مدينة الملك عبدالعزيز
للعلوم والتقنية KACST

[19] المملكة العربية السعودية SA
مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[11] رقم البراءة: ٣٩٦٣
[45] تاريخ المنح: ١٤٣٦/٠٦/٠٦ هـ
الموافـــق: ٢٠١٥/٠٣/٢٦ م

[12] براءة اختراع

[72] اسم المخترع: صوفيا كارلستروم، انيكا كيرس، كارين كولمودين، مارتين نيلوف، ليزلوتي اوبريج، لازلو راكوس، لارس ساندبيرج، فيرناندو سيجيلميبلي، بيتر سوديرمان، بريت- ماري سوان، جابور سيسجيرنيك، ستيفان فون بيرج

[73] مالك البراءة: استرازينيكا ايه بي
عنوانه: اس اي- ١٥١ ٨٥، سوديرتالجي، السويد
جنسيته: سويدية

[74] الوكيل: سليمان ابراهيم العمار

[21] رقم الطلب: ١١١٣٣٠١٠٧

[22] تاريخ الإيداع: ١٤٣٣/٠١/٢٩ هـ
الموافق: ٢٠١١/١٢/٢٤ م

[30] بيانات الأسبقية:

US	٦١/٤٢٥,٨٥٢	٢٠١٠/١٢/٢٢ م
US	٦١/٥٢٩,٦٢٠	٢٠١١/٠٨/٣١ م

[51] التصنيف الدولي (IPC[8]) :
C07D 235/002, A61K 031/4184

[56] المراجع:

WO	٢٠١٠٠٢١٦٨٠	٢٠١٠/٠٢/٢٥م
WO	٢٠١٠١٠٥١٧٩	٢٠١٠/٠٩/١٦م

اسم الفاحص: خالد بن أحمد الحازمي

[54] اسم الاختراع: مركبات واستخدامها كمثبطات BACE
Compounds and their use as BACE inhibitors

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بمركبات لها الصيغة (I) وتركيباتها الصيدلانية. بالإضافة إلى ذلك، يتعلق الاختراع الحالي بطرق علاجية لعلاج و/ أو الوقاية من الأمراض المرتبطة بـ amyloid β (Aβ) peptides مثل متلازمة داون Down's syndrome ، اعتلال الأوعية β- النشواني β-amyloid angiopathy على سبيل المثال لا الحصر اعتلال الأوعية النشوانية الدماغية cerebral amyloid angiopathy أو النزيف الدماغي الوراثي hereditary cerebral hemorrhage ، والاضطرابات المرتبطة بضعف الادراك، على سبيل المثال لا الحصر بـ MCI ("ضعف ادراكي معتدل mild cognitive impairment")، مرض الزهايمر Alzheimer's disease ، وفقدان الذاكرة memory loss ، وأعراض نقص الانتباه المرتبطة بمرض الزهايمر Alzheimer's disease والتنكس العصبي المرتبط بأمراض مثل مرض الزهايمر Alzheimer's disease أو الخرف بما في ذلك الخرف من أصل وعائي وتنكسي مختلط dementia of mixed vascular and degenerative origin ، خرف ما قبل الشيخوخة pre-senile dementia ، خرف الشيخوخة senile dementia والخرف المرتبط بمرض باركنسون Parkinson's disease ، والشلل فوق النووي التدريجي progressive supranuclear palsy أو الضمور القاعدي القشري cortical basal degeneration .

عدد عناصر الحماية (٨)، عدد الأشكال (٤)

مركبات واستخدامها كمثبطات BACE

Compounds and their use as BACE inhibitors

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الختراع الحالي بمركبات وأملاح مقبولة علاجياً منها، وتركيباتها الصيدلانية، وعمليات لتصنيعها واستخدامها كأدوية لعلاج و/ أو الوقاية من الأمراض المختلفة. وعلى وجه الخصوص يتعلق الاختراع بمركبات، عبارة عن مثبطات □-secretase وتعمل بالتالي على تثبيط تشكيل ببتيدات نشوانية amyloid β (Aβ) peptides ويتم استخدامها لعلاج و/ أو الوقاية من الأمراض مثل مرض الزهايمر Alzheimer's disease ، ومتلازمة داون Down's syndrome واعتلال الأوعية β- النشواني، على سبيل المثال لا الحصر اعتلال الأوعية النشوانية الدماغية cerebral amyloid angiopathy أو النزيف الدماغي الوراثي hereditary cerebral hemorrhage ، والاضطرابات المرتبطة بضعف الإدراك، على سبيل المثال لا الحصر MCI (" ضعف الادراك المعتدل")، مرض الزهايمر Alzheimer's disease ، وفقدان الذاكرة memory loss ، وأعراض نقص الانتباه المرتبطة بمرض الزهايمر ، والتنكس العصبي المرتبط بأمراض مثل مرض الزهايمر أو الخرف بما في ذلك الخرف من أصل وعائي وتنكسي مختلط dementia of mixed vascular and degenerative origin ، خرف ما قبل الشيخوخة pre-senile dementia ، خرف الشيخوخة senile dementia والخرف المرتبط بمرض باركنسون Parkinson's disease ، والشلل فوق النووي التدريجي progressive supranuclear palsy أو الضمور القاعدي القشري cortical basal degeneration .

يكمن الحدث الرئيسي للاحتلال العصبي الذي يميز مرض الزهايمر Alzheimer's disease (AD) في ترسب من ٤٠-٤٢ من الوحات المتبقية من peptide بيتا النشواني amyloid β (Aβ) peptides في متن الدماغ والأوعية الدماغية. تدعم مجموعة كبيرة من بيانات المختبر الوراثية والبيوكيميائية pathologicalدور محوري لـ Aβ في سلسلة مرضية تؤدي في النهاية إلى AD. يمثل المرضى عادةً الأعراض المبكرة (عادةً فقدان الذاكرة memory loss) في العقد السادس أو السابع من عمرهم. يتطور المرض بزيادة الخرف والترسيب المرتفع لـ Aβ. بشكل مواز لهذا، تتراكم صورة مفرطة التفسفر من البروتين المرتبط بالأنيبيبات الدقيقة، tau، في العصبونات، مما يؤدي إلى امتلاء دموي ذي تأثيرات مؤذية على الوظائف العصبية. وتفيد النظرية السائدة المعمول بها يخص العلاقة الزمنية بين الحالات المرضية لـAβ و tau بأن ترسيب Aβ يسبق تكتل tau في النماذج البشرية والحيوانية للمرض. وفي هذا السياق، تجدر ملاحظة أن الطبيعة الجزيئية الدقيقة لـ Aβ، والتي تتوسط هذه الوظائف الممرضة، لا زالت محل دراسة كثيفة. وعلى الأرجح، فإن هناك سلسلةً من الأنواع السامة تتراوح بين Aβ oligomers منخفضة الرتبة إلى التجمعات فوق الجزيئية مثل لليفات Aβ fibrils.

ويُعرف Aβ peptide بأنه شظية مدمجة من بروتين APP من النوع I (البروتين المنتج للنشواني Aβ)، وهو يعبَّر عنه على نطاق واسع في الأنسجة البشرية. وعلى الرغم من أن Aβ القابل للذوبان يمكن أن يوجد في كل من البلازما والسائل النخاعي cerebrospinal fluid (CSF)، وفي الوسط المأخوذ من الخلايا المزروعة، لابد أن يتعرضAPP لانحلال البروتين. وهناك انقسامات ثلاثة رئيسية لـ APP تتصل بالطبيعة الباثوبيولوجية لـ AD، والتي تعرف بالانقسامات α، وβ، وγ. ويتم الانقسام α، والذي يحدث في وسط النطاق Aβ تقريباً في APP بواسطة إنزيمات protease ADAM10 أو ADAM17 المعدنية (ويعرف الأخير أيضاً باسم TACE). وينشأ الانقسام β، والذي يحدث عند طرف N لـ Aβ، بواسطة إنزيم aspartyl protease عبر الأغشية في الموضع بيتا من

النوع ١ الذي يعمل على انقسام APP (BACE1). ويتم الانقسام γ، الذي يكوّن أطراف Aβ C وما يلي ذلك من إطلاق للببتيد، بواسطة إنزيم aspartyl protease متعدد الوحدات الفرعية المعروف باسم secretase-γ . ويؤدي انقسام ADAM10/17 متبوعاً بانقسام إنزيم secretase-γ إلى إطلاق peptide p3 القابل للذوبان، ويمثل شظية Aβ المبتورة عند الموضع N والتي تخفق في تكوين الرواسب النشوانية في البشر. وعادةً ما يُطلق على المسار الحالّ للبروتين المسار غير المولِّد للنشا. وتؤدي الانقسامات التالية بواسطة BACE1 وإنزيم secretase-γ إلى تكوين peptide Aβ السليم، لذا يطلق على مخطط المعالجة هذا اسم المسار المولِّد للنشا. وفي ضوء هذه المعلومات، يمكن توقع طريقين ممكنين لخفض إنتاج Aβ: تحفيز المعالجة غير المولدة للنشا، أو تثبيط أو تعديل المعالجة المولدة للنشا. ويركز الطلب الحالي على الاستراتيجية الأخيرة، أو تثبيط أو تعديل المعالجة المولِّدة للنشا.

كما تعد الصفيحات النشوانية والاعتلال الوعائي النشواني ميزتين بارزتين لأمخاخ المرضى المصابين بـ Trisomy21 (متلازمة داون Down's syndrome)، والنزف الدماغي الوراثي في الداء النشواني من النوع الهولندي (HCHWA-D)، وغير ذلك من الاضطرابات التنكسية العصبية. تحدث التشابكات الليفية العصبية كذلك في الاضطرابات التنكسية العصبية الأخرى، بما في ذلك الاضطرابات الحاثة للخرف (Varghese, J., et al, Journal of Medicinal Chemistry, 2003, 46, 4625-4630). وتكون رواسب ß النشوانية بشكل أساسي عبارةً عن تجمع peptide Aß، والذي يعتبر بدوره منتجاً للانحلال البروتيني للبروتين المنتج للنشا amyloid precursor protein (APP). وبشكل أكثر تحديداً، ينتج peptide Aß عن انقسام APP عند الطرف C بواسطة واحد أو أكثر من إنزيمات secretase-γ ، وعند الموضع N بواسطة إنزيم secretase-ß Beta site APP Cleaving Enzyme (BACE)، والمعروف أيضاً بإنزيم aspartyl protease أو Asp2 أو إنزيم الموضع بيتا الذي يؤدي إلى انقسام APP (BACE)، كجزء من مسار ß المولِّد للنشا. ويتناسب نشاط BACE طردياً مع

توليد peptide Aß من APP (Sinha, et al, Nature, 1999, 402, 537-540)، وتشير الدراسات بشكل متزايد إلى أن تثبيط BACE يؤدي إلى تثبيط إنتاج peptide Aß (Roberds, S. L., et al, Human Molecular Genetics, 2001, 10, 1317-1324). ويُعرف BACE بأنه بروتين مرتبط بالأغشية من النوع ١ يخلَّق كطليعة إنزيم نشط جزئياً، ويعبَّر عنه بكثافة في نسيج المخ، ويعتقد أنه يمثل أغلب نشاط إنزيم β-secretase ، كما يعد الخطوة التي تحد من سرعة إنتاج peptide β النشواني (Aβ).

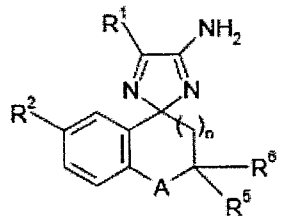
لذلك، فإن العقاقير التي تقلل أو تعيق نشاط BACE ينبغي أن تقلل من مستويات Aβ ومستويات شظايا Aβ في المخ، أو في مكان آخر يترسب فيه Aβ أو شظاياه، وهو ما يؤدي إلى إبطاء تكون الصفيحات النشوانية والإصابة بـ AD أو غير ذلك من الأمراض التي تنطوي على ترسب Aβ أو شظايا منه. لذا، يعد BACE مرشحاً هاماً لتطوير العقاقير كعلاج و/أو كوقاية من الحالات المرضية ، مثل متلازمة داون Down's syndrome ، والاعتلال الوعائي النشواني β، بما في ذلك على سبيل المثال لا الحصر، الاعتلال الوعائي الدماغي النشواني أو النزف الدماغي الوراثي، والاضطرابات المرتبطة بضعف الإدراك، بما في ذلك على سبيل المثال لا الحصر MCI ("ضعف الإدراك الخفيف mild cognitive impairment ")، أو مرض الزهايمر Alzheimer's disease ، أو فقدان الذاكرة memory loss ، أو أعراض نقص الإدراك المرتبطة بمرض الزهايمر ، أو التنكس العصبي المرتبط بأمراض مثل مرض الزهايمر أو الخرف الذي له منشأ وعائي وتنكسي عصبي مختلط، أو الخرف الكهولي، أو الخرف الشيخوخي والخرف المرتبط بمرض باركنسون Parkinson's disease ، أو الشلل فوق النوي المترقي progressive supranuclear palsy أو التنكس القشري القاعدي cortical basal degeneration . لذا، يكون من المفيد تثبيط ترسيب Aβ وأجزاء منه بتثبيط BACE من خلال مثبطات مثل المركبات الواردة في الطلب الحالي.

وتعمل الامكانيات العلاجية لتثبيط ترسيب Aβ على تحفيز مجموعات عديدة لعزل وتمييز إنزيمات

سكريتاز ولتحديد المثبطات المحتملة لها.

الوصف العام للاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بمركبات لها الصيغة (I):



(I)

حيث

A عبارة عن -O-أو -CH2-؛ n عبارة عن ٠ أو ١؛

R^1 عبارة عن alkyl C_{1-6} أو haloalkyl C_{1-6} ؛

R^2 عبارة عن hydrogen ، alkylaryl C_{0-6} ، alkylaryl C_{0-6} غير متجانس، alkynyl C_{2-6} ، C_{2-} alkenyl $_6$ ، alkyl C_{1-6} ، halogen ، cyano ، haloalkyl C_{1-6} ، $NHC(O)R^9$ أو OR^8، حيث alkylaryl C_{0-6} المذكورة، alkylaryl C_{0-6} غير متجانس، alkynyl C_{2-6} ، alkenyl C_{2-6} ، C_{1-6} alkyl ، أو haloalkyl C_{1-6} عبارة عن واحد إلى ٣ من R^7؛

R5 وR^6 على حدة عبارة عن hydrogen ، heterocyclyl ، cycloalkyl C_{3-6} ، aryl ، heteroaryl أو alkyl C_{1-6} ، حيث يكون heterocyclyl المذكور، cycloalkyl C_{3-6} ، aryl ، heteroaryl أو alkyl C_{1-6} به بواحد أو اثنتين من مجموعات التي يتم اختيارها على حدة من halogen ، C_{1-6} alkyl ، haloalkyl C_{1-6} ، cyano ، أو OR^8؛

أو R^5 و R6 مع ذرة الكربون المرتبطة بها، تشكل حلقة B، عبارة عن cycloalkyl به ٣-١٤ ذرة أو heterocyclyl أحادية الحلقة، أو cycloalkyl ثنائي الحلقة به ٩-١٤ ذرة أو حلقة heterocyclyl ؛ و حيث تكون الحلقة B بها بواحدة أو اثنتين من مجموعات سوأ لايتم استبدالها أو يتم استبدالها بواسطة oxo ، halogen ، alkyl C_{1-6} ، haloalkyl C_{1-6} ، cyano ، أو OR^8؛

وتكون حلقة B مندمجة مع aryl أو heteroaryl لتشكيل نظام ثنائي- أو متعدد الحلقة؛

R^7 على حدة عبارة عن alkyl C_{1-6} ، halogen ، cyano ، cycloalkyl alkyl C_{3-6} C_{0-6} ، haloalkyl C_{1-6} ، alkyl OC_{1-6} ، haloalkyl OC_{1-6} ، alkynyl C2-6 أو alkenyl C_{2-6} ، حيث alkyl المذكور، C_{3-6} C0-6 cycloalkyl alkyl ، haloalkyl C_{1-6} ، alkyl OC_{1-6} ، haloalkyl OC_{1-6} ، alkynyl C2-6 أو alkenyl C_{2-6} بها بـ ١-٣ من مجموعات سوأ لايتم استبدالها أو يتم استبدالها بواسطة halogen ، cyano ، alkyl C_{1-6} ، haloalkyl C_{1-6} ، alkyl OC_{1-6} ، و haloalkyl OC_{1-6} ؛

R^8 على حدة عبارة عن hydrogen ، alkyl C_{1-6} ، alkynyl C2-6 ، haloalkyl C_{1-6} ، aryl أو heteroaryl ; حيث alkyl C_{1-6} المذكور، haloalkyl C_{1-6} ، aryl أو heteroaryl به بمجموعة يتم اختيارها من halogen ، cyano ، و alkyl C_{1-6} ؛

R^9 عبارة عن aryl غير متجانس؛ حيث يكون heteroaryl المذكور به بـ halogen ، cyano ، OR^8، haloalkyl C_{1-6} أو alkyl C_{1-6} ؛

في أحد نماذج الاختراع الحالي، A عبارة عن -CH2-.

في أحد نماذج الاختراع الحالي، n عبارة عن ٠.

في أحد نماذج الاختراع الحالي، R^1 عبارة عن alkyl C_{1-3} . في نموذج آخر من نماذج الاختراع،

R^1 عبارة عن methyl أو ethyl . في نموذج آخر أيضاً، R^1 عبارة عن methyl .

في أحد نماذج الاختراع الحالي، R^2 عبارة عن aryl ، aryl غير متجانس، alkynyl C2-6 ، halogen ،

R9(O)NHC أو OR^8، حيث يكون aryl المذكور، heteroaryl أو alkynyl C_{2-6} به بواحد إلى ٣ من R^7. في نموذج آخر من نماذج الاختراع، R^2 عبارة عن aryl ، aryl غير متجانس، C2-6 alkynyl أو OR^8، حيث aryl المذكور، heteroaryl أو alkynyl C2-6 به بواحد إلى ٣ من R^7.

في أحد نماذج الاختراع الحالي، R^5وR^6 على حدة عبارة عن hydrogen أو

heterocyclyl حيث يكون heterocyclyl المذكور به بواحدة أو اثنتين من مجموعات سوأ لايتم استبدالها أو يتم استبدالها بواسطة alkyl C_{1-6} أو OR^8.

في أحد نماذج الاختراع الحالي، R^5وR^6 مع ذرة الكربون المرتبطة بها، تشكل حلقة B، عبارة عن cycloalkyl به ٣-١٤ ذرة أو حلقة heterocyclyl أحادي الحلقة، أو cycloalkyl ثنائي الحلقة به ٩-١٤ ذرة أو حلقة heterocyclyl ؛ وحيث حلقة B يكون بها بواحدة أو اثنتين من مجموعات سوأ لايتم استبدالها أو يتم استبدالها بواسطة oxo ، halogen ، alkyl C_{1-6} أو OR^8؛ وتكون حلقة B مندمجة مع aryl أو heteroaryl لتشكيل نظام باي – أو متعدد الحلقة bi- or polycyclic .

في نموذج آخر من نماذج الاختراع، R^5وR^6 مع ذرة الكربون المرتبطة بها، تشكل حلقة B، عبارة عن حلقة cycloalkyl أحادي الحلقة به ٣-١٤ ذرة؛ و حيث تكون الحلقة B بها بواحدة أو اثنتين من مجموعات سوأ لايتم استبدالها أو استبدالها بواسطة oxo ، halogen ، alkyl C_{1-6} أو OR^8. في نموذج آخر أيضاً، R5 وR^6 مع ذرة الكربون المرتبطة بها تشكل حلقة cyclohexyl ، بها استبدال بـ OR^8.

في أحد نماذج الاختراع الحالي، R^7 على حدة عبارة عن alkyl C_{1-6} ، halogen ، cyano ، C0- C_{3-6} cycloalkyl alkyl ، haloalkyl C_{1-6} ، alkyl OC_{1-6} أو alkynyl C2-6 ، حيث C_{1-6} alkyl المذكور، C_{3-6} C_{0-6} cycloalkyl alkyl ، haloalkyl C_{1-6} ، alkyl OC_{1-6} ، أو C2-6 alkynyl به بـ ١-٣ من مجموعات سوأ لايتم استبدالها أو يتم استبدالها بواسطة halogen ، cyano ، alkyl C_{1-6} ، haloalkyl C_{1-6} ، alkyl OC_{1-6} و haloalkyl OC_{1-6} . في نموذج آخر من نماذج الاختراع، تكون R^7 عبارة عن halogen ، cyano ، C_{3-6} C_{0-6} cycloalkyl alkyl ، C_{1-6} haloalkyl ، alkyl OC_{1-6} أو alkynyl C2-6 ، حيث C_{3-6} C_{0-6} cycloalkyl alkyl المذكور، C_{1-6} haloalkyl ، alkyl OC_{1-6} ، أو alkynyl C2-6 به بـ ١-٣ من مجموعات سوأ لايتم استبدالها أو يتم استبدالها بواسطة alkyl OC_{1-6} و haloalkyl OC_{1-6} .

في أحد نماذج الاختراع الحالي، R^8 على حدة عبارة عن alkyl C_{1-6} ، alkynyl C2-6 أو C_{1-6} haloalkyl . في نموذج آخر من نماذج الاختراع، R8 على حدة عبارة عن alkyl C_{1-6} أو C_{1-6} haloalkyl .

في أحد نماذج الاختراع الحالي، R9 عبارة عن aryl غير متجانس؛ حيثheteroaryl المذكور به بـ halogen ، cyano ، OR^8، haloalkyl C_{1-6} أو alkyl C_{1-6} .

في أحد نماذج الاختراع الحالي،

A عبارة عن -O- أو $-CH_2-$؛

n عبارة عن ٠ أو ١؛

R^1 عبارة عن alkyl C_{1-6} ؛

R^2 عبارة عن alkylaryl C0-6 ، alkylaryl C0-6 غير متجانس، alkynyl C2-6 ، halogen ، R9(O)NHC أو OR^8؛ حيث alkylaryl C_{0-6} المذكور، alkylheteroaryl C0-6 أو C2-6 alkynyl به بواحد إلى ٣ من R^7؛ R^5 وR^6 على حدة عبارة عن hydrogen أو heterocyclyl ، حيث يكون heterocyclylالمذكور، به بواحد أو اثنتين من مجموعات سوأ لايتم استبدالها أو يتم استبدالها بواسطة halogen ، alkyl C_{1-6} ، haloalkyl C_{1-6} ، cyano أو OR^8؛

أو R5 وR^6 مع ذرة الكربون المرتبطة بها، تشكل حلقة B، عبارة عن cycloalkyl به ٣-١٤ ذرة أو حلقة heterocyclyl أحادية الحلقة، أو cycloalkyl ثنائي الحلقة به ٩-١٤ ذرة أو حلقة heterocyclyl ؛ وحيث تكون حلقة B بها بواحدة أو اثنتين من مجموعات سوأ لايتم استبدالها أو يتم استبدالها بواسطة oxo ، halogen ، alkyl C_{1-6} أو OR^8؛ وتكون حلقة B مندمجة مع aryl أو heteroaryl لتشكيل نظام باي – أو متعدد الحلقة bi- or polycyclic ؛

R^7 على حدة عبارة عن alkyl C_{1-6} ، halogen ، cyano ، alkyl C_{3-6} C0-6 ، cycloalkyl C_{1-6} ، haloalkyl ، alkyl OC_{1-6} أو alkynyl C_{2-6} ، حيث يكون alkyl C_{1-6} المذكور، alkyl C_{3-6} C0-6 ، cycloalkyl ، haloalkyl C_{1-6} ، alkyl OC_{1-6} أو alkynyl C2-6 به بـ ١-٣ من مجموعات سوأ لايتم استبدالها أو يتم استبدالها بواسطة halogen ، cyano ، alkyl C_{1-6} ، haloalkyl C_{1-6} ، alkyl OC_{1-6} و haloalkyl OC_{1-6} ؛

R^8 على حدة عبارة عن alkyl C_{1-6} ، alkynyl C_{2-6} أو haloalkyl C_{1-6} ؛ حيث يكون alkyl C_{1-6} المذكورة، haloalkyl C_{1-6} ، aryl أو heteroaryl به بمجموعة يتم اختياره من halogen ، cyano ، أو alkyl C_{1-6} ؛

R^9 عبارة عن aryl غير متجانس، حيث يكون heteroaryl المذكور به بـ halogen ، cyano ، OR^8، haloalkyl C1- 6 أو alkyl C_{1-6} .

في أحد نماذج الاختراع الحالي :

A عبارة عن -O- أو -CH2-؛

n عبارة عن ٠ أو ١؛ R^1 عبارة عن alkyl C1-3 ؛

R^2 عبارة عن aryl ، aryl غير متجانس، alkynyl C_{2-6} ، halogen ، $R^9(O)NHC$ أو OR^8،
حيث يكون aryl المذكور، heteroaryl أو alkynyl C2-6 به بواحد إلى ٣ من R^7؛

R^5 وR^6 على حدة عبارة عن hydrogen أو heterocyclyl ، حيث يكون heterocyclyl المذكور به باثنتين من مجموعات سوأ لايتم استبدالها أو يتم استبدالها بواسطة alkyl C_{1-6} ؛

أو R^5 وR^6 مع ذرة الكربون المرتبطة بها، تشكل حلقة B، تكون عبارة عن cycloalkyl به ٣-١٤ ذرة أو حلقة heterocyclyl أحادية الحلقة، أو cycloalkyl ثنائي الحلقة به ٩-١٤ ذرة أو حلقة heterocyclyl ؛ و حيث تكون حلقة B بها بواحدة أو اثنتين من مجموعات سوأ لايتم استبدالها أو يتم استبدالها بواسطة oxo ، halogen ، alkyl C_{1-6} أو OR^8؛ وتكون حلقة B مندمجة مع aryl أو heteroaryl لتشكيل نظام ثنائي الحلقة؛

R^7 على حدة عبارة عن alkyl C_{1-6} ، halogen ، cyano ، alkyl C_{3-6} C0-6 ، cycloalkyl C_{1-6} ، haloalkyl C_{1-6} ، alkyl OC_{1-6} أو alkynyl C2-6 ، حيث alkyl C_{1-6} المذكورة، alkyl C_{3-6} C_{0-6} cycloalkyl ، haloalkyl C_{1-6} ، alkyl OC_{1-6} أو alkynyl C2-6 ، بها به ١-٣ من مجموعات استبدال يتم اختيارها على حدة من halogen ، cyano ، alkyl C_{1-6} ، haloalkyl C_{1-6} ، OC_{1-6} alkyl و haloalkyl OC_{1-6} ؛

R^8 على حدة عبارة عن alkyl C_{1-6} ، alkynyl C2-6 أو haloalkyl C_{1-6} ؛ حيث alkyl C_{1-6}

المذكور، C_{1-6} haloalkyl ، aryl أو heteroaryl بها بمجموعة يتم اختيارها من halogen ، cyano أو C_{1-6} alkyl ؛ و

R^9 عبارة عن aryl غير متجانس، حيث heteroaryl المذكور بها بـ halogen ، cyano ، OR^8، C_{1-6} haloalkyl أو C_{1-6} alkyl .

في أحد نماذج الاختراع الحالي،

A عبارة عن -CH2-؛

n عبارة عن ٠؛

R^1 عبارة عن methyl أو ethyl ؛

R^2 عبارة عن aryl ، heteroaryl أو C_{2-6} alkynyl ، حيث aryl المذكور، heteroaryl أو alkynyl بها بواحد إلى ٣ من R^7؛

R^5 و R6 مع ذرة الكربون المرتبطة بها تشكل حلقة cyclohexyl ، بها استبدال بـ OR^8؛ R^7 على حدة عبارة عن C_{1-3} alkyl ، halogen ، cyano أو C_{2-6} alkynyl ؛ R^8 عبارة عن C1-3 alkyl .

في أحد نماذج الاختراع الحالي، A عبارة عن -CH2-؛ n عبارة عن ٠؛

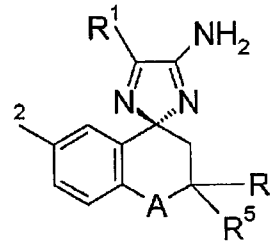
R^1 عبارة عن methyl أو ethyl ؛

R^2 عبارة عن phenyl أو pyridinyl ، حيث المذكورة phenyl أو pyridinyl به بواحد أو اثنتين من R^7؛

R^5 و R^6 مع ذرة الكربون المرتبطة بها تشكل حلقة cyclohexyl ، بها استبدال بـ methoxy ؛

R^7 على حدة عبارة عن chloro ، fluoro ، cyano أو prop-1-yn-1-yl .

في أحد النماذج، يتميز مركب له الصيغة (I) التصميم الحالي:



في نموذج آخر، يتعلق الاختراع بمركب لها الصيغة (I) يُختار من المجموعة التي تتكون من:

6-(3,5-dichlorophenyl)-5'-methylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amine;

6-(5-chloropyridin-3-yl)-5'-methylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amine;

6-(3,5-difluorophenyl)-5'-methylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amine;

6-(3,5-dimethylphenyl)-5'-methylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amine;

6-(2,5-dimethoxyphenyl)-5'-methylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amine;

6-(2,3-difluorophenyl)-5'-methylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amine;

6-(2,5-dimethylphenyl)-5'-methylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amine;

6-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-5'-methylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amine;

6-(2-fluoro-3-methoxyphenyl)-5'-methylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amine;

6-(2-methoxy-5-methylphenyl)-5'-methylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amine;

6-(2-fluoro-5-methylphenyl)-5'-methylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amine;

6-(2-fluoro-5-methoxyphenyl)-5'-methylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amine;

N-(4'-amino-5'-methyl-spiro[chromane-4,2'-imidazole]-6-yl)-5-chloro-pyridine-2-carboxamide;

N-(4'-amino-5'-methyl-spiro[chromane-4,2'-imidazole]-6-yl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-2-carboxamide;

N-(4'-amino-5'-methyl-spiro[chromane-4,2'-imidazole]-6-yl)-5-but-2-ynoxy-pyridine-2-carboxamide;

N-(4'-amino-5'-methyl-spiro[chromane-4,2'-imidazole]-6-yl)-5-but-2-ynoxy-pyrazine-2-carboxamide;

N-(4'-amino-5'-methyl-spiro[chromane-4,2'-imidazole]-6-yl)-5-methyl-thiophene-2-carboxamide;

N-(4'-amino-5'-methyl-spiro[chromane-4,2'-imidazole]-6-yl)-3,5-dichloro-pyridine-2-carboxamide;

6'-bromo-4-(difluoromethoxy)-5"-methyl-3'*H*-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

6'-bromo-4-methoxy-5"-methyl-3'*H*-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

4-methoxy-5"-methyl-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

4-methoxy-5"-methyl-6'-[4-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl]-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

5-(4"-amino-4-methoxy-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-6'-yl)benzene-1,3-dicarbonitrile;

3-(4"-amino-4-methoxy-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-chlorobenzonitrile;

6'-(5-chloropyridin-3-yl)-4-methoxy-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

6'-(5-fluoropyridin-3-yl)-4-methoxy-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

5-(4"-amino-4-methoxy-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-6'-yl)-2-fluorobenzonitrile;

6'-(3,3-dimethylbut-1-yn-1-yl)-4-methoxy-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

6'-(cyclopropylethynyl)-4-methoxy-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

N-(4"-amino-4-methoxy-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-bromopyrimidine-2-carboxamide;

N-(4"-amino-4-methoxy-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-(trifluoromethyl)pyridine-2-carboxamide;

N-(4"-amino-4-methoxy-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-chloro-3-methyl-1-benzofuran-2-carboxamide;

N-(4"-amino-4-methoxy-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-6'-yl)-3,5-dichloropyridine-2-carboxamide;

N-(4"-amino-4-methoxy-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-chloropyridine-2-carboxamide;

4-methoxy-5"-methyl-6'-(2-methylpropoxy)-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

4-methoxy-5"-methyl-6'-(3,3,3-trifluoropropoxy)-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

6'-(3-fluoropropoxy)-4-methoxy-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

6'-bromo-5-methyl-2",3",5",6"-tetrahydro-3'*H*-dispiro[imidazole-2,1'-indene-2',4"-pyran]-4-amine;

6'-(3-chlorophenyl)-5-methyl-2",3",5",6"-tetrahydro-3'H-dispiro[imidazole-2,1'-indene-2',4"-pyran]-4-amine;

6'-(3-chloro-4-fluorophenyl)-5-methyl-2",3",5",6"-tetrahydro-3'H-dispiro[imidazole-2,1'-indene-2',4"-pyran]-4-amine;

6'-bromo-4,4-difluoro-5"-methyl-3'*H*-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

6'-(5-chloropyridin-3-yl)-4,4-difluoro-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

N-(4"-amino-4,4-difluoro-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-chloropyridine-2-carboxamide;

5'-bromo-4-methoxy-5"-methyldispiro[cyclohexane-1,2'-[1]benzofuran-3',2"-imidazol]-4"-amine;

5'-(3-chlorophenyl)-4-methoxy-5"-methyldispiro[cyclohexane-1,2'-[1]benzofuran-3',2"-imidazol]-4"-amine;

6'-bromo-5-methyl-5",6"-dihydro-4"*H*-dispiro[imidazole-2,4'-chromene-2',3"-pyran]-4-amine;

6'-(3-chlorophenyl)-5-methyl-5",6"-dihydro-4"H-dispiro[imidazole-2,4'-chromene-2',3"-pyran]-4-amine;

6'-(3-chloro-4-fluorophenyl)-5-methyl-5",6"-dihydro-4"H-dispiro[imidazole-2,4'-chromene-2',3"-pyran]-4-amine;

6-bromo-5'-methyl-2-tetrahydropyran-3-yl-spiro[chromane-4,2'-imidazole]-4'-amine;

6-(3-chlorophenyl)-5'-methyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)-2,3-dihydrospiro[chromene-4,2'-imidazol]-4'-amine;

6-bromo-2-(2,2-dimethyltetrahydropyran-4-yl)-5'-methyl-spiro[chromane-4,2'-imidazole]-4'-amine;

6-(3-chlorophenyl)-2-(2,2-dimethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-5'-methyl-2,3-dihydrospiro[chromene-4,2'-imidazol]-4'-amine;

N-(4"-amino-4-methoxy-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-chloro-3-methylpyridine-2-carboxamide;

N-(4"-amino-4-methoxy-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-fluoropyridine-2-carboxamide;

4-methoxy-5"-methyl-6'-[2-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-4-yl]-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine

4-methoxy-5"-methyl-6'-[3-(prop-1-yn-1-yl)phenyl]-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

6'-(5-bromopyridin-3-yl)-4-methoxy-5"-methyl-3'*H*-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

4,4-difluoro-5"-methyl-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

5'-(5-chloropyridin-3-yl)-4-methoxy-5"-methyldispiro[cyclohexane-1,2'-[1]benzofuran-3',2"-imidazol]-4"-amine;

4-methoxy-5"-methyl-5'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]dispiro[cyclohexane-1,2'-[1]benzofuran-3',2"-imidazol]-4"-amine;

7'-bromo-5-methyl-3',4'-dihydro-2'H-spiro[imidazole-2,1'-naphthalen]-4-amine;

7'-(5-chloropyridin-3-yl)-5-methyl-3',4'-dihydro-2'H-spiro[imidazole-2,1'-naphthalen]-4-amine;

5-methyl-7'-(5-(prop-1-ynyl)pyridin-3-yl)-3',4'-dihydro-2'H-spiro[imidazole-2,1'-naphthalen]-4-amine;

6'-bromo-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclobutane-1, 2'-indene-1', 2"-imidazol]-4"-amine;

6'-(5-chloropyridin-3-yl)-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclobutane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

5"-methyl-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-dispiro[cyclobutane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

6'-(cyclopropylethynyl)-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclobutane-1, 2'-indene-1', 2"-imidazol]-4"-amine;

6'-(3, 3-dimethylbut-1-yn-1-yl)-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclobutane-1, 2'-indene-1', 2"-imidazol]-4"-amine;

6'-(5-chloro-6-methylpyridin-3-yl)-4-methoxy-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

6'-(5-chloro-2-methylpyridin-3-yl)-4-methoxy-5"-methyl-3'*H*-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

4-methoxy-5"-methyl-6'-[4-methyl-5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

6'-bromo-5"-ethyl-4-methoxy-3'*H*-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

6'-(5-chloropyridin-3-yl)-5"-ethyl-4-methoxy-3'*H*-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

5"-ethyl-4-methoxy-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'*H*-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

5-(4"-amino-5"-ethyl-4-methoxy-3'*H*-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-6'-yl)pyridine-3-carbonitrile;

3-(4"-amino-5"-ethyl-4-methoxy-3'*H*-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-6'-yl)benzonitrile;

6'-[5-(but-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-4-methoxy-5"-methyl-3'*H*-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

4"-amino-5"-methyl-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'*H*-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4-ol;

3-(4"-amino-4-methoxy-5"-methyl-3'*H*-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-methylbenzonitrile;

3-(4"-amino-4-methoxy-5"-methyl-3'*H*-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-fluorobenzonitrile;

6'-bromo-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclopropane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

3-(4"-amino-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclopropane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-chlorobenzonitrile;

4"-amino-4-methoxy-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazole]-6'-carbonitrile;

4-methoxy-6'-[3-(methoxymethyl)phenyl]-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

6'-[3-fluoro-5-(methoxymethyl)phenyl]-4-methoxy-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

4-methoxy-5"-methyl-6'-{5-[(2,2,2-trifluoroethoxy)methyl]pyridin-3-yl}-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

4-methoxy-5"-methyl-6'-(5-methylpyridin-3-yl)-3'*H*-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

4-methoxy-5"-methyl-6'-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-3'*H*-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

3-(4"-amino-4-methoxy-5"-methyl-3'*H*-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-(trifluoromethyl)benzonitrile;

3-(4"-amino-4-methoxy-5"-methyl-3'*H*-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-(difluoromethyl)benzonitrile;

5-(4"-amino-4-methoxy-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-6'-yl)-2-fluoro-3-methoxybenzonitrile;

6'-(3,5-difluorophenyl)-4-methoxy-5"-methyl-3'*H*-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

6'-(2-fluoro-3-methoxyphenyl)-4-methoxy-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

4-methoxy-5"-methyl-6'-phenyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

3-(4"-amino-4-methoxy-5"-methyl-3'*H*-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-methoxybenzonitrile;

3-(4"-amino-4-methoxy-5"-methyl-3'*H*-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-bromobenzonitrile;

3-(4"-amino-4-methoxy-5"-methyl-3'*H*-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-ethylbenzonitrile;

3-(4"-amino-4-methoxy-5"-methyl-3'*H*-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-(methoxymethyl)benzonitrile;

6'-(2-fluoro-5-methoxyphenyl)-4-methoxy-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

6'-(2,5-difluorophenyl)-4-methoxy-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

5-(4"-amino-4-methoxy-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-6'-yl)-3-chloro-2-fluorobenzonitrile;

6'-(2,3-difluorophenyl)-4-methoxy-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

3-(4"-amino-4-methoxy-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-6'-yl)-4-fluorobenzonitrile;

6'-(2,4-difluorophenyl)-4-methoxy-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

6'-(2,3-dichlorophenyl)-4-methoxy-5"-methyl-3'*H*-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

3-(4"-amino-4-(difluoromethoxy)-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-fluorobenzonitrile;

3-(4"-amino-4-(difluoromethoxy)-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-methoxybenzonitrile;

4-(difluoromethoxy)-5"-methyl-6'-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

3-(4"-amino-4-(difluoromethoxy)-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-chlorobenzonitrile;

4-(difluoromethoxy)-6'-(3,5-difluorophenyl)-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

5-(4"-amino-4-(difluoromethoxy)-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-6'-yl)-2-fluoro-3-methoxybenzonitrile;

4-methoxy-4,5"-dimethyl-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'*H*-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

6'-(cyclobutylethynyl)-4-methoxy-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

4-methoxy-5"-methyl-6'-(3-methylbut-1-yn-1-yl)-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

4-methoxy-5"-methyl-6'-{5-[($^2H_3$)prop-1-yn-1-yl]pyridin-3-yl}-3'*H*-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

3-(4"-amino-5"-methyl-4-oxodispiro[cyclohexane-1,2'-[1H]indene-1'(3'H),2"-[2H]imidazol]-6'-yl)-5-fluorobenzonitrile;

4-methoxy-5"-methyl-6'-(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

6'-bromo-5"-methyl-4-[($^2H_3$)methyloxy]-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

3-(4"-amino-5"-methyl-4-[($^2H_3$)methyloxy]-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-fluorobenzonitrile;

6'-(5-chloropyridin-3-yl)-5"-methyl-4-[($^2H_3$)methyloxy]-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

6'-[5-(difluoromethyl)pyridin-3-yl]-4-methoxy-5"-methyl-3'*H*-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

4-methoxy-5"-methyl-6'-(3-methyl-1H-indol-5-yl)-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

5"-methyl-4-[($^2H_3$)methyloxy]-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'*H*-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

6'-[2-chloro-3-(prop-1-yn-1-yl)phenyl]-4-methoxy-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

6'-bromo-5"-methyl-4-(trifluoromethyl)-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

3-(4"-amino-5"-methyl-4-[($^2H_3$)methyloxy]-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-chlorobenzonitrile;

6'-(cyclobutylmethoxy)-4-methoxy-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

5-(4"-amino-4-methoxy-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-6'-yl)-2-fluoro-3-(methoxymethyl)benzonitrile;

6'-bromo-4-(difluoromethyl)-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

6'-(5-chloropyridin-3-yl)-4-(difluoromethyl)-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

6'-bromo-4-ethoxy-5"-methyl-3'*H*-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

4-ethoxy-5"-methyl-6'-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

3-(4"-amino-4-ethoxy-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-fluorobenzonitrile;

6'-(5-chloropyridin-3-yl)-4-ethoxy-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

3-(4"-amino-4-ethoxy-5"-methyl-3'*H*-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-(difluoromethyl)benzonitrile; and

4-ethoxy-5"-methyl-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine,

أو ملح مقبول صيدلانياً لأي مركب سابق.

في نموذج آخر، يتعلق الاختراع بمركب لها الصيغة (I) يُختار من مجموعة تتكون من:

4-methoxy-5"-methyl-6'-(5-prop-1-yn-1-ylpyridin-3-yl)-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

3-(4"-amino-4-methoxy-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-chlorobenzonitrile; and

4-methoxy-5"-methyl-6'-(2-methylpropoxy)-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine,

أو ملح مقبول صيدلانياً لأي مركب سابق.

في نموذج آخر، يتعلق الاختراع بمركب لها الصيغة (I) يُختار من المجموعة التي تتكون من:

(1r,4r)-4-methoxy-5"-methyl-6'-(5-prop-1-yn-1-ylpyridin-3-yl)-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

3-[(1r,4r)-4"-amino-4-methoxy-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-6'-yl]-5-chlorobenzonitrile; and

(1r,4r)-4-methoxy-5"-methyl-6'-(2-methylpropoxy)-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine,

أو ملح مقبول صيدلانياً لأي مركب سابق.

في نموذج آخر، يتعلق الاختراع بمركب لها الصيغة (I) يُختار من المجموعة التي تتكون من:

(1r,1'R,4R)-4-methoxy-5"-methyl-6'-[5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl]-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine;

3-[(1r,1'R,4R)-4"-amino-4-methoxy-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-6'-yl]-5-chlorobenzonitrile; and

(1r,4r)-4-methoxy-5"-methyl-6'-(2-methylpropoxy)-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine (isomer 1);

أو ملح مقبول صيدلانياً لأي مركب سابق.

في نموذج آخر أيضاً، يتعلق الاختراع بمركب لها الصيغة (I)، أو a ملح مقبول صيدلانيا منه، شريطة أن أي من الأمثلة المحددة لا تتم حمايتها بصورة فردية.

وبالتالي، في نموذج آخر يتعلق الاختراع بمركب لها الصيغة (I)، أو ملح مقبول صيدلانيا منه، شريطة ألا يكون المركب عبارة عن :

4-methoxy-5"-methyl-6'-(5-prop-1-yn-1-ylpyridin-3-yl)-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine

في نموذج آخر أيضاً يتعلق الاختراع بمركب لها الصيغة (I)، أو ملح مقبول صيدلانيا منه، شريطة ألا يكون المركب عبارة عن :

3-(4"-amino-4-methoxy-5"-methyl-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-6'-yl)-5-chlorobenzonitrile

في نموذج آخر أيضاً يتعلق الاختراع بمركب لها الصيغة (I)، أو ملح مقبول صيدلانيا منه، شريطة ألا يكون المركب عبارة عن :

4-methoxy-5"-methyl-6'-(2-methylpropoxy)-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-

imidazol]-4"-amine

يتعلق الاختراع الحالي باستخدام المركبات التي لها الصيغة (I) على النحو المبين فيما سبق بالإضافة إلى أملاحه. وتكون الأملاح المُعدة للاستخدام في التركيبات الصيدلانية مقبولةً صيدلانياً، لكن قد تكون أملاح أخرى مفيدةً في إنتاج المركبات التي لها الصيغة (I).

وقد يتم إعطاء المركبات التي لها الصيغة (I) تتفتت في جسم الإنسان أو الحيوان للحصول على مركب له الصيغة (I). والتي تضم الإسترات القابلة للتحلل بالماء في جسم الإنسان من مركب له الصيغة (I). أحد الإسترات القابلة للتحلل بالماء (أو القابلة للانقسام) في جسم الكائن الحي من مركب له الصيغة (I) والذي يحتوي على مجموعة carboxy أو hydroxy تكون، على سبيل المثال، عبارةً عن إستر مقبول صيدلانياً يتحلل بالماء في جسم الإنسان أو الحيوان للحصول على الحمض أو الكحول الأصلي. وتُعرف في المجال الصور المختلفة من العقار .

تهدف التعريفات المقدمة في الطلب الحالي إلى توضيح المصطلحات المستخدمة في ثنايا الطلب الحالي. يعني المصطلح "في الطلب الحالي" الطلب بالكامل.

يمكن أن يوجد عدد متنوع من المركبات الواردة في الطلب الحالي في صور هندسية أو أيزومرية فراغية معينة. يأخذ الطلب الحالي بعين الاعتبار أن كافة المركبات هذه، بما في ذلك المركبات الصنوية، وcis- and trans isomers ، ومتشاكلات R وS، والمتجاسمات diastereomers ، والأيزومرات (D)، والأيزومرات (L)، والأخلاط الراسيمية منها، وأخلاطها الأخرى، تقع ضمن مجال الاختراع. ويمكن أن تكون هناك ذرات كربون carbon atoms غير متماثلة إضافية في مجموعة استبدال مثل مجموعة alkyl . يضم الاختراع كافة هذه الأيزومرات، بالإضافة إلى أخلاطها. وقد يكون للمركبات الواردة في الطلب الحالي مراكز غير متماثلة. ويمكن عزل المركبات الواردة في الاختراع الحالي والمحتوية على ذرة بها استبدال غير متماثلة في الصور الراسيمية racemic forms

أو النشطة ضوئياً optically active . ونُعرف جيداً في المجال كيفية تحضير الصور النشطة بصرياً، على سبيل المثال بحل الصور الراسيمية racemic forms ، بتخليقها من المواد البادئة النشطة ضوئياً optically active ، أو تخليقها باستخدام كواشف نشطة ضوئياً. يمكن فصل المادة الراسيمية، عند الحاجة إلى ذلك، بالطرق المعروفة في المجال. كذلك يمكن أن توجد الكثير من الأيزومرات الهندسية من olefins ، أو روابط C=N المزدوجة، وما شابه ذلك في المركبات الواردة في الطلب الحالي، وتعتبر كافة هذه الأيزومرات الثابتة داخلةً ضمن الاختراع الحالي. ويتم وصف الأيزومرات الهندسية سيس وترانس من المركبات الواردة في الاختراع الحالي ويمكن فصلها كخليط من الأيزومرات أو كصور أيزومرية منفصلة. ويضم هذا كافة الصور الكيرالية، المتجاسمة، الراسيمية وكافة الصور الأيزومرية الهندسية من بنية معينة، ما لم يتم تحديد الخصائص الفراغية الكيميائية المعينة أو تمت الإشارة إلى الصورة الأيزومرية بشكل محدد.

وعند التأكد من أن الرابطة التي بمجموعة استبدال باعتبارها رابطةً توصل ذرتين في حلقة ما، حينئذ يمكن ربط مجموعة الاستبدال هذه بأية ذرة على الحلقة.

وعند ذكر مجموعة استبدال بدون الإشارة إلى الذرة التي تم ربط مجموعة الاستبدال من خلالها بباقي المركب الذي له صيغة معينة، حينئذ يمكن ربط مجموعة الاستبدال هذه من خلال أية ذرة في مجموعة الاستبدال هذه. ولا تكون توليفات مجموعات الاستبدال، و/أو مواضع و/أو متغيرات مجموعات الاستبدال ممكنةً إلا إذا كانت هذه التوليفات تسفر عن مركبات ثابتة.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، من الممكن ألا يكون هناك استبدال بالذرة أو الشق.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، يضم المصطلح "alkyl "، عند استخدامه بمفرده أو كلاحقة أو بادئة، المجموعات الهيدروكربونية الأليفالتية المشبعة ذات السلسلة المتفرعة والمستقيمة المحتوية على ما يتراوح من ١ إلى ١٢ ذرة كربون، أو إذا تم تحديد عدد معين من ذرات الكربون، حينئذ

يعني المصطلح ذلك العدد المحدد. على سبيل المثال، يشير "alkyl C_{0-6} " إلى alkyl بها صفر، أو ١، أو ٢، أو ٣، أو ٤، أو ٥ أو ٦ ذرات كربون carbon atoms . تضم أمثلة alkyl ، على سبيل المثال لا الحصر، methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, sec-butyl, t-butyl, pentyl, and hexyl . وحين يكون ما تحت السطر عبارة عن ٠ (صفر) تعني المجموعة التي يشير إليها ما تحت السطر أن المجموعة قد تكون غير موجودة، أي هناك رابطة مباشرة بين المجموعات.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، يضم المصطلح "alkynyl " في حالة استخدامه وحده أو كلاحقة أو سابقة alkene ذات السلسلة المتفرعة أو المستقيمة أو المجموعات الهيدروكربونية الأليفاتية المحتوية على olefin وبها ما يتراوح من ٢ إلى ١٢ ذرة كربون، أو إذا تم تحديد عدد معين من ذرات الكربون، حينئذ يعني المصطلح ذلك العدد المحدد. على سبيل المثال، يعني المصطلح "alkynyl C_{2-6} " alkenyl بها ٢، ٣، ٤، ٥ أو ٦ ذرات كربون carbon atoms . تضم أمثلة alkynyl ، على سبيل المثال لا الحصر :

vinyl, allyl, 1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-methylbut-2-enyl, 3-methylbut-1-enyl, 1-pentenyl, 3-pentenyl and 4-hexenyl.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، يضم اصطلاح "alkynyl " في حالة استخدامه وحده أو كلاحقة أو سابقة alkynyl ذات سلسلة متفرعة أو مستقيمة أو olefin تحتوي على مجموعات هيدروكربونية أليفاتية بها ما يتراوح من ٢ إلى ١٢ ذرة كربون، أو إذا تم تحديد عدد معين من ذرات الكربون، حينئذ يعني المصطلح العدد المحدد. على سبيل المثال ethynyl ، propynyl على سبيل المثال :

l-propynyl, 2-propynyl, 3-butynyl, pentynyl, hexynyl and l-methylpent-2-ynyl

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، يشير المصطلح "عطري aromatic " إلى مجموعات hydrocarbonyl بها حلقة (حلقات) كربون غير مشبعة واحدة أو أكثر لها خصائص عطرية، (على سبيل المثال n4 + ٢ من الإليكترونات التي تغير موضعها) وتشتمل على ما يصل إلى ١٤ ذرة كربون. بالإضافة إلى ذلك، يشير المصطلح "عطرية غير متجانسة" إلى مجموعات بها حلقة غير مشبعة واحدة أو أكثر تحتوي على كربون وذرة غير متجانسة واحدة أو أكثر على سبيل المثال sulphur having aromatic character ، oxygen ، nitrogen أوكبريت ذات طبيعة عطرية (على سبيل المثال n4 + ٢ من الإليكترونات التي تغير موضعها).

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، يشير المصطلح "aryl " إلى بنية حلقية عطرية مكونة مما يتراوح من ٥ إلى ١٤ ذرة كربون. تكون البنى الحلقية المحتوية على ٥، ٦، ٧ و٨ ذرات كربون carbon atoms عبارةً عن مجموعة عطرية أحادية الحلقة، على سبيل المثال، phenyl . البنى الحلقية المحتوية على ٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣، أو ١٤ تكون متعددة الحلقات، على سبيل المثال naphthyl . ويمكن أن يكون بالحلقة العطرية استبدال عند واحد أو أكثر من مواضع الاستبدال بحيث تكون مجموعات الاستبدال هذه على النحو الموضح أعلاه. كذلك يضم المصطلح "aryl " الأنظمة الحلقية متعددة الحلقات التي بها حلقتان أو أكثر وفيها تكون ذرتا كربون أو أكثر مشتركتين بين حلقتين متجاورتين (تكون الحلقات عبارة عن "حلقات مدمجة") حيث تكون إحدى الحلقات على الأقل عطريةً، على سبيل المثال، يمكن أن تكون الحلقات الأخرى عبارةً عن cycloalkyl ، و/أو cycloalkenyls ، و/أو cycloalkenyls ، و/أو aryl و/أو heterocyclyls . تضم أمثلة الحلقات المتعددة، على سبيل المثال لا الحصر، 2,3-dihydro-1,4-benzodioxine and 2,3-dihydro-1-benzofuran.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، يضم المصطلحان "cycloalkyl " أو "carbocyclyl "

المجموعات الحلقية المشبعة، والمحتوية على العدد المبين من ذرات الكربون. وقد يضم هذان المصطلحان الأنظمة متعددة الحلقات المدمجة أو المجسرة. تحتوي مجموعات cycloalkyl المفضلة على ما يتراوح بين ٣ و ١٠ ذرات كربون carbon atoms في بنيتها، والأفضل أن يكون بها ٣، ٤، ٥، و٦ ذرات كربون carbon atoms في البنية الحلقية. على سبيل المثال، يشير المصطلح "C_{3-6} cycloalkyl " إلى مجموعات مثل cyclopropyl ، أو cyclobutyl ، أو cyclopentyl ، أو cyclohexyl .

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، يضم المصطلح المصطلح "cycloalkenyls " المجموعات الحلقية غير المشبعة، والتي بها العدد المحدد من ذرات الكربون، وقد يضم تلك الأنظمة متعددة الحلقات المدمجة أو المجسرة. تحتوي مجموعات cycloalkenyls المفضلة على ما بين ٣ و ١٠ ذرات كربون carbon atoms في بنيتها، والأفضل أن يكون بها ٣، ٤، ٥، و٦ ذرات كربون carbon atoms في البنية الحلقية. على سبيل المثال، يعني المصطلح "C_{3-6} cycloalkenyls " مجموعات مثل cyclopropenyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, or cyclohexenyl.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، يشير المصطلح "هالو" أو "halogen " إلى fluoro, chloro, bromo, and iodo.

يستخدم المصطلح "أيون مضاد " للإشارة إلى مجموعة صغيرة موجبة أو سالبة الشحنة، على سبيل المثال chloride, bromide, hydroxide, acetate, sulfate, tosylate, benezensulfonate, ammonium, lithium ion and sodium ion وما شابه.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، يشير المصطلح "سكليل غير متجانس heterocyclyl " أو "حلقية غير متجانسة heterocyclic " أو "حلقة غير متجانسة heterocycle " إلى حلقة مشبعة، أو غير مشبعة أو مشبعة جزئياً، أحادية، ثنائية أو ثلاثية (ما لم يحدَّد خلاف ذلك) المحتوية على ما

يتراوح من ٣ إلى ٢٠ ذرة تختار من بينها ١، ٢، ٣، ٤ أو ٥ ذرات حلقية من nitrogen ، كبريت أو oxygen ، قد ترتبط، ما لم يحدَّد خلاف ذلك، بالكربون أو nitrogen ، وحيث يتم اختيارياً استبدال مجموعة –CH2– بواسطة مجموعة –C(O)–؛ وحيث يتم اختيارياً أكسدة ذرة حلقة من nitrogen أو الكبريت ما لم يحدَّد عكس ذلك لتكوين N-oxide or S-oxide(s) أو يتم اختيارياً تكوين الصورة الرباعية من ذرة حلقة من nitrogen ؛ حيث يكون في –NH– من الحلقة acetyl, formyl, methyl or mesyl ؛ وحلقة يكون بها باستخدام واحدة أو أكثر من halo . ينبغي إدراك أنه حين يتجاوز إجمالي عدد ذرات S وO في السكليل غير المتجانسة heterocyclyl ١، حينئذ لا تكون هذه الذرات غير المتجانسة متجاورة. إذا كانت مجموعة سكليل غير المتجانسة المذكورة ثنائية أو ثلاثية الحلقات، حينئذ يمكن أن تكون إحدى الحلقات على الأقل اختيارياً عبارةً عن حلقة عطرية غير متجانسة أو عطرية شريطة ألا تكون إحدى الحلقات على الأقل عطريةً غير متجانسة non-heteroaromatic.

إذا كانت مجموعة السكليل غير المتجانسة heterocyclyl المذكورة أحادية الحلقة، فلابد ألا تكون عطرية. تضم أمثلة السكليل غير المتجانسة، على سبيل المثال لا الحصر :

piperidinyl, *N*-acetylpiperidinyl, *N*-methylpiperidinyl, *N*-formylpiperazinyl, *N*-mesylpiperazinyl, homopiperazinyl, piperazinyl, azetidinyl, oxetanyl, morpholinyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, indolinyl, tetrahydropyranyl, dihydro-*2H*-pyranyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydro-thiopyranyl, tetrahydro-thiopyran 1-oxide, tetrahydro-thiopyran 1,1-dioxide,1H-pyridin-2-one, and 2,5-dioxoimidazolidinyl

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، يشير المصطلح "aryl غير متجانس" إلى حلقة غير متجانسة عطرية غير متجانسة بها ذرة حلقة غير متجانسة واحدة على الأقل مثل الكبريت، oxygen

، أو nitrogen . تضم مجموعات aryl غير المتجانسة الأنظمة أحادية وثنائية الحلقة (على سبيل المثال بها ٢، ٣ أو ٤ حلقات مدمجة). تضم أمثلة مجموعات aryl غير المتجانسة بشكل غير حصري، pyridyl (i.e., pyridinyl), pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl (i.e. furanyl), quinolyl, isoquinolyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, indolyl, pyrryl, oxazolyl, benzofuryl, benzothienyl, benzthiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, indazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, isothiazolyl, benzothienyl, purinyl, carbazolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, aza-benzoxazolyl imidazothiazolyl, benzo[1,4]dioxinyl, benzo[1,3]dioxolyl وما شابه ذلك. في بعض النماذج، تحتوي مجموعة aryl غير المتجانسة على ما بين ١ و ٢٠ ذرة كربون، وفي نماذج أخرى ما بين ٣ و ٢٠ ذرة كربون. وفي بعض النماذج، تحتوي مجموعة aryl غير المتجانسة على ٣ إلى ١٤، ٤ إلى ١٤، ٣ إلى ٧، أو ٥ إلى ٦ ذرات مكونة للحلقة. في بعض النماذج، تحتوي مجموعة aryl غير متجانسة على ١ إلى ٤، ١ إلى ٣، أو ١ إلى ٢ ذرة غير متجانسة. في بعض النماذج، تحتوي مجموعة aryl غير المتجانسة على ذرة واحدة غير متجانسة.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، يضم المصطلح "haloalkyl "، في حالة استخدامه وحده أو كلاحقة أو سابقة، المجموعات الهيدروكربونية الأليفاتية المشبعة متفرعة ومستقيمة الحلقة، وتحتوي على الأقل على مجموعة استبدال واحدة من halogen بها ما يتراوح بين ١ و١٢ ذرة كربون، أو إذا تم تحديد عدد معين من ذرات الكربون، حينئذ يعني المصطلح ذلك المعين المحدد. على سبيل المثال، يعني المصطلح "haloalkyl C_{0-6} " alkyl به صفر، ١، ٢، ٣، ٤، ٥ أو ٦ ذرات كربون carbon atoms . تضم أمثلة haloalkyl ، على سبيل المثال لا الحصر :

fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chlorofluoromethyl, 1-fluoroethyl, 3-

fluoropropyl, 2-chloropropyl, 3,4-difluorobutyl

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، تعني عبارة "مجموعة حامية" مجموعات استبدال مؤقتة تحمي مجموعة وظيفية متفاعلة بشكل محتمل من التحولات الكيميائية غير المرغوب فيها. تضم أمثلة هذه المجموعات الحامية esters of carboxylic acids ، silyl ethers من :

alcohols, and acetals and ketals of aldehydes and ketones على الترتيب. تمت مراجعة مجال كيمياء المجموعات الحامية (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed.; Wiley: New York, 1999).

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، يستخدم المصطلح "مقبول صيدلانياً" في الطلب الحالي للإشارة إلى المركبات، المواد، التركيبات، و/أو صور الجرعات التي تعتبر، وفقاً للرأي الطبي السديد، مناسبةً لاستخدامها ملامسةً لأنسجة البشر والحيونات بدون سمية، تهييج، استجابة تحساسية، أو إحدى المشاكل أو المضاعفات الأخرى بشكل مفرط، على نحو يتفق مع نسبة معقولة للفائدة/ المخاطرة.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، يشير المصطلح "أملاح مقبولة صيدلانياً" إلى مشتقات المركبات التي يتم الكشف عنها حيث يتم تعديل المركب الأصلي بتحضير أملاح الحمض أو القاعدة منه. تضم أمثلة الأملاح المقبولة صيدلانياً، على سبيل المثال لا الحصر، الأملاح الحمضية المعدنية أو العضوية من البقايا القاعدية مثل الأمينات؛ الأملاح القلوية أو العضوية من البقايا الحمضية مثل carboxylic acids ؛ وما شابه ذلك.

تضم الأملاح المقبولة صيدلانياً الأملاح غير السامة أو أملاح الأمونيوم العضوية من المركب الأصلي والتي يتم تكوينها، على سبيل المثال، من الأحماض العضوية أو غير العضوية غير

السامة. على سبيل المثال، تضم هذه الأملاح غير السامة تلك المشتقة من الأحماض غير العضوية ومنها hydrochloric acid .

يمكن تخليق الأملاح المقبولة صيدلانياً الواردة في الاختراع الحالي من المركب الأصلي المحتوي على شق قاعدي أو حمضي بالطرق الكيميائية التقليدية. عموماً، يمكن تحضير هذه الأملاح بتفاعل صور الحمض أو القاعدة الحرة من هذه المركبات مع كمية متكافئة من القاعدة أو الحمض الملائم في الماء أو في مذيب عضوي، أو في خليط من الاثنين؛ عموماً، يتم استخدام الأوساط غير المائية مثل diethyl ether ، ethyl acetate ، ethanol ، isopropanol ، أو acetonitrile .

كذلك يضم الاختراع الحالي كافة الصور الصنوية من المركبات الواردة في الاختراع.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، يعني المصطلح "مركب صنوي" الأيزومرات البنائية الأخرى التي توجد في حالة اتزان نتيجة ترحيل ذرة hydrogen . على سبيل المثال، الصورة الصنوية keto-enol حيث يتسم المركب الناتج بخصائص الketone وكحول غير مشبع. وتضم الأمثلة الأخرى على الصور الصنوية 2H-imidazole-4-amine والمركب الصنوي منه 1,2-dihydroimidazol-5-imine, and 2H-imidazol-4-thiol والمركب الصنوي منه 1,2-dihydroimidazol-5-thione . وينبغي إدراك أنه في نماذج المركب على مدى الوصف بالكامل، يتم رسم أو تسمية واحد فقط من المركبات الصنوية الممكنة للمركب.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، يشير المصطلح "مركب ثابت" و"بنية ثابتة" إلى مركب قوي بما يكفي للبقاء منفصلاً عن أحد أخلاط التفاعل بدرجة مفيدة من النقاء، والصياغة في صورة عامل علاجي فعال. تضم مركبات الاختراع كذلك الهيدرات والذوابات .

كذلك يضم الاختراع الحالي مركبات الاختراع المرقمة بالنظائر. يكون المركب "المرقم بالنظائر" أو

"المرقم إشعاعياً" عبارةً عن مركب وارد في الاختراع حيث يتم استبدال ذرة واحدة أو أكثر بأية ذرة لها كتلة ذرية أو رقم كتلة مختلف عن الكتلة الذرية أو رقم الكتلة الموجود نمطياً في الطبيعة (أي، المكون في الطبيعة). تضم النيوكليدات المشعة المناسبة التي يمكن تضمينها في المركبات الواردة في الاختراع الحالي لكن بشكل غير حصري ^{2}H (وتكتب أيضاً deuterium D)، ^{3}H (تكتب أيضاً tritium)، ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I و ^{131}I. ويعتمد النيوكليد المشع الذي يتم تضمينه في المركبات الحالية المرقمة إشعاعياً على الاستخدام المحدد لذلك المركب المرقم إشعاعياً. على سبيل المثال، لاختبارات تعليم المستقبل والتنافس التي تتم في المختبر، تعتبر المركبات التي تتضمن ^{35}S, ^{131}I, ^{125}I, ^{82}Br, ^{14}C, ^{3}H تكون هي الأكثر فائدة. بالنسبة لتطبيقات التصوير الإشعاعي، تعتبر ^{11}C, ^{18}F, ^{125}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br أو ^{77}Br هي الأكثر فائدة.

ويبنغي إدراك أن "المركب المرقم إشعاعياً" يكون عبارةً عن مركب يتم تضمينه في نيوكليد مشع واحد على الأقل. في بعض النماذج، يتم اختيار النيوكليد المشع من المجموعة المكونة من ^{3}H, ^{35}S, ^{125}I, ^{14}C و ^{82}Br.

يمكن إعطاء المركبات الواردة في الاختراع الحالي بطريق الفم، بغير طريق الفم، بطريق الشدق، بطريق المهبل، بطريق المستقيم، بالاستنشاق، بالنفخ، تحت اللسان، في العضل، تحت الجلد، موضعياً، في الأنف، في الغشاء البريتوني، في الصدر، في الوريد، فوق الجافية، داخل القراب، في بطين الدماغ وبالحقن في المفاصل. وتعتمد الجرعة على طريقة الإعطاء، شدة المرض، سن ووزن المريض وغير ذلك من العوامل التي يضعها الطبيب المعالج عادة في الاعتبار، عند تحديد النظام العلاجي الفردي ومستوى الجرعة باعتبارهما الأنسب لمريض بعينه.

وتختلف كمية المركب المعطاة للمريض المعالج وتتراوح بين حوالي ١٠٠ نانو جم/ كجم من وزن

الجسم إلى ١٠٠ مجم/كجم من وزن الجسم في اليوم. على سبيل المثال، يمكن التأكد من الجرعات بسهولة بواسطة من يتمتع بالمهارة في المجال من خلال الكشف الحالي والمعرفة السائدة في المجال. وعلى هذا النحو، يمكن بسهولة لمن يتمتع بالمهارة في المجال تحديد كمية المركب والإضافات الاختيارية، المواد الناقلة، و/أو المادة الحاملة في التركيبات وإعطاؤها بالطرق الواردة في الاختراع.

في جانب آخر من الاختراع، يمكن استخدام مركبات الاختراع، أو ملح منها مقبول صيدلانياً، كأدوية، لعلاج مرض الزهايمر Alzheimer's disease ، و متلازمة داون Down's syndrome ، و الاعتلال الوعائي النشواني β، و الاعتلال الوعائي الدماغي النشواني، و النزف الدماغي الوراثي، و اضطراب مرتبط بضعف الإدراك المعرفي، و MCI ("ضعف الإدراك المعرفي الخفيف")، و فقدان الذاكرة memory loss ، و أعراض نقص الإدراك المرتبطة بمرض الزهايمر Alzheimer's disease ، و التنكس العصبي المرتبط بمرض الزهايمر ، و الخرف ذي الأصل الوعائي المختلط، و الخرف ذي الأصل التنكسي، و الخرف الكهولي، و الخرف الشيخوخي، و الخرف المرتبط بمرض باركنسون Parkinson's disease ، و الشلل فوق النووي المترقي، و جرح المخ الرضي والتنكس القشري القاعدي cortical basal degeneration .

وفي جانب آخر من الاختراع، يمكن استخدام مركبات الاختراع، أو ملح منها مقبول صيدلانياً، في تصنيع دواء لمعالجة مرض الزهايمر Alzheimer's disease ، و متلازمة داون Down's syndrome ، و الاعتلال الوعائي النشواني β، و الاعتلال الوعائي الدماغي النشواني، و النزف الدماغي الوراثي، و اضطراب مرتبط بضعف الإدراك المعرفي، و MCI ("ضعف الإدراك المعرفي الخفيف")، و فقدان الذاكرة memory loss ، و أعراض نقص الإدراك المرتبطة بمرض الزهايمر Alzheimer's disease ، و التنكس العصبي المرتبط بمرض الزهايمر ، و الخرف ذي الأصل

الوعائي المختلط، و الخرف ذي الأصل التنكسي، و الخرف الكهولي، و الخرف الشيخوخي، و الخرف المرتبط بمرض باركنسون Parkinson's disease ، و الشلل فوق النووي المترقي، و جرح المخ الرضي والتنكس القشري القاعدي cortical basal degeneration .

في جانب آخر من الاختراع، يتم توفير طريقة لعلاج الأمراض مرض الزهايمر Alzheimer's disease ، و متلازمة داون Down's syndrome ، و الاعتلال الوعائي النشواني β، و الاعتلال الوعائي الدماغي النشواني، و النزف الدماغي الوراثي، و اضطراب مرتبط بضعف الإدراك المعرفي، و MCI ("ضعف الإدراك المعرفي الخفيف")، و فقدان الذاكرة memory loss ، و أعراض نقص الإدراك المرتبطة بمرض الزهايمر Alzheimer's disease ، و التنكس العصبي المرتبط بمرض الزهايمر ، و الخرف ذي الأصل الوعائي المختلط، و الخرف ذي الأصل التنكسي، و الخرف الكهولي، و الخرف الشيخوخي، و الخرف المرتبط بمرض باركنسون Parkinson's disease ، و الشلل فوق النووي المترقي، و جرح المخ الرضي والتنكس القشري القاعدي cortical basal degeneration ، وتشتمل على إعطاء كمية فعالة علاجياً من مركب له الصيغة (I)، أو ملح منه مقبول صيدلانياً، إلى فرد، على سبيل المثال كائن ثديي أو إنسان، في حاجة إلى ذلك.

على هذا النحو، توفر مركبات الاختراع والأملاح المقبولة صيدلانياً طرقاً لعلاج الأمراض، على سبيل المثال، على سبيل المثال لا الحصر، مرض الزهايمر Alzheimer's disease ، و متلازمة داون Down's syndrome ، و الاعتلال الوعائي النشواني β، و الاعتلال الوعائي الدماغي النشواني، و النزف الدماغي الوراثي، و اضطراب مرتبط بضعف الإدراك المعرفي، و MCI ("ضعف الإدراك المعرفي الخفيف")، و فقدان الذاكرة memory loss ، و أعراض نقص الإدراك المرتبطة بمرض الزهايمر Alzheimer's disease ، و التنكس العصبي المرتبط بمرض الزهايمر ، و الخرف ذي الأصل الوعائي المختلط، و الخرف ذي الأصل التنكسي، و الخرف الكهولي، و

الخرف الشيخوخي، و الخرف المرتبط بمرض باركنسون Parkinson's disease ، و الشلل فوق النووي المترقي، و جرح المخ الرضي والتنكس القشري القاعدي cortical basal degeneration . في جانب آخر من الاختراع، يتم توفير تركيبة صيدلانية تشتمل كمكون فعال على كمية فعالة علاجياً من المركب الذي له الصيغة (I) مع السواغات، المواد الحاملة أو المواد المخففة المقبولة صيدلانياً.

في جانب آخر من جوانب الاختراع، يتم توفير طريقة لتثبيط نشاط BACE بمركب له الصيغة (I).

في جانب آخر من الاختراع، يتم توفير طريقة لعلاج أو الوقاية من مرض الزهايمر Alzheimer's disease ، و متلازمة داون Down's syndrome ، و الاعتلال الوعائي النشواني β، و الاعتلال الوعائي الدماغي النشواني، و النزف الدماغي الوراثي، و اضطراب مرتبط بضعف الإدراك المعرفي، و MCI ("ضعف الإدراك المعرفي الخفيف")، و فقدان الذاكرة memory loss ، و أعراض نقص الإدراك المرتبطة بمرض الزهايمر Alzheimer's disease ، و التنكس العصبي المرتبط بمرض الزهايمر ، و الخرف ذي الأصل الوعائي المختلط، و الخرف ذي الأصل التنكسي، و الخرف الكهولي، و الخرف الشيخوخي، و الخرف المرتبط بمرض باركنسون Parkinson's disease ، و الشلل فوق النووي المترقي، و جرح المخ الرضي والتنكس القشري القاعدي cortical basal degeneration في كائن ثديي، على سبيل المثال إنسان، تشتمل على إعطاء المريض المذكور كمية فعالة علاجياً من مركب له الصيغة (I)، وعامل معزز للإدراك واحد على الأقل، عامل معزز للذاكرة، أو مثبط إنزيم كولين إستيراز، حيث يكون المرض عبارة عن مرض الزهايمر Alzheimer's disease .

في جانب أخر، يتعلق الاختراع بتركيبة صيدلانية تشتمل على (١) مركب له الصيغة (I)، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، (٢) عامل علاجي إضافي إضافي، أو ملح مقبول صيدلانياً، و(٣) وسواغات مقبولة صيدلانياً، أو مواد حاملة أو مواد مخففة.

في جانب آخر، يتعلق الاختراع بتركيبة صيدلانية تشتمل على (١) مركب له الصيغة (I)، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، (٢) عامل واحد على الأقل يتم اختياره من المجموعة التي تتكون من عوامل تعزيز إدراك، عوامل تعزيز ذاكرة ومثبطات إنزيم كولين إستراز، و(٣) وسواغات مقبولة صيدلانياً، أو مواد حاملة أو مواد مخففة. ويمكن تطبيق علاج مرض المحدد في الطلب الحالي كعلاج أحادي أو قد يتضمن، بالإضافة إلى مركب الاختراع، علاجاً مشتركاً تقليدياً مع علاج مفيد في معالجة حالة مرضية واحدة أو أكثر يشار إليها في الطلب الحالي. قد يضم هذا العلاج التقليدي واحداً أو أكثر من الفئات التالية من العوامل: مثبطات إنزيم أسيتيل كولين إستيراز، العوامل المضادة للالتهابات، العوامل المعززة للإدراك و/أو الذاكرة أو العوامل اللانمطية المضادة للذهان. تضم العوامل المعززة للإدراك، العوامل المعززة للذاكرة ومثبطات إنزيم أسيتيل كولين إستيراز، على سبيل المثال لا الحصر، donepezil (ARICEPT), galantamine (REMINYL or RAZADYNE), rivastigmine (EXELON), tacrine (COGNEX) and memantine (NAMENDA, AXURA or EBIXA). تضم العوامل اللانمطية المضادة للذهان، على سبيل المثال لا الحصر، olanzapine (يتم تسويقه باسم Zyprexa)، aripiprazole (يتم تسويقه باسم Abilify)، risperidone (يتم تسويقه باسم Risperdal)، quetiapine (يتم تسويقه باسم Seroquel)، clozapine (يتم تسويقه باسم Clozaril)، ziprasidone (يتم تسويقه باسم Geodon) و olanzapine/fluoxetine (يتم تسويقه باسم Symbyax).

ويمكن إعطاء هذا العلاج المشترك من خلال جرعات متزامنة، تتابعية أو منفصلة عن المكونات المفردة من العلاج. تستخدم هذه المنتجات المختلطة مركبات الاختراع.

ويمكن أن يضم العلاج الإضافي التقليدي واحداً أو أكثر من فئات العوامل التالية:

(١) مضادات الاكتئاب، مثل :

agomelatine, amitriptyline, amoxapine, bupropion, citalopram, clomipramine, desipramine, doxepin duloxetine, elzasonan, escitalopram, fluvoxamine, fluoxetine, gepirone, imipramine, ipsapirone, maprotiline, nortriptyline, nefazodone, paroxetine, phenelzine, protriptyline, ramelteon, reboxetine, robalzotan, sertraline, sibutramine, thionisoxetine, tranylcypromaine, trazodone, trimipramine, venlafaxine and equivalents and pharmaceutically active isomer(s) and metabolite(s)

ومكافئاتها وأيزومر (أيزومرات) وناتج (نواتج) أيض منها فعالة صيدلانياً.

(٢) مضادات الذهان اللانمطية، بما في ذلك على سبيل المثال quetiapine وأيزومر (أيزومرات) وناتج (نواتج) أيض منها فعالة صيدلانياً.

(٣) مضادات الذهان، بما في ذلك على سبيل المثال :

amisulpride, aripiprazole, asenapine, benzisoxidil, bifeprunox, carbamazepine, clozapine, chlorpromazine, debenzapine, divalproex, duloxetine, eszopiclone, haloperidol, iloperidone, lamotrigine, loxapine, mesoridazine, olanzapine, paliperidone, perlapine, perphenazine, phenothiazine, phenylbutylpiperidine, pimozide, prochlorperazine, risperidone, sertindole, sulpiride, suproclone, suriclone, thioridazine, trifluoperazine, trimetozine, valproate, valproic acid, zopiclone, zotepine, ziprasidone

ومكافئاتها وأيزومر (أيزومرات) وناتج (نواتج) أيض منها فعالة صيدلانياً.

(٤) مزيلات القلق، بما في ذلك على سبيل المثال :

alnespirone, azapirones,benzodiazepines, barbiturates such as adinazolam, alprazolam, balezepam, bentazepam, bromazepam, brotizolam, buspirone, clonazepam, clorazepate, chlordiazepoxide, cyprazepam, diazepam, diphenhydramine, estazolam, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fosazepam, lorazepam, lormetazepam, meprobamate, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, reclazepam, tracazolate, trepipam, temazepam, triazolam, uldazepam, zolazepam

ومكافئاتها وأيزومر (أيزومرات) وناتج (نواتج) أيض منها فعالة صيدلانياً.

(٥) مضادات الاختلاج، بما في ذلك على سبيل المثال :

carbamazepine, clonazepam, ethosuximide, felbamate, fosphenytoin, gabapentin, lacosamide, lamotrogine, levetiracetam, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, pregabaline, rufinamide, topiramate, valproate, vigabatrine, zonisamide

ومكافئاتها وأيزومر (أيزومرات) وناتج (نواتج) أيض منها فعالة صيدلانياً.

(٦) علاجات ألزهايمر، بما في ذلك على سبيل المثال donepezil, rivastigmine, galantamine, memantine ، ومكافئاتها وأيزومر (أيزومرات) وناتج (نواتج) أيض منها فعالة صيدلانياً.

(٧) علاجات باركنسون، بما في ذلك على سبيل المثال deprenyl, L-dopa, Requip, Mirapex ، مثبطات MAOB مثل selegine and rasagiline ، مثبطات comP مثل Tasmar، مثبطات A-2، مثبطات إعادة امتصاص dopamine ، العوامل المضادة لـ NMDA، العوامل المساعدة للنيكوتين، العوامل المساعدة للدوبامين ومثبطات إنزيم سينتاز أكسيد النيتريك العصبي neuronal nitric oxide synthase ومكافئاتها وأيزومر (أيزومرات) وناتج (نواتج) أيض منها فعالة صيدلانياً.

(٨) علاجات الشقيقة، بما في ذلك على سبيل المثال :

almotriptan, amantadine, bromocriptine, butalbital, cabergoline, dichloralphenazone, dihydroergotamine, eletriptan, frovatriptan, lisuride, naratriptan, pergolide, pizotiphen, pramipexole, rizatriptan, ropinirole, sumatriptan, zolmitriptan, zomitriptan ، ومكافئاتها وأيزومر (أيزومرات) وناتج (نواتج) أيض منها فعالة صيدلانياً.

(٩) علاجات السكتة، بما في ذلك العلاج الحال للخثرة باستخدام، على سبيل المثال، إنزيم activase and desmoteplase, abciximab, citicoline, clopidogrel, eptifibatide, minocycline ، ومكافئاتها وأيزومر (أيزومرات) وناتج (نواتج) أيض منها فعالة صيدلانياً.

(١٠) علاجات سلس البول، بما في ذلك على سبيل المثال darafenacin, falvoxate, oxybutynin, propiverine, robalzotan, solifenacin, tolterodine ومكافئاتها، والأيزومر (الأيزومرات) وناتج (نواتج) الأيض الفعالة صيدلانياً منها.

(١١) علاجات الألم الاعتلالي العصبي، بما في ذلك على سبيل المثال lidocain, capsaicin, and anticonvulsants such as gabapentin, pregabalin, and antidepressants such as duloxetine, venlafaxine, amitriptyline, klomipramine ، ومكافئاتها، والأيزومر (الأيزومرات) وناتج (نواتج) الأيض الفعالة صيدلانياً منها.

(١٢) علاجات آلام مستقبلة الأذية، مثل paracetamol, NSAIDS and coxibs ، على سبيل المثال celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, valdecoxib, parecoxib, diclofenac, loxoprofen, naproxen, ketoprofen, ibuprofen, nabumeton, meloxicam, piroxicam and opioids such as morphine, oxycodone, buprenorfin, tramadol، ومكافئاتها، والأيزومر (الأيزومرات) وناتج (نواتج) الأيض الفعالة صيدلانياً منها.

(١٣) علاجات الأرق، بما في ذلك على سبيل المثال agomelatine, allobarbital, alonimid, amobarbital, benzoctamine, butabarbital, capuride, chloral, cloperidone, clorethate, dexclamol, ethchlorvynol, etomidate, glutethimide, halazepam, hydroxyzine, mecloqualone, melatonin, mephobarbital, methaqualone, midaflur, nisobamate, pentobarbital, phenobarbital, propofol, ramelteon, roletamide, triclofos, secobarbital, zaleplon, zolpidem ومكافئاتها، والأيزومر (الأيزومرات) وناتج (نواتج) الأيض الفعالة صيدلانياً منها.

(١٤) مثبتات الحالة المزاجية بما في ذلك على سبيل المثال carbamazepine, divalproex, gabapentin, lamotrigine, lithium, olanzapine, quetiapine, valproate, valproic acid, verapamil ، ومكافئاتها الأيزومر (الأيزومرات) وناتج (نواتج) الأيض الفعالة صيدلانياً منها.

تستخدم توليفات المنتجات هذه مركبات الاختراع الحالي ضمن نطاق الجرعة الموضح في الطلب الحالي والمركب أو المركبات الفعالة صيدلانياً الأخرى ضمن نطاقات الجرعات المجازة و/ أو الجرعة الموضحة في المراجع.

شرح مختصر للرسومات:

شكل ١أ يوضح أيزومر ١ من مثال ٢٠ د مرتبط بموقع BACE نشط بنقاء ١,٨ أنجستروم. خريطة 2Fo-Fc محاطة عند ١,٧ سيجما.

شكل ١ب يوضح أيزومر ١ من مثال ٢٠ د مرتبط بموقع BACE نشط بنقاء ١,٨ أنجستروم. خريطة 2Fo-Fc محاطة عند ١,٧ سيجما.

شكل ٢أ يوضح أيزومر ١ من مثال ٤٨ مرتبط بموقع BACE نشط بنقاء ١,٤٠ أنجستروم. خريطة

2Fo-Fc محاطة عند ١,٣ سيجما.

شكل ٢ب يوضح أيزومر ١ من مثال ٤٨ مرتبط بموقع BACE نشط بنقاء ١,٤٠ أنجستروم. خريطة 2Fo-Fc محاطة عند ١,٣ سيجما.

شكل ٣أ يوضح أيزومر ١ من مثال ٤٨ مرتبط بموقع BACE نشط بنقاء ١,٤٥ أنجستروم. خريطة 2Fo-Fc محاطة عند ١,١ سيجما.

شكل ٣ب يوضح أيزومر ١ من مثال ٤٨ مرتبط بموقع BACE نشط بنقاء ١,٤٥ أنجستروم. خريطة 2Fo-Fc محاطة عند ١,١ سيجما.

شكل ٤أ يوضح أيزومر ٧ من مثال ٤٨ مرتبط بموقع BACE نشط بنقاء ١,٣٥ أنجستروم. خريطة 2Fo-Fc محاطة عند ١,٣ سيجما.

شكل ٤ب يوضح أيزومر ٧ من مثال ٤٨ مرتبط بموقع BACE نشط بنقاء ١,٣٥ أنجستروم. خريطة 2Fo-Fc محاطة عند ١,٣ سيجما.

الوصف التفصيلي

تحضير المركبات :

يمكن تحضير مركبات الاختراع الحالي كقاعدة حرة أو ملح مقبول صيدلانياً منه بواسطة العمليات التي يتم وصفها أدناه. ومن خلال الوصف التالي لهذه العمليات، يتم إدراك أنه، إذا لزم الأمر، تتم إضافة مجموعات حماية مناسبة إلى، وبعد ذلك إزالتها من مواد متفاعلة ومركبات وسيطة مختلفة بطريقة يدركها بسهولة أحد المهرة في فن التخليق العضوي. ويتم على سبيل المثال وصف إجراءات تقليدية لاستخدام مجموعات الحماية هذه وكذلك أمثلة لمجموعات حماية مناسبة على سبيل المثال

في *Protective Groups in Organic Synthesis* by T.W. Greene, P.G.M Wutz, 3rd Edition, Wiley-Interscience, New York, 1999. يتم إدراك أنه يمكن بالتبادل استخدام الموجات الدقيقة () لتسخين خلائط التفاعل. ويوفر جانب آخر للاختراع الحالي عملية لتحضير مركبه الصيغة (I)، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، مالم يتم تحديد خلاف ذلك، ويتم تعريف R^1-R^9 و n و A للصيغة (I) أعلاه، أو تكون عبارة عن مجموعات يمكن تحويلها إلى R^1-R^9، أو A في التحويلات التالية.

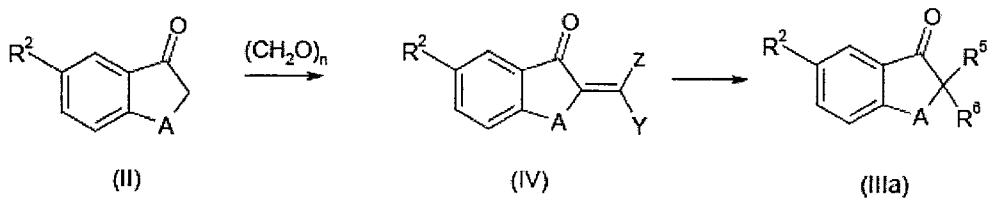
يمكن أن يكون مركب له الصيغة (XI) مكافئ لمركب له الصيغة (I). LG تمثل مجموعة تاركة مثل halogen (مثل chlorine, bromine or iodine) أو alkyl –، aryl –، أو haloalkyl sulfone ات (مثل triflate) وتمثل PG مجموعة حماية. تشتمل العملية المذكورة على:

طريقة (١): تشكيل مركب مناظر له الصيغة (Ilia):

(II) (IIIa)

تتم معالجة ketone له الصيغة (II)، باستخدام قاعدة مناسبة مثل sodium hydride ، KOtBu، أو LDA في وجود (bis – به استبدال) alkyl halide ، triflate أو mesylate لإعطاء مركب له الصيغة (IIIa) (مخطط ١). يمكن إجراء التفاعل المذكور عند درجة حرارة تتراوح بين -٧٨° م و ٥٠° م، في مذيب مناسب، مثل tetrahydrofuran أو dimethylformamide . يمكن تنفيذ عمليات الألكلة بطريقة متتابعة باستخدام مركبات وسيطة تم عزلها و تنقيتها أو في وعاء واحد بطريقة تدريجية. إذا أنتجت التفاعلات منتج به استبدال بـ olefin ، cyano ، sulfone أو ما شابه ذلك، يمكن تفاعله أيضاً بواسطة تدوير Dieckman، RCM، الاستبدال الآلف للنواة أو إضافة سيكلو لإعطاء بها استبدال بصورة كبيرة مركبات سبيرو حلقية spirocyclic.

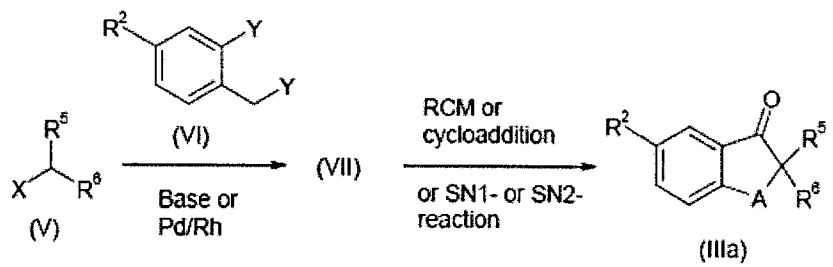
طريقة (٢): تشكيل مركب مناظر له الصيغة (IIIa):



مخطط ٢

يتم تفاعل ketone لها الصيغة (II)، مع aldehyde أو ketone مثل formaldehyde في درجة حرارة تتراوح بين درجة حرارة الغرفة و+١٠٠° م في وجود أي حمض بروتوني مثل boronic acid (مثل $PhB(OH)_2$)، أو أو في وجود N-Methylanilinium trifluoroacetate ، في مذيب مناسب مثل benzene أو toluene (مخطط ٢). المركب الوسيط (IV)، حيث Z وY يتم تعريفها على سبيل المثال hydrogen أو alkyl ، يمكن تفاعل مع مركبات دايين مختلفة باستخدام تفاعل Diels-Alder في درجة حرارة تتراوح بين درجة حرارة الغرفة و+٢٢٠° م في أنبوب مانع للتسرب. يمكن تنفيذ التفاعل بصورة منظمة أو في مذيب مناسب مثل benzene ، toluene أو THF. يمكن إضافة حمض لويس أو أية عوامل أخرى يمكن أن تساعد التفاعل لإنتاج مركبات صنوية غنية أو مزدوجات التجاسم. يمكن أن تشتمل حلقة سبيرو الحلقية الناتجة على واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال يمكن تحويلها أيضاً بواسطة تحويلات مجموعة وظيفية.

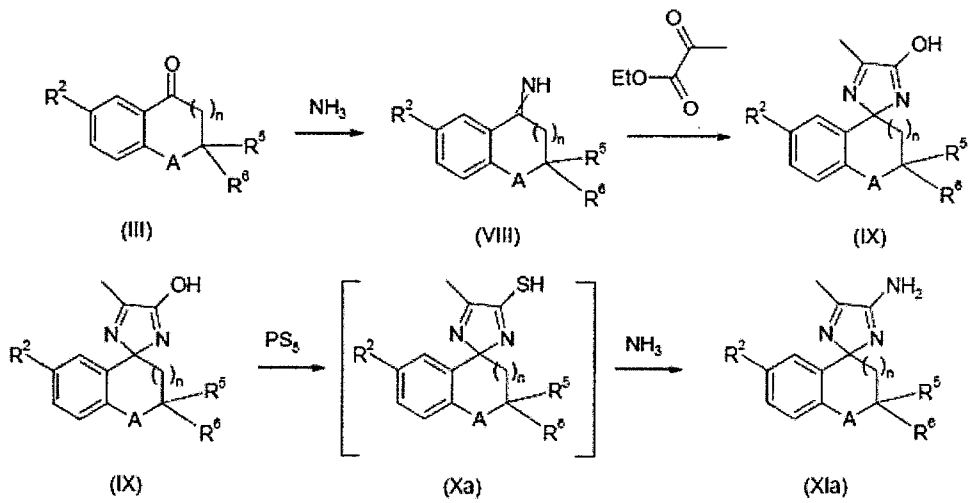
الطريقة (٣): تشكيل مركب مناظر له الصيغة (Iiia):



مخطط ٣

يمكن ألكلة alkyl أو cycloalkyl أو مشتق cycloalkyl غير متجانس (V) يشتمل على مجموعات سحب الإلكترون X مثل cyano ، carboxylic acid أو alkylesters باستخدام benzyl bromides or chlorides بها halo في الوضع ortho (VI) (halogen=Y مثل bromo أو chloro) (مخطط ٣). تتم مساعدة التفاعل المذكور بواسطة قاعدة مثل LDA، NaH أو LiHMDS في مذيب مثل benzene ، THF أو toluene عند درجة حرارة تتراوح بين -٧٨° م و ٨٠° م. يمكن عزل المركب الوسيط المعالج بـ alkyl (VII) و تعريضه أيضاً لقاعدة مثل BuLi أو LDA في مذيبات مثل THFلإحداث عمليات التدوير الحلقي. بشكل بديل يمكن للمرء أن يستخدم كيمياء فلز انتقالي مثل Pd، Cu أو Rh يشتمل على عوامل خلابية مثل مشتقات phosphine أو أمينات في مذيبات مثل DMF، THF أو toluene في وجود قاعدة مثل triethylamine أو sodium carbonate عند درجة حرارة تتراوح بين درجة حرارة الغرفة و+١٠٠° م. في الحالة التي يشتمل فيها المنتج (VII) من التفاعل على مجموعة استبدال مثل olefin ، sulfone ، cyano ، وما شابه ذلك، يمكن استخدامه أيضاً (مخطط ٣) بواسطة RCM، الإضافة الحلقية، الاستبدال الآلف للنواة أو أي تفاعل آخر معروف لإعطاء مركبات سبيرو الحلقية spirocyclic بها استبدال بصورة كبيرة (IIIa).

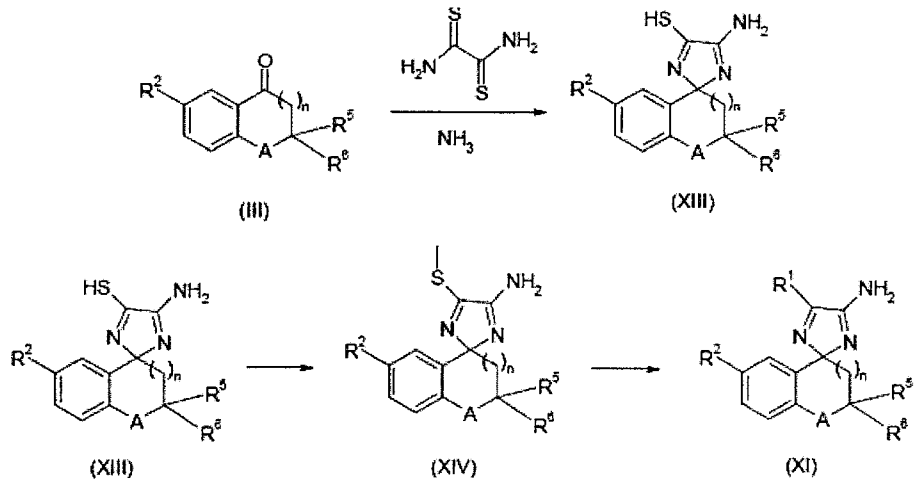
الطريقة (٤:) تشكيل مركب مناظر له الصيغة (Xia):



مخطط ٤

يتم تفاعل ketone له الصيغة (III)، مع ammonia لتشكيل مركب وسيط (VIII) (مخطط ٤). لا يتم عزل مركب له الصيغة (VIII) عبارة عن ويمكن استبداله للخطوة التالية مباشرة في نظام من وعاء واحد. ويتم أيضاً تفاعل المركب (VIII) مع ethyl 2-oxopropanoate لتشكيل مركب imidazole له الصيغة (IX). يمكن إجراء التفاعل المذكورة عند درجة حرارة تتراوح بين درجة حرارة الغرفة و+١٦٠°م، في مذيب مناسب، مثل methanol ، ethanol أو isopropyl alcohol ثم يمكن الحصول على مركب أمينو imidazole (XIa) بواسطة تشكيل مركب وسيط (Xa)، بواسطة تفاعل كحول له الصيغة (IX)، مع كاشف إدخال كبريت مثل phosphorus pentasulfide أو في وجود قاعدة مثل pyridine (مخطط ٤). يمكن إجراء التحويل إلى مركب له الصيغة (XIa) بواسطة تفاعل المركب الوسيط له الصيغة (Xa) مع ammonia ، أو في وجود عامل أكسدة oxidation agent ، مثل ttert-butyl hydroperoxide .

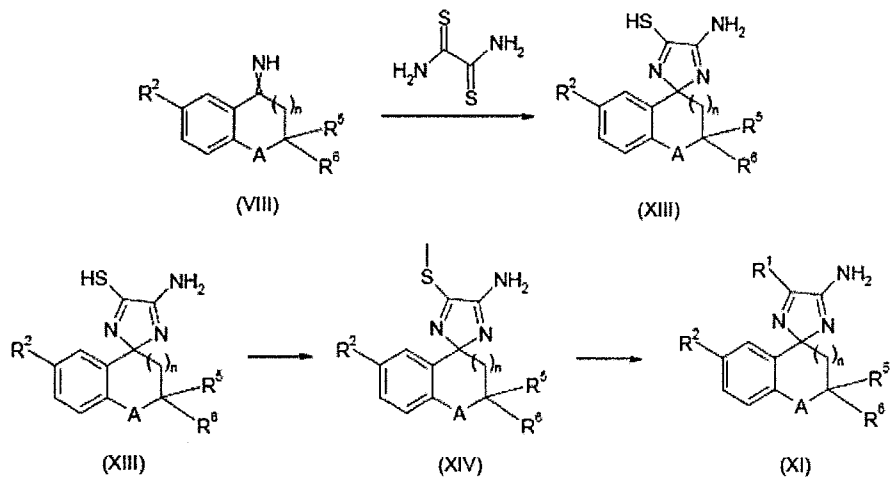
الطريقة (٥): تشكيل مركب مناظر له الصيغة (Xi):



مخطط ٥

يتم تفاعل ketone لـه الصيغة (III)، مـع ethanebis(thioamide) في وجود ammonia لتشكيل مركب لـه الصيغة (XIII) (مخطط ٥). يمكن إجراء التفاعل المذكور عند درجة حرارة تتراوح بين درجة حرارة الغرفة و+١٨٠ م، في مذيب مناسب، مثل methanol ، ethanol أو isopropyl alcohol . يتم تفاعل عامل ألكلة، مثل methyl iodide و thioimidazole لها الصيغة (XIII) لتشكيل مركب لـه الصيغة (XIV) (مخطط ٥). يمكن أيضاً تحويل المركب المذكور (XIV) إلى مركب لـه الصيغة (XI)، حيث R^1 عبارة عن مجموعة alkyl مثل methyl أو ethyl ، بواسطة تفاعلـه مـع كاشف فلزي عضوي، مثل methylmagnesium bromide أو ethylmagnesium bromide ، أو في وجود محفز مناسب، مثل bis(diphenylphosphino)propane]nickel(II) chloride. بشكل بديل، يمكن أيضاً الحصول على مركب لـه الصيغة (XI) (R1 عبارة عن alkyl مثل methyl أو ethyl) بواسطة تفاعل مركب لـه الصيغة (XIV) مع خليط من zinc iodide وكاشف Grignard مثل methylmagnesium bromide ، أو ethylmagnesium bromide ، أو في وجود محفز مناسب مثل bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride في مذيب مناسب مثل THF، methyl-tetrahydrofuran or toluene.

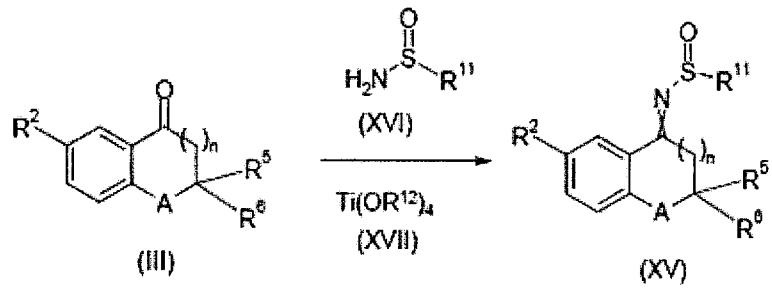
طريقة (٦) تشكيل مركب مناظر له الصيغة (Xi):



مخطط ٦

يتم تفاعل إيمين له الصيغة (VIII)، مع ethanebis(thioamide) لتشكيل مركب لها الصيغة (XIII) (مخطط ٦). يمكن إجراء التفاعل المذكور عند درجة حرارة تتراوح بين +١٢٠° م و+١٨٠° م، في مذيب مناسب، مثل methanol ، ethanol أو isopropyl alcohol . يتم تفاعل عامل ألكلة، مثل methyl iodide وthioimidazole له الصيغة (XIII) لتشكيل مركب له الصيغة (XIV) (مخطط ٦). يمكن أيضاً تحويل مركب (XIV) المذكور إلى مركب له الصيغة (XI)، حيث R^1 عبارة عن مجموعة alkyl مثل methyl أو ethyl ، بواسطة تفاعله مع كاشف عضوي فلزي، مثل methylmagnesium bromide أو ethylmagnesium bromide ، أو في وجود محفز مناسب، مثل bis(diphenylphosphino)propane]nickel(II) chloride . بشكل بديل، يمكن أيضاً الحصول على مركب له الصيغة (XI) (R^1 عبارة عن alkyl مثل methyl أو ethyl) بواسطة تفاعل مركب له الصيغة (XIV) مع خليط من zinc iodide و كاشف Grignard مثل methylmagnesium bromide ، أو ethylmagnesium bromide ، أو في وجود محفز مناسب مثل bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride في مذيب مناسب مثل THF، 2-methyl-

.tetrahydrofuran or toluene

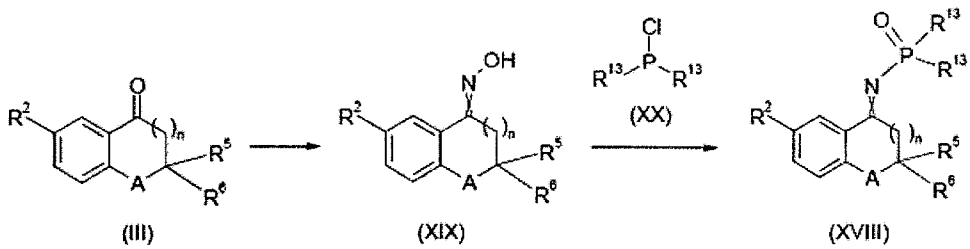


مخطط ٧

يمكن الحصول على مركب له الصيغة (XV) بواسطة تفاعل مركب له الصيغة (III) مع مركب له الصيغة (XVI) (مخطط ٧)، حيث R^{11} عبارة عن alkyl (على سبيل المثال tert-butyl). يتم إجراء التفاعل في وجود حمض لويس مناسب، مثل مركب له الصيغة (XVII)، حيث R^{12} عبارة عن alkyl (مثل ethyl أو isopropyl).

يتم إجراء التفاعل في مذيب مناسب (مثل dichloromethane, 2-methyl-tetrahydrofuran or tetrahydrofuran) عند درجة حرارة تتراوح بين درجة حرارة الغرفة و درجة حرارة الإرجاع، باستخدام التقطير الأزيوتروبي azeotropic distillation azeotropic distillation لإزالة كحول متكون في التفاعل.

الطريقة (٨) تشكيل مركب مناظر لها الصيغة (XViii):

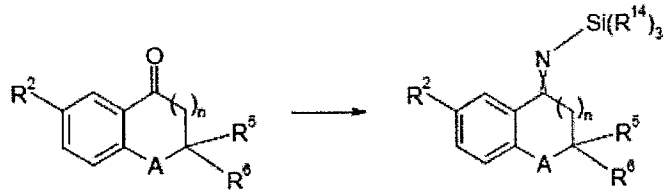


مخطط ٨

يمكن الحصول على مركب لـه الصيغة (XIX) بواسطة تفاعل مركب لـه الصيغة (III) باستخدام hydroxylamine hydrochloride و قاعدة مثل potassium acetate في مذيب مناسب مثل خليط من الماء و كحول مناسب مثل ethanol عند درجة حرارة الإرجاع (مخطط ٨). يمكن أيضاً تحويل مركب (XIX) المذكور إلى مركب لـه الصيغة (XVIII) بواسطة تفاعله مع مركب لـه الصيغة (XX)، حيث R^{13} عبارة عن alkyl أو aryl .

يتم إجراء التفاعل في مذيب مناسب مثل dichloromethane أو في وجود triethylamine عند درجة حرارة تتراوح بين ٧٨° م و درجة حرارة الغرفة.

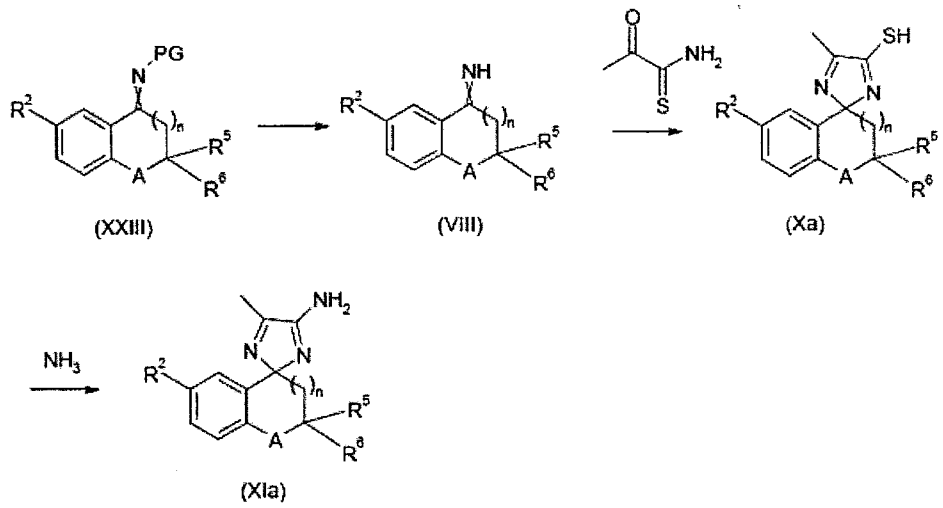
الطريقة (٩): تشكيل مركب مناظر لها الصيغة (XXI):



مخطط ٩.

يمكن الحصول على مركب لها الصيغة (XXI) حيث R^{14} عبارة عن alkyl مثل methyl بواسطة تفاعل مركب لـه الصيغة (III) مع مركب silicon مثل LiHMDS في مذيب مناسب مثل داي chloro ميثان، ٢methyl - tetrahydrofuran- أو tetrahydrofuran (مخطط ٩).

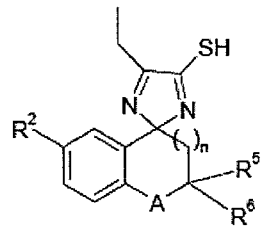
الطريقة (١٠): تشكيل مركب مناظر لها الصيغة (XIa):



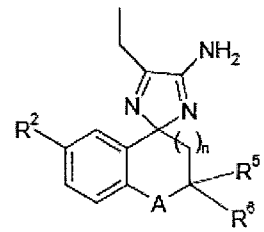
مخطط ١٠

يمكن الحصول على مركب له الصيغة (VIII) بواسطة تفاعل مركب (XXIII) (حيث PG عبارة عن مجموعة حماية على سبيل المثال مثل $S(O)R^{11}$ (الطريقة (٧)، الصيغة XV)، SiR^{14} (مثل SiMe3) (طريقة (٩)، الصيغة XXI)، $P(O)(R^{13})2$ (طريقة (٨)، صيغة XVIII)، alkyl S(O)2 ، alkyl C(O)O ، OH أو alkyl O باستخدام طريقة مناسبة لإزالة مجموعة الحماية PG لتشكيل إيمين (VIII) (مخطط ١٠). يمكن أن تتمثل الطريقة المناسبة، على سبيل المثال لا الحصر، في معالجة المركب المذكور XXIII مع حمض مثل hydrochloric acid تحت ظروف جافة في مذيب مناسب (مثل dioxane أو tetrahydrofuran)، أو المعالجة باستخدام مذيب بروتوني مثل methanol (عندما $PG = SiMe_3$). يمكن عزل المركب (VIII) أو تفاعله أيضاً دون عزل. ثم يتم أيضاً تفاعل مركب له الصيغة (VIII) مع 2-oxopropane thioamide (الذي تم وصفه في Asinger et al. Justus Liebigs Annalen der Chemie 1971, vol 744, p. $5_{1-6}4$) في وجود triethyl orthoformate ، في مذيب مثل methanol عند درجة حرارة تتراوح بين درجة حرارة الغرفة و درجة حرارة الإرجاع، تحت ظروف Dean-Stark، لإنتاج مركب له الصيغة (Xa). يمكن إجراء التحويل إلى مركب له الصيغة (XIa) بواسطة تفاعل المركب الوسيط له الصيغة (Xa) مع

ammonia ، في وجود عامل أكسدة oxidation agent ، مثل tert-butyl hydroperoxide . إذا تم تبادل 2-oxopropane thioamide بدلاً من 2-oxobutanethioamide في العملية التي تم وصفها في مخطط ١٠، يتم الحصول على مركبات لها الصيغة (Xb) و(XIb) بدلاً من (Xa) و(XIa).

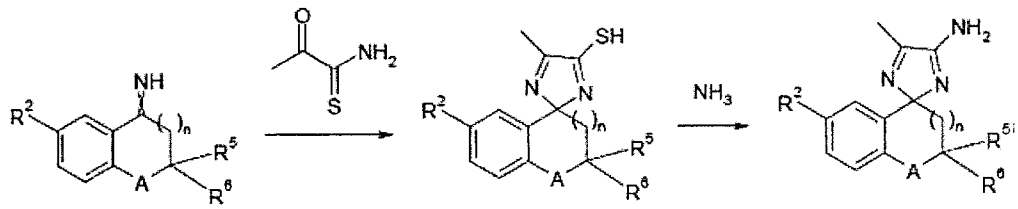


(Xb)



(XIb)

الطريقة (١١): تشكيل مركب مناظر لها الصيغة (XIa):



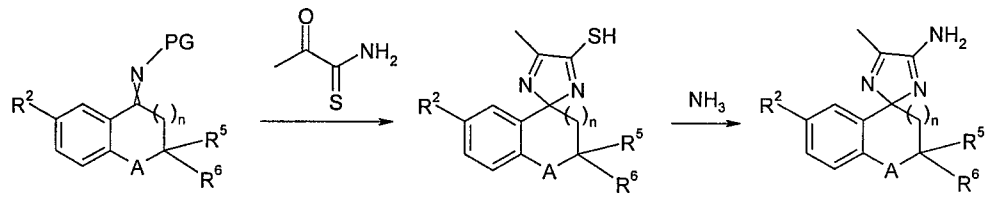
(VIII) (Xa) (XIa)

مخطط ١١ .

يمكن الحصول على مركب لها الصيغة (Xa) من مركب له الصيغة (VIII) (مخطط ١١). يتم تفاعل إيمين له الصيغة (VIII) مع 2-oxopropane thioamide (تم وصفه في Asinger et al. Justus Liebigs Annalen der Chemie 1971, vol 744, p. 51-64) في مذيب مثل methanol عند درجة حرارة تتراوح بين درجة حرارة الغرفة ودرجة حرارة الإرجاع لإنتاج مركب له الصيغة (Xa). يمكن الحصول على مركب (VIII) من ketone له الصيغة (III) (مخطط ٤) أو تحضيره بواسطة طرق معروفة للشخص الماهر في الفن. يتم بعد ذلك تفاعل مركب له الصيغة (Xa) مع ammonia ، لإنتاج مركب له الصيغة (XIa). إذا تم تبادل 2-oxopropane thioamide بدلا من 2-

oxobutanethioamide في عملية تم وصفها في المخطط ١١، يتم الحصول على مركبات لها الصيغة (Xb) و(XIb) بدلاً من (Xa) و(XIa) (انظر أعلاه).

طريقة (١٢) تشكيل مركب مناظر له الصيغة (XIa):

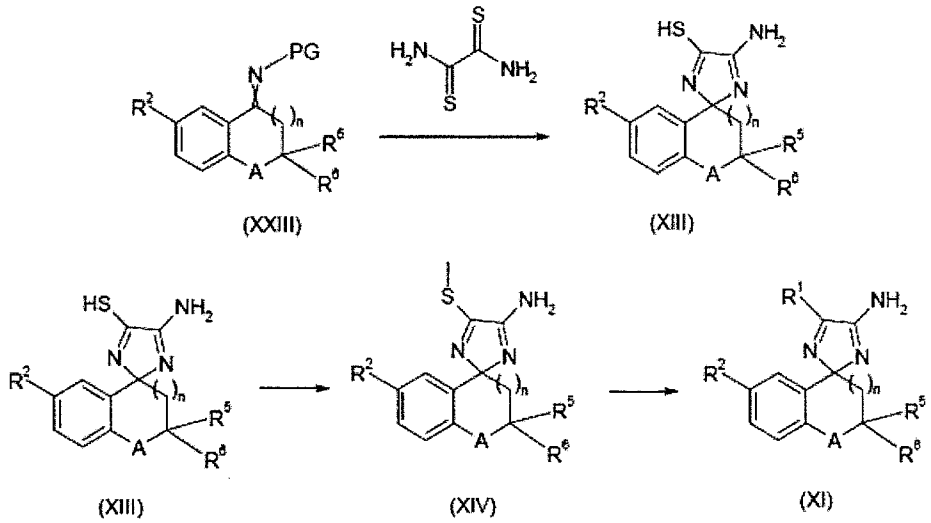


(XXIII) (Xa) (XIa)

مخطط ١٢

يتم تفاعل مركب له الصيغة (XXIII) (حيث PG عبارة عن مجموعة حماية على سبيل المثال مثل $S(O)R^{11}$ (طريقة (٧)، صيغة XV)، SiR^{14} (مثل SiMe3، طريقة (٩)، صيغة XXI)، $P(O)(R^{13})2$ (طريقة (٨)، صيغة XVIII)، alkyl S(O)2 ، alkyl C(O)O ، OH أو alkyl O مع 2-oxobutanethioamide (تم وصفه في Asinger et al. Justus Liebigs Annalen der Chemie 1971, vol 744, p. 51-64) في مذيب مثل acetonitrile عند درجة حرارة تتراوح بين +١٠٠°م و+١٦٠°م لإنتاج مركب له الصيغة (Xa) (مخطط ١٢). يتم بعد ذلك معالجة مركب له الصيغة (Xa) باستخدام ammonia ، في مذيب مناسب مثل methanol ، THF، أو 2-methyl-tetrahydrofuranأو في وجود عامل أكسدة oxidation agent ، مثل tert-butyl hydroperoxide ، عند درجة حرارة تتراوح بين درجة حرارة الغرفة و ١٥٠°م، في نظام مغلق، لإنتاج مركب له الصيغة (XIa). إذا ت تبادل 2-oxopropane thioamide بدلاً من 2-oxobutanethioamide في عملية تم وصفها بواسطة مخطط ١٢، ويتم الحصول على مركبات لها الصيغة (Xb) و(XIb) (انظر أعلاه) بدلاً من (Xa) و(XIa).

طريقة (١٣) تشكيل مركب مناظر له الصيغة (XI):



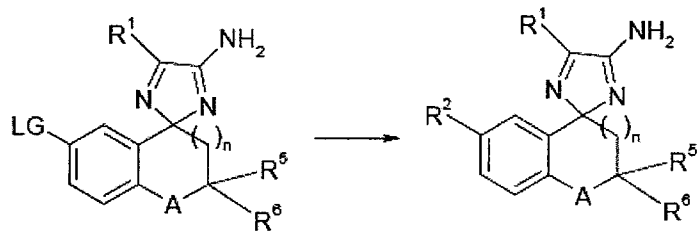
مخطط ١٣

يتم تفاعل مركب له الصيغة (XXIII)، حيث PG عبارة عن مجموعة حماية على سبيل المثال مثل $S(O)R^{11}$ (طريقة (٧)، صيغة XV)، SiR^{14} (مثل SiMe3) (طريقة (٩)، صيغة XXI)، $P(O)(R^{13})2$ (طريقة (٨)، صيغة XVIII)، alkyl S(O)2 ، alkyl C(O)O ، OH أو O alkyl ، مع إيثانوبيس (ثيوأميد) لتشكيل مركب له الصيغة (XIII) (مخطط ١٣). يمكن إجراء التفاعل المذكور عند درجة حرارة تتراوح بين درجة حرارة الإرجاع و+١٨٠°م، في مذيب مناسب، مثل methanol ، ethanol أو isopropyl alcohol ، أو في وجود ammonia . عامل ألكلة، مثل methyl iodide ويتم تفاعل thioimidazole له الصيغة (XIII) لتشكيل مركب له الصيغة (XIV) (مخطط ١٣). يمكن أيضاً تحويل المركب المذكور (XIV) إلى مركب له الصيغة (XI)، حيث R^1 عبارة عن مجموعة alkyl مثل methyl أو ethyl ، بواسطة تفاعله مع كاشف فلزي عضوي، مثل methylmagnesium bromide أو ethylmagnesium bromide ، أو في وجود محفز مناسب، مثل bis(diphenylphosphino)propane]nickel(II) chloride . بشكل بديل، يمكن أيضاً الحصول على

مركب له الصيغة (XI) (R^1 عبارة عن alkyl مثل methyl أو ethyl) بواسطة تفاعل مركب له الصيغة (XIV) مع خليط من zinc iodide و كاشف Grignard مثل bromide methyl مغنيسيوم، أو ethylmagnesium bromide ، أو في وجود محفز مناسب مثل

bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride في مذيب مناسب مثل THF، 2-methyl-tetrahydrofuran or toluene.

طريقة (١٤) تشكيل مركب مناظر له الصيغة (I):



مخطط ١٤

يمكن الحصول على مركب له الصيغة (I) حيث R^2 عبارة عن aryl به أو aryl غير متجانس، (مخطط ١٤) بالبدء من، على سبيل المثال، مركب له الصيغة (XXIV)، وتفاعل مركب مذكور له الصيغة (XXIV) مع boronic acid أو boronic ester or a stannane له الصيغة $T\text{-}R^2$، حيث T على سبيل المثال عبارة عن $B(OH)_2$، $B(O\text{ alkyl})_2$، أو SnR3، وR^2 عبارة عن aryl به أو aryl غير متجانس، أو في وجود محفز فلز انتقالي مثل محفز palladium ، مثل :

[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) chloride,

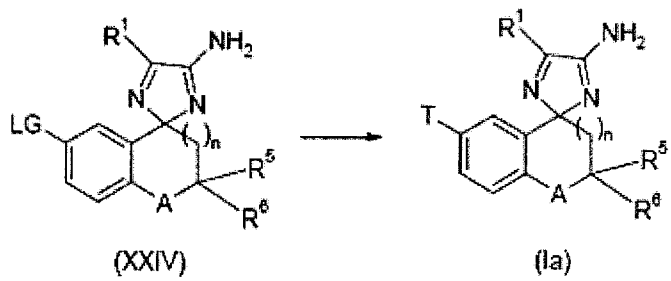
tetrakis(triphenylphosphine)-palladium(0), palladium diphenylphosphineferrocene dichloride, palladium(II) acetate or bis(dibenzylideneacetone) palladium (0), or sodium

tetrachloropalladate (II)

بشكل اختياري، يتم استخدام مركب ترابطي مناسب مثل :

triphenylphosphine, tri-tert-butylphosphine or 2-(dicyclohexylphosphino)biphenyl, 3-(di-tert-butylphosphonium)propane sulfonate, or zinc and sodium triphenylphosphinetrimetasulfonate

يمكن استخدام قاعدة مناسبة، مثل cesium fluoride ، alkyl amine ، مثل triethyl amine ، أو فلز قلوي أو كربونات فلز قلوي أرضي أو hydroxide مثل potassium carbonate, sodium carbonate, cesium carbonate, or sodium hydroxide ، في التفاعل. يمكن إجراء التفاعل المذكور في مذيب مناسب، مثل toluene, tetrahydrofuran, 2-methyl-tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane, water, ethanol, N,N-dimethylacetamide, acetonitrile or N,N-dimethylformamide ، أوخلائط منها. بشكل بديل يمكن تحضير مركب له الصيغة (I) حيث R^2 عبارة عن aryl به أو heteroaryl من مركب (XXIV) بواسطة التحويل إلى مركب (Ia) حيث تكون T كما تم وصفها أعلاه ($B(OH)_2$ أو $B(Oalkyl)_2$) (مخطط ١٤أ). ثم يمكن تفاعل مركب (Ia) مع مركب R2-LG حيث R^2 عبارة عن aryl به أو heteroaryl و LG عبارة عن مجموعة تاركة مثل halogen لإنتاج المركب (I).



(XXIV) (Ia)

مخطط ١٤ أ

الطريقة (١٥) تكوين مركب مناظر له الصيغة (I):

يمكن الحصول على مركب له الصيغة (I) (مخطط ١٤)، حيث R^2 عبارة عن cyano ، بالبداية من، على سبيل المثال، مركب له الصيغة (XXIV)، حيث LG عبارة عن مجموعة تاركة مثل halogen ، (مثل iodide، bromide أو chlorine)، و تفاعل مركب الصيغة (XXIV) المذكور مع عامل تفاعل فلزي من cyano مثل سيانيد النحاس (I).

الطريقة (١٦) تكوين مركب مناظر له الصيغة (I):

يمكن الحصول على مركب له الصيغة (I)، حيث R^2 عبارة عن مجموعة alkyl مثل methyl من مركب له الصيغة (XXIV) (مخطط ١٤).

حيث LG تمثل مجموعة تاركة، مثل halogen ، (مثل iodide، bromide أو chlorine)، بالتفاعل مع عامل تفاعل فلزي عضوي يتم الحصول عليه من zinc iodide وmethyl bromide و methylmagnesium تحت تأثير محفز فلزي انتقالي مثل :

bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride الطريقة (١٧) تكوين مركب مناظر له الصيغة (I):

يمكن الحصول على مركب له الصيغة (I)، حيث R^2 عبارة عن alkyne من مركب له الصيغة (XXIV) (مخطط ١٤)، حيث LG تمثل مجموعة تاركة، مثل halogen ، (مثل iodide أو bromide)، بالتفاعل مع alkyne مثل alkylethyne أو cycloalkylethyne تحت تأثير محفز فلزي انتقالي مثل tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) في وجود قاعدة مثلtriethylamine

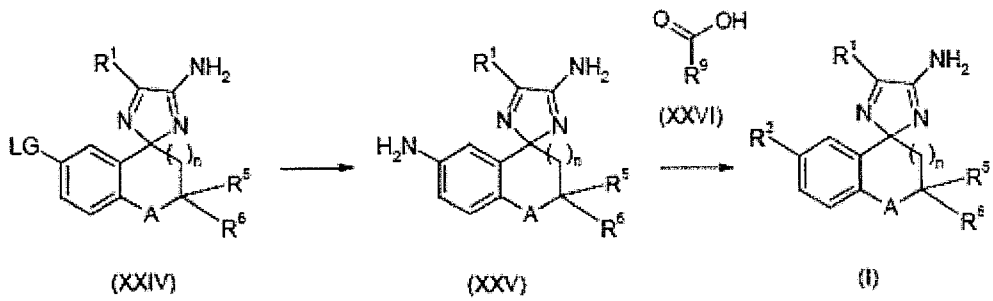
وiodide النحاس (I). وتتم معالجة alkyne بـ silylated اختيارياً. ويمكن ان يتم التفاعل المذكور في نطاق درجة حرارة يتراوح بين درجة حرارة الغرفة ودرجة حرارة الارتجاع، في مذيب مناسب، مثل THF أو toluene .

الطريقة (١٨) تكوين مركب مناظر له الصيغة (I):

يمكن تحضير مركب له الصيغة (I) حيث R^2 عبارة عن $NHC(O)R^9$ وفقاً لمخطط ١٤ بتفاعل مركب له الصيغة (XXIV) مع مركب $R^9C(O)NH_2$ في وجود محفز palladium مناسب مثل palladium(II) acetate ، اختيارياً في وجود مركب ترابطي مناسب مثل Xantphos . ويتم التفاعل المذكور في وجود قاعدة مناسبة مثلcesium carbonate في مذيب مناسب مثلTHF أو 2-methyl-tetrahydrofuran عند درجة حرارة بين درجة حرارة الارتجاع و ١٦٠ °م.

الطريقة (١٩) تكوين مركب مناظر له الصيغة (I):

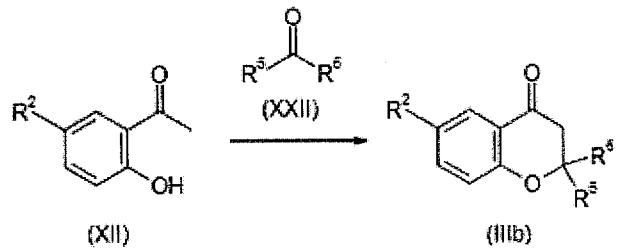
يمكن الحصول على مركب له الصيغة (I) حيث R^2 عبارة عن $NHC(O)R^9$ من مركب له الصيغة (XXIV) على النحو الموضح في مخطط ١٥.



مخطط ١٥

يتفاعل مركب له الصيغة (XXIV) مع ammonia في وجود trans-4-hydroxy-L-proline, potassium carbonate and copper(I)iodide في مذيب مثل DMSO عند درجة حرارة بين درجة

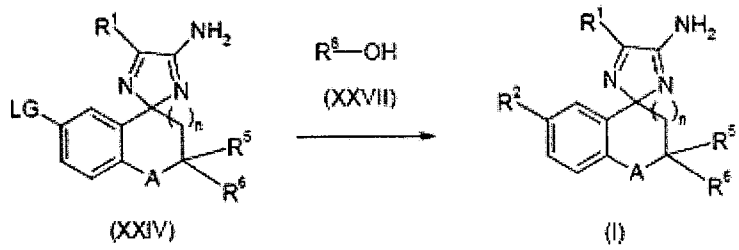
حرارة الغرفة و١٥٠ °م للحصول على مركب له الصيغة (XXV). كذلك يتفاعل المركب المذكور الذي له الصيغة (XXV) مع carboxylic acid له الصيغة (XXVI) حيث تكون R^9 على النحو المبين أعلاه. ويتم التفاعل في وجود عامل إقران مناسب من amide مثل-3)-1-dimethylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimide في مذيب مثلDMF، اختيارياً في وجود hydrochloric acid.



مخطط ١٦

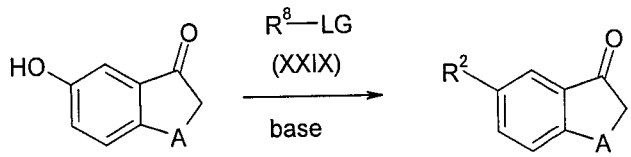
يمكن الحصول على مركب له الصيغة (IIIb) بتفاعل ketone له الصيغة (XII) مع aldehyde أو ketone له الصيغة (XXII) في وجود قاعدة مثل pyrrolidine ، piperidine ، proline ، morpholine أو Borax في مذيب مناسب مثلbenzene، toluene، methanol أو ethanol أو خليط من الماء وكحول مناسب مثل methanol أو ethanol في نطاق درجات حرارة بين درجة حرارة الغرفة و+١٨٠ °م (مخطط ١٦).

الطريقة (٢١) تكوين مركب له الصيغة (I)



مخطط ١٧

يمكن تحضير مركب له الصيغة (I) حيث R^2 عبارة عن OR^8 بتفاعل مركب له الصيغة (XXIV)، حيث LG تمثل مجموعة تاركة، مثل halogen ، (مثلiodide أو bromide)، مع كحول له الصيغة (XXVII) في وجود محفز palladium مناسب مثل palladium(II) acetate ، اختيارياً في وجود مركب ترابطي مناسب مثل 2-(di-t-butylphosphino)-1,1'-binaphthyl (مخطط ١٧). يتم التفاعل المذكور في وجود قاعدة مناسبة مثلcesium carbonate في مذيب مناسب مثلTHF ،2-methyl-tetrahydrofuran أو toluene عند درجة حرارة بين ٢٠ °م و ١٦٠ °م.

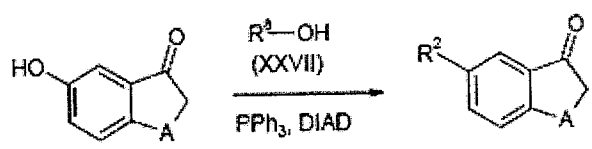


(XXVIII) II

مخطط ١٨

يمكن تحضير مركب له الصيغة (II) حيث R^2 عبارة عن OR^8 بتفاعل مركب له الصيغة (XXVIII)، مع مركب له الصيغة (XXIX)، حيث LG تمثل مجموعة تاركة مناسبة، مثل halogen (مثل chloride، bromide ، أو iodide)، أو trifluoromethylsulphonate ، في وجود قاعدة مناسبة مثل كربونات قلوية، مثل Cs2CO3، K2CO3،Na2CO3 ، في مذيب مناسب-2 THF, methyl-THF, DMF, or DMSO ، أو خليط منها، عند درجة حرارة بين صفر -١٥٠ °م (مخطط ١٨).

الطريقة (٢٣) تكوين مركب له الصيغة (II)

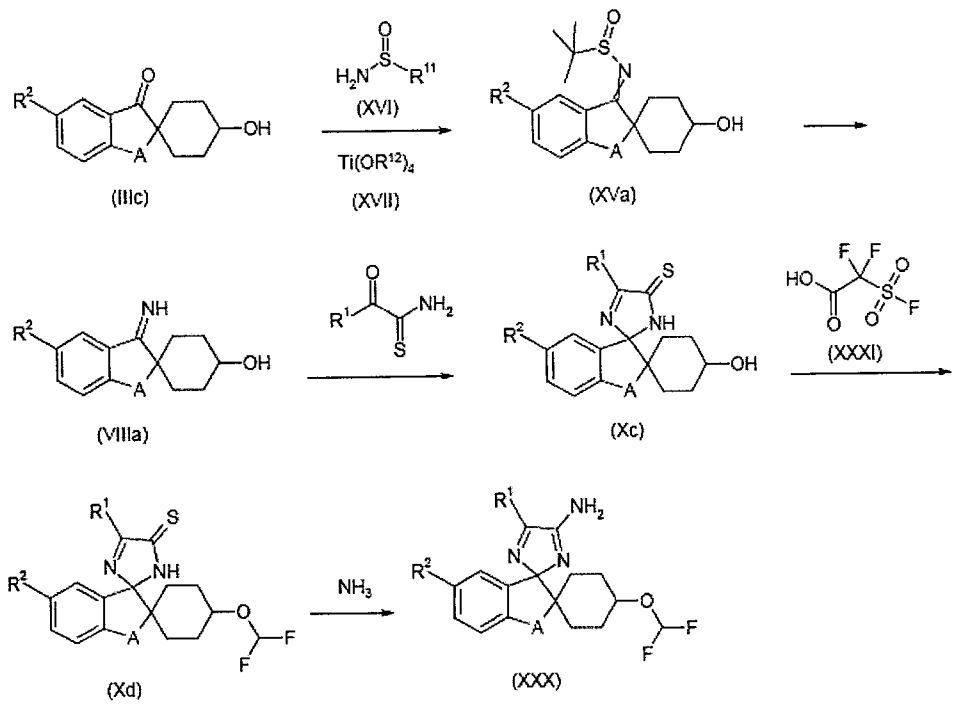


(XXVIII) (II)

مخطط ١٩

يمكن تحضير مركب له الصيغة (II) حيث R^2 عبارة عن OR^8 بتفاعل مركب له الصيغة (XXVIII)، مع مركب له الصيغة (XXVII)، في وجود مصدر phosphine مناسب مثل triphenyl phosphine ، في وجود عامل تفاعل تنشيط مناسب مثلdiethyl azodicarboxylate ، في مذيب مناسب مثلTHF، ٢-methyl- THF، أو DMF أو خليط منها، عند درجة حرارة صفر-١٠٠ °م (مخطط ١٩).

الطريقة (٢٤) تكوين مركب له الصيغة (XXX) :



مخطط ٢٠

يمكن الحصول على مركب له الصيغة (VIIIa) على سبيل المثال بالطريقة (vii) والطريقة (x) على النحو الموضح في مخطط ٢٠. يمكن الحصول على مركب الصيغة (VIIIa) المذكور بتفاعل

مركب (XVa)، مع حمض مثل hydrochloric acid تحت ظروف جفاف في مذيب مناسب (مثل dioxane أو tetrahydrofuran). ويمكن عزل المركب (VIIIa) أو تفاعله بشكل أكبر دون عزل. كذلك يتفاعل مركب الصيغة (VIIIa) مع 2-oxopropane thioamide (مبين في Asinger et al. Justus Liebigs Annalen der Chemie 1971, vol 744, p. 5164) اختيارياً في وجود triethyl orthoformate ، في مذيب مثل methanol عند درجة حرارة بين درجة حرارة الغرفة ودرجة حرارة الارتجاع، اختيارياً تحت تحت ظروف التقطير الأزيوتروبي azeotropic distillation ، للحصول على مركب له الصيغة (Xc).

ويمكن الحصول على مركب له الصيغة (Xd) بتفاعل مركب له الصيغة (Xa) مع عامل فلورة مناسب مثل مركب له الصيغة (XXXI) تحت تأثير cuprous iodide في مذيب مناسب، مثل acetonitrile ، عند درجة حرارة بين درجة حرارة الغرفة ودرجة حرارة الارتجاع.

ويمكن أن يتم التحويل إلى مركب له الصيغة (XXX) بتفاعل مركب له الصيغة (Xd) مع ammonia ، اختيارياً في وجود عامل أكسدة oxidation agent ، مثل tert-butyl hydroperoxide .

تعتبر المركبات التي لها الصيغة (II)، (III)، (V)، (VI)، (XII)، (XVI)، (XVII)، (XX)، (XXII)، (XXVI)، و(XXVII) مركبات متوفرة تجارياً، أو تعتبر معروفة في المراجع، أو يتم تحضيرها بالعمليات العيارية المعروفة في المجال.

الطرق العامة

كانت كافة المذيبات المستخدمة من فئة تحليلية وتم استخدام مذيبات غير مائية متوفرة تجارياً بشكل روتيني في التفاعلات. وتم توفير المواد البادئة المستخدمة من مصادر تجارية، أو تم تحضيرها وفقاً للإجراءات المبينة في المراجع. تشير درجة حرارة الغرفة إلى ٢٠ - ٢٥ °م. ويتم تقديم تركيبات

خلائط المذيبات كنسبة مئوية بالحجم أو نسب بالحجم. وتم التسخين بالميكروويف في تجويف ميكروويف Biotage Creator، Initiator أو Smith Synthesizer أحادي النمط ينتج أشعة متصلة عند ٢٤٥٠ ميتجاهيرتز. وينبغي إدراك أنه يمكن استخدام موجات الميكروويف في تسخين خلائط التفاعل.

وتم إجراء الكروماتوجراف ذي الطبقة الرقيقة (TLC) باستخدام ألواح Merck TLC (جل سيليكا 60 F_{254}) وتن تصوير البقع بالأشعة فوق البنفسجية. وتم إجراء كروماتوجراف العمود الوميضي ذي الطور المستقيم ("كروماتوجراف الوميض") يدوياً باستخدام Merckسيليكا gel 60 (٠,٠٤٠-٠,٠٦٣مم)، أو آلياً باستخدام نظام ISCO Combiflash® Companion™ الذي يستخدم أعمدة الوميض RediSep™ في الطور العادي باستخدام أنظمة المذيبات المشار إليها. تم فصل الأطوار اختيارياً باستخدام فاصل الأطوار Isolute®.

NMR

تم تسجيل أطياف NMR باستخدام مقياس أطياف NMR ٤٠٠-٦٠٠ ميجاهيرتز مزود بمسبار ذي تصميم مناسب. تم تسجيل الأطياف عند درجة حرارة البيئة المحيطة ما لم تتم الإشارة إلى خلاف ذلك. يتم بيان الإزاحات الكيميائية بالجزء في المليون قبل وبعد TMS (صفر جزء في المليون). تم استخدام الإشارات المرجعية التالية في ^{1}H-NMR: TMS ٠,٠٠ ٨، أو إشارة باقي المذيب DMSO-d_6 δ 2.49, CD3OD δ 3.30، أسيتون-d6 2.04 أو CDO3 8 7.25 (ما لم يتم تحديد خلاف ذلك). يشار إلى مضاعفات الرنين بـ s، d، t، q، m، br وapp للفردي، الزوجي، الثلاثي، الرباعي، المتعدد، الواسع والظاهر، على الترتيب. وفي بعض الحالات فقط يتم تسجيل الإشارات التشخيصية.

تحليلات HPLC، HPLCMS، وLCMS :

تم إجراء كروماتوجراف السائل عالي الضغط (HPLC) على عمود الطور المعكوس (RP). وتم تطبيق تدرج خطي باستخدام على سبيل المثال الطور المتحرك أ (١٠ مللي مولار من NH_4OAc في ٥ ٪ CH_3OH أو ٥٪ CH_3CN (مائي)، أو ٠,١ ٪ NH_3 (مائي) أو ٠,١٪ حمض فورميك (مائي)) وب (CH_3OH أو CH_3CN).وتم إجراء تحليلات القياس الطيفي للكتلة (MS) في نمط الأيون الموجب و/ أو السالب باستخدام التأين بالرشاش الكهربي (-/+ESI) و/ أو التأين الكيميائي عند الضغط الجوي (-/+APCI).

تحليلات GCFID و GCMS:

تم إجراء كروماتوجراف الغاز (GC) باستخدام GC مزود بمقياس طيفي للكتلة (MS) أو مكشاف لهبي للتأين (FID). وكان مصدر أيونات MS إما تصادم الإليكترونات (EI) أو التأين الكيميائي (CI، gas methaneالمتفاعل). للفصل تم استخدام عمود شعري على سبيل المثال DB-5MS، (J&W Scientific). تم استخدام تدرج خطي لدرجات الحرارة.

الكروماتوجراف التحضيري:

تم إجراء الكروماتوجراف التحضيري باستخدام نظام Waters FractionLynx مع Autosampler Waters) Gradient Pump ،(Waters 2767) combined Automated Fraction Collector 2525)، Column Switch (Waters CFO) و PDA (Waters 2996). العمود؛ XBridge® Prep C8 ١٠ ميكرو متر OBD™ ١٩ × ٣٠٠ مم، مع عمود حماية؛ خرطوشة XTerra® Prep MS C8 ١٠ ميكرو متر ١٩ × ١٠مم. تم استخدام تدرج أ (٩٥ ٪ ٠,١ مولار NH_4OAc في ماء MilliQ و ٥ ٪ MeCN) في ب (١٠٠ ٪ MeCN) أو تدرج أ (٩٥ ٪ ٠,١ مولار NH_4Oac في ماء MilliQ و ٥ ٪ MeOH)، أ (٠,٢ ٪ NH_3 في ماء MilliQ) أو أ (٠,٢ ٪ حمض فورميك في ماء MilliQ) في ب (١٠٠ ٪ MeOH) لفصل LC بمعدل تدفق ٢٠ مل / دقيقة. تم إجراء الكروماتوجراف التحضيري

الكيرالي لفصل الأيزومرات على سبيل المثال باستخدام نظام LaPrep® باستخدام العمود المبين ونظام الطور المتحرك.

تحليلات SFC:

تم إجراء كروماتوجراف المائع فوق الحرج (SFC) باستخدام عمود في الطور المستقيم. وتم استخدام تدفق متماثل باستخدام الطور المتحرك أ (CO_2) وعلى سبيل المثال الطور المتحرك ب (MeOH، EtOH أو IPA). تحليلات HPLC في الطور المستقيم :

تم إجراء كروماتوجراف السائل عالي الضغط (HPLC) على عمود ذي طور مستقيم. تم استخدام تدرج خطي أو تدفق متماثل باستخدام على سبيل المثال الطور المتحرك أ (الheptane) وب (EtOH أو IPA).

تم إجراء القياس الطيفي للكتلة عالي الدقة (HRMS) لقياسات الكتلة الدقيقة باستخدام مقياس طيفي للكتلة Waters Synapt-G2 مزود بمصدر LockSpray ومتصل بنظام Acquity UPLC مع مكشاف PDA وعمود Acquity UPLC BEH C18. أكدت الكتلة المقاسة التركيبة العنصرية في إطار ٣ جزء في المليون.

الاختصارات

ACN	acetonitrile
aq	مائي
Atm	الضغط الجوي
Boc	t-butoxycarbonyl

Borax	di-sodium tetraborate or sodium borate or sodium tetraborate
Cbz	benzyloxycarbonyl
CDI	1,1'-carbonyldiimidazole
dba	dibenzylideneacetone
DCM	dichloromethane
DEA	diethylamine
H-BALداي	diisobutylaluminium hydride
DIBAL-H	diisopropylethylamine
DME	1,2-dimethoxyethane
DMF	dimethylformamide-N ،N
DMSO	dimethyl sulfoxide
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
Et_2O	diethyl ether
EtOAc	ethyl acetate
EtOH	ethanol

Eq. أو equiv.	مكافيء
h	ساعة (ساعات)
HPLC	كروماتوجراف السائل عالي الأداء
IPA	isopropanol
LCMS	القياس الطيفي للكتلة بكروماتوجراف السائل
LiHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide
MeOH	methanol
min	دقيقة (دقائق)
MS	القياس الطيفي للكتلة
MW	ميكروويف
NH_4OAc	ammonium acetate
NMR	الرنين النووي المغناطيسي
Ox	الأكسدة
Psi	رطل لكل بوصة مربعة
Quant.	كمي

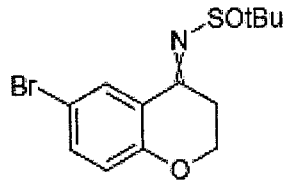
RCM	التبادل المزدوج لإغلاق الحلقة
r.t.	درجة حرارة الغرفة
SFC	كروماتوجراف المائع فوق الحرج
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TLC	كروماتوجراف الطبقة الرقيقة
TMEDA	tetramethylethylenediamine
UPLC	كروماتوجراف السائل فائق الأداء
2-Me THF	2-methyl tetrahydrofuran

تمت تسمية المركبات باستخدام CambridgeSoft MedChem ELN v2.2 أو ACD/Name، الإصدار ١٠,٠، أو ١٠,٠٦، أو الإصدار ١٢,٠١، البرامج من Advanced Chemistry Development, Inc. (ACD/Labs)، Toronto ON، كندا، www.acdlabs.com ، أو Lexichem، الإصدار ١,٩، البرنامج من OpenEye.

الأمثلة

فيما يلي عدد من الأمثلة غير التقييدية على مركبات الاختراع.

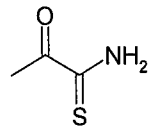
المركب الوسيط ١



تمت إذابة 6-Bromochroman-4-one (٥,٠ جم، ٢٢ مللي مول) و-2-methylpropane-2-sulfinamide (٢,٦ جم، ٢٢ مللي مول) في THF جاف (٨٠ مل). تمت إضافة Titanium ethoxide (١٠ جم، ٤٤ مللي مول). تم تسخين الخليط الناتج عند ٦٠ °م لمدة يومين. تمت إضافة جزء إضافي من Titanium ethoxide (١,٠ جم، ٨,٤ مللي مول) بعد ١٢ ساعة. تم خلط الخليط بالheptane وتم تبخيره بجل سيليكا. أدى كروماتوجراف الوميض بالسيليكا (صف-٥٠ ٪ EtOAcفي heptane) إلى الحصول على المركب الوارد في العنوان (٦,٠ جم، ٨٣٪ ناتج).

^{1}H NMR (500 MHz, CDCb) 8 ppm 1.34 (s, 9 H) 3.26 - 3.32 (m, 1 H) 3.47 -3.54 (m, 1 H) 4.28 - 4.40 (m, 2 H) 6.83 (d, 1 H) 7.46 (dd, 1 H) 8.06 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 330 [M+H]+

المركب الوسيط ٢
2-Oxopropanethioamide

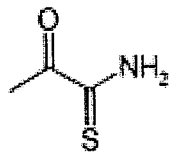


تم تقليب محلول acetyl cyanide (١٤٠ مل، ١٧٦٤,٢٤ مللي مول) في 2-methyl-tetrahydrofuran (٨٥٠ مل) عند -١٠ °م مع إمرار فقاعات من hydrogen sulfide (زجاجة تقليب Sigma-Aldrich) خلال المحلول. تم إيقاف إضافة hydrogen sulfide بعد ١٥ دقيقة وإلى الخليط المقلَّب، تمت إضافة triethylamine (١,٢٣٠ مل، ٨,٨٢ مللي مول) في ٢-methyl -

tetrahydrofuran (١٣ مل) ببطء على مدى ٣٠ دقيقة (تفاعل طار للحرارة). تم الاستمرار في إضافة hydrogen sulfide لمدة ٣ ساعات عند ٥ °م، ٣ ساعات عند ١٠ °م وطوال الليل عند ١٥ °م. تم إمرار فقاعات من غاز nitrogen خلال المحلول لمدة ٣٠ دقيقة، متبوعاً بتبخير المواد المتطايرة. إلى المواد الباقية تمت إضافة خليط heptane (١٠٠ مل) وEtOAc (١٠٠ مل). تم ترشيح مادة صلبة (٧٩ جم، ٤٣٪ ناتج) وتمت تنقية الرشيح بكروماتوجراف جل سيليكا ذي سدادة قصيرة، مع التصفية التتابعية باستخدام ٥٠ ٪ ethyl acetate في heptane للحصول على ٧٩ جم (٤٣ ٪ ناتج) من المركب الوارد في العنوان. احتوت كلتا القطفتين (بإجمالي ١٥٨ جم، ٨٧٪ ناتج) على المنتج الوارد في العنوان بنقاء كاف وفقاً لـ GC-MS: MS (ES+) m/z 104 [M+H]+.

المركب الوسيط ٣

6-Bromo-4'-methylspiro[chroman-4,2'-imidazole]-5'(1'H)-thione



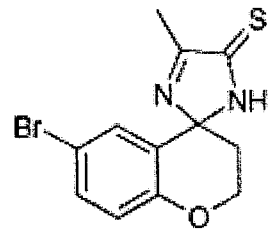
تمت إذابة N-(6-Bromochroman-4-ylidene)-2-methylpropane-2-sulfinamide (٢,٠ جم، ٦,٠ مللي مول، المركب الوسيط ١) في dioxane جاف (٢ مل)، وتمت إضافة ٤ مولار HCl في dioxane (١٥ مل، ٦٠,٠٠ مللي مول). بدأ تكون راسب أبيض. تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. تم تخفيف الخليط باستخدام Et_2O جاف (٥٠ مل) وتم الترشيح بالتفريغ. تم غسيل عجينة الترشيح باستخدام Et_2O جاف (٥٠ مل)، ثم تمت الإذابة فورياً بالرج في $NaHCO_3$ (مائية) وCH_2Cl_2. تم تجفيف الطور العضوي (K_2CO_3) وتم تبخيره للحصول على 6-bromochroman-4-imine (١,٣ جم، ٥,٧ مللي مول). تمت إذابة المادة الصلبة مع ٢-oxopropanethioamide (المركب الوسيط ٢، ١,٧ جم، ١٧ مللي مول، المركب الوسيط ٢) في

methanol جاف (٥ مل) وتم تسخين المحلول الناتج عند ٦٠ °م لمدة ١٢ ساعة. أدى التبخير بالسيليكا والتنقية بكروماتوجراف الوميض (EtOAc في heptane) إلى الحصول على المركب الوارد في العنوان (٠,٣٩ جم، ٢١٪ ناتج).

^{1}H NMR (400 MHz, CDO3) 8 ppm 2.18 (m, 1 H), 2.35 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 4.35 - 4.40 (m, 1 H), 4.60 (m, 1 H), 6.81 (d, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 7.33 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 311 [M+H]+

المركب الوسيط ٤

6-Bromo-5'-methylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amine

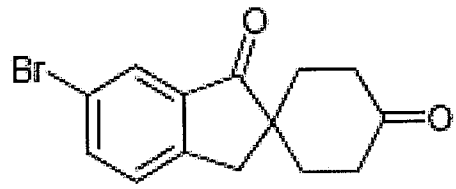


تمت إذابة 6-Bromo-4'-methylspiro[chroman-4,2'-imidazole]-5'(1'H)-thione (٠,١٠ جم، ٠,٣٢ مللي مول، المركب الوسيط ٣) في MeOH (١ مل) وتمت إضافة ٧ مولار ammonia في MeOH (٤ مل، ٢٨ مللي مول). تم تسخين المحلول عند ٦٠ °م لمدة ١٢ ساعة في قارورة محكمة الإغلاق. تم تبخير المحلول في وسط مفرغ. تم تكرار المعالجة باستخدام ٧ مولار ammonia بنفس الطريقة مرة أخرى. أدى التبخير في وسط مفرغ إلى الحصول على المركب الوارد في العنوان (٧٣ مجم، ٧٧٪ ناتج) حيث تم استخدامه دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

^{1}H NMR (400 MHz, CDO3) 8 ppm 2.11 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 4.53 (m, 2 H), 4.98 (br .s, 2 H), 6.66 (m, 1 H), 6.78 (d, 1 H), 7.22 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 294 $[M+H]^+$

الطريقة أ

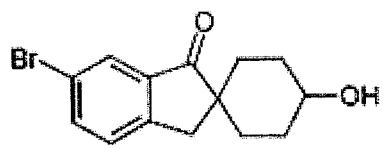
الخطوة ١: 6'-Bromo-4-methoxy-spiro[cyclohexane-1,2'-indane]-1'-one



تمت إضافة potassium tert-butoxide (٧,٥٠ جم، ٦٦,٨١ مللي مول) على دفعات إلى 6-bromo-2,3-dihydro-1H-inden-1-one (١١,٧٥ جم، ٥٥,٦٧ مللي مول) methyl acrylate (١١,٠٥ مل، ١٢٢,٥ مللي مول) في THF (٥٥ مل) تحت التبريد في حمام ثلج. تم تقليب الخليط لمدة ١,٥ ساعة عند درجة حرارة الغرفة. تمت إضافة الماء (٨٠ مل) و KOH (٣,١٢ جم، ٥٥,٧ مللي مول) وتم تسخين الخليط إلى ٧٥ °م ثم عند ٦٠ °م طوال الليل. تم تبريد الخليط إلى صفر °م، وتم ترشيح الراسب المكوَّن وتم تجفيفه في وسط مفرغ للحصول على المركب الوارد في العنوان (١١,٦٩ جم، ٧٢٪ ناتج).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8 ppm 1.83 - 1.92 (m, 2 H), 2.15 - 2.27 (m, 2 H), 2.40 - 2.50 (m, 2 H), 2.71 (dt, 2 H), 3.17 (s, 2 H), 7.39 (d, 1 H), 7.75 (dd, 1 H), 7.92 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 293 [M+H]+

الخطوة ٢: 6'-Bromo-4-hydroxyspiro[cyclohexane-1,2'-inden]-1'(3'H)-one

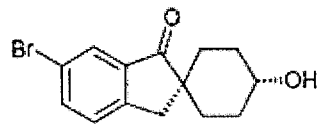


تمت إذابة 6'-Bromospiro[cyclohexane-1,2'-indene]-1',4(3'H)-dione (المركب الوسيط ٥ الخطوة ١، ٦,١ جم، ٢٠,٨ مللي مول) في THF (٢٢٠ مل) وتم التبريد إلى -٦٥ °م. تمت إضافة

sodium borohydride (٠,٣٥٤ جم، ٩,٣٦ مللي مول) وتمت إزالة حمام التبريد. أتيح للخليط الوصول إلى صفر°م (حوالي ٣٠ دقيقة). تمت إضافة الماء (١٠ مل)، وتمت إزالة معظم المذيب العضوي بالتبخير. تمت تجزئة المادة الباقية بين EtOAc (١٠٠ مل)، ومحلول مائي من NaCl (٥٠ مل). تم تجفيف الطور العضوي ($MgSO_4$) وتم تبخيره للحصول على منتج تم دمجه مع منتج إضافي تم الحصول عليه بطريقة مماثلة بداية من ١٤,٦ جم من :

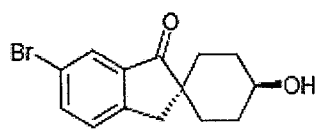
6'-bromospiro[cyclohexane-1,2'-indene]-1',4(3'H)-dione تمت التنقية بكروماتوجراف الوميض (١٢٠ جم سيليكا، تدرج التصفية التتابعية: CH_2Cl_2 إلى CH_2Cl_2/MeOH (٩٠ :١٠)) للحصول على ١٣,٦ جم (٦٦ ٪ ناتج) من المركب الوارد في العنوان. تكونت المادة التي تم الحصول عليها من خليط ٨٠: ٢٠ من الأيزومر ١ والأيزومر ٢. تم فصل العينات التحليلية من الأيزومرات بكروماتوجراف الوميض (تدرج EtOAc/ heptane) للحصول على:

الأيزومر ١ : (1r,4r)-6'-Bromo-4-hydroxyspiro[cyclohexane-1,2'-inden]-1'(3'H)-one



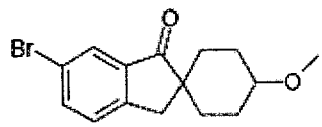
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 5 ppm 1.20 - 1.43 (m, 4 H), 1.49 - 1.62 (m, 2 H), 1.79 - 1.89 (m, 2 H), 2.99 (s, 2 H), 3.39 - 3.50 (m, 1 H), 4.68 (d, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.85 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 317 [M+Na]+ و

الأيزومر ٢: (1s,4s)-6'-bromo-4-hydroxyspiro[cyclohexane-1,2'-inden]-1'(3'H)-one



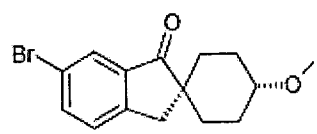
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-dfc) 5 ppm 1.07 - 1.20 (m, 2 H), 1.51 - 1.63 (m, 2 H), 1.65 - 1.76 (m, 2 H), 1.93 (td, 2 H), 2.98 (s, 2 H), 3.83 (d, 1 H), 4.45 (d, 1 H), 7.51 - 7.55 (m, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 10 7.84 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 317 [M+Na]+

الخطوة ٣: 6'-Bromo-4-methoxyspiro[cyclohexane-1,2'-inden]-1'(3'H)-one



تمت إذابة خليط أيزومرات من 6'-bromo-4-hydroxyspiro[cyclohexane-1,2'-inden]-1'(3'H)-one (المركب الوسيط ٥ الخطوة ٢، ١٢,٧ جم، ٤٣,٠ مللي مول) في THF (٢١٠ مل) تحت N_2 وتم التبريد إلى صفر °م. تمت إضافة potassium tert-butoxide (٥,٧٩ جم، ٥١,٦ مللي مول) على دفعات وتم تقليب الخليط عند صفر °م لمدة ٢٥ دقيقة. تمت إضافة methyl iodide (٤,٣٠ مل، ٦٨,٨ مللي مول). تمت إزالة حمام التبريد، وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة. تمت إضافة potassium *tert*-butoxide إضافي (٠,٤٨٣ جم، ٤,٣٠ مللي مول) مرتين، بعد ساعتين و٣ ساعات على الترتيب، ثم تم تقليب الخليط لمدة ساعتين. تمت إضافة الماء (١٠٠ مل) وتمت تجزئة المحلول الناتج بين محلول NaCl مائي (٢٠٠ مل)، و EtOAc (٢٠٠ مل). تم استخلاص الطور المائي بدفعة أخرى من EtOAc (١٠٠ مل). تم تجفيف الأطوار العضوية المجمعة ($MgSO_4$) وتم تبخيرها للحصول على ١٢,٥ جم (٩٤ ٪ ناتج) من خليط (حوالي ٨٠ :٢٠) من :

الأيزومر ١: (1r,4r)-6'-bromo-4-methoxyspiro[cyclohexane-1,2'-inden]-1'(3'H)-one

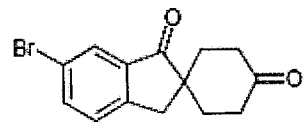


وأيزومر ٢: (1s,4s)-6'-bromo-4-methoxyspiro[cyclohexane-1,2'-inden]-1'(3'H)-one

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, signals for Isomer 1) 5 ppm 1.20 - 1.32 (m, 2 H), 1.40 - 1.48 (m, 2 H), 1.51 - 1.62 (m, 2 H), 1.97 - 2.07 (m, 2 H), 3.00 (s, 2 H), 3.15 - 3.23 (m, 1 H), 3.26 (s, 3 H), 5 7.56 (d, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.86 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 309 [M+H]+

الطريقة ب

الخطوة ١: 6'-Bromospiro[cyclohexane-1,2'-indene]-1',4(3'H)-dione

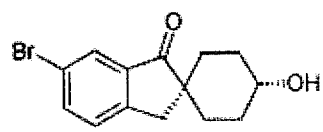


تم تقليب 6-Bromo-2,3-dihydro-1H-inden-1-one (٨٠٠ جم، ٣,٧٩ مول) methyl acrylate (٧٨٧ مل، ٨,٧٢ مول) في ٢-methyl-tetrahydrofuran (٤ لتر) عند ٢٨ °م. تمت إضافة محلول Potassium tert-pentoxide في toluene (١,٧ مولار، ٢,٦٨ لتر، ٤,٥٥ مول) بالتنقيط مع الاحتفاظ بدرجة الحرارة بين ٣٠ °م و ٤٣ °م. تم تقليب الخليط لمدة ٠,٥ ساعة عند ٢٥ °م. تمت إضافة الماء (٤ لتر) وبعد ١٠ دقائق تمت إضافة KOH (٣٨٣ جم، ٦,٨٢ مول). تم تسخين الخليط حتى درجة حرارة الارتجاع وتم تقطير المذيب العضوي على مدى ٤ ساعات. تم تبريد الخليط إلى ١٠ °م، وتم ترشيح الراسب المكوّن وتم تجفيفه في وسط مفرغ للحصول على المركب الوارد في العنوان (٨٣٧ جم، ٧٥٪ ناتج).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 8 ppm 1.74 - 1.85 (m, 2 H), 1.94 (m, 2 H), 2.34 (m, 2 H), 2.52 - 2.60 (m, 2 H), 3.27 (s, 2 H), 7.60 (d, 1 H), 7.79 - 7.83 (m, 1 H), 7.89 (m, 1 H);

MS (ES+) m/z 293 [M+H]+

الخطوة ٢: (1r,4r)-6'-Bromo-4-hydroxyspiro[cyclohexane-1,2'-inden]-1'(3'H)-one

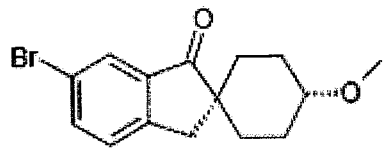


إلى 6'-bromospiro[cyclohexane-1,2'-indene]-1',4(3'H)-dione (المركب الوسيط ٥ الخطوة ١، ٥٠,٥٢ جم، ١٧٢,٣ مللي مول) في DCM (٢٥٠ مل)، تمت إضافة معقد tert-butylamine borane (٥,٧٠ جم، ٦٥,٤٩ مللي مول) في DCM (٥٠ مل) ببطء عند صفر°م. بعد ٤٠ دقيقة تمت إضافة HCl مركز (٢٠ مل) متبوعاً بـ ٢٠ ٪ NaCl (٧٠ مل). أتيح للخليط الوصول إلى درجة حرارة الغرفة وتم التقليب لمدة ٣٠ دقيقة. تم فصل الأطوار وإلى طور الماء تمت إضافة DCM(٤٠ مل) وH_2O (١٠ مل). تم دمج الأطوار العضوية، وتم تركيزها وتم تجفيفها تحت التفريغ طوال الليل للحصول على المنتج الوارد في العنوان (٥٢,٤ جم، ١٠٠٪ ناتج) كخليط من المنتج الوارد في العنوان (٨٣ ٪ ناتج) ومزدوج التجاسم الآخر :

(1s,4s)-6'-bromo-4-hydroxyspiro[cyclohexane-1,2'-inden]-1'(3'H)-one (١٧٪):

^{1}H NMR (500 MHz, CDO3, signals for both isomers) 8 ppm ^{1}H NMR (500 MHz, CDO3) 8 ppm 1.39-1.50 (m, 3 H), 1.67-1.85 (m, 3 H) 2.05-2.12 (m, 2 H) 2.96 (s, 0.34 H), 2.98 (s, 1.68 H), 3.76 5 (m, 0.83 H), 4.04 (m, 0.17 H), 7.34 (m, 1 H) 7.70 (m, 1 H) .7.88 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 295 [M+H]+

الخطوة ٣: (1r,4r)-6'-Bromo-4-methoxyspiro[cyclohexane-1,2'-inden]-1'(3'H)-one



تم تسخين (1r,4r)-6'-Bromo-4-hydroxyspiro[cyclohexane-1,2'-inden]-1'(3'H)-one (المركب الوسيط ٥ الخطوة ٢، ٥٠,٩ جم، ١٧٢ مللي مول) (يحتوي على ١٧٪ من :

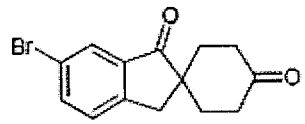
(1s,4s)-6'-bromo-4-hydroxyspiro[cyclohexane-1,2'-inden]-1'(3'H)-one), methyl iodide (١٨,٣٣ مل، ٢٩٣,١ مللي مول) و2-Me THF (٣٦٠ مل) إلى ٣٠ °م تحت N_2. تمت إضافة محلول Potassium tert-pentoxide في toluene (١,٧ مولار في toluene ، ٢٠٣ مل، ٣٤٤ مللي مول) بالتنقيط على مدى ٣٠ دقيقة. أتيح للخليط الوصول إلى درجة حرارة الغرفة وتم تقليبه لمدة ساعة واحدة. تمت إضافة الماء (٢٥٠ مل) وبعد ١٠ دقيقة من التقليب تم فصل الأطوار. تم غسيل الطور العضوي بالماء (١٤٠ مل)، وتم تركيزه وتم تجفيفه في وسط مفرغ للحصول على مادة صلبة. تمت إضافة ٣٠٠ مل MeOH إلى المادة الصلبة وتم تسخين الخليط حتى درجة حرارة الارتجاع. تمت إضافة الماء (٣٠ مل) متبوعاً بالارتجاع لمدة ٥ دقائق. أتيح للخليط الوصول ببطء إلى درجة حرارة الغرفة. تم تقليب الخليط طوال الليل عند درجة حرارة الغرفة. تم ترشيح المادة الصلبة للحصول على المركب الوارد في العنوان كأيزومر واحد (٣١ جم، ٥٨ ٪ ناتج):

^{1}H NMR (500 MHz, CDC^) 8 ppm 1.38 (m, 2 H) 1.52 (m, 2 H) 1.77 (td, 2 H) 2.16 (m, 2 H) 2.98 (s, 2 H) 3.28 (m, 1 H) 3.40 (s, 3 H) 7.35 (d, 1 H) 7.70 (dd, 1 H) 7.88 (d, 1 H);

MS (ES+) m/z 309 [M+H]+

الطريقة ج

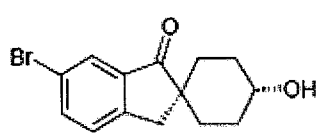
الخطوة ١: 6'-Bromospiro[cyclohexane-1,2'-indene]-1',4(3'H)-dione



تمت إضافة methyl acrylate (٦,٦ لتر، ٧٣ مول) تدريجياً على ثلاث دفعات متساوية (كل منها ٢,٢ لتر، ٢٤,٦ مول) إلى خليط من 6-bromo-1-indanone (٨,٠٠ كجم، ٣٧,٩ مول)، THF (١٦ لتر) و potassium tert-butoxide (٢١٠ جم، ١,٨٧ مول) عند حوالي ٢٠-٣٠ °م. تمت إضافة المزيد من potassium tert-butoxide (٨٦ جم، ٠,٧٧ مول)، مذاباً في THF (L٠,٣٩)، بعد الدفعة الأولى من methyl acrylate . وتمت إضافة المزيد من potassium tert-butoxide (٨٦ جم، ٠,٧٧ مول)، مذاباً في THF (٠,٣٩ لتر)، بعد الجزء الثاني من methyl acrylate . بعد ذلك تمت إضافة المزيد من محلول potassium tert-butoxide (٤,٦٤ كجم، ٤١,٣ مول) في THF (٢١ لتر) تدريجياً عند حوالي ٢٠-٣٠ °م. تم تقطير المذيب (٢١,٥ لتر) عند حوالي ٦٥ °م ثم خليط من الماء (٤٩ لتر) و٥٠ ٪. تمت إضافة KOH مائي (٢,٣ لتر، ٣٠ مول) على مدى حوالي ١٠ دقائق عند أقل من ٦٠ °م. تم الاحتفاظ بالتفاعل عند ٦٠ °م لحوالي ٦ ساعات، ثم تم التبريد إلى ٢٠ °م على مدى ساعة واحدة ثم تم الترشيح بعد التثبيت عند ٢٠ °م لحوالي ١٢ ساعة. تم غسيل المواد الصلبة بخليط من الماء (٨ لتر) و THF (٤ لتر)، ثم تم التجفيف للحصول على المركب الوارد في العنوان (٧,٤٧ كجم، عند ٩٢ ٪ وزن/ وزن اختبار NMR، ٢٣,٤ مول، ٦٢ ٪ ناتج):

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-dfc) 8 ppm 1.78 - 1.84 (m, 2 H), 1.95 (td, 2 H), 2.32 - 2.38 (m, 2 H), 2.51 - 2.59 (m, 2 H), 3.27 (s, 2 H), 7.60 (d, 1 H), 7.81 (m, 1 H), 7.89 (m, 1 H)

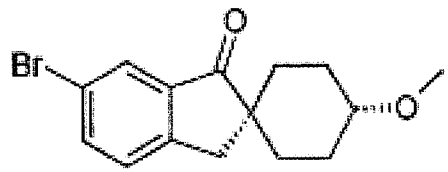
الخطوة ٢: (1r,4r)-6'-Bromo-4-hydroxyspiro[cyclohexane-1,2'-inden]-1'(3'H)-one



تم تسخين 6'-bromospiro[cyclohexane-1,2'-indene]-1',4(3'H)-dione (المركب الوسيط ٥ الخطوة ١، ٧٥٠ جم، ٢,٥٦ مول) و propan-2-ol (٩,٨٥٥ لتر) حتى درجة حرارة الارتجاع وتمت إضافة NaOH مطحون (١٠٠ جم، ٢,٥٠ مول) على دفعتين إلى الخليط. تم تسخين الخليط حتى درجة حرارة الارتجاع لمدة ساعتين. تمت إزالة ٥ لتر من المذيب من خلال التقطير بالتفريغ. تمت إضافة toluene (٢ لتر) وتمت إزالة ٢ لتر من المذيب من خلال التقطير بالتفريغ. تمت إضافة toluene (٣ لتر) متبوعاً بـ ٢ مولار HCl (١,٢٧٨ لتر، ٢,٥٦ مول) إلى الخليط تحت التقليب. تم فصل الأطوار وتم غسيل الطور العضوي بالماء (٢,٠ لتر). تم تركيز الطور العضوي وتمت إضافة toluene (٢ لتر) ثم تم تركيز الخليط. تمت إضافة ٢-methyl-tetrahydrofuran (١ لتر) ثم تمت إزالة ٠,٥ لتر من المذيب من خلال التقطير بالتفريغ، تم استخدام الخليط الناتج على هذا النحو في الخطوة التالية. تم خلط المركب الوارد في العنوان مع مزدوج التجاسم (1s,4s)-6'-bromo-4-hydroxyspiro[cyclohexane-1,2'-inden]-1'(3'H)-one in the ratio بنسبة ٧ :٣ (وفقاً لـ HPLC وتحليل NMR):

^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3, signals for both isomers) 8 ppm 1.40 - 1.52 (m, 3 H), 1.70 - 1.84 (m, 3 H), 2.04 -2.11 (m, 2 H), 2.97 (s, 0.62 H), 3.00 (s, 1.38 H), 3.73 - 3.81 (m, 0.7 H), 4.04 (m, 0.3 H), 7.31 -7.38 (m, 1 H), 7.67 - 7.73 (m, 1 H), 7.89 (m, 1 H)

الخطوة ٣: (1r,4r)-6'-Bromo-4-methoxyspiro[cyclohexane-1,2'-inden]-1'(3'H)-one



تمت إضافة معقد borane tert-butylamine (٨٢٠ جم، ٩,٤ مول) مذاباً في DCM (٣,٦ لتر) إلى ملاط من 6'-bromospiro[cyclohexane-1,2'-indene]-1',4(3'H)-dione (المركب الوسيط ٥

الخطوة ١، ٥٧,٤٦ كجم، عند ٩٢ ٪ وزن/ وزن في اختبار NMR، ٢٣,٤ مول) في DCM (٤١ لتر) عند حوالي صفر -٥ °م على مدى حوالي ٤٠ دقيقة. بعد حوالي ساعة واحدة، تمت تدفئة محلول من NaCl (٢,٦٨ كجم)، وتمت إضافة الماء (١٢,٩ لتر) و٣٧ ٪ hydrochloric acid (٢,٥ لتر، ٣١ مول). تمت تدفئة الخليط إلى حوالي ١٥ °م وتم فصل الأطوار بعد الثبات في الطبقات. تم إرجاع الطور DCM، المحتوي على (1r,4r)-6'-Bromo-4-hydroxyspiro[cyclohexane-1,2'-inden]-1'(3'H)-one (المركب الوسيط ٥ الخطوة ٢)، إلى المفاعل، مع methyl methanesulfonate (٢,٥٩ لتر، ٣٠,٥ مول) و tetrabutyl-ammonium chloride (١٣٠ جم، ٠,٤٧ مول). بعد ذلك تمت إضافة ٥٠ ٪ NaOH مائي (١٣ لتر، ٢٢٩ مول) إلى خليط التفاعل الذي يتم رجه بقوة على مدى حوالي ساعة واحدة عند حوالي ٢٠ °م. بعد التثبيت لحوالي ١٦ ساعة، تمت إضافة الماء (١٩ لتر) والتخلص من الطور المائي بعد الفصل. تم تقطير المذيب (٣٤ لتر) عند الضغط الجوي ثم تم تقطير المزيد من المذيب (٢٠ لتر) مع إضافة EtOH (٢٠ لتر) في ٥ دفعات متساوية. تمت إضافة EtOH (١٤ لتر) وتم تبريد المحلول إلى ٢٥ °م. تم أخذ عينة (٠,٣ لتر) عند ٤٠ °م أثناء التبريد. تبلورت العينة تلقائياً وتمت إعادة إضافتها إلى المفاعل عند ٢٥ °م. بعد إعادة التسخين إلى حوالي ٤٠ °م، تمت إضافة الماء (١٤ لتر) على مدة حوالي ٢٠ دقيقة. تم تبريد الملاط إلى حوالي ٢٠ °م وتم الاحتفاظ به لمدة ١٦ ساعة قبل الترشيح. تم غسيل المواد الصلبة بخليط من الماء (٤,٨ لتر) وEtOH (٦,٤ لتر) ثم تم تجفيفه للحصول على المركب الوارد في العنوان (يحتوي على ٤,٦٪ من الأيزومر ٢ :

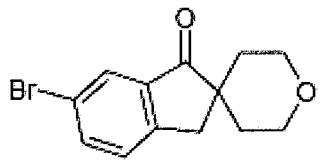
(1s,4s)-6'-bromo-4-methoxyspiro[cyclohexane-1,2'-inden]-1'(3'H)-one وفقاً لتحليل HPLC) (٥,٥٧ كجم، عند ٩١٪ في اختبار NMR، ١٦,٤ مول، ٧٠٪ ناتج):

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 8 ppm 1.22-1.32 (m, 2 H), 1.41 - 1.48 (m, 2 H), 1.56

(td, 2 H), 1.99 - 2.07 (m, 2 H), 3.01 (s, 2 H), 3.16 - 3.23 (m, 1 H), 3.27 (s, 3 H), 7.56 (d, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.86 (dd, 1 H)

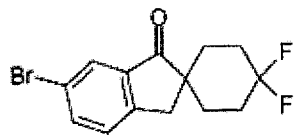
المركب الوسيط ١٠

6-Bromo-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[indene-2,4'-pyran]-1(3H)-one



تمت إضافة محلول من potassium tert-butoxide (٣,٩٤ جم، ٣٥,١ مللي مول) في t-BuOH (٣٥ مل) بالتنقيط على مدى ١٥ دقيقة إلى محلول من 6-bromo-1-indanone (٣,٥٣ جم، ١٦,٧٣ مللي مول) في ٢-methyl-tetrahydrofuran (٣٥٠ مل) عند درجة حرارة الغرفة تحت جو من nitrogen . بعد ١٥ دقيقة تمت إضافة bis(2-bromoethyl) ether (٢,١٠٢ مل، ١٦,٧٣ مللي مول) وتم تقليب الخليط الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ ساعات. تمت إضافة potassium tert-butoxide (٠,٩٣٨ جم، ٨,٣٦ مللي مول) وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. تم إخماد الخليط باستخدام NH_4Cl مائي مشبع (١٥٠ مل) وتم فصل الطبقة العضوية. تم استخلاص الطبقة المائية باستخدام EtOAc (٣ × ٥٠ مل) وEt_2O (٥٠ مل). تم غسيل المواد العضوية المجمعة بمحلول ملحي (١٠٠ مل)، وتم تجفيفها على مدى $MgSO_4$، وترشيحها وتم تركيزها. تم امتصاص المادة الباقية الناتجة في DCM، وتم تركيزها بجل سيليكا وتنقيتها بعمود جل سيليكا تمت تصفيته تتابعياً باستخدام صفر -٤٠٪EtOAc في heptane للحصول على ١,١٤ جم (٢٤ ٪ ناتج) من المركب الوارد في العنوان؛ MS (ES+) m/z 281 [M+H]+.

المركب الوسيط ١١ 6'-Bromo-4,4-difluoro-spiro[cyclohexane-1,2'-indane]-1'-one



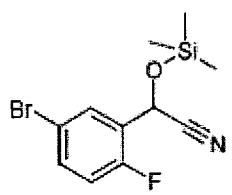
تمت إضافة محلول من 6'-bromospiro[cyclohexane-1,2'-indene]-1',4(3'H)-dione (المركب الوسيط ٥ الطريقة أ الخطوة ١، ٢ جم، ٦,٨٢ مللي مول) في DCM (١٠ مل) إلى محلول من 4-*tert*-butyl-2,6-dimethylphenylsulfur trifluoride (FLUOLEAD™) (٣,٢٤ جم، ١٣,٠ مللي مول) و EtOH (٠,١٥٩ مل، ٢,٧٣ مللي مول) في DCM (١٠ مل) عند صفر°م. أتيح لخليط التفاعل الوصول إلى درجة حرارة الغرفة وتم تقليبه طوال الليل. تم صب خليط التفاعل في محلول ١ مولار مائي مبرَّد من NaOH (٥ مل) وتم تقليب الخليط لمدة ٦٠ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. تم استخلاص طور الماء باستخدام DCM مرتين. تم تركيز الأطوار العضوية المجمعة وتمت تنقية المنتج الخام بعمود سيليكا (تدرج EtOAc /heptane–n صفر –٢٠٪). تم تجميع دفعتين. أدت الدفعة ١ إلى الحصول على ٢,٢ جم (التنقية وفقاً لـ HPLC، الاكتشاف بالأشعة فوق البنفسجية ٤٢٪) وأدت الدفعة ٢ إلى الحصول على ٨١٩ مجم (التنقية بواسطة HPLC، الاكتشاف بالأشعة فوق البنفسجية ٦٢ ٪). تم استخدام المركب على هذا النحو في الخطوة التالية.

^{1}H NMR (500 MHz, CDCb) 8 ppm 1.57 -1.66 (m, 2 H), 1.83 - 1.98 (m, 2 H), 2.00 - 2.08 (m, 2 H), 2.26 - 2.38 (m, 2 H), 3.01 (s, 2 H), 7.35 (d, 1 H), 7.72 (dd, 1 H), 7.89 (d, 1 H)

المركب الوسيط ١٢

5-Bromo-4'-methoxy-3H-spiro[benzofuran-2,1'-cyclohexane]-3-one

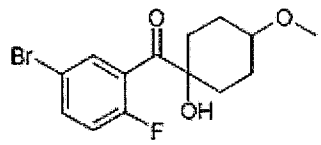
خطوة ١ : 2-(5-Bromo-2-fluorophenyl)-2-((trimethylsilyl)oxy)acetonitrile



إلى محلول من 5-bromo-2-fluoro-benzaldehyde (٣٠,٤٥ جم، ١٥٠ مللي مول) في THF (٢٥٠ مل)، تمت إضافة DMAP (٠,٢٠٣ جم، ١,٧٣ مللي مول) متبوعاً trimethylsilyl cyanide (١٨,٢٤ جم، ١٨٣,٨ مللي مول). تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات ثم تم تركيزه في وسط مفرغ للحصول على ٤٥,٨ جم (ناتج كمي) من المركب الوارد في العنوان الذي تم استخدامه مباشرة في الخطوة التالية دون مزيد من التنقية.

^{1}H NMR (400 MHz, CDO3): 8 ppm 1.71 (m, 6 H), 2.31 (m, 2 H), 3.32 (m, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 7.03 (d, J=9.20 Hz, 1 H), 7.36 (t, J=8.80, 2.00 Hz, 1 H), 7.77 (d, J=2.00 Hz, 1 H).

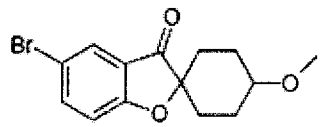
الخطوة ٢: (5-Bromo-2-fluorophenyl)(1-hydroxy-4-methoxycyclohexyl)methanone



تمت إضافة LiHMDS (١,٠ مولار، ١٦٥ مل، ١٦٥ مللي مول) بالتنقيط إلى محلول من : 2-(5-bromo-2-fluorophenyl)-2-((trimethylsilyl)oxy)acetonitrile (المركب الوسيط ١٢ الخطوة ١، ٤٥,٨٠ جم، ١٥٠ مللي مول) في acetonitrile(٢٥٠ مل) عند -٧٨ °م. تم تقليب خليط التفاعل لمدة ١,٥ ساعة وتمت إضافة محلول من 4-methoxycyclohexanone (Lee, C. K.; Lee, I.-S. H.; Noland, W. E. Heterocycles, 2007, 71, 419428) (٢٠,٣ جم، ١٥٠ مللي مول) في THF (٣٠ مل) ببطء وتم الاستمرار في التقليب عند -٧٨°م لمدة ٣ ساعات. تمت إضافة ١مولار HCl مائي (٣٠٠ مل) عند -٧٨ °م، وأتيح للخليط التدفئة ببطء إلى درجة حرارة الغرفة وتم التقليب طوال الليل.

تم فصل الأطوار وتم استخلاص الطبقة المائية باستخدام EtOAc (٢ × ٥٠٠ مل). تم تجفيف المستخلصات المجمعة باستخدام Na_2SO_4، وتم الترشيح، وتم التركيز في وسط مفرغ للحصول على ٥٧ جم من المادة الخام. تمت تنقية جزء من المنتج الخام (٣٠ جم) بكروماتوجراف الوميض باستخدام تدرج من صفر إلى ٥٠ ٪ EtOAc في hexanes للحصول على ٩,٢٤ جم من المركب الوارد في العنوان.

الخطوة ٣: ٥-برومو-٤'- methoxy -H٣-سبيرو[بنزوفيوران-٢،١'-سيكلوهكسان]-٣-أون



تم تسخين خليط من :

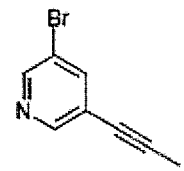
(5-bromo-2-fluorophenyl)(1-hydroxy-4-methoxycyclohexyl)methanone

(المركب الوسيط ١٢ الخطوة ٢، ١,٠٥ جم، ٣,١٧ مللي مول) وpotassium tert-butoxide (٠,٤٤٥ جم، ٣,٨٠ مللي مول) في THF (١٠ مل) في مفاعل ميكروويف عند ٧٠ °م لمدة ٣٠ دقيقة. تمت إزالة المذيب في وسط مفرغ وتمت تنقية المادة الباقية بكروماتوجراف الوميض باستخدام تدرج من صفر إلى ١٥٪ EtOAc في hexanes للحصول على ٣٨٨ مجم (٣٩٪ ناتج) من المركب الوارد في العنوان.

^{1}H NMR (400 MHz, CDO3): 8 ppm 1.71 (m, 6 H), 2.31 (m, 2 H), 3.32 (m, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 7.03 (d, J=9.20 Hz, 1 H), 7.36 (t, J=8.80, 2.00 Hz, 1 H), 7.77 (d, J=2.00 Hz, 1 H); MS (ES+) m/z 312 [M+H]+

المركب الوسيط ١٤

3-Bromo-5-(prop-1-ynyl)pyridine

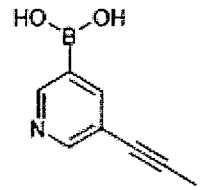


تم خلط 3,5-Dibromopyridine (٣٠ جم، ١٢٧ مللي مول)، copper(I) iodide (٧,٢٤ جم، ٣٨,٠ مللي مول) و tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (٤,٣٩ جم، ٣,٨٠ مللي مول) في toluene (١٢٠ مل) تحت جو من nitrogen . تمت إضافة 1-(Trimethylsilyl)-1-propyne (٢٦,٣٦ مل، ١٦٤,٥ مللي مول)، triethylamine (٥٣,٠ مل، ٣٨٠ مللي مول) و tetra-n-butylammonium fluoride (١٢,٦٦ مل، ١٢,٦٦ مللي مول). تم تسخين الخليط حتى درجة حرارة الارتجاع وتم التقليب تحت nitrogen طوال الليل. تمت إضافة الماء (١٠٠ مل) إلى خليط التفاعل تم الترشيح وتم فصل الأطوار. تم غسيل الطور العضوي باستخدام ١ مولار HCl مائي (١٠٠ مل). تم تركيز الطور العضوي وإذابته في MeOH (٢٠٠ مل)، وتم ترشيحه وتم تركيزه. تمت إذابة الخليط في DCM وتم تبخيره بجل سيليكا حتى الجفاف، ثم تم نقله إلى عمود جل سيليكا (٣٠٠ جم). تمت تصفية المنتج تتابعياً بتدرج من EtOAc (صفر-٥٪) في heptane . تم دمج الأجزاء المحتوية على المنتج النقي وتم تبخيرها للحصول على المركب الوارد في العنوان (١٦,٣٩ جم، ٦٦٪ ناتج):

^{1}H NMR (500 25 MHz, CDO3) 8 ppm 2.08 (s, 3 H), 7.82 (t, 1 H), 8.52 (d, 1 H), 8.55 (d, 1 H); MS (APCI+) m/z 197.0 [M+H]+

المركب الوسيط ١٥

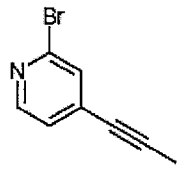
5-(Prop-1-ynyl)pyridin-3-ylboronic acid



تم خلط 3-Bromo-5-(prop-1-ynyl)pyridine (المركب الوسيط ١٤، ٢٥ جم، ١١٧ مللي مول)، 2-methyl-tetrahydrofuran (٦٠ مل)، الtoluene (٢٠٠ مل) و triisopropyl borate (٣٣,٢ مل، ١٤٠,٧٨ مللي مول). تم تبريد الخليط إلى -٥٠ °م. تمت إضافة الخليط البارد n-BuLi (٥٩,٨ مل، ١٤٩,٥ مللي مول) بالتنقيط على مدى ٣٠ دقيقة. تم تقليب الخليط لمدة ٦٠ دقيقة عند -٥٠ °م. تمت إضافة ٢ مولار HCl مائي (١٠٠ مل). بعد ذلك أتيح للخليط الوصول إلى درجة حرارة الغرفة وتم التقليب لمدة ٢٠ دقيقة. تم فصل المادة العضوية والطور المائي. تم استخلاص الطور العضوي باستخدام NaOH (٢ مولار مائي) (٢×١٠٠ مل). تم دمج الأطوار المائية وتم تعديل الرقم الهيدروجيني pH إلى الرقم الهيدروجيني pH ٥. تم استخلاص المنتج باستخدام ٢-methyl-THF(٢×١٠٠ مل). تم تجفيف الطور العضوي باستخدام Na_2SO_4، وتم ترشيحه وتم تركيزه للحصول على المركب الوارد في العنوان (١٦,٤٧ جم، ٨٧٪ ناتج):

^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) 8 ppm 2.11 (s, 3 H) 8.21 (br. s., 1 H) 8.53 (m, 2 H); MS (APCI+) m/z 162.2 [M+H]+

المركب الوسيط ١٦ : 2-Bromo-4-(prop-1-ynyl)pyridine



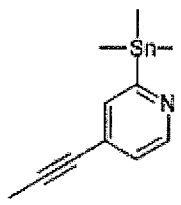
إلى محلول من 2-bromo-4-iodopyridine (٢ جم، ٧,٠٤ مللي مول)، copper(I) iodide (٠,٠٨٠ مل، ٢,١١ مللي مول) و tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (٠,٤٠٧ جم،

١,٠٥٤ (1-(trimethylsilyl)-1-propyne تمت إضافة toluene (٨٥ مل) في ٠,٣٥ مللي مول) مل، ٧,٠٤ مللي مول)، triethylamine (٣,٢٤ مل، ٢٣,٢٥ مللي مول) و tetrabutylammonium fluoride(١ مولار في THF، ٧,٠٤ مل، ٧,٠٤ مللي مول) وتم تقليب الخليط الناتج تحت جو من argon عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل.

تم تركيز الخليط وتمت تجزئة المادة الباقية الناتجة بين الماء (١٠ مل) وDCM (١٠ مل) وتم صبه في وحدة لفصل الأطوار. تم تجميع الطور العضوي، وتم استخلاص الطور المائي مرة واحدة باستخدام DCM (١٠ مل). تم تركيز المواد العضوية المجمعة وتمت تنقيتها بكروماتوجراف الوميض باستخدام صفر ٪ إلى ٣٠ ٪ EtOAc في heptane للحصول على المركب الوارد في العنوان (١,١٩٥ جم، ٨٧٪ناتج):

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 5 ppm 2.11 (s, 3 H), 7.42 (dd, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 8.35 (dd, 1 H); MS (ES+) m/z 196 [M+H]+; MS (APCI+) m/z 196 [M+H]+

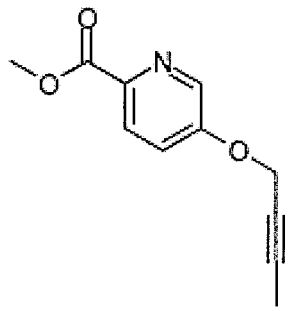
المركب الوسيط ١٧ 4-(Prop-1-ynyl)-2-(trimethylstannyl)pyridine



تمت إذابة 2-Bromo-4-(prop-1-ynyl)pyridine (المركب الوسيط ١٦، ١,٠٧٧ جم، ٥,٤٩ مللي مول) في toluene (٣٠ مل) وتمت إضافة 1,1,1,2,2,2-hexamethyldistannane (٢,٢٧٨ مل، ١٠,٩٩ مللي مول) tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (٠,٦٣٥ جم، ٠,٥٥ مللي مول). تم تقليب التفاعل عند ٨٠ °م طوال الليل تحت جو من argon . تم تبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة وتم ترشيحه خلال لبادة من التراب الدياتومي وتم تركيزه في وسط مفرغ. تمت إضافة

الtoluene (٢٠ مل) وتم تركيز الخليط في وسط مفرغ للحصول على المركب الوارد في العنوان الذي تم استخدامه على هذا النحو في الخطوة التالية :MS (APCI+) m/z 282 [M+H]+ .

المركب الوسيط ١٨ : Methyl 5-(but-2-ynyloxy)picolinate



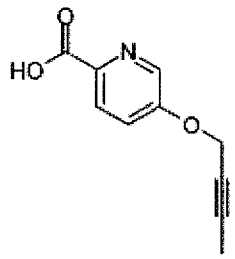
٥

إلى محلول من but-2-yn-1-ol (٠,٦٣٥ مل، ٨,٤٩ مللي مول) في THF (٣٠ مل) تمت إضافة methyl 5-hydroxypicolinate (١,٣ جم، ٨,٤٩ مللي مول)، triphenylphosphine (٣,٣٤ جم، ١٢,٧٣ مللي مول) و diisopropyl azodicarboxylate (٢,٥٠٧ مل، ١٢,٧٣ مللي مول) عند صفر °م. بعد ذلك أتيح لخليط التفاعل الوصول إلى درجة حرارة الغرفة وتم التقليب لمدة يومين. تم ١٠ تركيز خليط التفاعل وتمت تنقية المنتج بكروماتوجراف الوميض باستخدام تدرج EtOAc/ heptane للحصول على ١,٤٢ جم (٨٢٪ ناتج) من المركب الوارد في العنوان.

^{1}H NMR (400 MHz, CDO3) 8 ppm 1.87 (t, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 4.79 (q, 2 H), 7.41 (dd, 1 H), 8.11 - 8.20 (m, 1 H), 8.49 (d, 1 H)

المركب الوسيط ١٩

١٥ 5-(But-2-ynyloxy)picolinic acid



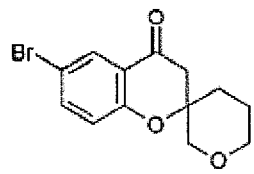
إلى محلول من methyl 5-(but-2-ynyloxy)picolinate (المركب الوسيط ١٨، ١,٤٢ جم، ٦,٩٢ مللي مول) في THF (١٥ مل) تمت إضافة lithium hydroxide (٠,٨٧١ جم، ٢٠,٧٦ مللي مول) مذاباً في الماء (٥ مل) إلى خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة بعد ٣ أيام من التقليب وتمت تجزئة خليط التفاعل بين الماء وEtOAc. تم تحميض الماء بمحلول مائي من HCl (٢مولار) وتم استخلاصه باستخدام EtOAc.

تم تجفيف الطور العضوي باستخدام $MgSO_4$ وتم تركيزه للحصول على ٠,٦٠ جم (٤٥ ٪ ناتج) من المركب الوارد في العنوان:

^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) 8 ppm 1.84 (t, 3 H), 4.87 (q, 2 H), 7.57 (dd, 1 10 H), 8.14 (d, 1 H), 8.34 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 192 [M+H]+

المركب الوسيط ٢٦

6-Bromo-5',6'-dihydro-4'*H*-spiro[chromene-2,3'-pyran]-4(3*H*)-one

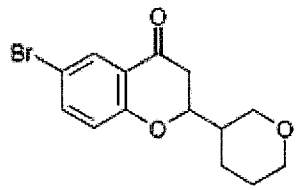


تم تقليب محلول من 1-(5-bromo-2-hydroxyphenyl)ethanone (٨,٢ جم، ٣٨,١٣ مللي مول)، داي هيدرو-بيران-٣-أون (٤,٩٦ جم، ٤٩,٥٧ مللي مول) و pyrrolidine (٤,١٢ مل، ٤٩,٥٧ مللي مول) في toluene (٨٠ مل) عند ٥٠ °م لمدة ساعة واحدة. تمت زيادة درجة الحرارة حتى

درجة حرارة الارتجاع، وتم إرجاع التفاعل لمدة ٢٢ ساعة. تمت إضافة المزيد من dihydro-pyran-3-one (٠,٥ جم ٥ مللي مول) وتم إرجاع الخليط لمدة ٢٤ ساعة إضافية. أتيح للخليط الوصول إلى درجة حرارة الغرفة، ثم تمت إضافة الماء (٥٠ مل) متبوعاً بـ EtOAc (١٠٠ مل). تم تركيز الطبقة العضوية وتمت تنقية المادة الباقية بكروماتوجراف الوميض باستخدام تدرج من heptane إلى ٤٠ ٪ EtOAc في heptane للحصول على المركب الوارد في العنوان (٩ جم، ٧٩٪ ناتج):

^{1}H NMR (500 MHz, CDO3) 8 ppm 1.57 (m, 1 H), 1.72 (ddd, 1 H), 1.96 (m, 1 H), 2.12 (m, 1 H), 2.71 (m, 2 H), 3.51 (d, 1 H), 3.58 (m, 1 H), 3.86 (m, 2 H), 6.96 (d, 1 H), 7.57 (dd, 5 H), 7.97 (d, 4 H); MS (ES+) m/z 297 [M+H]+

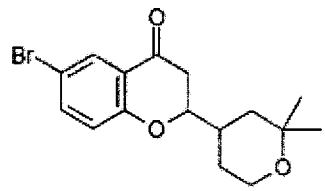
المركب الوسيط ٢٧ : 6-Bromo-2-tetrahydropyran-3-yl-chroman-4-one



تم تسخين محلول من 1-(5-bromo-2-hydroxyphenyl)ethanone (١٨ جم، ٨٣,٧٠ مللي مول)، tetrahydro-2H-pyran-3-carbaldehyde (٩,٥٥ جم، ٨٣,٧٠ مللي مول) و pyrrolidine (٦,٩٥ مل، ٨٣,٧٠ مللي مول) في MeOH (١٢٥ مل) حتى درجة حرارة الارتجاع لمدة ٤,٥ ساعات. أتيح للخليط الوصول إلى درجة حرارة الغرفة وتم تركيزه. تمت إذابة المادة الباقية في EtOAc (١٥٠ مل) وتم غسيلها باستخدام ١ مولار NaOH (٨٠ مل)، ١مولار HCl (٨٠ مل)، ومحلول ملحي (٨٠ مل) تتابعياً. تم تركيز الطور العضوي، تمت تنقية المادة الباقية بكروماتوجراف الوميض بتدرج ١٠ ٪ EtOAcفي heptane إلى ٤٠ ٪ EtOAc في heptane للحصول على المركب الوارد في العنوان (١٨ جم، ٦٩٪ ناتج).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-^) 8 ppm 1.50 (m, 3 H), 1.79 (m, 0.5 H), 1.94 (m, 1.5 H), 2.67 (m, 1 H), 2.86 (m, 1 H), 3.30 (m, 2 H), 3.78 (m, 1 H), 3.84 (m, 0.5 H), 4.04 (dd, 0.5 H), 4.44 (m, 1 H), 7.05 (dd, 1 H), 7.71 (m, 1 H), 7.79 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 311 [M+H]+

المركب الوسيط ٢٨ : 6-Bromo-2-(2,2-dimethyltetrahydropyran-4-yl)chroman-4-one



تم تسخين محلول من 1-(5-bromo-2-hydroxyphenyl)ethanone (١٣,٥ جم، ٦٢,٧٨ مللي مول)، 2,2-dimethyltetrahydro-2H-pyran-4-carbaldehyde (٩,٤٠ جم، ٦٢,٧٨ مللي مول) و pyrrolidine (٥,٢٢ مل، ٦٢,٧٨ مللي مول) في MeOH (١٢٥ مل) حتى درجة حرارة الارتجاع لمدة ٣ ساعات. أتيح للخليط الوصول إلى درجة حرارة الغرفة ثم تم تركيزه.

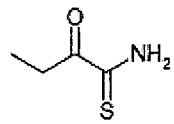
تمت إذابة المادة الباقية في EtOAc (١٠٠ مل) وتم غسيلها باستخدام ١مولار NaOH (٦٠ مل)، ١مولار HCl (٦٠ مل)، ومحلول ملحي (٦٠ مل) تتابعياً.

تم تركيز الطور العضوي وتمت تنقية المادة الباقية بكروماتوجراف الوميض بتدرج ١٠ ٪ EtOAc في heptane إلى ٤٠ ٪EtOAc في heptane للحصول على المركب الوارد في العنوان (١٦,٢٢ جم، ٧٦٪ ناتج):

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-^4) 8 ppm 1.15 (m, 6 H), 1.26 (m, 2 H), 1.52 (m, 1 H), 1.76 (m, 1 H),2.12 (ddd, 1 H), 2.65 (m, 1 H), 2.83 (m, 1 H), 3.57 (m, 1 H), 3.66 (m, 1 H), 4.32 (ddd, 1 H), 7.05 (dd, 1 H), 7.70 (dd, 1 H), 7.78 (d, 1 H); MS (ES-) m/z 337 [M-

H]-

المركب الوسيط ٢٩ : 2-Oxobutanethioamide

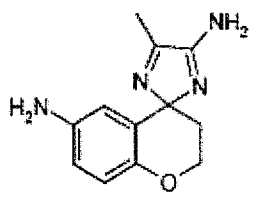


تم إمرار فقاعات hydrogen sulfide من خلال محلول من propionyl cyanide (٢٥ جم، ٣٠٠,٨٨ مللي مول) في ٢-methyl- tetrahydrofuran (٢٠٠ مل) عند -١٠ °م لمدة ١٠ دقائق. تم إيقاف إضافة hydrogen sulfide وتمت إضافة triethylamine (٠,٤١٩ مل، ٣,٠١ مللي مول، كمحلول في ٢-methyl- tetrahydrofuran (٤ مل)) بالتنقيط على مدى ١٠ دقائق. تم الاستمرار في إضافة hydrogen sulfide لمدة ١,٥ ساعة عند -١٠ °م قبل إيقاف الإضافة وتم شطف الدورق بال nitrogen لمدة ٢,٥ ساعة، وفي هذا الوقت أتيح لخليط التفاعل الوصول إلى درجة حرارة الغرفة.

تم تركيز الخليط وتم امتصاص المادة الباقية الناتجة في heptane: EtOAc١:١ وتم إمرارها خلال سدادة قصيرة من السيليكا للحصول على ٣٠,٢ جم (٨٦ ٪ ناتج) من المركب الوارد في العنوان.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-dfc) 5 ppm 0.99 (t, 3H), 2.93 (q, 2 H), 9.79 (br. s., 1 H), 10.20 (br. s., 1 H); MS (ES+) m/z 118 [M+H]+

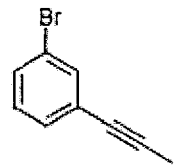
المركب الوسيط ٣٠ : 5'-Methylspiro[chroman-4,2'-imidazole]-4',6-diamine



تم تقليب خليط من 6-bromo-5'-methylspiro[chroman-4,2'-imidazol]-4'-amine (المركب الوسيط ٤، ١١٥ مجم، ٠,٣٩ مللي مول)، *trans*-4-hydroxy-L-proline (٥١ مجم، ٠,٣٩ مللي مول)، CuI (٣٧ مجم، ٠,٢٠ مللي مول)، و K_2CO_3 (١٦٢ مجم، ١,١٧ مللي مول) في DMSO (٠,٩ مل) عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ دقيقة. تمت إضافة ammonia (٣٣٣٠٪ في H_2O، ٠,٣٧ مل، ٥,٨٦ مللي مول) وتم إخضاع الخليط لأشعة ميكروويف عند ١١٠ °م لمدة ٣ ساعات. تم تخفيف الخليط باستخدام DMSO وتم ترشيح الماء خلال لبادة من التراب الدياتومي. تمت إضافة NaCl (مادة صلبة) وتم استخلاص الخليط المائي باستخدام EtOAc (٥×٣٥ مل). تم تجفيف الأطوار العضوية المجمعة (Na_2SO_4) وتم تبخيرها للحصول على منتج خام وتمت تنقيتها بكروماتوجراف الوميض (٤ جم سيليكا، عامل التصفية التتابعية : تدرج ($CHCl_3$/(MeOH/NH_3)) للحصول على المركب الوارد في العنوان (٥٩ مجم، ٦٥٪ ناتج).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 5 ppm 1.76 - 1.92 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 4.18 - 4.34 (m, 2 H), 4.45 (br. s., 2 H), 5.69 (d, 1 H), 6.35 (dd, 1 H), 6.45 (br. s., 2 H), 6.50 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 231 [M+H]+

المركب الوسيط ٣١ : *1-Bromo-3-(prop-1-ynyl)benzene*

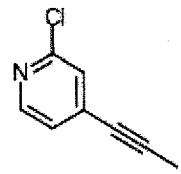


إلى محلول من1-bromo-3-iodobenzene (٣,٠ جم، ١٠,٦ مللي مول)، copper(I) iodide (٠,٦١ جم، ٣,٢ مللي مول) tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (٠,٦١ جم، ٠,٥٣ مللي مول) في toluene (٢٠ مل) تمت إضافة 1-(trimethylsilyl)-1-propyne (١,٦ مل، ١٠,٦ مللي مول)،

triethylamine (٤,٩ مل، ٣٥,٠ مللي مول) ومحلول ١مولار من tetrabutylammonium fluoride في tetrahydrofuran (١٠,٦ مل، ١٠,٦ مللي مول). تم تقليب الخليط الناتج تحت جو nitrogen عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. تمت تجزئة الخليط بين الماء و Et_2O وتم تجفيف الطور العضوي magnesium sulfate وتم تركيزه في وسط مفرغ. تم ترشيح المادة الباقية خلال سدادة من السيليكا وتمت تصفيتها تتابعياً باستخدام heptane (٤×٢٥ مل) للحصول على المركب الوارد في العنوان (١,٦ جم، ٨٠٪ ناتج):

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 5 ppm 2.05 (s, 3H), 7.30 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.56-7.58 (m, 1H); MS (CI) m/z 195 [M+H]+

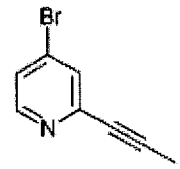
المركب الوسيط ٣٢ : 2-Chloro-4-(prop-1-ynyl)pyridine



تم امتصاص 4-Bromo-2-chloropyridine (١,٠٠ جم، ٥,٢٠ مللي مول)، 1-(trimethylsilyl)-1-propyne (٠,٨٤٦ مل، ٥,٧٢ مللي مول)، copper(I) iodide (٩٩ مجم، ٠,٥٢ مللي مول)، tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (٩٠ مجم، ٠,٠٨ مللي مول) في toluene (١٤ مل) في قارورة ميكروويف. تمت إضافة Tetra-*N*-butylammonium fluoride (١مولار في THF) (٦ مل، ٦,٠٠ مللي مول) وتم إحكام إغلاق وعاء التفاعل وتسخينه عند ١٠٠ °م لمدة ٢٠ دقيقة في مفاعل ميكروويف. بعد التبريد، تم ترشيح الخليط خلال تراب دياتومي، ثم تم تركيزه في وسط مفرغ. تمت تنقية المنتج بكروماتوجراف الوميض بتدرج EtOAc في heptane (صفر-٥٠٪) للحصول على المركب الوارد في العنوان (٥٣٠ مجم، ٦٧٪ ناتج):

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-ds) 8 ppm 2.11 (s, 3 H), 7.38 (dd, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 8.37 (d, 1 H).; MS (ES+) m/z 152 [M+H]+

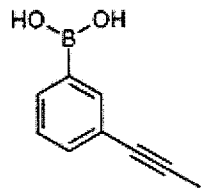
المركب الوسيط ٣٣ : 4-Bromo-2-(prop-1-ynyl)pyridine



تم تحضير المركب الوارد في العنوان (٠,٥٦٠ جم، ٥٧٪ ناتج) على النحو المبين للمركب الوسيط ٣٢ بداية من 4-bromo-2-iodopyridine (١,٤٢ جم، ٥,٠٠ مللي مول):

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-dfc) 8 ppm 2.08 10 (s, 3 H), 7.63 (dd, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 8.39 (d, 1 H); MS (MM-ES+APCI)+ m/z 196 [M+H]+

المركب الوسيط ٣٤ : *3-(Prop-1-ynyl)phenylboronic acid*



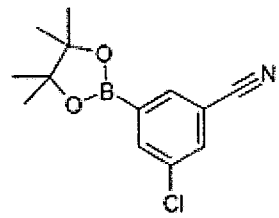
تمت إضافة n-Butyl lithium (٢,٥ مولار في hexanes ، ٣,٧ مل، ٩,٤ مللي مول) بالتنقيط إلى محلول من1-bromo-3-(prop-1-ynyl)benzene (المركب الوسيط ٣١، ١,٦٦ جم، ٨,٥١ مللي مول) و triisopropyl borate (٢,٢ مل، ٩,٤ مللي مول) في tetrahydrofuran (٥ مل) والtoluene (١٥ مل) عند -٧٨ °م تحت جو من argon . تم تقليب خليط التفاعل لمدة ٣٠ دقيقة ثم أتيح له الوصول إلى درجة حرارة الغرفة وتم التقليب لمدة ساعة واحدة. تم تبريد الخليط إلى -٧٨ °م، وتمت إضافة hydrochloric acid مائي ٣ مولار وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة

١٥ دقيقة. تم إكساب الخليط الخاصية القاعدية بإضافة KOH صلب. تمت إضافة ٢-methyl - tetrahydrofuran تحت التقليب وتم تجميع المادة الصلبة التي تم الحصول عليها بالترشيح للحصول على المركب الوارد في العنوان ١,٠ جم (٧٥٪ ناتج).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-dfc) 8 ppm 2.01 (s, 3 H), 6.92 - 7.03 (m, 1 H), 7.09 - 7.20 (m, 1 H), 7.55 - 7.79 (m, 2 H)

المركب الوسيط ٣٥

3-Chloro-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitrile

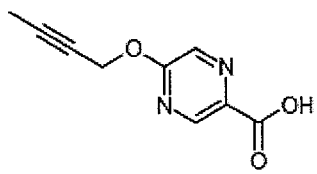


تم نزع الغازات من معلق من 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (٦٦٥ مجم، ٢,٦٢ مللي مول)، 3-chloro-5-iodobenzonitrile (٣٤٥ مجم، ١,٣١ مللي مول)، و potassium acetate (٣٨٦ مجم، ٣,٩٣ مللي مول) في dioxane (٥ مل) باستخدام تيار من argon لمدة دقيقتين. تمت إضافة CH_2Cl_2 $PdCl_2$(dppf) (٥٣,٥ مجم، ٠,٠٧ مللي مول) وتم تسخين الخليط عند درجة حرارة الارتجاع تحت N2 لمدة ٤ ساعات. أتيح للخليط التبريد ثم تم ترشيحه. تم غسيل عجينة الرشيح باستخدام EtOAc. تم تركيز الرشيح في وسط مفرغ. تمت تنقية المادة الباقية بكروماتوجراف الوميض (عامل التصفية التتابعية: تدرج EtOAc/ heptane) للحصول على المركب الوارد في العنوان (٦٩ مجم، ٢٠٪ ناتج).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-^6) 5 ppm 1.30 (s, 12 H), 7.88 (dd, 1 H), 7.90 - 7.94 (m, 1 H), 8.19 (dd, 1 H); MS (CI) 10 m/z 264 [M+H]+

ملحوظة: لم يكون للمنتج أية استجابة للأشعة فوق البنفسجية لكن تم تصويره وفقاً لـ TLC بواسطة عامل تصوير يحتوي على phosphomolybdic acid و$Ce(SO_4)_2$.

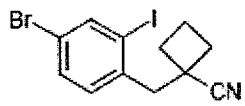
المركب الوسيط ٣٦ : 5-(But-2-ynyloxy)pyrazine-2-carboxylic acid



إلى ملاط من 5-chloro-pyrazine-2-carboxylic acid (٠,٧٩ جم، ٥,٠٠ مللي مول) في DMF (٣٥ مل) تمت إضافة 2-butyn-1-ol (٣,٧٤ مل، ٥٠,٠ مللي مول) و potassium tert-butoxide (٢,٢٤ جم، ٢٠,٠ مللي مول). تم تسخين الخليط الناتج عند ٦٥ °م طوال الليل. تمت معادلة خليط التفاعل باستخدام ٢ مولار HCl ثم تم تركيزه في وسط مفرغ. تمت تجزئة جزء (٤٠٠ مجم) من المادة الخام بين ٠,٥ مولار NaOH وخليط ١:١ من heptane و EtOAc. تم تحميض الطور المائي بشكل طفيف (رقم هيدروجيني pH ٣-٤) بإضافة ١ مولار HCl. إلى المعلق الذي تم الحصول عليه تمت إضافة NaCl (مادة صلبة) وتم استخلاص الخليط مرتين باستخدام EtOAc. تم تجفيف الأطوار العضوية المجمعة (Na_2SO_4) وتم تبخيرها للحصول على ٠,١١ جم من المركب الوارد في العنوان.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 5 ppm 1.84 (t, 3 H), 5.06 (q, 2 H), 8.42 (d, 1 H), 8.82 (d, 1 H), 13.38 (br. s., 1 H); MS (ES+) m/z 193 $[M+H]^+$

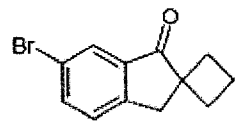
المركب الوسيط ٣٧ : 1-(4-Bromo-2-iodobenzyl)cyclobutanecarbonitrile



تمت إضافة Lithium diisopropylamide (٣,٣٤ مل، ٦,٦٨ مللي مول)، بالتنقيط إلى محلول من cyclobutanecarbonitrile (٠,٤١٧ جم، ٥,١٤ مللي مول) في THF (٢٠ مل) عند -٧٨ °م تحت جو من argon . تم تقليب خليط التفاعل عند -٧٨ °م لمدة ٣٠ دقيقة، ثم تمت إضافة محلول من 4-bromo-1-(bromomethyl)-2-iodobenzene (انظر Caruso, A.; Tovar, J., D. J. Org. Chem. 2011, 76, 2227-2239.، ٢,٥١ جم، ٦,٦٨ مللي مول) في THF (٨ مل) ببطء بالتنقيط وأتيح للتفاعل الوصول إلى درجة حرارة الغرفة. تم تقليب الخليط لمدة ٣ ساعات أخرى ثم تم إخماده بالماء. تمت تجزئة خليط التفاعل بين الماء وEtOAc، وتم تجفيف الطبقة العضوية باستخدام $MgSO_4$ وتم تركيزها للحصول على منتج خام تمت تنقيته بكروماتوجراف الوميض (عامل التصفية التتابعية:heptane/ ethyl acetate ١٢ :١) للحصول على المركب الوارد في العنوان (١,٧١ جم، ٨٩٪ ناتج):

^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) 8 ppm 2.08 - 2.34 (m, 4 H), 2.47 - 2.58 (m, 2 H), 3.18 - 3.23 (m, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.49 (dd, 1 H), 8.03 (d, 1 H); GC MS (EI) m/z 375 M+

المركب الوسيط ٣٨ : 6'-Bromospiro[cyclobutane-1, 2'-inden]-1'(3'H)-one



تمت إذابة دورق تم تجفيفه معباً باستخدام :

1-(4-bromo-2-iodobenzyl)cyclobutanecarbonitrile (المركب الوسيط ٣٧، ٢,٦٠ جم، ٦,٩١ مللي مول)، في THF جاف (١٠٠ مل) تحت جو من argon . تم تبريد الخليط الناتج إلى -٧٨ °م

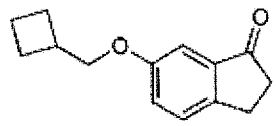
ثم تمت إضافة tert-butyllithium (١,٧ مولار في pentane، ٨,١٣ مل، ١٣,٨٣ مللي مول)، بالتنقيط.

تم تقليب التفاعل لمدة ١,٥ ساعة عند -٧٨ °م ثم تم إخماد التفاعل باستخدام MeOH (٠,٥ مل)، متبوعاً بـ hydrochloric acid مائي (٢ مولار، ١٠ مل). تم تركيز المحلول الناتج لإزالة المذيب العضوي ثم تمت تجزئته بين DCM والماء. تم تجفيف الطور العضوي باستخدام $MgSO_4$ وتم تركيزه للحصول على منتج خام تمت تنقيته بكروماتوجراف الوميض (عامل التصفية التتابعية: EtOAc/ heptane ٢٠ :١-١٥ :١-١٠ :١) للحصول على المركب الوارد في العنوان (١,١ جم، ٦٣٪ ناتج):

^{1}H NMR (500 MHz, CDCb) 8 ppm 1.97 -2.13 (m, 3 H), 2.13 - 2.24 (m, 1 H), 2.45 - 2.60 (m, 2 H), 3.24 (s, 2 H), 7.31 (d, 1 H), 7.67 (dd, 1 H), 7.88 (d, 1 H); GC MS (EI) m/z 250 M+

المركب الوسيط ٣٩

6'-(Cyclobutylmethoxy)spiro[cyclohexane-1,2'-indene]-1',4(3'H)-dione



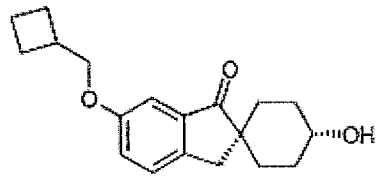
إلى محلول من 6-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-one (٣ جم، ٢٠,٣ مللي مول) في THF (١٤٠ مل) تمت إضافة cyclobutylmethanol (٢,١٠ مل، ٢٢,٣ مللي مول)، تراي phenyl phosphine (٧,٩٧ جم، ٣٠,٤ مللي مول) و diisopropyl azodicarboxylate (٥,٩٨ مل، ٣٠,٤ مللي مول). تم تسخين الخليط إلى ٤٥ °م وترك للتقليب على مدى نهاية الأسبوع. تمت تنقية المنتج الخام بكروماتوجراف الوميض باستخدام تدرج صفر -١٠٪ EtOAc في heptane للحصول على

٢,٥٦ جم (٥٨ ٪ ناتج) من المركب الوارد في العنوان :

^{1}HNMR (500 MHz, CDO3) 5 ppm 1.81 - 2.03 (m, 4 H), 2.11 - 2.20 (m, 2 H), 2.69 - 2.74 (m, 2 H), 2.78 (dt, 1 H), 3.04 - 3.12 (m, 2 H), 3.96 (d, 2 H), 7.17 - 7.22 (m, 2 H), 7.36 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 217 $[M+H]^+$

المركب الوسيط ٤٠

(1r,4r)-6'-(Cyclobutylmethoxy)-4-hydroxyspiro[cyclohexane-1,2'-inden]-1'(3'H)-one



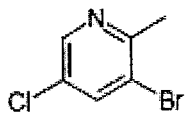
تمت إذابة 6'-(Cyclobutylmethoxy)spiro[cyclohexane-1,2'-indene]-1',4(3'H)-dione (المركب الوسيط ٣٩، ٢,٣٥ جم، ٧,٨٨ مللي مول) في tetrahydrofuran (٤٠ مل) و MeOH (٣,١٩ مل، ٧٨,٧٦ مللي مول). تمت إضافة معقد بوران–تراي methyl أمين (١,٢٦ جم، ١٧,٣ مللي مول) وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. تمت إضافة حمض سيتريك أحادي الهيدرات (٢٣,٢ جم، ١١٠ مللي مول) دفعة واحدة، متبوعاً بإضافة الماء (٢,٨٤ مل، ١٥٧ مللي مول) بالتنقيط. تم تقليب الخليط لمدة ٤ ساعات قبل التخفيف بالماء والاستخلاص باستخدام EtOAc مرتين. تم غسيل الأطوار العضوية المجمعة باستخدام $NaHCO_3$ ومحلول ملحي، وتم تركيزها.

تمت تنقية المنتج الخام بعمود جل سيليكا (تدرج التصفية التتابعية صفر –٥٠٪EtOAc في n–heptane) للحصول على المركب الوارد في العنوان (١,٨٤ جم، ٧٨٪ ناتج، يحتوي على ٢٩٪ من (1s,4s)-6'-(cyclobutylmethoxy)-4-hydroxyspiro[cyclohexane-1,2'-inden]-1'(3'H)-one).

تم استخدام المركب على هذا النحو في الخطوة التالية: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 8 ppm 1.10 (m, minor isomer), 1.2-1.4 (m, 4H), 1.57 (m, 2H), 1.71 (m, minor isomer), 1.75-1.95 (m, 6H), 2.07 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.84 (m, minor isomer), 3.98 (d, 2H), 4.42 (d, minor isomer), 4.66 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.44 (m, 1H); MS (ES+) m/z 301.1 [M+H]+

٥

المركب الوسيط ٤١ : 3-Bromo-5-chloro-2-methylpyridine



تمت إضافة 2,3-Dibromo-5-chloropyridine (١,٣ جم، ٤,٧٠ مللي مول)، methylboronic acid (٠,٣٠ جم، ٥,٠١ مللي مول)، bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (٠,٥٠ جم، ٠,٧٠ مللي مول) وdioxane (١٠ مل). تمت إضافة K_2CO_3 (٢ مولار محلول مائي، ٧,٠ مل، ١٤,٠ مللي مول) ووضع التفاعل تحت جو N2 (غاز). تم تسخين التفاعل حتى درجة حرارة الارتجاع لمدة ٥ ساعات. تم تقليب التفاعل عند ٥٠ °م طوال الليل ثم تم تسخينه حتى درجة حرارة الارتجاع لمدة ساعة واحدة إضافية. تمت إضافة Methylboronic acid (٠,١٤ جم، ٢,٣٥ مللي مول) وتم تسخين التفاعل حتى درجة حرارة الارتجاع لمدة ٤ ساعات وأتيح له التبريد إلى درجة حرارة الغرفة الخليط وتم ترشيحه خلال سدادة سيليكا. تمت إضافة EtOAc والماء وتم فصل الأطوار. تم غسيل الطور العضوي مرتين أخريين بالماء. تم تجفيف الطور العضوي باستخدام $MgSO_4$، وتم ترشيحه وتركيزه في وسط مفرغ. تمت تنقية المنتج الخام بكروماتوجراف الوميض (١٢ جم SiO_2، صفر -٢٠٪ MeOH يحتوي على ٠,١ مولار NH_3 في DCM). تم تجميع الأجزاء المحتوية على المنتج الخام وتم تركيزها، مما أدى إلى الحصول على المركب الوارد في العنوان

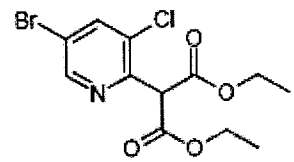
١٠

١٥

(١٢٣ مجم، ٢٠ ١٣٪ ناتج):

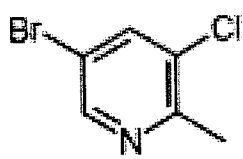
^{1}H NMR (DMSO-dO 8 ppm 2.56 (s, 3 H), 8.29 (d, 1 H), 8.52 (d, 1 H); MS (CI) m/z 206 $[M+H]^+$

المركب الوسيط ٤٢ : Diethyl 2-(5-bromo-3-chloropyridin-2-yl)malonate



تمت إضافة Diethyl malonate (٠,٨٧ مل، ٥,٧ مللي مول) بالتنقيط إلى معلق من NaH (٥٥٪ في زيت معدني، ٠,٢٧ جم، ٦,٢ مللي مول) في DMF (٦ مل) عند صفر °م. تمت إزالة حمام الثلج وتم تقليب الخليط تحت N2 عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ دقيقة. تمت إضافة ٥-برومو-٢،٣-داي pyridine chloro (١,٠ جم، ٤,٤ مللي مول)، وتم تقليب الخليط عند ١٢٠ °م طوال الليل. أتيح للخليط التبريد ثم تمت تجزئته بين الماء يحتوي على NaCl و EtOAc. تم تجفيف الطور العضوي ($MgSO_4$) وتم تبخيره للحصول على منتج خام تمت تنقيته بكروماتوجراف الوميض (٢٥ جم SiO_2، تدرج EtOAc/ heptane) للحصول على المركب الوارد في العنوان (٠,٨ جم، ٢ مللي مول، ٥٢ ٪ ناتج) يحتوي على مادة باقية من إستر مالونيك غير متفاعل. MS (ES+) m/z 350 +[M+H]. تم استخدام جزء من هذه المادة على هذا النحو في الخطوة التالية.

المركب الوسيط ٤٣ : 5-Bromo-3-chloro-2-methylpyridine

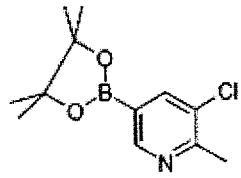


تم تسخين محلول من diethyl 2-(5-bromo-3-chloropyridin-2-yl)malonate غير نقي (المركب الوسيط ٤٢، ٠,٤١ جم، ١,٢ مللي مول) و HCl مركز مائي (٣ مل) عند درجة حرارة الارتجاع لمدة ٣ ساعات. تمت إزالة المواد المتطايرة في وسط مفرغ، وتم تبخيرها باستخدام acetonitrile . تمت إذابة المادة الصلبة الباقية (حمض معالج mono-decarboxylated acid) في dioxane (٤,٥ مل) وتم تسخينها عند درجة حرارة الارتجاع طوال الليل. تمت إزالة المواد المتطايرة في وسط مفرغ. تمت تنقية المادة الباقية بكروماتوجراف الوميض (٤ جم SiO_2، تدرج EtOAc/ heptane) للحصول على المركب الوارد في العنوان (٠,١٢ جم، ٥١٪ ناتج):

^{1}H NMR (500 MHz, CDO3) 5 ppm 2.60 (s, 3 H), 7.82 (d, 1 H), 8.46 (d, 1 H); MS (CI) m/z 206 [M+H]+

المركب الوسيط ٤٤

3-Chloro-2-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine



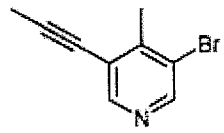
تم نزع الغازات من معلق من 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (٠,٨٣٦ جم، ٣,٢٩ مللي مول)، 5-bromo-3-chloro-2-methylpyridine (المركب الوسيط ٤٣، ٠,٣٤ جم، ١,٦٥ مللي مول)، و potassium acetate (٠,٤٨٥ جم، ٤,٩٤ مللي مول) في dioxane (٥ مل) باستخدام تيار من N2 (غاز) لمدة دقيقتين. تمت إضافة CH_2Cl_2 $PdCl_2$(dppf) (٠,٠٦٧ جم، ٠,٠٨ مللي مول) وتم تسخين الخليط عند درجة حرارة الارتجاع تحت N2 (غاز) لمدة ١,٥ ساعة. أتيح للخليط التبريد إلى درجة حرارة الغرفة ثم تم ترشيحه. تم غسيل عجينة الترشيح باستخدام

EtOAc. تم تركيز الرشيح في وسط مفرغ. تمت تنقية المادة الباقية بكروماتوجراف الوميض (٤٠ جم SiO_2، تدرج التصفية التتابعية باستخدام صفر -٨٠٪EtOAc في heptane للحصول على المركب الوارد في العنوان (٠,٤٤ جم، ناتج كمي):

^{1}H NMR (500 MHz, CDCI3) 8 ppm 1.35 (s, 12 H), 2.65 (s, 3 H), 7.95 - 8.03 (m, 1 H), 8.69 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 172 [M+H]+

(كتلة مناظرة boronic acid).

المركب الوسيط ٤٥ : 3-Bromo-4-methyl-5-(prop-1-ynyl)pyridine



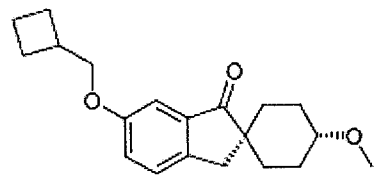
تم خلط 3,5-Dibromo-4-methylpyridine (٠,٥٠ جم، ٢,٠ مللي مول)، 1-(trimethylsilyl)-1-propyne (٠,٣٥ مل، ٢,٤ مللي مول)، copper(I) iodide (٠,١١ جم، ٠,٦٠ مللي مول)، tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (٠,٠٢٣ جم، ٠,٠٢ مللي مول) في toluene (٢ مل). تم نزع الغازات من الخليط بتيار من argon لمدة دقيقتين. تمت إضافة Tetra-*n*-butylammonium fluoride (١ مولار في THF) (٢,٤ مل، ٢,٤ مللي مول)، وتم تسخين التفاعل تحت N_2 عند ٧٠ °م طوال الليل. تمت تجزئة الخليط بين ماء يحتوي على $NaHCO_3$ مائية مشبعة و EtOAc. تم تجفيف الطور العضوي ($MgSO_4$) وتم تبخيره للحصول على منتج خام تمت تنقيته بكروماتوجراف الوميض (٤٠ جم SiO_2، تدرج EtOAc/ heptane) للحصول على المركب الوارد في العنوان (٠,٠٦٧ جم، ١٦٪ ناتج)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-^6) 5 ppm 2.15 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 8.48 (s, 1 H), 8.61

(s, 1 H); MS (ES+) m/z 210 $[M+H]^+$

المركب الوسيط ٤٦ :

(1r,4r)-6'-(Cyclobutylmethoxy)-4-methoxyspiro[cyclohexane-1,2'-inden]-1'(3'H)-one



تمت إذابة :

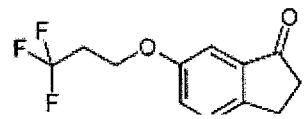
(1r,4r)-6'-(Cyclobutylmethoxy)-4-hydroxyspiro[cyclohexane-1,2'-inden]-1'(3'H)-one (المركب الوسيط ٤٠، يحتوي على ٢٩٪ من أيزومر، ١,٨٤ جم، ٦,١٣ مللي مول) في 2-Me THF (١٧ مل) تحت جو خامل وتم تبريد المحلول إلى صفر °م. تمت إضافة methyl iodide (٠,٤٩٨ مل، ٧,٩٦ مللي مول) متبوعاً بإضافة potassium tert-butoxide (٠,٩٦٢ جم، ٨,٥٨ مللي مول) على دفعات. تم تقليب الخليط الناتج عند ٣٥ °م لمدة ساعة واحدة. تمت إضافة potassium tert-butoxide (٠,٩٦٢ جم، ٨,٥٨ مللي مول) واستمر التقليب. بعد ٣٠ دقيقة أخرى، تمت إضافة جزء جديد من potassium tert-butoxide (٠,١٠٣ جم، ٠,٩٢ مللي مول) واستمر التقليب. بعد ٤ ساعات في الإجمالي، تم الوصول إلى التحويل الكامل. تمت إضافة الماء (٦ مل) ومحلول ملحي (٣ مل). تم فصل الأطوار وتم تجفيف الطبقة العضوية وتركيزها. تمت تنقية المنتج الخام بعمود جل سيليكا (تدرج التصفية التتابعية صفر-٥٠٪EtOAc في n-heptane) للحصول على المركب الوارد في العنوان (١,٤٨٠ جم، ٧٧ ٪). احتوى المنتج على ٢٩ ٪ من :

(1s,4s)-6'-(cyclobutylmethoxy)-4-methoxyspiro[cyclohexane-1,2'-inden]-1'(3'H)-one وتم استخدامه على هذا النحو في الخطوة التالية

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 8 ppm 1.11 (m, minor isomer), 1.26 (m, 2H), 1.40 (d, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.75-1.95 (m, 5H), 2.0-2.1 (m, 3H), 2.71 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.95 (s, minor isomer), 3.19 (m, 1H), 3.24 (s, minor isomer), 3.26 (s, 3H), 3.45 (m, minor isomer), 3.99 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.45 (m, 1H); MS (ES+) m/z 315.1 [M+H]+

٥

المركب الوسيط ٤٧ : 6-(3,3,3-trifluoropropoxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-one



إلى محلول من 6-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-one (٣,٠ جم، ٢٠,٣ مللي مول) في THF (١٤٠ مل) تمت إضافة triphenylphosphine (٧,٩٧ جم، ٣٠,٤ مللي مول) و 3,3,3-trifluoropropan-1-ol (١,٩٦٣ مل، ٢٢,٢٧ مللي مول).

١٠

تمت إضافة Diisopropyl azodicarboxylate (٥,٩٨ مل، ٣٠,٤ مللي مول) بالتنقيط وترك الخليط للتقليب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. ولوجود مادة بادئة باقية، تمت إضافة 3,3,3-trifluoro-1-propanol (٠,٨٩٢ مل، ١٠,١ مللي مول) بالتنقيط واستمر التقليب. بعد ٣٠ دقيقة تم تسخين الخليط إلى ٤٠ °م وبعد ساعة واحدة تم تركيز الخليط.

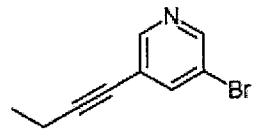
١٥

تمت تنقية المنتج الخام بكروماتوجراف الوميض (صفر-١٢٪EtOAc في heptane كعامل تصفية تتابعية) للحصول على ١,٠٨ جم (٢٢٪ ناتج) من المركب الوارد في العنوان (يحتوي على بعض من diisopropyl azodicarboxylate)

^{1}H NMR (500 MHz, CDO3) 5 2.65 (qt, 2 H), 2.71 - 2.77 (m, 2 H), 3.05 - 3.13 (m, 2 H),

4.23 (t, 2 H), 7.17 - 7.23 (m, 2 H), 7.40 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 245 [M+H]+

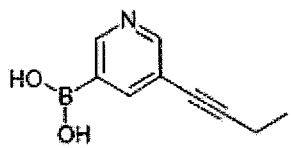
المركب الوسيط ٤٨ : 3-Bromo-5-(but-1-ynyl)-pyridine



تم إمرار فقاعات من But-1-yne (غاز) على مدى ٥ دقائق برفق خلال acetonitrile غير مائي مبرَّد في حمام ماء مبرَّد بالثلج. احتوى المحلول الناتج على حوالي ١٧٠ مجم But-1-yne لكل مل. تمت إضافة محلول من But-1-yne (٤,٥٧ مل، ١٤,٣٦ مللي مول) وdiisopropylamine (٣,٧٢ مل، ٢٦,١١ مللي مول) تتابعياً إلى خليط من 3,5-dibromopyridine (٣,٠٩ جم، ١٣,٠٦ مللي مول)، bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (٠,٤٥٨ جم، ٠,٦٥ مللي مول) و CuI(٠,٢٤٩ جم، ١,٣١ مللي مول) في acetonitrile(١٥ مل) تحت جو من argon . تم تقليب الخليط الناتج عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل، مخففاً باستخدام EtOAc وتم إمراره خلال سدادة قصيرة من السيليكا. تم تبخير المذيبات وتمت تنقية المادة الباقية بكروماتوجراف الوميض بالسيليكا (تدرج التصفية التتابعية صفر-٢٠٪EtOAc في heptane) للحصول على ٢,٤٠ جم من المركب الوارد في العنوان (٨٧٪ ناتج):

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-dO 8 ppm 1.17 (t, 4 H), 2.47 (q, 3 H), 8.11 (t, 1 H), 8.57 (d, 1 H), 8.65 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 210 [M+H]+

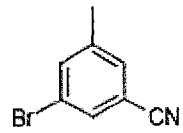
المركب الوسيط ٤٩ : 5-(But-1-ynyl)pyridin-3-ylboronic acid



تمت إضافة BuLi –n (٢,٥ مولار في hexanes ، ٥,٤٦ مل، ١٣,٧ مللي مول) بالتنقيط إلى محلول من 3-bromo-5-(but-1-ynyl)pyridine (المركب الوسيط ٤٨، ٢,٣٩ جم، ١١,٤ مللي مول) و triisopropyl borate (٣,١٥ مل، ١٣,٦٥ مللي مول) في 2-Me THF (٢٠ مل) عند –٥٠ °م. تم تقليب الخليط لمدة ١,٥ ساعة بينما تم الاحتفاظ بدرجة الحرارة بين –٥٠ و –٤٠ °م. تم رفع الخليط من حمام التبريد وتمت إضافة HCl ٢ مولار مائي (١٢ مل، ٢٤ مللي مول) متبوعاً بالتقليب لمدة ٢٠ دقيقة. تم تخفيف الخليط باستخدام EtOAc. تمت إضافة NaOH مائي (٢ مولار) حتى تم التوصل إلى رقم هيدروجيني pH يبلغ حوالي ١٢ في الطور المائي. تم فصل الأطوار. تم استخلاص الطور العضوي باستخدام NaOH مائي مخفف وباستخدام الماء. تم غسيل الأطوار المائية المجمعة باستخدام EtOAc، وتم تحميضها إلى رقم هيدروجيني pH يبلغ حوالي ٥ بإضافة HClمركز وتم استخلاصها باستخدام DCM. تم تجفيف الطور العضوي باستخدام Na_2SO_4 وتم تركيزها للحصول على ١,٥٢٢ جم (٧٦٪ ناتج) من المركب الوارد في العنوان .

^{1}H NMR (500 MHz, CDO3) 8 ppm 1.11 - 1.37 (m, 3 H), 2.26 - 2.58 (m, 2 H), 7.46 - 10.34 (m, 3 H); MS (ES+) m/z 176 $[M+H]^+$

المركب الوسيط ٥٠ : 3-Bromo-5-methylbenzonitrile



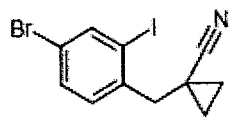
تم تسخين خليط 1,3-dibromo-5-methylbenzene (١,٠ جم، ٤,٠ مللي مول)، سيانيد النحاس (٠,١٧٩ جم، ٢,٠٠ مللي مول)، pyridine (٠,٣٢٣ مل، ٤,٠٠ مللي مول)، و DMF (١٥ مل) عند ١٩٠ °م لمدة ١٠ ساعات في مفاعل ميكروويف.

أتيح لخليط التفاعل التبريد إلى درجة حرارة الغرفة، ثم تم صبه في محلول H_2O(٢٠ مل) ومحلول

NH_3 مائي (٢٥-٣٥٪ NH_3، ١٠ مل) وتم استخلاص طور الماء باستخدام EtOAc. تم تجفيف المستخلصات العضوية المجمعة (Mg_2SO_4)، وتم ترشيحها وتم تركيزها في وسط مفرغ. تمت تنقية المادة الباقية بكروماتوجراف جل سيليكا (تدرج التصفية التتابعية هكسان/EtOAc) للحصول على المركب الوارد في العنوان (٠,٥٨ جم، ٧٤٪ ناتج):

^{1}H NMR (500 MHz, CDO3) 8 ppm 2.39 (s, 3 H) 7.41 (s, 1 H) 7.58 (s, 1 H) 7.60 (s, 1 H); MS (EI) m/z 195 M+

المركب الوسيط ٥١ : 1-(4-Bromo-2-iodobenzyl)cyclopropanecarbonitrile

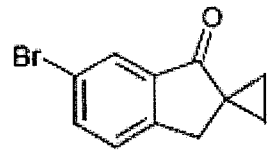


تم تحضير المركب الوارد في العنوان (٢,١ جم، ٥٥ ٪ ناتج) على النحو المبين لـ :

1-(4-Bromo-2-iodobenzyl)cyclobutanecarbonitrile (المركب الوسيط ٣٧) بداية من cyclopropanecarbonitrile (١,٩٦ مل، ٢٦,٦ مللي مول) و 4-bromo-1-(bromomethyl)-2-iodobenzene (انظر Caruso, A.; Tovar, J., D. J. Org. Chem. 2011, 76, 2227-2239) (٤,٠ جم، ١٠,٦ مللي مول):

^{1}H NMR (400 MHz, CDO3) 5 ppm 1.02 - 1.07 (m, 2 H), 1.33 - 1.37 (m, 2 H), 2.98 (s, 2 H), 7.35 (d, 1 H), 7.51 (dd, 1 H), 8.02 (d, 1 H); MS (CI) m/z 362 [M+H]+

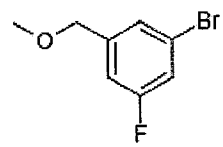
المركب الوسيط ٥٢
6'-Bromospiro[cyclopropane-1,2'-inden]-1'(3'H)-one



تمت تعبئة دورق تم تجفيفه باستخدام 1-(4-bromo-2-iodobenzyl)cyclopropanecarbonitrile (المركب الوسيط ٥١، ٣,٢٩ جم، ٩,٠٩ مللي مول) وتمت إضافة THFجاف (٣٠ مل) تحت جو من argon . تم تبريد الخليط الناتج إلى -٧٨ °م وتمت إضافة n-BuLi (٢,٥ مولار في hexanes ، ٧,٢٧ مل، ١٨,٢ مللي مول) بالتنقيط. أتيح للمحلول الوصول إلى درجة حرارة الغرفة. تم إخماد التفاعل باستخدام MeOH (٢ مل) وHCl (١مولار، ٥ مل). تم استخلاص الخليط باستخدام EtOAc. تم إكساب طور الماء الخاصية القاعدية باستخدام $NaHCO_3$ مشبعة وتم استخلاصه باستخدام EtOAc مرتين. تم دمج الأطوار العضوية، وتم تجفيفها على مدى $MgSO_4$، وتم ترشيحها وتركيزها في وسط مفرغ. تمت إضافة HCl (١ مولار، ٤ مل) وDCM (٥ مل) وتم تجميع الطور العضوي. تم تكرار هذا مرتين. تم إكساب طور الماء الخاصية القاعدية باستخدام $NaHCO_3$ مشبعة وتم استخلاصه باستخدام DCM. تم تجفيف الأطوار العضوية المجمعة خلال وحدة فصل أطوار وتم تبخيرها حتى الجاف للحصول على المركب الوارد في العنوان (١,١ جم، ٥١ ٪ ناتج): MS (CI): m/z 237 [M+H]+.

المركب الوسيط ٥٣

1-Bromo-3-fluoro-5-(methoxymethyl)benzene



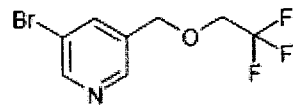
تمت إضافة NaH (٦٠٪ مشتت في زيت معدني، ٢٤٥ مجم، ٦,١٢ مللي مول) إلى محلول من :

(3-bromo-5-fluorophenyl)methanol (١,١٩٥ جم، ٥,٨٣ مللي مول) في 2-Me THF (٢٠

مل). بعد توقف تصاعد الغاز، تمت إضافة MeI (٠,٤٥٥ مل، ٧,٢٩ مللي مول) وتم تقليب الخليط الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٦ ساعة. تمت إضافة جزء آخر من NaH (٥٠ مجم، ٢,١ مللي مول) وMeI (٠,١٠ مل، ١,٦ مللي مول) وتم تسخين الخليط إلى ٦٠ °م لمدة ساعتين. تم تخفيف الخليط المبرَّد باستخدام EtOAc، وتم غسيله بالماء، وتم تجفيفه باستخدام $MgSO_4$ وتم تركيزه في وسط مفرغ. تمت تنقية المادة الباقية بكروماتوجراف الوميض بالسيليكا (تدرج صفر-١٥ ٪ EtOAcفي heptane) للحصول على ٠,٨١٠ جم (٦٣ ٪ ناتج) من المركب الوارد في العنوان.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-^4) 8 ppm 3.30 (s, 3 H), 4.38 - 4.46 (m, 2 H), 7.18 (m, 1 .H), 7.37 (s, 1 H), 7.44 - 7.50 (m, 1 H); MS (EI) m/z 218 M+

المركب الوسيط ٥٤ : 3-Bromo-5-((2,2,2-trifluoroethoxy)methyl)pyridine



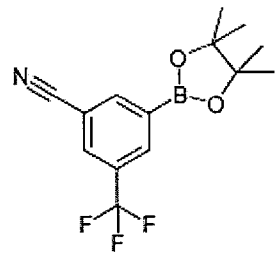
تمت إضافة 2,2,2-Trifluoroethanol (٠,٤٣٤ جم، ٤,٣٤ مللي مول) إلى معلق من NaH (٠,١٩٨ جم، ٤,٩٦ مللي مول) في THF (١٠ مل). وحين توقف تصاعد الغاز، تمت إضافة محلول من (5-bromopyridin-3-yl)methyl methanesulfonate (انظر طلب براءة الاختراع الدولي رقم ١٠٠١٦٩/٢٠٠٩؛ ٢٤٠ مجم، درجة حرارة الغرفة ثم تم تبخير المذيب المتطاير.

تم تخفيف المحلول الباقي باستخدام الماء وتم استخلاصه باستخدام EtOAc (٣×٣٠ مل). تم تجفيف المواد المستخلصة المجمعة على مدى $MgSO_4$ وتم تركيزها. تمت تنقية المادة الباقية بكروماتوجراف الوميض بالسيليكا باستخدام تدرج التصفية التتابعية باستخدام EtOAc في heptane للحصول على ٢٢٧ مجم من المركب الوارد في العنوان (٢٠٪ ناتج).

^{1}H NMR (500 MHz, CDO3) 8 ppm 3.92 (q, 2 H), 4.70 (s, 2 H), 7.87 5 (m, 1 H), 8.50 (m, 1 H), 8.66 (d, 1 H); MS (EI) m/z 269 M+

المركب الوسيط ٥٥

3-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5-(trifluoromethyl)benzonitrile



٥

تم خلط 3-bromo-5-(trifluoromethyl)benzonitrile (١,٢٥ مل، ٥,٠٠ مللي مول) :

4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (٢,٥٤ جم، ١٠,٠ مللي مول)، [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) chloride (٢٨٨ مجم، ٠,٣٥ مللي مول)، و potassium acetate (١,٤٧ جم، ١٥,٠ مللي مول) في dioxane (١٥ مل) في دورق مستدير القاعدة. تم استبدال الجو بـ argon ، وتم تسخين الخليط إلى ١١٠ °م لمدة ساعة واحدة. تم تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة، وتم ترشيحه خلال تراب دياتومي، وتم غسيل عجينة الترشيح باستخدام EtOAc. تم غسيل محلول الرشيح باستخدام محلول ملحي، وتم تجفيفه باستخدام $MgSO_4$، وتم تركيزه في وسط مفرغ.

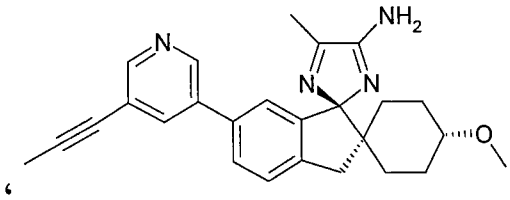
تمت تنقية المادة الباقية بكروماتوجراف الوميض باستخدام heptane / EtOAc (٣٠/٧٠) كعامل تصفية تتابعية للحصول على المركب الوارد في العنوان (٤٩٥ مجم، ٣٣٪ ناتج):

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 8 ppm 1.37 (s, 12 H), 7.98 (m, 1 H), 8.26 (s, 2 H); MS (ES+) m/z 297 [M+H]+

عناصر الحماية

١ ١- مركب عبارة عن (1r,1'R,4R)-4-methoxy-5"-methyl-6'-[5-(prop-1-yn-1-

٢ yl)pyridin-3-yl]-3'H-dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-4"-amine:



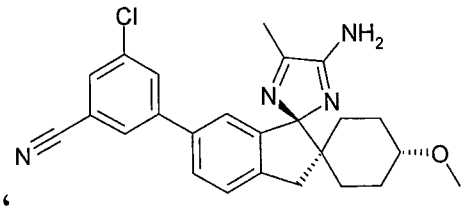
٣ ،

٤ أو ملح مقبول صيدلانيًا منه.

١ ٢- مركب عبارة عن 3-[(1r,1'R,4R)-4"-amino-4-methoxy-5"-methyl-3'H-

٢ dispiro[cyclohexane-1,2'-indene-1',2"-imidazol]-6'-yl]-5-chlorobenzonitrile:

٣



٤ ،

٥ أو ملح مقبول صيدلانيًا منه.

١ ٣- تركيبة صيدلانية ، حيث تشتمل التركيبة على:

٢ كمية فعالة علاجيًا من المركب أو ملح مقبول صيدلانيًا منه وفقًا لعنصر الحماية ١،

٣ وسواغ، مادة حاملة، أو مادة مخففة مقبولة صيدلانيًا واحدة على الأقل.

١ ٤- المركب أو ملح مقبول صيدلانيًا منه وفقًا لعنصر الحماية ١ للاستخدام في تصنيع

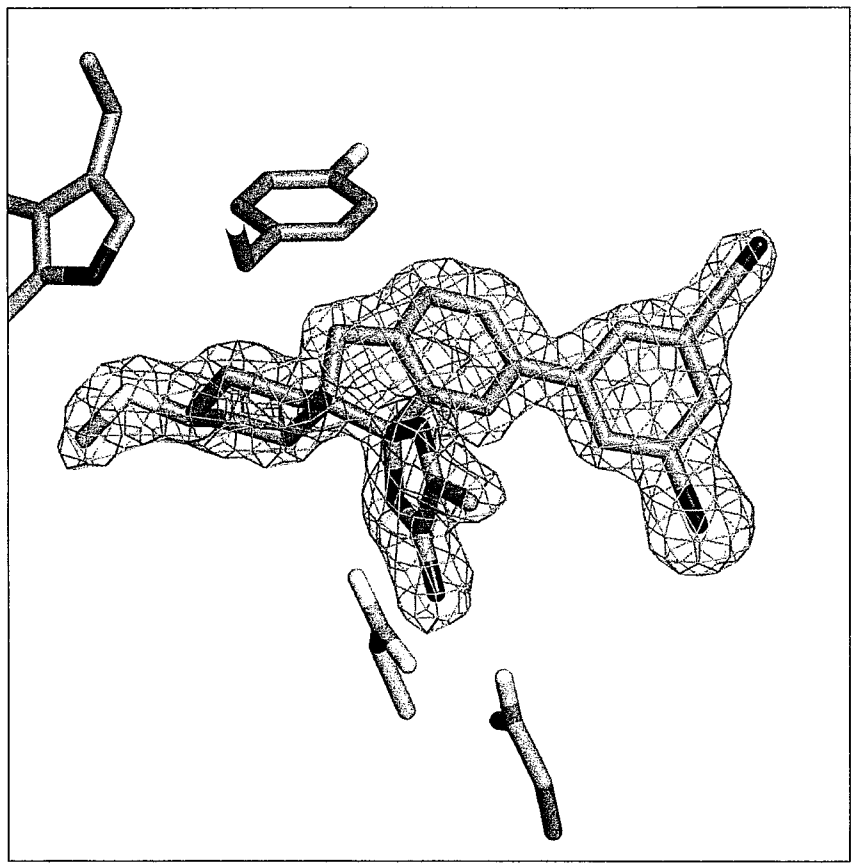
٢ عقار لعلاج مرض الزهايمر Alzheimer's Disease في مريض بحاجة إليه.

١ ٥- تركيبة صيدلانية وفقًا لعنصر الحماية ٣ للاستخدام في تصنيع عقار لعلاج مرض
٢ الزهايمر Alzheimer's Disease في مريض بحاجة إليه.

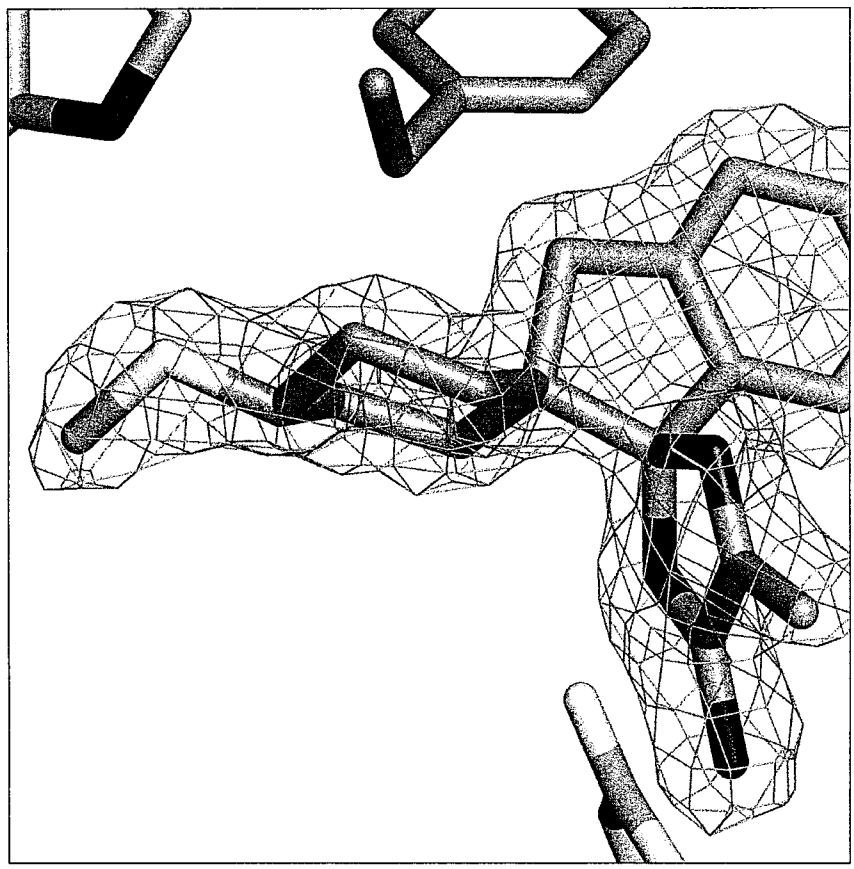
١ ٦- التركيبة الصيدلانية، حيث تشتمل التركيبة على:
٢ كمية فعالة علاجيًا من المركب أو ملح مقبول صيدلانيًا منه وفقًا لعنصر الحماية ٢،
٣ وسواغ، مادة حاملة، أو مادة مخففة مقبولة صيدلانيًا واحدة على الأقل.

١ ٧- المركب أو ملح مقبول صيدلانيًا منه وفقًا لعنصر الحماية ٢ للاستخدام في تصنيع
٢ عقار لعلاج مرض الزهايمر Alzheimer's Disease في مريض بحاجة إليه.

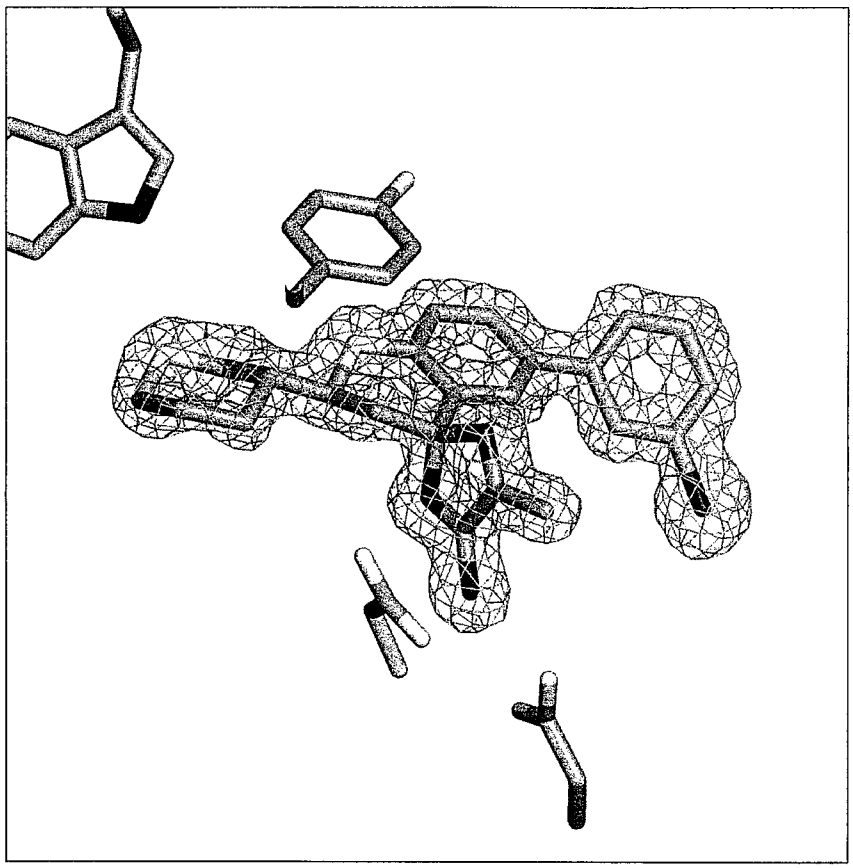
١ ٨- التركيبة الصيدلانية وفقًا لعنصر الحماية ٦ للاستخدام في تصنيع عقار لعلاج مرض
٢ الزهايمر Alzheimer's Disease في مريض بحاجة إليه.



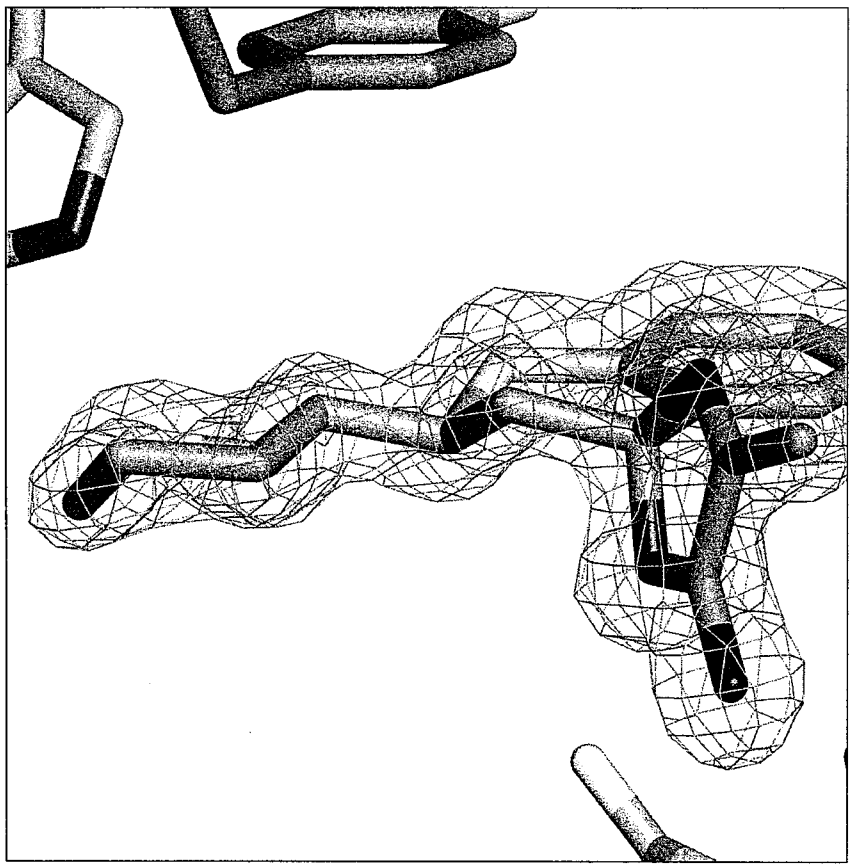
شكل ١ أ



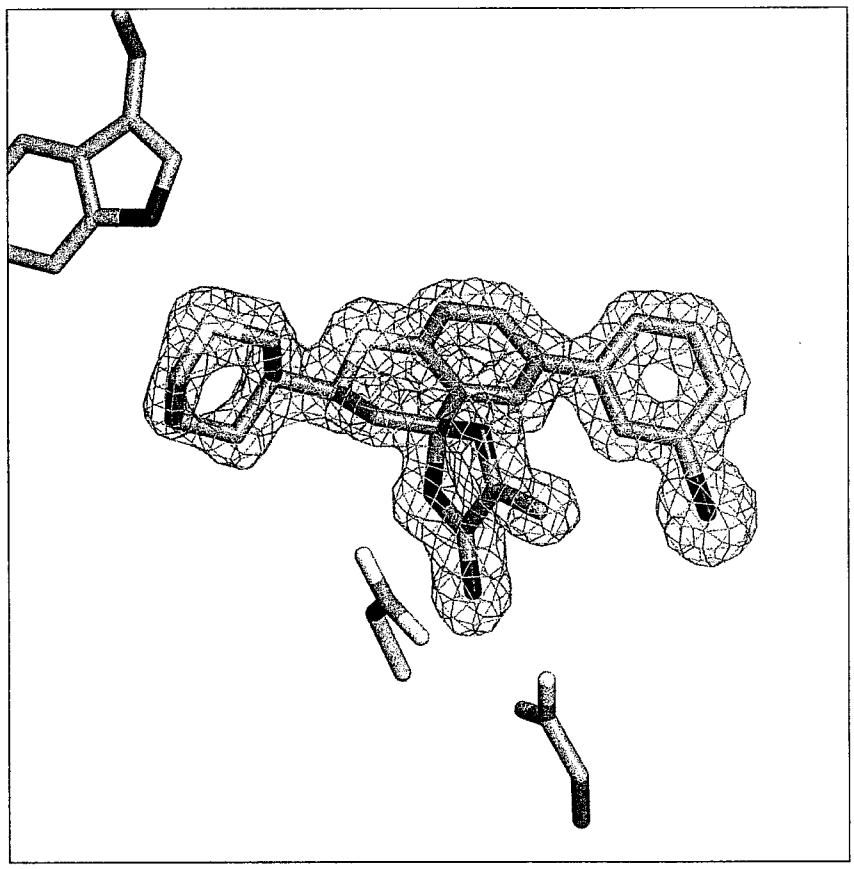
شكل ١ ب



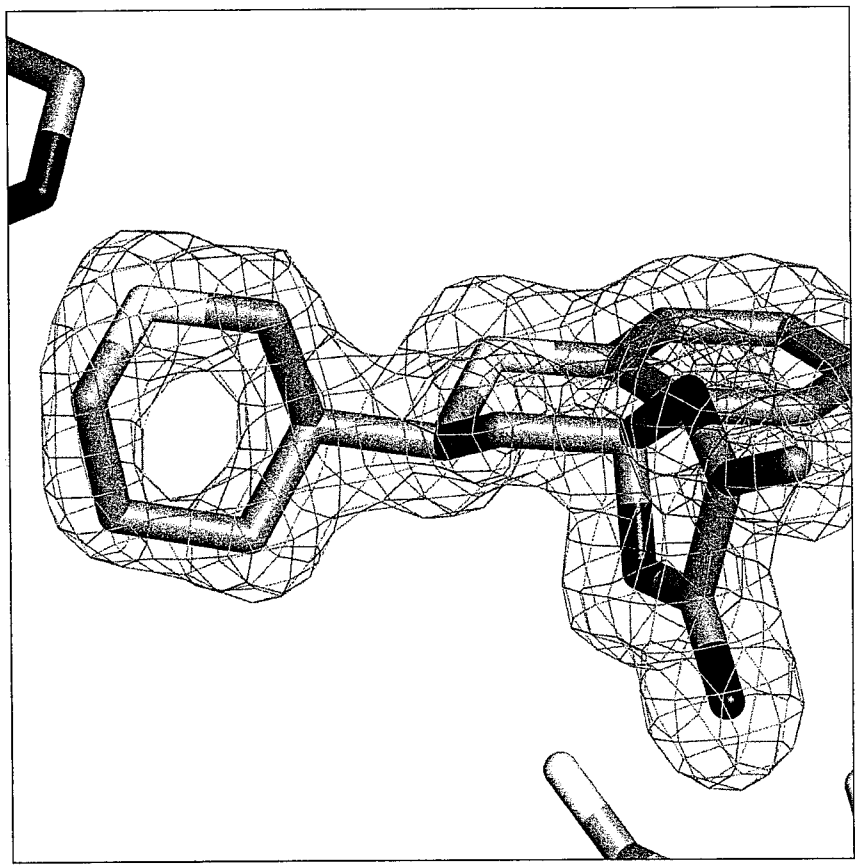
شكل ٢ أ



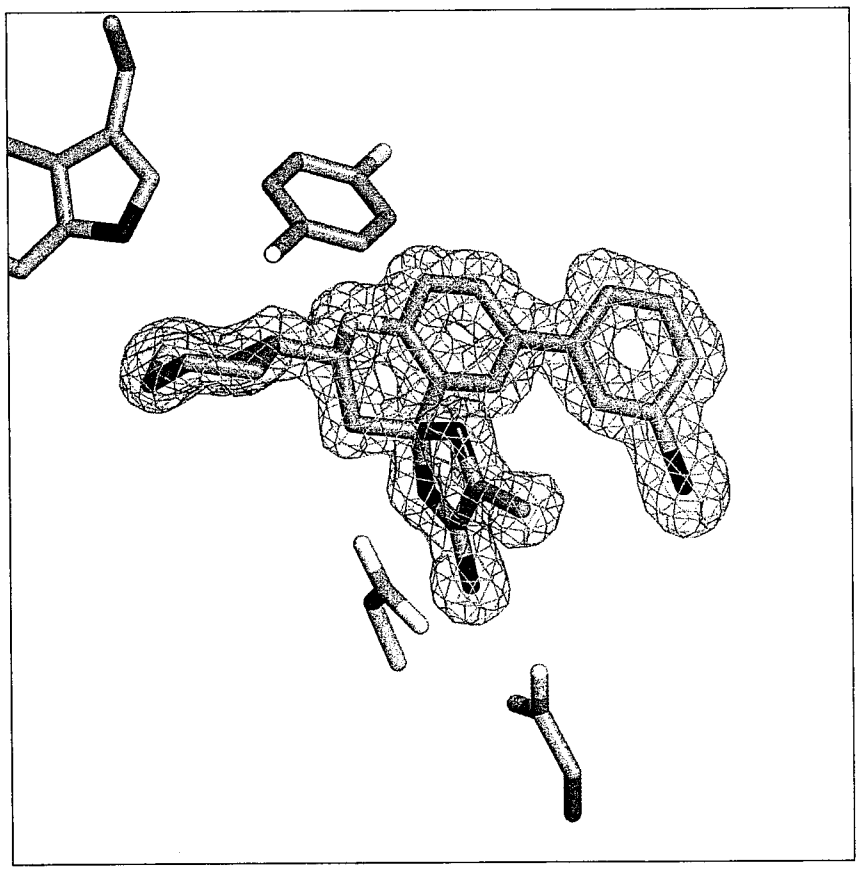
شكل ٢ ب



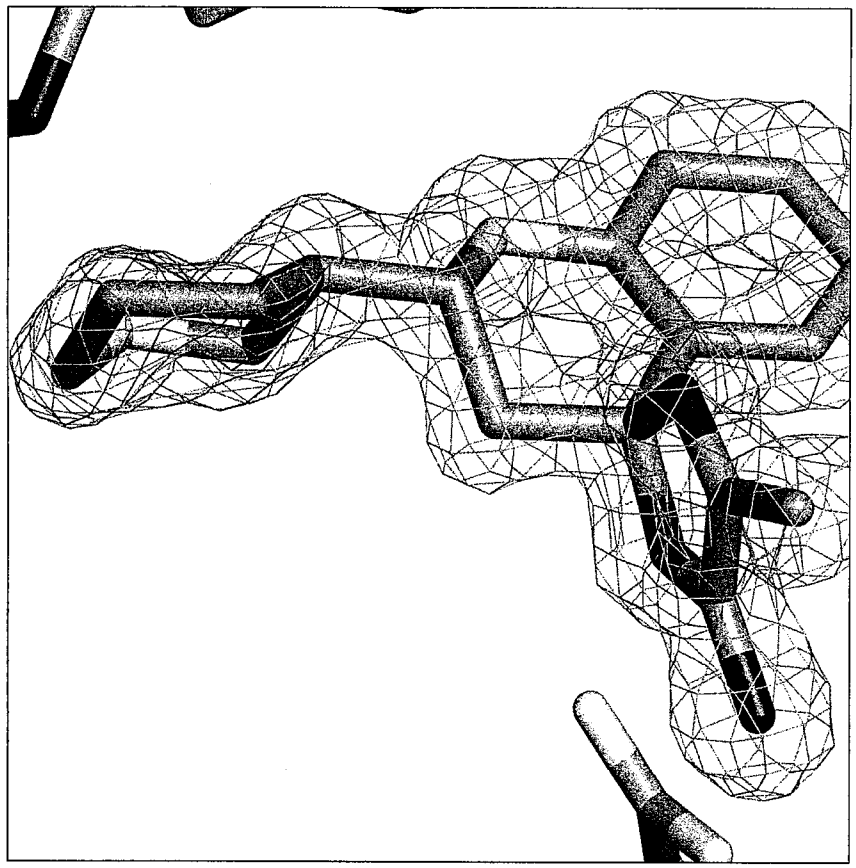
شكل ٣ أ



شكل ٣ ب



شكل ٤ أ



شكل ٤ ب