائي فلورو مثيل difluoromethyl، ثلاثي فلورو مثيل trifluoromethyl، ميثوكسي methoxy، ثنائي فلورو ميثوكسي difluoromethoxy أو ثلاثي فلورو ميثوكسي trifluoromethoxy؛

R³ يمثل هيدروجين، فلورو fluoro، كلورو chloro أو مثيل methyl؛

- R⁴ يمثل هيدروجين hydrogen أو فلورو fluoro؛
- R⁵ يمثل أريل غير متجانس أحادي الحلقة، يحمل بشكل اختياري بديلاً إلى ثلاثة بدائل تختار كل على حده من R⁶؛
- R⁶ يمثل ألكيل -C₁-C₄، هالو ألكيل -C₁-C₄، ألكيل حلقي cycloalkyl -C₃-C₆، ألكوكسي 5 C₁-C₄-alkoxy، هالوجين أو سيانو cyano؛
- X يمثل CH أو N؛
- R¹⁰ يمثل ألكيل -C₁-C₄؛
- R¹¹ و R¹² متشابهة أو مختلفة وتمثل، كل على حده، هيدروجين أو ألكيل -C₁-C₃، أو تشكل مع ذرة النيتروجين التي ترتبط بها حلقة غير متجانسة بها من 4 إلى 6 أعضاء وتحتوي هذه الحلقة بشكل اختياري على ذرة واحدة مغايرة إضافية مختارة من O، S، NH، NR^a حيث يمثل R^a 10 مجموعة ألكيل -C₁-C₄؛
- أشكال بلورية متعددة polymorphs، أبعاد enantiomers، أصناء فراغية diastereomers، مركبات راسيمية racemates، زمراء تناوبية tautomers، أكاسيد نتروجينية N-oxides، هيدرات hydrates وذوابات solvates منها بالإضافة إلى أملاحها المقبولة فسيولوجيا وذوابات من هذه الأملاح، بالإضافة إلى مخاليط منها. 15
3. المركب وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث:
- R¹ يمثل هيدروكسي ألكيل C₂-C₅- hydroxyalkyl، حيث تحمل مجموعات هيدروكسي ألكيل C₂-C₅- hydroxyalkyl المذكورة بشكل اختياري بديلاً واحداً من سيانو cyano، -COOCH₃، -CONH₂، ميثوكسي أو بروبيل حلقي cyclopropyl، وبديلاً إلى ثلاثة بدائل بشكل اختياري من فلورو، أو 20
- ألكيل حلقي C₄-C₆- cycloalkyl - يحمل بديلاً واحداً من هيدروكسي hydroxy وبشكل اختياري بديلاً من ميثي و/أو بديلاً إلى بديلين من فلورو، أو ألكيل حلقي C₃-C₄- cycloalkyl - ميثيل يحمل بديلاً واحداً من هيدروكسي، أو ألكيل حلقي غير متجانس به 5 أو 6 أعضاء يحمل بديلاً واحداً من هيدروكسي hydroxy ويحتوي الألكيل الحلقي غير المتجانس المذكور على ذرة أكسجين؛ 25
- R² يمثل كلورو chloro، ثنائي ميثيل أمينو dimethylamino، ميثيل methyl، فلورو ميثيل fluoromethyl، ثنائي فلورو ميثيل difluoromethyl، ثلاثي فلورو ميثيل trifluoromethyl، ثنائي فلورو ميثوكسي difluoromethoxy أو ثلاثي فلورو ميثوكسي trifluoromethoxy؛
- R³ يمثل هيدروجين ؛
- R⁴ يمثل هيدروجين hydrogen أو فلورو fluoro؛ 30

R⁵ يمثل مجموعة تختار من:



حيث يدل * على نقطة ارتباط المجموعة المذكورة مع باقي الجزيء؛

R^{6a} يمثل هيدروجين، مثيل methyl، فلورو fluoro أو كلورو chloro؛

X يمثل CH أو N؛

أشكال بلورية متعددة polymorphs، أبعاد enantiomers، أصناء فراغية diastereomers، مركبات راسيمية racemates، زمراء تناوبية tautomers، أكاسيد نتروجينية N-oxides، هيدرات hydrates وذوابات solvates منها بالإضافة إلى أملاحها المقبولة فسيولوجيا وذوابات من هذه الأملاح، بالإضافة إلى مخاليط منها.

4. المركب وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يختار من المجموعة المكونة من:

N-(1-هيدروكسي-3-مثيل بيوتان-2-يل)-6-(4-مثيل فني)-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-

يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-(1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-

15 dihydropyridazine-4-carboxamide؛

N-[(2R)-1-هيدروكسي-3-مثيل بيوتان-2-يل]-6-(4-مثيل فني)-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-

بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(2R)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-

dihydropyridazine-4-carboxamide؛

- 5 N-[(2S)-1-hydroxy-4-methylbutan-2-yl]-6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

10 N-[(2R)-1-hydroxybutan-2-yl]-6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

15 N-[(2S)-1-hydroxybutan-2-yl]-6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

20 N-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]-6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

25 N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

30 N-[(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide]

- 6-(4-مethyl فنيل)-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-N-(3)-(2R)-3، 3، 3-ثلاثي
فلورو-2-هيدروكسي برويل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-6
methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2R)-3,3,3-trifluoro-2-
hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 5 6-(4-مethyl فنيل)-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-N-(3)-(2S)-3، 3، 3-ثلاثي
فلورو-2-هيدروكسي برويل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-6
methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-
hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 10 N-(3، 3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي برويل)-6-(4-مethyl فنيل)-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-
4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-(3,3-difluoro-2-
hydroxypropyl)-6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-
dihydropyridazine-4-carboxamide
- 15 N-(3)-(2R)-3، 3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي برويل]-6-(4-مethyl فنيل)-2-(1-مethyl-H1-
بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(2R)-3,3-
difluoro-2-hydroxypropyl]-6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-
2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 20 N-(3)-(2S)-3، 3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي برويل]-6-(4-مethyl فنيل)-2-(1-مethyl-H1-
بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(2S)-3,3-
difluoro-2-hydroxypropyl]-6-(4-methylphenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-
2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-(4-كلوروفنيل)-N-(1-هيدروكسي-3-مethyl بيوتان-2-يل)-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-
يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-(1-6
hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-
dihydropyridazine-4-carboxamide
- 25 6-(4-كلوروفنيل)-N-(1-هيدروكسي-3-مethyl بيوتان-2-يل)-2-(1-مethyl-H1-
بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-6
N-[(2S)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-
dihydropyridazine-4-carboxamide
- 30 6-(4-كلوروفنيل)-N-(1-هيدروكسي بروبان-2-يل)-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-
أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-(1-6
hydroxypropan-2-yl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-
carboxamide

- 6-(4-كلوروفنيل)-N-[1-(S2)-هيدروكسي بروبان-2-يل]-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-6 [(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 5 6-(4-كلوروفنيل)-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-N-(3، 3، 3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 10 6-(4-كلوروفنيل)-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-N-(2R)-3، 3، 3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2R)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 15 6-(4-كلوروفنيل)-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-N-(2S)-3، 3، 3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 20 6-(4-كلوروفنيل)-N-(3، 3، 3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل)-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-(3,3,3-difluoro-2-hydroxypropyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 25 6-(4-كلوروفنيل)-N-(2R)-3، 3، 3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل]-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-6 N-[(2R)-3,3-difluoro-2-hydroxypropyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 30 6-(4-كلوروفنيل)-N-(2-هيدروكسي-3-مthوكسي بروبيل)-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-(2-hydroxy-3-methoxypropyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

- 6-(4-کلوروفنیل)-N-(2R)-2-هیدروکسی-3-متوکسی بروپیل-2-(1-متیل-H1-بیرازول-4-یل)-3-اکسو-2، 3-ثنائی هیدروپیریدازین-4-کربوکسامید (4-chlorophenyl)-N-(2R)-2-hydroxy-3-methoxypropyl-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 5 6-(4-کلوروفنیل)-N-(2S)-2-هیدروکسی-3-متوکسی بروپیل-2-(1-متیل-H1-بیرازول-4-یل)-3-اکسو-2، 3-ثنائی هیدروپیریدازین-4-کربوکسامید (4-chlorophenyl)-N-(2S)-2-hydroxy-3-methoxypropyl-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 10 6-(4-کلوروفنیل)-N-(2، 3-ثنائی هیدروکسی بروپیل)-2-(1-متیل-H1-بیرازول-4-یل)-3-اکسو-2، 3-ثنائی هیدروپیریدازین-4-کربوکسامید (4-chlorophenyl)-N-(2,3-dihydroxypropyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 15 6-(4-کلوروفنیل)-N-(2R)-2، 3-ثنائی هیدروکسی بروپیل-2-(1-متیل-H1-بیرازول-4-یل)-3-اکسو-2، 3-ثنائی هیدروپیریدازین-4-کربوکسامید (4-chlorophenyl)-N-(2R)-2,3-dihydroxypropyl-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 20 6-(4-کلوروفنیل)-N-(2S)-2، 3-ثنائی هیدروکسی بروپیل-2-(1-متیل-H1-بیرازول-4-یل)-3-اکسو-2، 3-ثنائی هیدروپیریدازین-4-کربوکسامید (4-chlorophenyl)-N-(2S)-2,3-dihydroxypropyl-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-(4-کلوروفنیل)-N-(1-هیدروکسی-3-متوکسی بروبان-2-یل)-2-(1-متیل-H1-بیرازول-4-یل)-3-اکسو-2، 3-ثنائی هیدروپیریدازین-4-کربوکسامید (4-chlorophenyl)-N-(1-hydroxy-3-methoxypropan-2-yl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 25 6-(4-کلوروفنیل)-N-(2R)-1-هیدروکسی-3-متوکسی بروبان-2-یل-2-(1-متیل-H1-بیرازول-4-یل)-3-اکسو-2، 3-ثنائی هیدروپیریدازین-4-کربوکسامید (4-chlorophenyl)-N-(2R)-1-hydroxy-3-methoxypropan-2-yl-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 30 6-(4-کلوروفنیل)-N-(S2)-1-هیدروکسی-3-متوکسی بروبان-2-یل-2-(1-متیل-H1-بیرازول-4-یل)-3-اکسو-2، 3-ثنائی هیدروپیریدازین-4-کربوکسامید (4-chlorophenyl)-N-(2S)-1-hydroxy-3-methoxypropan-2-yl-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

- 2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-N-[(2S)-3, 3, 3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي برويل]-6-[4-(ثلاثي فلورومثيل)فنيل]-2, 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (1-2)
methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 5 N-(1-هيدروكسي بروبان-2-يل)-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورومثيل)فنيل]-2, 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
N-(1-hydroxypropan-2-yl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 10 N-[(2R)-1-(2-هيدروكسي بروبان-2-يل)-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورومثيل)فنيل]-2, 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
N-[(2R)-1-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 15 N-[(2S)-1-(2-هيدروكسي بروبان-2-يل)-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورومثيل)فنيل]-2, 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
N-[(2S)-1-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 20 6-(4-كلوروفنيل)-2-(1-بيوتيل حلقي H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-N-(3, 3, 3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي برويل)-2, 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-6)
chlorophenyl)-2-(1-cyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 25 6-(4-كلوروفنيل)-2-(1-بيوتيل حلقي H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-N-[(2S)-3, 3, 3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي برويل]-2, 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-6)
chlorophenyl)-2-(1-cyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 30 6-(4-كلوروفنيل)-2-(1-بيوتيل حلقي H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-N-[(2R)-1, 1, 1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي بروبان-2-يل]-2, 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-6)
chlorophenyl)-2-(1-cyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

- 6-(4-chlorophenyl)-2-(1-biotinyl)-N-(1-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
 (4-chlorophenyl)-2-(1-6
 cyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 5 6-(4-chlorophenyl)-2-(1-biotinyl)-N-(1-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
 (4-chlorophenyl)-2-(1-6
 cyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 10 6-(4-chlorophenyl)-2-(1-biotinyl)-N-(1-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
 (4-chlorophenyl)-2-(1-6
 N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 15 6-(4-chlorophenyl)-2-(1-biotinyl)-N-(1-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
 (4-chlorophenyl)-2-(1-6
 N-[(3R,4R)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 20 6-(4-chlorophenyl)-2-(1-biotinyl)-N-(1-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
 (4-chlorophenyl)-2-(1-6
 N-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 25 6-(4-chlorophenyl)-2-(1-biotinyl)-N-(1-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
 (4-chlorophenyl)-2-(1-6
 N-[(1S,2R)-2-hydroxycyclohexyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 30 6-(4-chlorophenyl)-2-(1-biotinyl)-N-(1-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
 (4-chlorophenyl)-2-(1-6
 methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-(1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

- 2-(1-مethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
 5 6-(4-كلوروفنيل)-N-(مجاور)-2-هيدروكسي هكسيل حلقى]-2-(1-مethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
 10 6-(4-كلوروفنيل)-N-(1S)-22-(R)-هيدروكسي هكسيل حلقى]-2-(1-مethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
 15 6-(4-كلوروفنيل)-N-(مقابل)-2-هيدروكسي بنتيل حلقى]-2-(1-مethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
 20 6-(4-كلوروفنيل)-N-(1S)-22-(S)-هيدروكسي بنتيل حلقى]-2-(1-مethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
 25 6-(4-كلوروفنيل)-N-(1S)-22-(R)-هيدروكسي بنتيل حلقى]-2-(1-مethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
 30 6-(4-كلوروفنيل)-N-[(مقابل)-2-هيدروكسي بنتيل حلقى]-2-(1-مethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

- N-(1-هيدروكسي بروبان-2-يل)-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-[4-(ثلاثي
فلورومتوكسي)فnil]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-(1-hydroxypropan-2-yl)-
2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-
؛dihydropyridazine-4-carboxamide
- 5 N-(1)-(S2)-هيدروكسي بروبان-2-يل]-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-[4-
(ثلاثي فلورومتوكسي)فnil]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[2S)-1-
hydroxypropan-2-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-
(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-[6-(ثلاثي فلورومتيل)بيريدن-3-يل]-N-[2-(مجاور)-2-هيدروكسي هكسيل حلقى]-1-2-
10 مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-[6-
(difluoromethyl)pyridin-3-yl]-N-[(cis)-2-hydroxycyclohexyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-
؛4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-[6-(ثلاثي فلورومتيل)بيريدن-3-يل]-N-[2-(مجاور)-2-هيدروكسي هكسيل حلقى]-1-2-
15 مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-[6-
(difluoromethyl)pyridin-3-yl]-N-[(1S,2R)-2-hydroxycyclohexyl]-2-(1-methyl-1H-
؛pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- N-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل]-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-
أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورومتوكسي)فnil]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-
[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-
؛(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 20
- N-(3R)-44-R-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل]-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-
أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورومتوكسي)فnil]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-
[(3R,4R)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-
؛(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 25 N-(3S)-44-S-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل]-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-
أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورومتوكسي)فnil]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-
[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-
؛(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-[4-(ثلاثي فلورومتيل)فnil]-N-(1-هيدروكسي بروبان-2-يل)-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-
30 4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-[4-
(difluoromethyl)phenyl]-N-(1-hydroxypropan-2-yl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-
؛oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

- 6-4-(ثلاثي فلورومثيل)فنيل]-N-(1-(S2)-هيدروكسي بروبان-2-يل)-2-(1-مethyl-H1-
بيرانول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 4-6
(difluoromethyl)phenyl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-
؛3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 5 N-(2-هيدروكسي-2-مethyl بروبيل)-2-(1-مethyl-H1-بيرانول-4-يل)-3-أكسو-6-4-
(ثلاثي فلورومثيل)فنيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-(2-hydroxy-2-
methylpropyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-
؛2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 10 6-4-(ثلاثي فلورومثيل)فنيل]-N-(مجاور)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل)-2-(1-
مethyl-H1-بيرانول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 4-6
(difluoromethyl)phenyl]-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-methyl-1H-
؛pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 15 1، 5-انهيدرو-2-((6-4-كلوروفنيل)-2-(1-مethyl-H1-بيرانول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-
ثنائي هيدروبيريدازين-4-يل)كربونيل(أمينو)-2، 4-ثنائي ديوكسي-D-إرترو-بنتيتول 1,5
anhydro-2-((6-(4-chlorophenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-
؛dihydropyridazin-4-yl)carbonyl)amino)-2,4-dideoxy-D-erythro-pentitol
- 20 6-4-(ثلاثي فلورومثيل)فنيل]-N-(2-هيدروكسي-2-مethyl بروبيل)-2-(1-مethyl-H1-بيرانول-
4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 4-6
(difluoromethyl)phenyl]-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-
؛3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 25 N-(مقابل)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل)-2-(1-مethyl-H1-بيرانول-4-يل)-3-
أكسو-6-4-(ثلاثي فلورومثيل)فنيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-
[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-
؛(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 30 N-(3S)-44-R-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل)-2-(1-مethyl-H1-بيرانول-4-يل)-3-
أكسو-6-4-(ثلاثي فلورومثيل)فنيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-
[(3R,4S)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-
؛(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

- 6-6- (ثلاثي فلورومثيل)بيريدين-3-يل-N-(1-هيدروكسي بروبان-2-يل)-2-(1-مethyl-H1-
بيرانول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-6
(difluoromethyl)pyridin-3-yl]-N-(1-hydroxypropan-2-yl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-
؛3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 5 6-6- (ثلاثي فلورومثيل)بيريدين-3-يل-N-(1-(S2)-هيدروكسي بروبان-2-يل)-2-(1-
مethyl-H1-بيرانول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-6
(difluoromethyl)pyridin-3-yl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-
؛4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 10 N-(2-هيدروكسي-2-مethyl بروبي)-2-(1-مethyl-H1-بيرانول-4-يل)-3-أكسو-6-4-
(ثلاثي فلورومثيل)فينيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-(2-hydroxy-2-
methylpropyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-
؛dihydropyridazine-4-carboxamide
- 15 6-6- (4-كلوروفينيل)-N-(1-هيدروكسي بروبان-2-يل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-2، 3-
ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-(1-hydroxypropan-2-yl)-3-
؛oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 3-6- (4-كلوروفينيل)-N-(1-(2R)-هيدروكسي بروبان-2-يل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-2، 3-
ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-[(2R)-1-hydroxypropan-2-
؛yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 20 6-6- (4-كلوروفينيل)-N-(1-(S2)-هيدروكسي بروبان-2-يل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-2، 3-
ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-
؛yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 2 6-6- (4-كلوروفينيل)-N-(1، 3-ثنائي هيدروكسي بروبان-2-يل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-
(4-chlorophenyl)-N-(1,3-6-كربوكساميد 2-ثنائي هيدروبيريدازين-4-
؛dihydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 25 6-6- (4-كلوروفينيل)-N-(2-هيدروكسي-2-مethyl بروبي)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-2، 3-
ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-(2-hydroxy-2-
؛methylpropyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-6- (4-كلوروفينيل)-N-(2، 3-ثنائي هيدروكسي بروبي)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-2، 3-
ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-(2,3-dihydroxypropyl)-3-
؛oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 30

- 6-(4-كلوروفنيل)-N-(2R)-2، 3-ثنائي هيدروكسي بروبيل]-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-[(2R)-2,3-6
؛ dihydroxypropyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-(4-كلوروفنيل)-N-(2S)-2، 3-ثنائي هيدروكسي بروبيل]-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-[(2S)-2,3-6
؛ dihydroxypropyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-(4-كلوروفنيل)-N-(1-هيدروكسي-3-مئوكسي بروبان-2-يل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-(1-hydroxy-3-6
؛ methoxypropan-2-yl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-(4-كلوروفنيل)-N-(2R)-1، 3-ثنائي هيدروكسي-3-مئوكسي بروبان-2-يل]-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-[(2R)-1-6
hydroxy-3-methoxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-(4-كلوروفنيل)-N-(S2)-1، 3-ثنائي هيدروكسي-3-مئوكسي بروبان-2-يل]-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-6
[(2S)-1-hydroxy-3-methoxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-(1، 1، 1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي بروبان-2-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-3-oxo-6
2-(pyridin-3-yl)-N-(1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-(2R)-1، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-6
3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-(2S)-1، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-6
3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2S)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-(4-كلوروفنيل)-N-(1-بروبيل حلقي-2-هيدروكسي إثيل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-(1-cyclopropyl-2-6
؛ hydroxyethyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

- 6-(4-كلوروفنيل)-N-(1R)-1-بروبيل حلقي-2-هيدروكسي إيثيل]-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-[(1R)-1-6-cyclopropyl-2-hydroxyethyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 5 6-(4-كلوروفنيل)-N-(1S)-1-بروبيل حلقي-2-هيدروكسي إيثيل]-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-[(1S)-1-6-cyclopropyl-2-hydroxyethyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 10 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-(3, 3, 3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل)-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 15 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-(2R)-3, 3, 3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل]-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2R)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 20 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-(2S)-3, 3, 3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل]-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-(4-كلوروفنيل)-N-(3, 3, 3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-(3,3-difluoro-2-(hydroxypropyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 25 6-(4-كلوروفنيل)-N-(2R)-3, 3, 3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل]-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-[(2R)-3,3,3-difluoro-2-hydroxypropyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 30 6-(4-كلوروفنيل)-N-(2S)-3, 3, 3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل]-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-[(2S)-3,3,3-difluoro-2-hydroxypropyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

- 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-N-(1-هيدروكسي بروبان-2-يل)-3-أكسو-
2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-N-(1-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 5 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-N-(1-هيدروكسي بروبان-2-يل)-3-أكسو-
2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-N-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 10 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-N-(1-هيدروكسي بروبان-2-يل)-3-أكسو-
2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-N-(2-هيدروكسي-2-مethyl بروبان-2-يل)-3-أكسو-
2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-N-(2-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 15 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-N-(1-هيدروكسي-3-مethyl بيوتان-2-يل)-3-أكسو-
2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-N-(1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 20 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-N-(1-هيدروكسي-3-مethyl بيوتان-2-يل)-3-أكسو-
2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-N-[(2S)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 25 6-(4-كلوروفنيل)-N-(1، 3-ثنائي هيدروكسي بروبان-2-يل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-3-أكسو-
2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-(1,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 30 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-N-(1-هيدروكسي-3-مthoxy بروبان-2-يل)-3-أكسو-
2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-N-(1-hydroxy-3-methoxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-N-(1-هيدروكسي-3-مthoxy بروبان-2-يل)-3-أكسو-
2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-N-[(2R)-1-hydroxy-3-methoxypropan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

- fluoropyridin-3-yl)-N-[(2R)-1-hydroxy-3-methoxypropan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-N-[(S2)-1-هيدروكسي-3-مئوكسي بروبان-2-يل]-3-أكسو-2،3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-N-[(2S)-1-hydroxy-3-methoxypropan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 5
- 6-(4-كلوروفنيل)-N-(1-فلورو-3-هيدروكسي بروبان-2-يل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-2،3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-(1-fluoro-3-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 10 6-(4-كلوروفنيل)-N-[(2R)-1-فلورو-3-هيدروكسي بروبان-2-يل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-2،3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-[(2R)-1-fluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 15 N-(1-بروبيل حلقي-2-هيدروكسي إيثيل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-4-(ثلاثي فلورومثيل)فنيل]-2،3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-(1-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 20 N-(1S)-1-بروبيل حلقي-2-هيدروكسي إيثيل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-4-(ثلاثي فلورومثيل)فنيل]-2،3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(1S)-1-cyclopropyl-2-hydroxyethyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-(4-كلوروفنيل)-N-(1-بروبيل حلقي-2-هيدروكسي إيثيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-3-أكسو-2،3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-(1-cyclopropyl-2-hydroxyethyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 25 6-(4-كلوروفنيل)-N-(2،3-ثنائي هيدروكسي بروبان-2-يل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-3-أكسو-2،3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-(2,3-dihydroxypropyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 30 6-(4-كلوروفنيل)-N-(2،3-ثنائي هيدروكسي بروبان-2-يل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-3-أكسو-2،3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

- 6-(4-كلوروفنيل)-N-(2S)-2، 3-ثنائي هيدروكسي بروبيل]-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكساميد
- 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-3-أكسو-N-(1، 1، 1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي بروبان-2-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكساميد 5
- 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-3-أكسو-N-(1، 1، 1-trifluoro-3-(4-chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-oxo-N-(1، 1، 1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl)-2، 3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-3-أكسو-N-(1، 1، 1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl)-2، 3-dihydropyridazine-4-carboxamide 10
- 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-3-أكسو-N-(1، 1، 1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl)-2، 3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-3-أكسو-N-(1، 1، 1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl)-2، 3-dihydropyridazine-4-carboxamide 15
- 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-3-أكسو-N-(1، 1، 1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl)-2، 3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-3-أكسو-N-(1، 1، 1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl)-2، 3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-3-أكسو-N-(1، 1، 1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl)-2، 3-dihydropyridazine-4-carboxamide 20
- 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-3-أكسو-N-(1، 1، 1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl)-2، 3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-3-أكسو-N-(1، 1، 1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl)-2، 3-dihydropyridazine-4-carboxamide 25
- 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-3-أكسو-N-(1، 1، 1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl)-2، 3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-3-أكسو-N-(1، 1، 1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl)-2، 3-dihydropyridazine-4-carboxamide 30
- 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-3-أكسو-N-(1، 1، 1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl)-2، 3-dihydropyridazine-4-carboxamide

- (1S)-N-22 (R)-هيدروكسي بنتيل حقيقي-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورومثيل)فنييل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(1S,2R)-2-hydroxycyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 5 N-[(مجاور)-2-هيدروكسي هكسيل حقيقي-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورومثيل)فنييل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(cis)-2-hydroxycyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 10 (1S)-N-22 (R)-هيدروكسي هكسيل حقيقي-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورومثيل)فنييل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(1S,2R)-2-hydroxycyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 15 N-[(مجاور)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورومثيل)فنييل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 20 3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-(3، 3، 3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي بروبييل)-6-[4-(ثلاثي فلورومثيل)فنييل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(3، 3، 3-trifluoro-2-hydroxypropyl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- (3، 3، 3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي بروبييل)-6-[4-(ثلاثي فلورومثيل)فنييل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(3، 3، 3-trifluoro-2-hydroxypropyl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 25 3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-(1، 1، 1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي بروبان-2-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورومثيل)فنييل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 30 3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-(1، 1، 1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي بروبان-2-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورومثيل)فنييل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

- 3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-N-(1-(2R)-، 1، 1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي بروبان-2-يل)-6-4-(ثلاثي فلورومثيل)فنيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد oxo-2-3-6-4-(pyridin-3-yl)-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-6-4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide؛

5 N-(1-هيدروكسي-3-مئوكسي بروبان-2-يل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-4-(ثلاثي فلورومثيل)فنيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-(1-hydroxy-3-methoxypropan-2-yl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide؛

10 N-(1-هيدروكسي-3-مئوكسي بروبان-2-يل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-4-(ثلاثي فلورومثيل)فنيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(2S)-1-hydroxy-3-methoxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide؛

15 N-(2، 3-ثنائي هيدروكسي بروبان-2-يل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-4-(ثلاثي فلورومثيل)فنيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-(2,3-dihydroxypropyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide؛

20 N-(2، 3-ثنائي هيدروكسي بروبان-2-يل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-4-(ثلاثي فلورومثيل)فنيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide؛

25 N-(2، 3-ثنائي هيدروكسي بروبان-2-يل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-4-(ثلاثي فلورومثيل)فنيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(2S)-2,3-dihydroxypropyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide؛

30 N-(1، 3-ثنائي هيدروكسي بروبان-2-يل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-4-(ثلاثي فلورومثيل)فنيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-(1,3-dihydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide؛

- N-(1-هیدروکسی بروبان-2-یل)-3-أكسو-2-(بیریدین-3-یل)-6-4-ثلاثي
فلورومثیل(فیل)-2، 3-ثنائي هیدروپیریدازین-4-کربوکسامید
N-(1-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 5 N-(1-هیدروکسی بروبان-2-یل)-3-أكسو-2-(بیریدین-3-یل)-6-4-ثلاثي
فلورومثیل(فیل)-2، 3-ثنائي هیدروپیریدازین-4-کربوکسامید
N-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 10 N-(1-هیدروکسی بروبان-2-یل)-3-أكسو-2-(بیریدین-3-یل)-6-4-ثلاثي
فلورومثیل(فیل)-2، 3-ثنائي هیدروپیریدازین-4-کربوکسامید
N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 15 N-(1-هیدروکسی بروبان-2-یل)-3-أكسو-2-(بیریدین-3-یل)-6-4-ثلاثي
فلورومثیل(فیل)-2، 3-ثنائي هیدروپیریدازین-4-کربوکسامید
N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 20 N-(1-هیدروکسی بروبان-2-یل)-3-أكسو-2-(بیریدین-3-یل)-6-4-ثلاثي
فلورومثیل(فیل)-2، 3-ثنائي هیدروپیریدازین-4-کربوکسامید
N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 25 N-(1-هیدروکسی بروبان-2-یل)-3-أكسو-2-(بیریدین-3-یل)-6-4-ثلاثي
فلورومثیل(فیل)-2، 3-ثنائي هیدروپیریدازین-4-کربوکسامید
N-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 30 N-(1-هیدروکسی بروبان-2-یل)-3-أكسو-2-(بیریدین-3-یل)-6-4-ثلاثي
فلورومثیل(فیل)-2، 3-ثنائي هیدروپیریدازین-4-کربوکسامید
N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

- fluoropyridin-3-yl)-N-[(cis)-2-hydroxycyclohexyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-
carboxamide
- 6-(4-chlorophenyl)-2-(5-(4-chlorophenyl)-2-hydroxycyclohexyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-
carboxamide 5
- 6-(4-chlorophenyl)-2-(5-(4-chlorophenyl)-2-hydroxycyclohexyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-
carboxamide 10
- 6-(4-chlorophenyl)-2-(5-(4-chlorophenyl)-2-hydroxycyclohexyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-
carboxamide 15
- 6-(4-chlorophenyl)-2-(5-(4-chlorophenyl)-2-hydroxycyclohexyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-
carboxamide 20
- 6-(4-chlorophenyl)-2-(5-(4-chlorophenyl)-2-hydroxycyclohexyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-
carboxamide 25
- 6-(4-chlorophenyl)-2-(5-(4-chlorophenyl)-2-hydroxycyclohexyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-
carboxamide 30
- 6-(4-chlorophenyl)-2-(5-(4-chlorophenyl)-2-hydroxycyclohexyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-
carboxamide

- fluoropyridin-3-yl)-3-oxo-N-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-3-أكسو-N-(3-(2S)-3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-2-(5-6 fluoropyridin-3-yl)-3-oxo-N-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 5
- 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-N-(مجاور)-2-هيدروكسي بنتيل حقيقي]-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-2-(5-6 fluoropyridin-3-yl)-N-[(cis)-2-hydroxycyclopentyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 10
- 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-N-(1S)-22-(R)-هيدروكسي بنتيل حقيقي]-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-2-(5-6 fluoropyridin-3-yl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxycyclopentyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-(4-كلوروفنيل)-N-(مقابل)-2-هيدروكسي بنتيل حقيقي]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-[(trans)-2-6 hydroxycyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 15
- 6-(4-كلوروفنيل)-N-(1S)-22-(S)-هيدروكسي بنتيل حقيقي]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-[(1S,2S)-2-6 hydroxycyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 20
- 3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-N-(3، 3، 3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل)-4-(ثلاثي فلورومتوكسي)فينيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكساميد oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-3-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-N-(3-(2S)-3، 3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل)-4-(ثلاثي فلورومتوكسي)فينيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكساميد oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 25
- N-(مقابل)-2-هيدروكسي بنتيل حقيقي]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-4-(ثلاثي فلورومتوكسي)فينيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكساميد N-[(trans)-2-hydroxycyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 30

- (1S)-N-22-S-هيدروكسي بنتيل حلقى-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-4-(ثلاثي فلورومتوكسي)فنيل-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(1S,2S)-2-hydroxycyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 5 6-4-(كلوروفنيل)-N-2-(مجاور)-2-هيدروكسي هكسيل حلقى-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-[(cis)-2-6-hydroxycyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-(1، 1، 1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي بروبان-2-يل)-6-4-(ثلاثي فلورومتوكسي)فنيل-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد oxo-2-3-(pyridin-3-yl)-N-(1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 10
- 3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-(1، 1، 1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي بروبان-2-يل)-6-4-(ثلاثي فلورومتوكسي)فنيل-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد oxo-2-3-(pyridin-3-yl)-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 15
- 3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-(1، 1، 1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي بيوتان-2-يل)-6-4-(ثلاثي فلورومتوكسي)فنيل-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(1,1,1-trifluoro-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 20 3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-(1، 1، 1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي بيوتان-2-يل)-6-4-(ثلاثي فلورومتوكسي)فنيل-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 25 3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-(1، 1، 1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي بيوتان-2-يل)-6-4-(ثلاثي فلورومتوكسي)فنيل-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2S)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-4-(كلوروفنيل)-N-2-(مجاور)-2-هيدروكسي بنتيل حلقى-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-[(cis)-2-6-hydroxycyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 30

- 6-(4-كلوروفنيل)-N-(1R)، 22-S-هيدروكسي بنتيل حلقي]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-2،
3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-chlorophenyl)-N-[(1R,2S)-2-
؛hydroxycyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-[4-(ثلاثي فلورومثيل)فنيل]-N-[(مقابل)-2-هيدروكسي بنتيل حلقي]-3-أكسو-2-(بيريدين-
3-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-[4-(difluoromethyl)phenyl]-N-
[(trans)-2-hydroxycyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-
carboxamide
- 6-[4-(ثلاثي فلورومثيل)فنيل]-N-(1S)، 22-S-هيدروكسي بنتيل حلقي]-3-أكسو-2-(بيريدين-
3-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
- 10-N-[(مقابل)-3، 3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي هكسيل حلقي]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-
4-[4-(ثلاثي فلورومثوكسي)فنيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-[4-(difluoromethyl)phenyl]-N-[(1S,2S)-2-hydroxycyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-
dihydropyridazine-4-carboxamide
- 15-N-[(trans)-3,3-difluoro-2-hydroxycyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-
؛(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- N-(1S)، 32-R، 3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي هكسيل حلقي]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-
6-[4-(ثلاثي فلورومثوكسي)فنيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(1S,2R)-
3,3-difluoro-2-hydroxycyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-
؛(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 20-N-(1R)، 32-S، 3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي هكسيل حلقي]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-
6-[4-(ثلاثي فلورومثوكسي)فنيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(1R,2S)-
3,3-difluoro-2-hydroxycyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-
؛(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-(4-كلوروفنيل)-N-[(مقابل)-3، 3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي هكسيل حلقي]-3-أكسو-2-
(بيريدين-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-chlorophenyl)-N-
[(trans)-3,3-difluoro-2-hydroxycyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-
dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-(4-كلوروفنيل)-N-(1S)، 32-R، 3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي هكسيل حلقي]-3-أكسو-
2-(بيريدين-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-chlorophenyl)-N-
[(1S,2R)-3,3-difluoro-2-hydroxycyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-
dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-(4-كلوروفنيل)-N-(1R)، 32-S، 3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي هكسيل حلقي]-3-أكسو-
2-(بيريدين-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-chlorophenyl)-N-
[(trans)-3,3-difluoro-2-hydroxycyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-
dihydropyridazine-4-carboxamide

- [(1R,2S)-3,3-difluoro-2-hydroxycyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-
؛dihydropyridazine-4-carboxamide

N-([مجاور]-2-هيدروكسي بنتيل حلقي-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-4-ثلاثي
فلورومتوكسي)فنيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(cis)-2-
hydroxycyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3- 5
؛dihydropyridazine-4-carboxamide

N-(1S)-، 22-R-هيدروكسي بنتيل حلقي-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-4-ثلاثي
فلورومتوكسي)فنيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(1S,2R)-2-
hydroxycyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3- 10
؛dihydropyridazine-4-carboxamide

N-(1-بروبيل حلقي-2-هيدروكسي إثيل)-6-4-ثلاثي فلورومثيل)فنيل]-3-أكسو-2-
(بيريدين-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-(1-cyclopropyl-2-
hydroxyethyl)-6-[4-(difluoromethyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-
؛dihydropyridazine-4-carboxamide

N-(1S)-1-بروبيل حلقي-2-هيدروكسي إثيل]-6-4-ثلاثي فلورومثيل)فنيل]-3-أكسو-2- 15
(بيريدين-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(1S)-1-cyclopropyl-2-
hydroxyethyl]-6-[4-(difluoromethyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-
؛dihydropyridazine-4-carboxamide

6-4-ثلاثي فلورومثيل)فنيل]-N-(1-بروبان-2-يل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-
يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد [4-(difluoromethyl)phenyl]-N-(1-6- 20
؛hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

6-4-ثلاثي فلورومثيل)فنيل]-N-(1-بروبان-2-يل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-
يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد [4-(difluoromethyl)phenyl]-N-6- 25
[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-
؛carboxamide

N-(1-هيدروكسي بروبان-2-يل)-6-4-مثيل فنيل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-2، 3-
ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-(1-hydroxypropan-2-yl)-6-(4-methylphenyl)-3-
؛oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

N-(1S)-، 22-R-هيدروكسي بروبان-2-يل)-6-4-مثيل فنيل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-2، 3-
ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-6-(4- 30
؛methylphenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

- N-(1-هيدروكسي بروبان-2-يل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-4-(ثلاثي فلورومتوكسي)فنيل-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-(1-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 5 N-(1)-(S2)-هيدروكسي بروبان-2-يل-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-4-(ثلاثي فلورومتوكسي)فنيل-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 10 6-4-(كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدن-3-يل)-N-(مقابل)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 15 6-4-(كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدن-3-يل)-N-(3S)، 44-R-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-N-[(3S,4R)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 20 6-4-(كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدن-3-يل)-N-(3R)، 44-S-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-N-[(3R,4S)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- N-(مجاور)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-4-(ثلاثي فلورومتوكسي)فنيل-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 25 N-(3S)، 44-S-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-4-(ثلاثي فلورومتوكسي)فنيل-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 30 N-(3R)، 44-R-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-4-(ثلاثي فلورومتوكسي)فنيل-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(3R,4R)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

- 4]-N (مقابل)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-4-
(ثلاثي فلورومتوكسي)فني-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(trans)-4-
hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-
2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 5 -N (3S)، 44-R-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-4-
(ثلاثي فلورومتوكسي)فني-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(3S,4R)-4-
hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-
2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 10 -N (3R)، 44-S-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-4-
(ثلاثي فلورومتوكسي)فني-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(3R,4S)-4-
hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-
2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-4-كلورو-2-فلوروفني-1-N-هيدروكسي بروبان-2-يل-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-
2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chloro-2-fluorophenyl)-N-(1-6
hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 15
- 6-4-كلورو-2-فلوروفني-1-N-هيدروكسي بروبان-2-يل-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-
3-يل-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chloro-2-fluorophenyl)-N-6
[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-
carboxamide
- 20 3-4-كلوروفني-1-N-هيدروكسي هكسيل حلقى-6-أكسو-16-H، 4'-ثنائي
بيريدازين-5-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-[(cis)-2-hydroxycyclohexyl]-6-3
oxo-6H-1,4'-bipyridazine-5-carboxamide
- 3-4-كلوروفني-1-N-هيدروكسي هكسيل حلقى-6-أكسو-16-H، 4'-ثنائي
بيريدازين-5-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxycyclohexyl]-6-3
oxo-6H-1,4'-bipyridazine-5-carboxamide 25
- 6-6-4-كلوروفني-1-N-هيدروكسي بنتيل حلقى-3-أكسو-2-
(بيريدن-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد [6-6
(difluoromethyl)pyridin-3-yl]-N-[(trans)-2-hydroxycyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-
2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 30 6-6-4-كلوروفني-1-N-هيدروكسي بنتيل حلقى-3-أكسو-2-
(بيريدن-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد [6-6

- (difluoromethyl)pyridin-3-yl]-N-[(1S,2S)-2-hydroxycyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- N-(1-ہیدروکسی بروبان-2-یل)-3-اکسو-2-(بیریدین-3-یل)-6-6-(ثلاثي فلورومثیل)بیریدین-3-یل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-(1-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 5
- N-(1-ہیدروکسی بروبان-2-یل)-3-اکسو-2-(بیریدین-3-یل)-6-6-(ثلاثي فلورومثیل)بیریدین-3-یل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 10
- 3-(4-کلوروفنیل)-N-(مجاور)-2-ہیدروکسی بنتیل حلقی]-6-اکسو-H-16، 4-ثنائي بيريدازين-5-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-[(cis)-2-hydroxycyclopentyl]-6-3-oxo-6H-1,4'-bipyridazine-5-carboxamide
- 3-(4-کلوروفنیل)-N-(1S)، 22-R-ہیدروکسی بنتیل حلقی]-6-اکسو-H-16، 4-ثنائي بيريدازين-5-كربوكساميد 15
- 6-(4-کلوروفنیل)-N-(مقابل)-4-ہیدروکسی رباعي هيدروفوران-3-یل]-3-اکسو-2-(بیریدین-3-یل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-3-oxo-6H-1,4'-bipyridazine-5-carboxamide
- 6-(4-کلوروفنیل)-N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 20
- 6-(4-کلوروفنیل)-N-(3S)، 44-R-ہیدروکسی رباعي هيدروفوران-3-یل]-3-اکسو-2-(بیریدین-3-یل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-6-oxo-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-(4-کلوروفنیل)-N-(3R)، 44-S-ہیدروکسی رباعي هيدروفوران-3-یل]-3-اکسو-2-(بیریدین-3-یل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-6-oxo-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 25
- 6-(4-کلوروفنیل)-N-(مجاور)-4-ہیدروکسی رباعي هيدروفوران-3-یل]-3-اکسو-2-(بیریدین-3-یل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-6-oxo-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 30

- 3-(4-كلوروفنيل)-N-(1-هيدروكسي بروبان-2-يل)-6-أكسو-H-16، 4'-ثنائي بيريدازين-5-كربوكساميد
(4-chlorophenyl)-N-(1-hydroxypropan-2-yl)-6-oxo-6H-1,4'-3-bipyridazine-5-carboxamide
- 3-(4-كلوروفنيل)-N-(1-هيدروكسي بروبان-2-يل)-6-أكسو-H-16، 4'-ثنائي بيريدازين-5-كربوكساميد
(4-chlorophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-6-3-oxo-6H-1,4'-bipyridazine-5-carboxamide
- 3-(4-كلوروفنيل)-N-(2-هيدروكسي-2-مethylpropyl)-6-أكسو-H-16، 4'-ثنائي بيريدازين-5-كربوكساميد
(4-chlorophenyl)-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-6-oxo-6H-1,4'-3-bipyridazine-5-carboxamide
- 6-(4-سيانوفنيل)-N-(1-هيدروكسي بروبان-2-يل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
(4-cyanophenyl)-N-(1-hydroxypropan-2-yl)-3-6-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-(4-سيانوفنيل)-N-(1-هيدروكسي بروبان-2-يل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
(4-cyanophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-6-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-(6-ثلاثي فلورومثيل)بيريدين-3-يل-N-(1-هيدروكسي بروبان-2-يل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
(difluoromethyl)pyridin-3-yl-N-(1-hydroxypropan-2-yl)-3-6-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-(6-ثلاثي فلورومثيل)بيريدين-3-يل-N-(1-هيدروكسي بروبان-2-يل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
(difluoromethyl)pyridin-3-yl-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-6-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 3-(4-كلوروفنيل)-N-(مجاور)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل]-6-أكسو-H-16، 4'-ثنائي بيريدازين-5-كربوكساميد
(4-chlorophenyl)-N-[(cis)-4-3-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazine-5-carboxamide
- 6-(6-ثلاثي فلورومثيل)بيريدين-3-يل-N-(مجاور)-4-مethyl-3-يل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
(difluoromethyl)pyridin-3-yl-N-[(cis)-4-methyltetrahydrofuran-3-yl]-3-6-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

- 6-6- (ثلاثي فلورومثيل)بيريدين-3-يل-[N-(3R)، 44-S-مثيل رباعي هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2- (بيريدين-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد [6-6] (difluoromethyl)pyridin-3-yl]-N-[(3R,4S)-4-methyltetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 5 6-6- (ثلاثي فلورومثيل)بيريدين-3-يل-[N-(3S)، 44-R-مثيل رباعي هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2- (بيريدين-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد [6-6] (difluoromethyl)pyridin-3-yl]-N-[(3S,4R)-4-methyltetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 10 6-6- (4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2- (بيريميدين-5-يل)-N-(1، 1، 1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي-3-مثيل بيوتان-2-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-6-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-N-(1,1,1-trifluoro-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 15 6-6- (4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2- (بيريميدين-5-يل)-N-(1، 1، 1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي-3-مثيل بيوتان-2-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-6-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-N-(2R)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 20 6-6- (4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2- (بيريميدين-5-يل)-N-(1، 1، 1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي-3-مثيل بيوتان-2-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-6-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-N-(2S)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- N-[(1-هيدروكسي بروبيل حلقى)مثيل]-3-أكسو-2- (بيريدين-3-يل)-6-4- (ثلاثي فلورومثيل)فنيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(1-hydroxycyclopropyl)methyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 25 N-[(1-هيدروكسي بيوتيل حلقى)مثيل]-3-أكسو-2- (بيريدين-3-يل)-6-4- (ثلاثي فلورومثيل)فنيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(1-hydroxycyclobutyl)methyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 30 6-6- (4-كلوروفنيل)-N-(1-هيدروكسي بروبان-2-يل)-3-أكسو-2- (H1-بيرازول-4-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-chlorophenyl)-N-(1-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2-(1H-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

- [illegible]

- N-[(1-هيدروكسي بيوتيل حلقى)مethyl]-3-أكسو-2-(1، 2-ثيازول-4-يل)-6-(4-ثلاثي
فلورومثيل)فنيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
Hydroxycyclobutyl)methyl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-
2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 5 N-[(2S)-3-هيدروكسي-3-مethyl بيوتان-2-يل]-3-أكسو-2-(1، 2-ثيازول-4-يل)-6-(4-ثلاثي
(ثلاثي فلورومثيل)فنيل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
N-[(2S)-3-Hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-
dihydropyridazine-4-carboxamide
- (+)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-(1، 1، 1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي-3-مethyl بيوتان-
2-يل)-6-(4-ثلاثي فلورومثيل)فنيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد البد 2(+)-
10 Oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(1,1,1-trifluoro-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-6-[4-(3-
(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide enantiomer 2
6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2-(1، 2-ثيازول-4-يل)-N-(1، 1، 1-(2R)-ثلاثي فلورو-3-
هيدروكسي بروبان-2-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-
15 Chlorophenyl)-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-
yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2-(1، 2-ثيازول-4-يل)-N-(2S)-3، 3-ثلاثي فلورو-2-
هيدروكسي بروبيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-3-oxo-
20 2-(1,2-thiazol-4-yl)-N-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazine-4-
carboxamide
6-(4-كلوروفنيل)-N-[(1-هيدروكسي بيوتيل حلقى)مethyl]-3-أكسو-2-(1، 2-ثيازول-4-يل)-
2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-[(1-6
hydroxycyclobutyl)methyl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-
carboxamide
- 25 6-(4-كلوروفنيل)-N-[(2R)-1-فلورو-3-هيدروكسي بروبان-2-يل]-3-أكسو-2-(1، 2-
ثيازول-4-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-6
[(2R)-1-fluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-2,3-
dihydropyridazine-4-carboxamide
- N-[(2R)-3-هيدروكسي-3-مethyl بيوتان-2-يل]-2-(1-مethyl-3-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-
6-(4-ثلاثي فلورومثيل)فنيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
N-[(2R)-3-Hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-
(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- N-[(2R)-1-فلورو-3-هيدروكسي بروبان-2-يل]-3-أكسو-2-(1، 2-ثيازول-4-يل)-6-(4-
(ثلاثي فلورومثيل)فنيل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
N-[(2R)-1-Fluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-
dihydropyridazine-4-carboxamide
- 35

- 22-(R)-هيدروكسي بنتيل حلقى]-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-4-
N-[(1S,2R)-2- (ثلاثي فلورومثيل)فنيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد،
Hydroxycyclopentyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-
(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 5 N-[(1S)-2-(S2)-هيدروكسي بروبان-2-يل]-3-أكسو-2-(1، 2-ثيازول-4-يل)-6-4- (ثلاثي
فلورومثيل)فنيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
N-[(2S)-1-Hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-
carboxamide
- 10 N-[(2S)-3-(2S)-هيدروكسي-3-مethyl بيوتان-2-يل]-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-
N-[(2S)-3- (ثلاثي فلورومثيل)فنيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد،
Hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-
(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 15 N-[(1S)-1-(1S)-بروبيل حلقى]-2-هيدروكسي إثيل]-3-أكسو-2-(1، 2-ثيازول-4-يل)-6-4-
(ثلاثي فلورومثيل)فنيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
N-[(1S)-1- Cyclopropyl-2-hydroxyethyl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-
2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 20 N-[(2S)-2-(2S)-هيدروكسي-2-مethyl بروبييل]-3-أكسو-2-(1، 2-ثيازول-4-يل)-6-4- (ثلاثي
فلورومثيل)فنيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
N-(2-Hydroxy-2-methylpropyl)-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-
dihydropyridazine-4-carboxamide
- 25 N-[(1S)-2-(2S)-هيدروكسي-3-مethyl بيوتان-2-يل]-3-أكسو-2-(1، 2-
ثيازول-4-يل)-6-4- (ثلاثي فلورومثيل)فنيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
(4-Chlorophenyl)-N-6 [(2S)-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazine-
4-carboxamide
- 30 N-[(1S,2S)-2-(2S)-هيدروكسي بنتيل حلقى]-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-4-
(ثلاثي فلورومثيل)فنيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
N-[(1S,2S)-2- Hydroxycyclopentyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-
(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 35 N-[(2R)-1-(2R)-فلورو-3-هيدروكسي بروبان-2-يل]-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-
N-[(2R)-1- (ثلاثي فلورومثيل)فنيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
Fluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-
(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 3-أكسو-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-N-[(2R)-1، 1، 1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-6-[4-
(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

- 3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-(1، 1، 1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي-3-مثيل بيوتان-2-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورومثيل)فينيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد Oxo-2-3-
(pyridin-3-yl)-N-(1,1,1-trifluoro-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 5 2-1-(ثلاثي فلورومثيل)-H1-بيرازول-4-يل]-3-أكسو-N-(1، 1، 1-(2R)-، 1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي بروبان-2-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورومثيل)فينيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
[1-(Difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-oxo-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-2-3-hydroxypropan-2-yl]-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 10 N-مجاور-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورومثيل)فينيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-cis-4-
Hydroxytetrahydrofuran-3-yl-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 3-أكسو-2-(H1-بيرازول-4-يل)-N-(3، 3، 3-(2S)-، 3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي بروبييل)-6-[4-(ثلاثي فلورومثيل)فينيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد Oxo-2-(1H-3-
pyrazol-4-yl)-N-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 15 4-(ثلاثي فلورومثيل)فينيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد Oxo-2-(1H-3-
pyrazol-4-yl)-N-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- (+)-N-مجاور-2-هيدروكسي بيوتيل حلقي-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورومثيل)فينيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-cis-2-(+)-
Hydroxycyclobutyl-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide enantiomer 1
- 20 (+)-N-مجاور-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورومثيل)فينيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-cis-4-
Hydroxytetrahydrofuran-3-yl-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide enantiomer 2
- 25 N-3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي بروبييل]-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورومثيل)فينيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(2S)-3,3-
Difluoro-2-hydroxypropyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 30 6-(4-كلوروفينيل)-2-(5-فلورو-2-ثينيل)-N-(1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورومثيل)فينيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
(4-Chlorophenyl)-2-(5-fluoro-2-thienyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 35 N-3-هيدروكسي بروبان-2-يل]-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورومثيل)فينيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
N-[(2R)-1-Fluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

- 6-(4-كلوروفينيل)-N-(2-هيدروكسي-2-مethyl بروبيل)-3-أكسو-2-(1، 2-ثيازول-4-يل)-
2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-Chlorophenyl)-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
2-[1-(ثلاثي فلورومثيل)-H1-بيرازول-4-يل]-3-أكسو-N-(2S)-3، 3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل]-6-[4-(ثلاثي فلورومثيل)فينيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
[1-(Difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-oxo-N-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
N-مجاور-2-هيدروكسي بيوتيل حلقى-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-[4-(ثلاثي
فلورومثيل)فينيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-cis-2-Hydroxycyclobutyl-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 10
6-(4-كلوروفينيل)-2-(5-مethyl-3-ثينيل)-3-أكسو-N-(2S)-3، 3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-Chlorophenyl)-2-(5-methyl-3-thienyl)-3-oxo-N-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 15
N-(2S)-3-هيدروكسي-3-مethyl بيوتان-2-يل]-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-[4-(ثلاثي
فلورومثيل)فينيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(2S)-3-Hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
6-(4-كلوروفينيل)-N-(1S)-1-سيانو-2-هيدروكسي إيثيل]-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-Chlorophenyl)-N-[(1S)-1-cyano-2-hydroxyethyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 20
2-[1-(ثلاثي فلورومثيل)-H1-بيرازول-4-يل]-N-(2S)-3-هيدروكسي-3-مethyl بيوتان-2-يل]-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-Chlorophenyl)-N-[(1S)-1-cyano-2-hydroxyethyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
25-يل]-3-أكسو-6-[4-(ثلاثي فلورومثيل)فينيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد [1-(ثلاثي فلورومثيل)-H1-بيرازول-4-يل]-N-[(2S)-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-3-oxo-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
(+)-N-مجاور-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورومثيل)فينيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-cis-4-(+)-1-Hydroxytetrahydrofuran-3-yl-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide enantiomer 1 30
(-)-N-(3، 3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورومثيل)فينيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-(3,3-difluoro-2-hydroxypropyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide enantiomer 2 35

- N-(2-هيدروكسي-2-مethyl بروبيل)-3-أكسو-2-(1، 2-ثيازول-4-يل)-6-6-(ثلاثي فلورومثيل)بيريدين-3-يل-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-(2-Hydroxy-2-methylpropyl)-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 5 (-)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-N-(1، 1، 1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي-3-مethyl بيوتان-2-يل)-6-4-(ثلاثي فلورومثيل)فنيل-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد البد 1 (-)-Oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(1,1,1-trifluoro-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide enantiomer 1
- 6-4-(كلوروفنيل)-N-(1)-(S2)-هيدروكسي بروبان-2-يل-2-(5-مethyl-3-ثينيل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-Chlorophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(5-methyl-3-thienyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 10 6-4-(كلوروفنيل)-2-(5-كلورو-3-ثينيل)-N-(1)-(S2)-هيدروكسي بروبان-2-يل-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-Chlorophenyl)-2-(5-chloro-3-thienyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 15 N-(1)-(S2)-هيدروكسي بروبان-2-يل-3-أكسو-2-(H1-بيرازول-4-يل)-6-4-(ثلاثي فلورومثيل)فنيل-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(2S)-1-Hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(1H-pyrazol-4-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 20 N-(3)-(2S)-فلورو-2-هيدروكسي بروبيل-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-4-(ثلاثي فلورومثيل)فنيل-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(2S)-3-Fluoro-2-hydroxypropyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-4-(كلوروفنيل)-N-(2-هيدروكسي-2-مethyl بروبيل)-2-(5-مethyl-3-ثينيل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد
- 25 N-(3، 3)-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-4-(ثلاثي فلورومثيل)فنيل-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد البد 1 (4-6 Chlorophenyl)-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-2-(5-methyl-3-thienyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 30 N-(3,3-Difluoro-2-hydroxypropyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide enantiomer 1
- N-(1R)-22-(R)-هيدروكسي بنتيل حلقى-2-(1-مethyl-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-6-4-(ثلاثي فلورومثيل)فنيل-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(1R,2R)-2-Hydroxycyclopentyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 35

- (+)-6-(4-كلوروفنيل)-N-مجاور-2-هيدروكسي بيوتيل حلقي-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-
2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد البد 1 (+)-6-(4-Chlorophenyl)-N-cis-2-
hydroxycyclobutyl-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
enantiomer 1
- 5 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-كلورو-3-ثيينيل)-N-(2-هيدروكسي-2-مethyl بروبيل)-3-أكسو-2،
3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-2-(5-chloro-3-thienyl)-N-(2-
hydroxy-2-methylpropyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
N-(1)-(S2)-هيدروكسي بروبان-2-يل-3-أكسو-2-(1، 2-ثيازول-4-يل)-6-(6-ثلاثي
فلورومثيل)بيريدين-3-يل-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-(1)-(2S)-
Hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-
2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 10
- (-)-N-مجاور-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-4-
(ثلاثي فلورومثيل)فنيل-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد، البد 2 (-)-N-cis-4-
Hydroxytetrahydrofuran-3-yl-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-
dihydropyridazine-4-carboxamide, enantiomer 2 15
- 6-(4-كلوروفنيل)-N-(1)-(S2)-هيدروكسي بروبان-2-يل-2-(1، 2-أكسازول-4-يل)-3-
أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-(1)-(2S)-
hydroxypropan-2-yl]-2-(1,2-oxazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
6-(4-كلوروفنيل)-N-(1)-(1S)-سيانو-2-هيدروكسي إثيل-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-2،
3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-(1)-(1S)-1-cyano-2-
hydroxyethyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 20
- N-(3)-(2S)-فلورو-2-هيدروكسي بروبيل-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-4-ثلاثي
فلورومثيل)فنيل-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-(3)-(2S)-Fluoro-2-
hydroxypropyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-
dihydropyridazine-4-carboxamide 25
- 6-(4-كلوروفنيل)-2-[1-(ثلاثي فلورومثيل)-H1-بيرازول-4-يل]-3-أكسو-N-(3)-(2S)، 3،
3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-
Chlorophenyl)-2-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-oxo-N-(2S)-3,3,3-trifluoro-2-
hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 30 N-(1)-(2R)-هيدروكسي-3-مثنوكسي بروبان-2-يل-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-4-
(ثلاثي فلورومثيل)فنيل-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-(1)-(2R)-1-Hydroxy-
3-methoxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-
dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-(4-كلوروفنيل)-N-مجاور-2-هيدروكسي بيوتيل حلقي-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-2،
3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد 6-(4-Chlorophenyl)-N-cis-2-hydroxycyclobutyl-
3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 35

- [illegible]

- Hydroxycyclobutyl-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide enantiomer 2

6-(4-كلوروفنيل)-N-(2-هيدروكسي-2-مethyl برويل)-2-(1، 2-أكسازول-4-يل)-3-أكسو-3-أكو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-Chlorophenyl)-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-2-(1,2-oxazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 5

6-(4-كلوروفنيل)-N-(3-فلورو-2-هيدروكسي برويل)-2-(1-مethyl-1H-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-4-يل(4-كلوروفنيل)-N-(3-أكو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد [(2S)-3-fluoro-2-hydroxypropyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

10 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكو-2-(بيريميدين-5-يل)-N-(1، 2-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-6 Chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

15 6-(4-كلوروفنيل)-2-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-6 Chlorophenyl)-2-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

20 6-(4-كلوروفنيل)-N-(1، 2-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-6 Chlorophenyl)-N-[(1S)-1-cyclopropyl-2-hydroxyethyl]-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

25 6-(4-كلوروفنيل)-N-{[6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-yl]carbonyl}-D-serinate مethyl N-{[6-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-yl]carbonyl}-D-serinate

30 6-(4-كلوروفنيل)-2-(1، 2-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-6 Fluoromethyl)phenyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-أكسو-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

35 6-(4-كلوروفنيل)-2-(1، 2-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-6 Chlorophenyl)-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-أكسو-2-(pyrimidin-5-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

- (difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-(4-كلوروفنيل)-N-(1-(2R)-هيدروكسي بروبان-2-يل)-3-أكسو-2-(بيريميدين-5-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-Chlorophenyl)-N-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 5
- 6-(4-فلورومثيل)فنيل]-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-(2S)-3، 3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد [4-(Fluoromethyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 10 (-)-6-(4-كلوروفنيل)-N-مجاور-2-هيدروكسي بيوتيل حلقي-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد، البد 2 (4-Chlorophenyl)-N-cis-2-6-(-) hydroxycyclobutyl-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide, enantiomer 2
- 6-(4-فلورومثيل)فنيل]-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-(2R)-1، 1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي بروبان-2-يل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد [4-(Fluoromethyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 15
- 6-(4-فلورومثيل)فنيل]-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-N-(2S)-3، 3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد [4-(Fluoromethyl)phenyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 20
- 6-(4-فلورومثيل)فنيل]-N-(2S)-3-هيدروكسي-3-بيوتان-2-يل]-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد [4-(Fluoromethyl)phenyl]-N-[(2S)-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 25
- 6-(4-فلورومثيل)فنيل]-N-(1-(S2)-هيدروكسي بروبان-2-يل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد [4-(Fluoromethyl)phenyl]-N-[(2S)-1-6-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-(4-فلورومثيل)فنيل]-N-(2-هيدروكسي-2-مثيل بروبيل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد [4-(Fluoromethyl)phenyl]-N-[(2S)-1-hydroxy-2-methylpropyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 30
- 6-(4-فلورومثيل)فنيل]-N-(1-(S2)-هيدروكسي بروبان-2-يل)-2-(1-مثيل-H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد [4-(Fluoromethyl)phenyl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 35
- 6-(4-فلورومثيل)فنيل]-N-(2S)-3-هيدروكسي-3-بيوتان-2-يل]-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد [4-(Fluoromethyl)phenyl]-N-[(2S)-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

- (Fluoromethyl)phenyl]-N-[(2S)-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 5
N-[(2R)-1-(أمينو-3-هيدروكسي-1-أكسو-3-بروبان-2-يل)-6-(4-كلوروفينيل)-2-(1-مethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
H1-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(2R)-1-Amino-3-hydroxy-1-oxopropan-2-yl]-6-(4-chlorophenyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 10
N-مجاور-4-هيدروكسي رباعي هيدروثيوفين-3-يل-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورومثيل)فينيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-cis-4-Hydroxytetrahydrothiophen-3-yl-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 15
N-(-)-مجاور-4-هيدروكسي رباعي هيدروثيوفين-3-يل-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورومثيل)فينيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد، البد 2 N-cis-4-(-)-Hydroxytetrahydrothiophen-3-yl-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide, enantiomer 2
- 20
N-(2-هيدروكسي-2-مثيل بروبيل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورومثيل)فينيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-(2-Hydroxy-2-methylpropyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 25
3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-N-(3-(2R)، 3، 3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل)-6-[4-(ثلاثي فلورومثيل)فينيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد Oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2R)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 30
N-(2R)-3-هيدروكسي-3-مثيل بيوتان-2-يل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورومثيل)فينيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(2R)-3-Hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 35
N-[(2S)-3-، 3-ثنائي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل]-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-6-[4-(ثلاثي فلورومثيل)فينيل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(2S)-3-Fluoro-2-hydroxypropyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 4
6-(4-كلوروفينيل)-3-أكسو-2-(بيريدين-3-يل)-N-(4، 4، 4-4-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي بيوتان-2-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد الزمير 1 (4-6 Chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide Isomer 1

- 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-(4، 4، 4-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي بيوتان-2-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد الزمير 2 (4-6)
Chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide Isomer 2
- 5 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-(4، 4، 4-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي بيوتان-2-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد الزمير 3 (4-6)
Chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide Isomer 3
- 10 6-(4-كلوروفنيل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-(4، 4، 4-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي بيوتان-2-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد الزمير 4 (4-6)
Chlorophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide Isomer 4
- رباعي 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-فلوروبيريدين-3-يل)-N-[(مجاور)-4-هيدروكسي هيدروفوران-3-يل]-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-6)
Chlorophenyl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 15 6-(4-كلوروفنيل)-N-[(2R)-3-هيدروكسي-3-مثيل بيوتان-2-يل]-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-[(2R)-3-hydroxy-3-6-كربوكساميد (4-كلوروفنيل)-N-[(2R)-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 20 6-(4-كلوروفنيل)-2-(5-كلوروبيريدين-3-يل)-N-[(1S)-2-هيدروكسي بروبان-2-يل]-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-كلوروفنيل)-2-(5-6 chloropyridin-3-yl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 25 6-(4-كلوروفنيل)-N-[(1S)-2-هيدروكسي بروبان-2-يل]-2-(5-مثيلبيريدن-3-يل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-كلوروفنيل)-N-[(2S)-1-6 hydroxypropan-2-yl]-2-(5-methylpyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 30 6-[4-(ثنائي فلورومتوكسي)فنيل]-2-(1-مثيل-1H-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-N-(1، 1، 1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي-3-مثيلبيوتان-2-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد الزمير 1 [4-(Difluoromethoxy)phenyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-(1,1,1-trifluoro-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 35 6-[4-(ثنائي فلورومتوكسي)فنيل]-2-(1-مثيل-1H-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-N-(1، 1، 1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي-3-مثيل بيوتان-2-يل)-2، 3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد الزمير 1 [4-(Difluoromethoxy)phenyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-(1,1,1-trifluoro-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide Isomer 1

- 6-4-(ثنائي فلورومتوكسي)فنيل]-2-(1-مethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-(1, 1, 1-أكسو-3-بيرازول-4-يل)-2-1-ثلاثي فلورو-3-هيدروكسي-3-مethyl بيوتان-2-يل)-2, 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكساميد الزمير 2
[4-(Difluoromethoxy)phenyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-(1,1,1-trifluoro-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide Isomer 2 5
- 6-4-(ثنائي فلورومتوكسي)فنيل]-N-(1-(S2)-هيدروكسي بروبان-2-يل)-2-(1-مethyl-1H-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2, 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكساميد 4-6
(Difluoromethoxy)phenyl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-4-(ثنائي فلورومتوكسي)فنيل]-N-(3-(2S)-هيدروكسي-3-مethyl بيوتان-2-يل)-2-(1-مethyl-1H-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2, 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكساميد 4-6
(Difluoromethoxy)phenyl]-N-[(2S)-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-4-(ثنائي مethyl أمينو)فنيل]-N-(3-(2S)-هيدروكسي-3-مethyl بيوتان-2-يل)-2-(1-مethyl-1H-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2, 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكساميد 4-6
(Dimethylamino)phenyl]-N-[(2S)-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-4-(ثنائي مethyl أمينو)فنيل]-N-(1-(S2)-هيدروكسي بروبان-2-يل)-2-(1-مethyl-1H-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2, 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكساميد 4-6
(Dimethylamino)phenyl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-4-(ثنائي مethyl أمينو)فنيل]-N-(3-(2S)-هيدروكسي-3-مethyl بيوتان-2-يل)-2-(1-مethyl-1H-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2, 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكساميد 4-6
(Dimethylamino)phenyl]-N-[(2S)-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-4-(ثنائي فلورومتوكسي)فنيل]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide 25
N-[(2S)-3-Hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-4-(ثنائي فلورومتوكسي)فنيل]-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-(3-(2S)-, 3, 3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل)-2, 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكساميد 4-6
(Difluoromethyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-4-(ثنائي فلورومتوكسي)فنيل]-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-N-(3-(2S)-, 3, 3-ثلاثي فلورو-2-هيدروكسي بروبيل)-2, 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكساميد 4-6
(Difluoromethoxy)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 6-4-(ثلاثي فلورومتوكسي)فنيل]-N-(4-(مجاور)-4-هيدروكسي رباعي هيدروفوران-3-يل)-2-(1-مethyl-1H-بيرازول-4-يل)-3-أكسو-2, 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكساميد الزمير 1
[4-(Difluoromethyl)phenyl]-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide Isomere 1

- [(2R)-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(1H-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
6-(4-كلوروفينيل)-N-(3-هيدروكسي-3-ميثيل بيوتان-2-يل)-3-أكسو-2-(1، 2-ثيازول-4-يل)-2,3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-Chlorophenyl)-N-6
5 [(2R)-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
N-(3-هيدروكسي-3-ميثيل بيوتان-2-يل)-3-أكسو-2-(1، 2-ثيازول-4-يل)-2,3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-ثنائي فلورومتوكسي)فينيل-2-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(2R)-3-Hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
10 N-[(مجاور)-2-هيدروكسي-2-ميثيل بنتيل حلقى]-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-4-4-ثنائي فلورومتوكسي)فينيل-2-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد N-[(cis)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
15 N-[(مجاور)-2-هيدروكسي-2-ميثيل بنتيل حلقى]-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-4-4-ثنائي فلورومتوكسي)فينيل-2-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد، الزمير 1 N-[(cis)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide, isomer 1
20 N-[(مجاور)-2-هيدروكسي-2-ميثيل بنتيل حلقى]-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-4-4-ثنائي فلورومتوكسي)فينيل-2-3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد، الزمير 2 N-[(cis)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide, isomer 2
N-[(4-ثنائي فلورومتوكسي)فينيل]-N-(2-هيدروكسي-2-ميثيل بروبيل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-6-4-4-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-difluoromethoxy)phenyl-N-6
25 (2-hydroxy-2-methylpropyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
N-[(4-ثنائي فلورومتوكسي)فينيل]-N-(1-هيدروكسي-2-بروبان-2-يل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-2,3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-6-difluoromethoxy)phenyl-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
30 N-[(4-ثنائي فلورومتوكسي)فينيل]-N-(3-هيدروكسي-3-ميثيل بيوتان-2-يل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-2,3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-6-difluoromethoxy)phenyl-N-[(2S)-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
N-[(4-ثنائي فلورومتوكسي)فينيل]-N-(3-هيدروكسي-3-ميثيل بيوتان-2-يل)-3-أكسو-2-(بيريدن-3-يل)-2,3-ثنائي هيدروبيريدازين-4-كربوكساميد (4-6-difluoromethoxy)phenyl-N-[(2S,3S)-3-hydroxybutan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
35

- 6-(4-کلوروفنیل)-N-[(مجاور)-2-هیدروکسی-2-مثیل بنتیل حلقی]-2-(1-مثیل-H1-بیرازول-4-یل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكساميد الزمير 1 (4-6)
chlorophenyl)-N-[(cis)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-
isomer 1؛ 3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 5 6-(4-کلوروفنیل)-N-[(مجاور)-2-هیدروکسی-2-مثیل بنتیل حلقی]-2-(1-مثیل-H1-بیرازول-4-یل)-3-أكسو-2، 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكساميد الزمير 2 (4-6)
Chlorophenyl)-N-[(cis)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-
Isomer 2؛ 3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 2-(5-فلوروبيريدين-3-یل)-N-(1)-(S2)-هیدروکسی-3-مثیل بیوتان-2-یل]-3-أكسو-6-6-
[6-(ثلاثي فلورومثيل)بيريدين-3-یل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكساميد (5-2)
fluoropyridin-3-yl)-N-[(2S)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-3-oxo-6-[6-
(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 10 2-(5-فلوروبيريدين-3-یل)-N-(1S)-، 22-R-هیدروکسی بنتیل حلقی]-3-أكسو-6-6-
[6-(ثلاثي فلورومثيل)بيريدين-3-یل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكساميد (5-2)
5-fluoropyridin-2-yl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxycyclopentyl]-3-oxo-6-[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-2,3-
dihydropyridazine-4-carboxamide
- 15 2-(5-فلوروبيريدين-3-یل)-N-(1S)-بروبیل حلقی]-2-هیدروکسی إيثیل]-3-أكسو-6-6-
[6-(ثلاثي فلورومثيل)بيريدين-3-یل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكساميد (5-2)
3-yl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxycyclopentyl]-3-oxo-6-[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-2,3-
dihydropyridazine-4-carboxamide
- 20 2-(5-فلوروبيريدين-3-یل)-N-(1S)-بروبیل حلقی]-2-هیدروکسی إيثیل]-3-أكسو-6-6-
[6-(ثلاثي فلورومثيل)بيريدين-3-یل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكساميد (5-2)
cyclopropyl-2-hydroxyethyl]-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-oxo-6-[6-
(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 25 2-(5-فلوروبيريدين-3-یل)-N-(2S)-3-هیدروکسی-3-مثیل بیوتان-2-یل]-3-أكسو-6-6-
[6-(ثلاثي فلورومثيل)بيريدين-3-یل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكساميد (5-2)
fluoropyridin-3-yl)-N-[(2S)-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-3-oxo-6-[6-
(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 25 2-(5-فلوروبيريدين-3-یل)-N-(1S)-سیانو-2-هیدروکسی إيثیل]-3-أكسو-6-6-
[6-(ثلاثي فلورومثيل)بيريدين-3-یل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكساميد (5-2)
N-[(1S)-1-cyano-2-hydroxyethyl]-2-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-oxo-6-[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-2,3-
dihydropyridazine-4-carboxamide
- 30 2-(5-فلوروبيريدين-3-یل)-N-(2R)-3-هیدروکسی-3-مثیل بیوتان-2-یل]-3-أكسو-6-6-
[6-(ثلاثي فلورومثيل)بيريدين-3-یل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-كربوكساميد (5-2)
fluoropyridin-3-yl)-N-[(2R)-3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-3-oxo-6-[6-
(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 1، 5-انهيدرو-2، 4-ثنائي ديوكسي-2-((2-(5-فلوروبيريدين-3-یل)-3-أكسو-6-6-1، 5-
[6-(ثلاثي فلورومثيل)بيريدين-3-یل]-2، 3-ثنائي هيدروبيريدين-4-یل)کربونیل)أمينو]-D-إرثرو-بنتيتول
anhydro-2,4-dideoxy-2-[(2-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-oxo-6-[6-1,5
- 35

فلورومثیل) بیریدین-3-یل]-2، 3-ثنائی هیدروپیریدازین-4-کربوکسامید (5-fluoropyridin-2

5

N-[(2S)-1- (فلورومثیل) بیریدین-2-یل]-3، 3-ثنائی هیدروپیریدازین-4-کربوکسامید

10

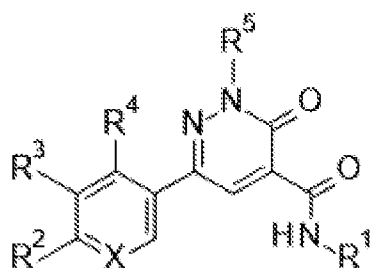
15 5. طريقة لتحضير مركب بالصيغة العامة (I) وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث تتضمن الطريقة

O=C(O)c1cc(N2C(=O)N(R5)C(=O)N2)cc(R4)c1R3

حيث X, R^2, R^3, R^4 ، و R^5 كما عرفت للمركب ذي الصيغة العامة (I) وفقاً لعنصر الحماية 1 ،

$$\text{, (VIII) } \text{H}_2\text{N-R}^1$$

مركب بالصيغة العامة (I):



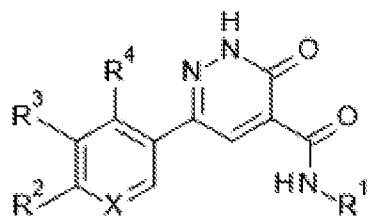
(I)

حيث X، R¹، R²، R³، R⁴، و R⁵ كما عرفت للمركب ذي الصيغة العامة (I) وفقاً لعنصر الحماية

1.

5 -6 طريقة لتحضير مركب بالصيغة العامة (I) وفقاً لعنصر الحماية 1 ، حيث تتضمن الطريقة

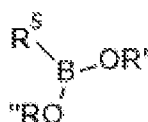
المذكورة السماح بتفاعل مركب وسيط بالصيغة العامة (XII):



(XII)

حيث X، R¹، R²، R³، و R⁴ كما عرفت للمركب ذي الصيغة العامة (I) وفقاً لعنصر الحماية 1 ،

10 مع مركب بالصيغة العامة (XIV):



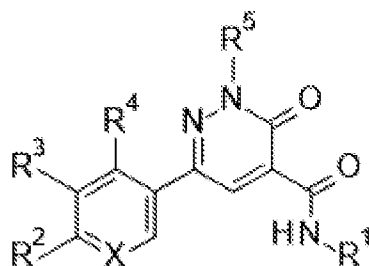
(XIV)

حيث R⁵ كما عرف للمركب ذي الصيغة العامة (I) وفقاً لعنصر الحماية 1 و R' و R'' يمثلان معا

هيدروجين H أو الكيل C₁-C₄ alkyl أو يشكلان معا مجموعة الكيلين C₂-alkylene -

15 C₇ كجزء من إستر ester 1، 2- أو 1، 3-ديول بورونيك 1,3-diol boronic ester أو مجموعة -

-CH₂-CO-(NCH₃)CO-CH₂-؛ بحيث ينتج بالتالي مركب بالصيغة العامة (I):



(I)

حيث X، R¹، R²، R³، R⁴، و R⁵ كما عرفت للمركب ذي الصيغة العامة (I) وفقاً لعنصر الحماية 1.

5 7- مركب بالصيغة العامة (I) وفقاً لعنصر الحماية 1 لتحضير دواء لعلاج أو الوقاية من مرض.

8- تركيب صيدلاني يشتمل على مركب بالصيغة العامة (I) وفقاً لعنصر الحماية 1 وواحد أو أكثر من سواغاته المقبولة صيدلانياً.

9- توليفة صيدلانية تشتمل على:

• واحدة أو أكثر من مكونات نشطة أولى، وتحديداً مركبات بالصيغة العامة (I) وفقاً لعنصر

الحماية 1، و 10

• واحد أو أكثر من المركبات الصيدلانية النشطة المقاومة للسرطان cancer أو

• واحد أو أكثر من مثبطات نقطة الفحص المناعية الصيدلانية النشطة.

10- التوليفة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 9، حيث تتميز في أن مثبط نقطة الفحص المناعية الصيدلاني النشط يكون عبارة عن جسم مضاد.

11- التوليفة الصيدلانية وفقاً لعنصر الحماية 9، حيث تتميز في أن مثبط نقطة الفحص المناعية

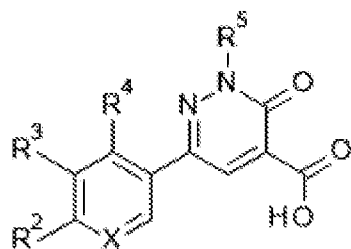
الصيدلاني النشط هو الجسم المضاد TPP-3911.

12- المركب وفقاً لعنصر الحماية 7، حيث يتمثل المرض بالسرطان cancer أو حالات مرضية

مقترنة باختلال الاستجابات المناعية أو اضطرابات أخرى مصاحبة لتأشير مستقبل من نوع أريل

هيدروكربوني Aryl Hydrocarbon Receptor AHR الشاذ، مثل الأورام السائلة والصلبة.

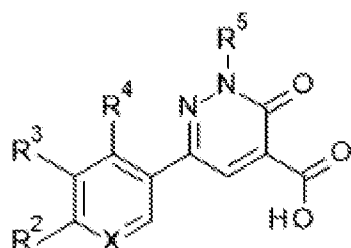
13- مركب بالصيغة العامة (VII): 20



(VII)

حيث X ، R^2 ، R^3 ، R^4 ، و R^5 كما عرفت للمركب ذي الصيغة العامة (I) وفقاً لعنصر الحماية 1.

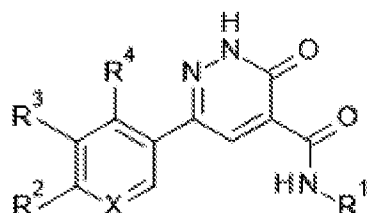
14- المركب بالصيغة العامة (VII):



(VII)

وفقاً لعنصر الحماية 13، لتحضير مركب بالصيغة العامة (I) وفقاً لعنصر الحماية 1.

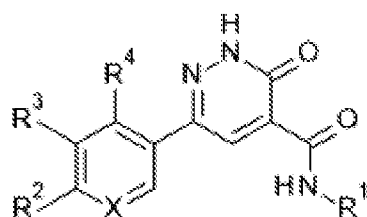
15 - مركب بالصيغة العامة (XII):



(XII)

حيث X ، R^1 ، R^2 ، R^3 ، و R^4 كما عرفت للمركب ذي الصيغة العامة (I) وفقاً لعنصر الحماية 1.

16- المركب بالصيغة العامة (XII):



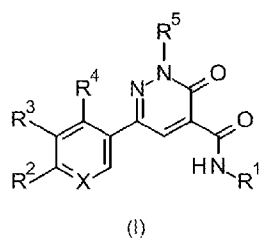
(XII)

وفقاً لعنصر الحماية 15، لتحضير مركب بالصيغة العامة (I) وفقاً لعنصر الحماية 1.

5

10

15



الشكل ١

الشكل ٢

< سياق برقم تعريف: ١ >

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS
RFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKRADAAPTIVSIFFP
SSEQLTSGGASVVCFLNFFPKDINVWKIDGSEKQNGVLNSWTDQDSKDYSTYSMSSTLT
LTKDEYERHNSYTCEATHKSTSTSPIVKSFNRNEC

الشكل ٣

< سياق برقم تعريف: ٢ >

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSDSWIHWRQAPGKGLEWVAVISPYGGSTYY
ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRADTAVYYCARRHWPGGFQDYWGQGLVTVSSAK
TTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY
TLSSSVTVPSSTWPSSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFFP
KPKDVLITITLTPKVTCTVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSE
LPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAPPAPIEKTI SKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSL
TCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVNQKSNWEAGNTFTC
SVLHEGLHNNHTEKSLSHSPGK



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 للدارات المتكاملة والأصناف النباتية والنماذج الصناعية أو لائحته التنفيذية.

صادرة عن
الهيئة السعودية للملكية الفكرية

ص ب ٦٥٣١ ، الرياض ١٣٣٢١ ، المملكة العربية السعودية

SAIP@SAIP.GOV.SA