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

[11] رقم البراءة : ٢١٦٥
[45] تاريخ المنح : ١٤٣٠/٠٢/١٢ هـ
الموافـــق: ٢٠٠٩/٠٢/٠٧ م

[12] براءة اختراع

[72] **اسم المخترع:** توماس بريميرت، كارولينا لويتز، هانز لون، انطونيوس نيكيتيديس، جيني ساندمارك
[73] **مالك البراءة :** استرازينيكا ايه بي
عنوانه: سوديرتالجي، اس إي - ١٥١ ٨٥، السويد
جنسيته: سويديه
[74] **الوكيل:** سليمان ابراهيم العمار

[21] **رقم الطلب:** ٠٦٢٧٠٠٥٥
[22] **تاريخ الإيداع :** ١٤٢٧/٠٢/١٤ هـ
الموافق : ٢٠٠٦/٠٣/١٤ م

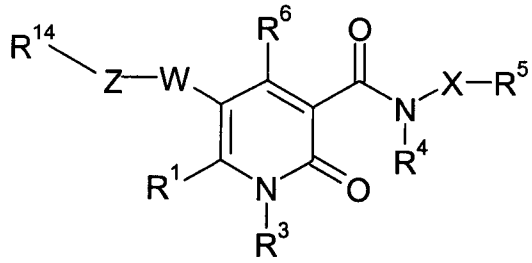
[30] **بيانات الأسبقية:**
٢٠٠٥/٠٣/١٦م [SE] ٤-٠٥٠٠٦٠٤
[51] **التصنيف الدولي(IPC[8]) :** C07D 213/82
[56] **المراجع:**

طلب أوروبي	١٣٥٧١١١	٢٠٠١/١٢/٢٦م
طلب أوروبي	٢٠٠٤٢٠٤١٠	٢٠٠٤/٠٣/١١م
طلب أوروبي	٢٠٠٤٠٤٣٩٢٤	٢٠٠٤/٠٥/٢٧م

اسم الفاحص: ماجد بن غرم الله الغامدي

[54] **اسم الاختراع:** مثبطات لإنزيم بيريدون الإلاستيز في الخلايا المتعادلة البيضاء
Pyridone Neutrophil Elastase Inhibitors

[57] **الملخص:** يتعلق الاختراع الحالي بمركبات من الصيغة:



حيث R^1، R^3، R^4، R^5، R^6، R^{14}، X، W، و Z كما هي مُعرَّفة في الوصف الكامل، كما يتعلق بأيزوميراتها الضوئية optical isomers، ومركباتها الراسمية racemates وصورها الصنوية tautomers ، ويتعلق أيضاً بعمليات لتحضيرها وبتركيبات صيدلانية تحتوي عليها وباستخدامها في العلاج. وهذه المركبات هي مثبطات لإنزيم elastase في الخلايا المتعادلة البيضاء في البشر.

مثبطات لإنزيم بيريدون الإلاستيز في الخلايا المتعادلة البيضاء

Pyridone Neutrophil Elastase Inhibitors

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بمشتقات 2-pyridone ، وبعمليات لتحضيرها، وبتركيبات صيدلانية تحتوي عليها، كما يتعلق باستخدامها في العلاج.

يمكن أن تكون إنزيمات elastase هي أكثر الإنزيمات تدميراً في الجسم، حيث أن لديها القدرة على عمل تحلل كامل لكل المكونات الموصلة في النسيج. وقد ظهر تورط التحلل البروتيني غير المسيطر عليه نتيجة وجود elastase وذلك في عدد من الحالات المرضيَّة.

وإنزيم elastase البشري الموجود في الخلايا المتعادلة البيضاء (hNE) الذي يعتبر أحد أعضاء العائلة الكبيرة chymotrypsin من إنزيمات serine proteases هو الإنزيم ٣٣ كيلو دالتون المخزن في الحبيبات ذات اللون اللازوردي في الخلايا المتعادلة البيضاء. وفي الخلايا المتعادلة البيضاء، يكون تركيز NE أكثر من ٥ ملي مولار وتصل كميتها الخلوية الكلية إلى ٣ بيكوجرام. وعند التنشيط تنطلق NE بسرعة من الحبيبات إلى الحيز الخارج خلوي مع بعض البروتين المتبقى المرتبط بغشاء بلازما الخلية المتعادلة البيضاء أنظر :

Kawabat et al. 2002, Eur. J. Pharmacol. 451, 1-10. والوظيفة الفسيولوجية الرئيسية داخل الخلية والتي يؤديها NE هي تحليل الجزيئات العضوية الغريبة التي التهمتها الخلايا المتعادلة البيضاء، بينما يكون الهدف الرئيسي لإنزيم elastase خارج الخلية هو elastin :

(Janoff and Scherer, 1968, J. Exp. Med. 128, 1137-1155). و NE هو إنزيم متفرد، وذلك بالمقارنة بانزيمات proteases الأخرى (مثل proteinase 3) وذلك لأن لدية القدرة على تحليل كل النسيج بين الخلوي والبروتينات الرئيسية في البلازما تقريباً (أنظر Kawabat et al., 2002, Eur. J. Pharmacol. 451, 1-10) وهو يحلل عدد كبير من بروتينات النسيج بين الخلوي مثل elastin ، و collagens من النوع ٣ و النوع ٤ و laminin و fibronectin وأنواع cytokines إلخ. (Ohbayashi, H., 2002, Expert Opin. Investig. Drugs, 11, 965-980) و NE هو وسيط مشترك رئيسي في العديد من التغيرات المرضيَّة في أمراض الرئة المزمنة بما في ذلك تلف الخلايا الظهارية (Stockley, R.A. 1994, Am. J. Resp. Crit. Care Med. 150, 109-113).

وقد تم التأكد من الدور التدميري لـــ NE منذ حوالي ٤٠ سنة حينما ذكر Laurell و Eriksson وجود ارتباط بين إعاقة تدفق الهواء المزمن وانتفاخ الحويصلات، ونقص α_1-antitrypsin في المصل (Laurell and Eriksson, 1963, Scand. J. Clin. Invest. 15, 132-140)، ولذلك فقد تحدد أن مضاد التربسين α_1- antitrypsin هو أهم إنزيم داخلي المنشأ يثبط NE البشري. ويعتقد أن عدم التوازن بين NE البشري ومضاد الإنزيم البروتيني داخلي المنشأ يسبب زيادة في NE البشري في الأنسجة الرئوية حيث تعتبر هذه الزيادة عاملاً رئيسياً مسببا لمرض الإنسداد الرئوي المزمن (COPD). ويظهر NE البشري الزائد مخططاً تدميرياً شهيراً ويشترك بفعالية في تدمير البنيات الرئوية الطبيعية، ويلي ذلك اتساع لا عودة فيه للحيزات التنفسية، كما يلاحظ بصفة أساسية في انتفاخ الحويصلات. وهناك زيادة في استخدام الخلايا المتعادلة البيضاء في الرئتين تكون مصاحبة لزيادة مستويات elastase في الرئة وانتفاخ الحويصلات في الفئران التي ينقصها مثبط α_1- proteinase (Cavarra et al., 1996, Lab. Invest. 75, 273-280) . ويبدى الأفراد الذين لديهم مستويات مرتفعة من معقد مثبط protease NE-α_1 في مائع غسيل الشعب والحويصلات الهوائية انهيارا عاجلاً وواضحاً في وظائف الرئة بالمقارنة بمن لديهم مستويات

أقل (Betsuyaku et al. 2000, Respiration, 67, 261-267). ويؤدي تقطير NE البشري عن طريق القصبة الهوائية في الجرذان إلى حدوث نزف دموي في الرئة، وتراكم الخلايا المتعادلة البيضاء أثناء الطور الحاد، وتغيرات تتعلق بانتفاخ الحويصلات أثناء الطور المزمن (Karaki et al., 2002, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 166, 496-500) . وقد أظهرت الدراسات أن الطور الحاد لانتفاخ الحويصلات الرئوية pulmonary emphysema والنزف الرئوي والناتجين عن NE في حيوانات hamsters يمكن تثبيطهما بالعلاج المسبق بمثبطات :

(Fujie et al.,1999, Inflamm. Res. 48, 160-167) NE

ويعتبر التهاب الممر الهوائي الذي تسود فيه الخلايا المتعادلة البيضاء والإنسداد المخاطي للممرات الهوائية هما السمتان المرضيَّتان الرئيسيتان لـــ COPD ، بما في ذلك التليُّف الخلوي والتهاب الشعب bronchitis المزمن. ويتلف NE عملية إنتاج الmucin ، مما يؤدي إلى إعاقة مخاطية للممرات التنفسية. وقد ذكر أن NE يزيد من التعبير الوراثي عن مورث mucin التنفسي الرئيسي، أي: MUC5AC ، أنظر: (Fischer, B.M & Voynow, 2002, Am. J. Respir. Cell Biol., 26, 447-452) . ويؤدي إعطاء NE في صورة Aerosol إلى الخنازير الغينية إلى إحداث تلف كبير في الخلايا الظهارية خلال ٢٠ دقيقة من التلامس :

(Suzuki et al., 1996, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 153, 1405-1411) . وعلاوة على ذلك، فإن NE يقلل من عدد الضربات الهُدبية في الخلايا الظهارية التنفسية في البشر معملياً، أنظر: (Smallman et al., 1984, Thorax, 39, 663-667) وهو أمر يتوافق مع التخلص المخاطي الهدبي المتناقص الذي يلاحظ في المرضى بـــ COPD، أنظر:

(Currie et al., 1984, Thorax, 42, 126-130) . ويؤدي تقطير NE في الممرات الهوائية إلى حدوث نمو ناشئ في الغدة المخاطية في حيوان hamsters :

(Lucey et al., 1985, Am. Resp. Crit. Care Med., 132, 362-366) . كما يظهر دور لـــ NE في الإفراز الزائد للمخاط في حالة الربو. وفي نموذج الربو الحاد في الخنازير الغينية التي تمت إصابتها بالحساسية منع مثبط NE تحبب الخلية القدحية والإفراز الزائد للمخاط (Nadel et al., 1999, Eur. Resp. J., 13, 190-196).

وقد اتضح أيضاً أن NE يلعب دوراً في التكوين المرضي للتليف الرئوي. وتزداد نسبة NE إلى معقد مثبط proteinase $-\alpha_1$ في المصل في المرضى بالتليف الرئوي، مما يتوافق مع العوامل الإكلينيكية المؤثرة في براءات الاختراع هذه :

(Yamanouchi et al., 1998, Eur. Resp. J. 11, 120-125) . وفي نموذج فأري للتليف الرئوي في البشر ، قام مثبط لـــ NE بتقليل التليف الرئوي الذي أحدثه bleomycin :

(Taooka et al., 1997, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 156, 260-265) . وعلاوة على ذلك، فقد أظهرت الأبحاث أن الفئران التي لديها نقص في NE تبدى مقاومة للتليف الرئوي الناتج من استخدام bleomycin (Dunsmore et al., 2001, Chest, 120, 35S-36S) . وقد اتضح أن مستوى NE في البلازما يرتفع في المرضى المتقدمين في ARDS مما يوضح أهمية NE في النشوء المرضي لمرض ARDS في مرحلته الباكرة :

(Donnelly et al., 1995, Am. J. Res. Crit. Care Med., 151, 428-1433) . وتزداد كل من الإنزيمات المضادة للprotease وNE الموجود في مركب معقد مع الإنزيم المضاد للبروتياز antiproteases في المنطقة المصابة بسرطان الرئة lung cancer :

(Marchandise et al., 1989, Eur. Resp. J. 2, 623-629) . وقد أظهرت دراسات حديثة أن تعدد الصور في منطقة المعزز لمورث NE يكون مصحوبا بتطور سرطان الرئة lung cancer (Taniguchi et al., 2002, Clin. Cancer Res., 8, 1115-1120).

وتكون الإصابة الحادة في الرئة في حيوانات التجارب مصحوبة بوجود بمستويات مرتفعة من NE (Kawabata, et al., 1999, Am. J. Resp. Crit. Care, 161, 2013-2018) . وقد اتضح أن الالتهاب الحاد في الرئة والناتج عن الحقن في القصبة الهوائية لمعدن سكاريد دهني lipopolysaccharide في الفئران، يرفع نشاط NE في مائع غسيل الشعب والحويصلات الهوائية والذي يتم تثبيطه بصورة كبيرة بواسطة مثبط NE أنظر:

(Fujie et al., 1999, Eur. J. Pharmacol., 374, 117-125; Yasui, et al., 1995, Eur. Resp. J., 8, 1293-1299).

كما يلعب NE دوراً هاماً في الزيادة التي تحدثها الخلايا المتعادلة البيضاء في نفاذية الأوعية الدقيقة في الرئة والتي تلاحظ في نموذج الإصابة الحادة في الرئة والناتجة عن عامل تنكرز الورم α، أي: (TNFα) و phorbol myristate acetate (PMA) في رئات الأرانب المعزولة التي حدث فيها ارتشاح (Miyazaki et al., 1998, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 157, 89-94).

وقد تمت أيضاً الإشارة إلى دور لـ NE في زيادة سمك جدار الأوعية الرئوية وتضخم القلب أحادي النبضة (Molteni et al., 1989, Biochemical Pharmacol. 38, 2411-2419) . ويعكس مثبط Serine elastase الضغط المرتفع في الرئة pulmonary hypertension والناتج من نبضة واحدة وإعادة عمل النموذج في التهاب الشريان الرئوي في الجرذ :

(Cowan et al., 2000, Nature Medicine, 6, 698-702). وقد أظهرت الدراسات الحديثة أن serine elastase ، أي NE، أو elastase الوعائي، كلاهما هام في التهاب الشريان الرئوي الصغير في خنازير غينيا نتيجة تكون الطبقة العضلية الحادث نتيجة لدخان السجائر :

(Wright et al., 2002, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 166, 954-960).

٥ ويلعب NE دوراً رئيسياً في تلف المخ نتيجة قصور الدم الموضعي في التجارب المعملية (Shimakura et al., 2000, Brain Research, 858, 55-60). وإصابة الرئة بقصور الدم الموضعي – الارتشاح (Kishima et al., 1998, Ann. Thorac. Surg. 65, 913-918). وقصور الدم في عضلة القلب في الجرذ (Tiefenbacher et al., 1997, Eur. J. Physiol., 433, 563-570) . وتزداد مستويات NE في البلازما في البشر زيادة كبيرة عن المعتاد في مرض التهاب الأمعاء، مثل ١٠ مرض كرون Crohn's disease والتهاب القولون التقرحي ulcerative colitis :

(Adeyemi et al., 1985, Gut, 26, 1306-1311) وبالإضافة إلى ذلك، تم افتراض أن NE متورط في النشوء المرضي لالتهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritis :

(Adeyemi et al., 1986, Rheumatol. Int., 6, 57) . ويتم كبح تطور التهاب المفاصل الناتج من collagens في الفئران بواسطة مثبط NE ، أنظر:

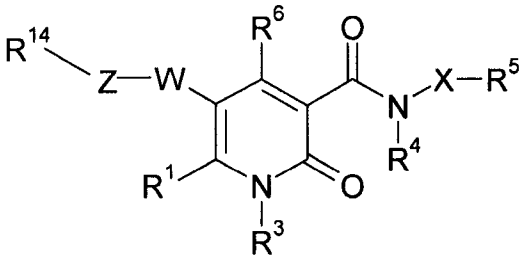
١٥ (Kakimoto et al., 1995, Cellular Immunol. 165, 26-32).

وهكذا، فإن NE معروف باعتباره واحدا من أكثر إنزيمات serine proteases تدميرا وقد ظهر تأثيره في العديد من الأمراض الالتهابية. والمثبط الهام داخلي المنشأ في البشر لـــ NE هو مضاد التربسين antitrypsin – α_1 . ويعتقد أن الاختلال بين NE البشري ومضاد البروتيز antiprotease يؤدي إلى زيادة في NE البشري ينتج عنها تدمير غير متحكم فيه في النسيج.

ويمكن أن يختل الإتزان بين proteases ومضاد البروتيز antiprotease بتناقص إتاحة مضاد التربسين antitrypsin α_1- من خلال التخميد بالمؤكسدات مثل دخان السجائر، أو نتيجة للعجز الوراثي عن إنتاج مستويات كافية في المصل. وقد تورط NE البشري في تعزيز تفاقم عدد من الأمراض مثل انتفاخ الحويصلات الرئوية pulmonary emphysema والتليف الرئوي ومتلازمة ضيق التنفس لدى البالغين respiratory distress syndrome (ARDS) ، والإصابة بإعادة الإرتشاح مع قصور الدم الموضعي والتهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritis والضغط المرتفع في الرئة pulmonary hypertension .

وصف عام للاختراع

وفقاً للاختراع الحالي، يتم تقديم مركب من الصيغة (I):



(I)

حيث :

R^1 تمثل hydrogen أو alkyl C_1-C_6 ؛

W تمثل $S(O)_m$ حيث تمثل m عدداً صحيحاً عبارة عن صفر أو ١ أو ٢؛

Z تمثل رابطة مفردة أو $-CH_2-$ أو $-NR^{25}-$؛

R^{14} تمثل ذرة hydrogen أو OH أو مجموعة يتم اختيارها من alkyl C_1-C_6 ونظام حلقي مشبع أو غير مشبع به من ٣ إلى ١٠ ذرات ويشتمل اختيارياً على ذرة عدم تجانس واحدة على الأقل في الحلقة يتم اختيارها من oxygen والكبريت sulphur ، ويمكن أن يكون في كل مجموعة استبدال اختياري بمجموعة استبدال واحدة على الأقل يتم اختيارها من phenyl و C_1-C_6 alkoxycarbonyl وhalogen و alkyl C_1-C_4 و alkoxy C_1-C_4 و CN و OH و NO_2 و C_1-alkyl C_3 به استبدال بذرة F واحدة أو أكثر، و alkoxy C_1-C_3 بها استبدال بواحدة أو أكثر من ذرات F ، و $NR^{12}R^{13}$ و $C{\equiv}CR^{30}$، و $CONR^{31}R^{32}$ ، و CHO ، و C_2-C_4 alkanoyl و $S(O)_pR^{33}$، و OSO_2R^{34} ؛

ويمثل R^{12} و R^{13}- كل منهما على حدة - H أو alkyl C_1-C_6 أو formyl أو alkanoyl C_2-C_6 ، أو تمثل المجموعة $-NR^{12}R^{13}$ حلقة آزا بها من ٥ إلى ٧ ذرات تتضمن اختيارياً ذرة عدم تجانس أخرى يتم اختيارها من O و S و NR^{26}؛

R^{30} تمثل H أو C_1-C_3 alkyl أو $Si(CH_3)_3$ أو phenyl ؛

وتمثل R^{33}، و R^{34}، H أو C_1-C_3 alkyl ، ويمكن أن يكون في هذا alkyl استبدال اختياري بذرة F واحدة أو أكثر؛

R^6 تمثل H أو F؛

R^3 تمثل phenyl أو حلقة عطرية غير متجانسة بها ٥ أو ٦ ذرات وتحتوي ما يتراوح بين ١ و ٣ ذرات عدم تجانس يتم اختيار كل منها على حدة من O و S و N؛ ويمكن أن يكون في هذه الحلقة استبدال اختياري بما لا يقل عن مجموعة استبدال واحدة يتم اختيارها من halogen و

C_1-C_6 alkyl و cyano و C_1-C_6 alkoxy و nitro و methylcarbonyl و $NR^{35}R^{36}$ و C_1-C_3 alkyl بها استبدال بذرة F واحدة أو أكثر و C_1-C_3 alkoxy بها استبدال بذرة F واحدة أو أكثر؛

R^{35} و R^{36} تمثل كل منهما على حدة H أو C_1-C_3 alkyl ، حيث يمكن أن يكون في مجموعة alkyl المذكورة استبدال آخر بذرة F واحدة أو أكثر؛

٥ R^4 تمثل hydrogen أو C_1-C_6 alkyl يمكن أن يكون بها استبدال اختياري بمجموعة استبدال واحدة أو أكثر يتم اختيارها من fluoro و hydroxyl و C_1-C_6 alkoxy ؛

X تمثل رابطة مفردة أو O، و NR^{24} أومجموعة C_1-C_6 alkylene -Y-، حيث Y تمثل رابطة مفردة أو ذرة أكسجين oxygen atom أو NR^{24} أو $S(O)_w$ ؛ ويمكن أن يكون في alkylene المذكورة استبدال آخر اختياري بـــ OH أو halogen أو CN أو $NR^{37}R^{38}$ و C_1-C_3 alkoxy و

١٠ $CONR^{39}R^{40}$ و SO_2R^{41} ، و $SO_2NR^{42}R^{43}$ ؛

أو تتصل R^4 و X ببعضهما بحيث تمثل المجموعة NR^4X حلقة آزا بها ما يتراوح بين ٥ و ٧ ذرات وتتضمن اختيارياً ذرة عدم تجانس واحدة أخرى يتم اختيارها من O و S و NR^{44} ، ويمكن أن يكون في هذه الحلقة استبدال اختياري بـــ C_1-C_6 alkyl أو $NR^{45}R^{46}$ ؛ ويمكن أن يكون هذه alkyl استبدال اختياري آخر بـــ OH؛

١٥ وإما أن تمثل R^5 نظاماً حلقياً أحادياً يتم اختياره من :

١) phenoxy ؛

٢) phenyl ،

٣) حلقة عطرية غير متجانسة بها ٥ أو ٦ ذرات تشتمل على ذرة عدم تجانس واحدة في الحلقة يتم اختيارها من oxygen والكبريت sulphur ،

٤) حلقة hydrocarbyl C_3-C_6 مشبعة أو غير مشبعة جزئياً.

٥) حلقة غير متجانسة بها ما يتراوح بين ٤ و ٧ ذرات وتكون مشبعة أو غير مشبعة جزئياً وتشتمل على ذرة عدم تجانس واحدة على الأقل في الحلقة يتم اختيارها من oxygen و $S(O)_t$ و NR^{20} ، حيث يمكن اختياريا إحلال مجموعة carbonyl محل ذرة كربون واحدة على الأقل في الحلقة.

أو تمثل R^5 نظاماً حلقياً ثنائياً يتم فيه اختيار الحلقتين – كل منهما على حدة – من النظم الحلقية الأحادية المُعرَّفة في البنود ١، ٢، ٣، ٤ و ٥ السابق ذكرها، حيث تكون الحلقتان ملتحمتين أو مرتبطتين مباشرة ببعضهما أو تفصلهما مجموعة رابطة يتم اختيارها من $S(O)_t$ أو C_{1-6} alkylene يمكن اختياريا أن تحتوي على واحدة أو أكثر من ذرات عدم التجانس الداخلية أو الطرفية التي يتم اختيارها من oxygen والكبريت sulphur و NR^{27} والتي يمكن أن يكون بها استبدال اختياري بمجموعة استبدال واحدة على الأقل يتم اختيارها من hydroxyl و oxo و alkoxy C_1-C_6 .

ويمكن أن يكون في النظام الحلقي الأحادي أو الثنائي monocyclic or bicyclic ring system استبدال اختياري بمجموعة استبدال واحدة على الأقل يتم اختيارها من oxygen و CN و OH و alkyl C_1-C_6 و alkoxy C_1-C_6 وhalogen و$NR^{47}R^{48}$ ، وNO_2 ، وOSO_2R^{49} ، وCO_2R^{50} ، و $C(=NH)NH_2$،

و$C(O)NR^{51}R^{52}$، و$C(S)NR^{53}R^{54}$، و$SC(=NH)NH_2$ ، و$NR^{55}C(=NH)NH_2$ ، و$S(O)_vR^{21}$ ، و $SO_2NR^{56}R^{57}$، وalkoxy C_1-C_3 يكون بها استبدال بذرة F واحدة أو أكثر وalkyl C_1-C_3 بها

استبدال بـــ SO_2R^{58} أو بذرة F واحدة أو أكثر؛ ويمكن أن يكون في مجموعة alkyl C_1-C_6 المذكورة استبدال اختياري آخر بمجموعة استبدال واحدة على الأقل يتم اختيارها من cyano و hydroxyl و alkoxy C_1-C_6 و alkyl C_1-C_6 ثيو و $-C(O)NR^{22}R^{2z}$ ؛

أو يمكن أيضاً أن تكون R^5 هي H.

و R^{20} تمثل hydrogen أو alkyl C_1-C_6 أو carbonyl alkyl C_1-C_6 أو alkoxycarbonyl C_1-C_6

R^{21} تمثل hydrogen و alkyl C_1-C_6 أو cycloalkyl C_3-C_8 ؛ ويمكن أن يكون في أي من مجموعتي alkyl C_1-C_6 و cycloalkyl C_3-C_8 المذكورتين استبدال اختياري بمجموعة واحدة أو أكثر يتم اختيارها بصورة مستقلة من OH و CN و alkoxy C_1-C_3 و $CONR^{59}R^{60}$؛

وتمثل R^{37} و R^{38} – كل منهما على حدة – H أو alkyl C_1-C_6 أو formyl أو C_2-C_6 alkanoyl ؛

وتمثل R^{47} و R^{48} – كل منهما على حدة – H أو alkyl C_1-C_6 أو formyl أو C_2-C_6 alkanoyl ، أو $S(O)_qR^{61}$ أو $SO_2NR^{62}R^{63}$ ؛ ويمكن أن يكون في مجموعة alkyl المذكورة استبدال اختياري آخر بـــ halogen أو CN أو alkoxy C_1-C_4 أو $CONR^{64}R^{65}$ ؛

وتمثل R^{41} و R^{61} – كل منهما على حدة – H أو alkyl C_1-C_6 أو cycloalkyl C_3-C_6 ؛

p هي صفر أو ١ أو ٢؛

q هي صفر أو ١ أو ٢؛

r هي صفر أو ١ أو ٢؛

t هي صفر أو ١ أو ٢؛

w هي صفر أو ١ أو ٢؛

v هي صفر أو ١ أو ٢؛

وتمثل R^{22} وR^{23} وR^{24} وR^{25} وR^{26} وR^{27} وR^{31} وR^{32} وR^{39} وR^{40} وR^{42} وR^{43} وR^{44} و R^{45} وR^{46} وR^{49} وR^{50} وR^{51} وR^{52} وR^{53} وR^{54} وR^{55} وR^{56} وR^{57} وR^{58} وR^{59} وR^{60} و R^{62} وR^{63} و R^{64} وR^{65} – كل منها على حدة – halogen أو alkyl C_1-C_6 ؛

أو ملح مقبول صيدلانياً منه.

وفي سياق المواصفات الحالية، وما لم يذكر خلاف ذلك، فإن مجموعة الاستبدال التي تكون عبارة عن alkyl أو alkenyl أو alkynyl أو جزء alkyl في مجموعة استبدال، يمكن أن تكون مستقيمة أو متفرعة. وبالمثل، فإن مجموعة alkylene يمكن أن تكون مستقيمة أو متفرعة. وفي تعريف R^{14} ، فإن النظام الحلقي المشبع أو غير المشبع المحتوي على ما يتراوح بين ٣ و ١٠ ذرات يمكن أن يكون له خواص حلقية دهنية أو خواص عطرية. وسوف يكون النظام الحلقي غير المشبع غير مشبع جزئيا أو كلياً.

الوصف التفصيلي

R^1 تمثل hydrogen أو alkyl C_1-C_6 (مثل methyl أو ethyl أو n-propyl أو isopropyl أو n-butyl أو isobutyl أو tert-butyl أو n-pentyl أو n-hexyl).

وفي أحد نماذج الاختراع، تمثل R^1 مجموعة C_1-C_4 أو alkyl C_1-C_2 ، وبصفة خاصة مجموعة methyl .

W تمثل مجموعة S أو S(O) أو$S(O)_2$. وفي أحد نماذج الاختراع، تمثل W مجموعة S(O)أو $S(O)_2$. وفي أحد النماذج، فإن W تمثل S(O) .

Z تمثل رابطة مفردة أو $-CH_2-$أو$-NR^{25}-$. وفي أحد نماذج الاختراع، تمثل Z رابطة مفردة أو $-CH_2-$ أو -NH- أو$-NCH_3-$. وفي نموذج آخر، تمثل Z رابطة مفردة كما لو كانت المجموعة W مرتبطة مباشرة بالمجموعة R^{14}.

R^{14} تمثل H أو OH أو مجموعة يتم اختيارها من:

alkyl C_1-C_6 (مثل methyl أو ethyl أو n-propyl أو isopropyl أو n-butyl أو isobutyl أو tert-butyl أو n pentyl أو n-hexyl) و

نظام حلقي مشبع أو غير مشبع به، يتراوح بين ٣ و ١٠ ذرات (مثل ٣ أو ٤ أو ٥ أو ٦ أو ٧ أو ٨ أو ١٠) ويشتمل اختيارياً على ذرة عدم تجانس واحدة على الأقل في الحلقة (مثل ١ أو ٢ أو ٣ أو ٤ ذرات عدم تجانس في الحلقة يتم اختيار كل منها على حدة) يتم اختيارها من oxygen والكبريت sulphur ،

ويمكن أن يكون في كل مجموعة استبدال اختياري بواحدة على الأقل (أي ١ أو ٢ أو ٣ أو ٤) من مجموعات الاستبدال التي يتم اختيار كل منها على حدة من halogen (مثل fluorine أو chlorine أو bromine أو iodine) و cyano و CHO و hydroxyl وphenyl وnitro و $-S(O)_pR^{33}$ و$-C(O)NR^{31}R^{32}$ و C_1-C_4 alkyl (مثل methyl أو ethyl أو n-propyl أو isopropyl أو n-butyl أو isobutyl أو tert-butyl)، و alkoxy C_1-C_4 (مثل methoxy أو ethoxy أو n-propoxy أو isopropoxy أو n-butoxy أو isobutoxy أو tert-butoxy)، و alkanoyl C_2-C_4 (مثل methylcarbonyl (acetyl) أو ethylcarbonyl أو n-propyl

أو carbonyl methoxy (مثل alkoxycarbonyl C_1-C_6 و (isopropylcarbonyl أو carbonyl n-butoxy أو carbonyl isopropoxy أو carbonyl n-propoxy أو carbonyl ethoxy أو n-butoxycarbonyl أوtert butoxycarbonyl أو isopropoxycarbonyl أو carbonyl n-hexoxycarbonyl) و alkyl C_1-C_3 به استبدال بذرة F واحدة أو أكثر (مثل CH_2F وCHF_2 وCF_3 وCH_2CH_2F وCH_2CF_3 وCF_2CF_3 و$CH(CF_3)_2$ و$CH_2CH_2CF_3$) و alkoxy C_1-C_3 به استبدال بذرة F واحدة أو أكثر من (مثل OCH_2F و$OCHF_2$ وOCF_3 وOCH_2CH_2F و OCH_2CF_3 وOCF_2CF_3 و $OCH(CF_3)_2$ و$OCH_2CH_2CF_3$) و $NR^{12}R^{13}$ و $C\equiv CR^{30}$ و (OSO_2R^{34}).

وتشمل أمثلة النظم الحلقية المشبعة أو غير المشبعة التي بها ما يتراوح بين ٣ و ١٠ ذرات والتي يمكن استخدامها والتي يمكن أن تكون ذات حلقة واحدة أو عديدة الحلقات (كأن تكون ثنائية الحلقات) والتي فيها تلتحم فيها حلقتان أو أكثر، واحدة أو أكثر (بأي توليفة) من :

cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, bicyclo[2.2.1]heptyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, phenyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl, naphthyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzodioxolyl, quinolinyl, oxazolyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrazolyl, pyrazinyl, thiazolidinyl, indanyl, thienyl, isoxazolyl, pyridazinyl, thiadiazolyl, pyrrolyl, furanyl, thiazolyl, indolyl, imidazolyl, pyrimidinyl, benzimidazolyl, triazolyl, tetrazolyl and pyridinyl.

وتشتمل الانظمة الحلقية المفضلة على cyclopropyl, isoxazolyl and pyrazolyl .

وفي أحد نماذج الاختراع، تمثل R^{14} مجموعة يتم اختيارها من alkyl C_1-C_6 أو alkyl C_1-C_4 ونظام حلقي مشبع أو غير مشبع به ما يتراوح بين ٣ و ٦ ذرات يشتمل اختيارياً على ذرة واحدة أو اثنتين من ذرات عدم التجانس في الحلقة ويتم اختيار كل منهما على حدة من oxygen والكبريت sulphur ويمكن أن يكون في كل مجموعة استبدال اختياري بمجموعة استبدال واحدة أو أكثر يتم اختيار كل منهما على حدة من halogen وcyano وhydroxyl وnitro و$-S(O)_pR^{33}$ و$-C(O)NR^{31}R^{32}$ وC_1-C_4 alkyl و alkoxy C_1-C_4 و alkanoyl C_2-C_4 وC_1-C_3 alkyl به استبدال بذرة F واحدة أو أكثر، وC_1-C_3 alkoxy به استبدال بذرة F واحدة أو أكثر و $NR^{12}R^{13}$ و$C\equiv CR^{30}$.

وفي نموذج آخر من نماذج الاختراع، تمثل R^{14} مجموعة يتم اختيارها من alkyl C_1-C_4 ونظام حلقي مشبع أو غير مشبع به ما يتراوح بين ٣ و ٦ ذرات يشتمل اختيارياً على ذرة واحدة أو اثنتين من ذرات عدم التجانس في الحلقة ويتم اختيار كل منهما على حدة من oxygen والكبريت sulphur ؛ ويمكن أن يكون في كل مجموعة استبدال اختياري بمجموعة استبدال واحدة أو أكثر يتم اختيار كل منها على حدة من halogen وcyano وhydroxyl وnitro و CF_3 و$C\equiv CH$.

وفي نموذج آخر من نماذج الاختراع، تمثل R^{14} phenyl أو نظاماً حلقياً يشتمل على ما يتراوح بين واحد. وثلاثة ذرات عدم تجانس في الحلقة يتم اختيار كل منها على حدة من oxygen وoxygen والكبريت sulphur ، ويمكن أن يكون في كل حلقة استبدال اختياري بمجموعة استبدال واحدة أو مجموعتين يتم اختيار كل منها على حدة من F و Cl و Br وcyano و nitro CF_3 و $C\equiv CH$.

وتشمل أمثلة الحلقة العطرية غير المتجانسة التي بها ٥ أو ٦ ذرات :

furanyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl and pyrazinyl.

٥ وتشمل الحلقات المفضلة العطرية غير المتجانسة thienyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl and pyrazinyl وخصوصاً pyridinyl .

وفي نموذج آخر من نماذج الاختراع، تمثل R^{14} مجموعة phenyl يمكن أن يكون بها استبدال اختياري بمجموعة استبدال واحدة أو مجموعتين يتم اختيار كل منهما على حدة من F و Cl و Br و cyano و $nitroCF_3$ و $C\equiv CH$.

١٠ وفي أحد النماذج تكون R^6 هي H.

وفي أحد النماذج تمثل R^3 حلقة phenyl أو pyridinyl بها استبدال بمجموعة استبدال واحدة على الأقل (مثل واحدة أو إثنتان أو ثلاثة مجموعات استبدال) يتم اختيار كل منهما على حدة من halogen (مثل fluorine و chlorine و bromine و iodine) أو cyano أو nitro أو methyl أو trifluoromethyl أو methylcarbonyl .

١٥ وفي أحد النماذج، تمثل R^3 مجموعة phenyl بها استبدال بمجموعة استبدال واحدة أو اثنتين يتم اختيار كل منهما على حدة من fluorine و chlorine و cyano و nitro و trifluoromethyl أو methylcarbonyl .

وفي نموذج آخر، تمثل R^3 مجموعة phenyl بها استبدال بمجموعة استبدال واحدة أو اثنتين يتم اختيارهما من fluorine و fluorine و trifluoromethyl .

وفي نموذج آخر أيضاً، تمثل R^3 مجموعة phenyl بها استبدال بمجموعة trifluoromethyl (ويفضل أن تكون في الموضع ميتا).

وتمثل R^4 hydrogen أو alkyl C_1-C_6 (مثل methyl أو ethyl أو n-propyl أو isopropyl أو n-butyl أو isobutyl أو tert-butyl أو n-pentyl أو n-hexyl) ويمكن أن يكون بها استبدال اختياري بمجموعة استبدال واحدة على الأقل (أي مجموعة واحدة أو مجموعتين) يتم اختيار كل منهما على حدة من fluoro و hydroxyl أو alkoxy C_1-C_6 (مثل methoxy و ethoxy أو n-propoxy أو isopropoxy أو n-butoxy أو isobutoxy أو tert-butoxy أو n-pentoxy أو n hexoxy).

وفي أحد النماذج، تمثل R^4 hydrogen أو alkyl C_1-C_4 يمكن أن يكون بها استبدال بمجموعة واحدة أو مجموعتين يتم اختيار كل منهما على حدة من hydroxyl و alkoxy C_1-C_4 .

وفي نموذج آخر تكون R^4 هي hydrogen .

X تمثل رابطة مفردة أو O، و NR^{24} أومجموعة alkylene -C_1-C_6 -Y-، حيث Y تمثل رابطة مفردة أو ذرة أكسجين oxygen atom أو NR^{24} أو $S(O)_w$ ؛ ويمكن أن يكون في alkylene المذكورة استبدال آخر اختياري بـــ OH أو halogen أو CN أو $NR^{37}R^{38}$ و C_1-C_3 alkoxy و $CONR^{39}R^{40}$ و SO_2R^{41} ، و $SO_2NR^{42}R^{43}$. ولتجنب الشك، توضع X بحيث تتصل Y بـــ R^5 في الصيغة (I).

وفي أحد نماذج الاختراع، تمثل Y رابطة مفردة ويكون alkylene هو C_1-C_6 أو C_1-C_4 alkylene ذو سلسلة مستقيمة أو متفرعة، ويمكن أن يكون به استبدال اختياري بـــ OH أو halogen أو CN أو alkoxy C_1-C_3 .

وفي أحد نماذج الاختراع، تمثل Y رابطة مفردة ويكون alkylene هو C_1-C_6 أو C_1-C_4 alkylene ذو سلسلة مستقيمة أو متفرعة، ويمكن أن يكون به استبدال اختياري بـــ OH أو F أو CN أو OCH_3.

وفي نموذج آخر من نماذج الاختراع تمثل X methylene ،

تمثل R^5 نظاماً حلقياً أحادياً يتم اختياره من :

١) phenoxy ؛

٢) phenyl ،

٣) حلقة عطرية غير متجانسة بها ٥ أو ٦ ذرات تشتمل على ذرة عدم تجانس واحدة في الحلقة (كأن تحتوي على ذرة عدم تجانس واحدة أو اثنتين أو ثلاثة في الحلقة) يتم اختيارها كل على حدة من oxygen والكبريت sulphur ،

٤) حلقة hydrocarbyl C_3-C_6 أو مشبعة أو غير مشبعة جزئياً.

٥) حلقة غير متجانسة بها ما يتراوح بين ٤ و ٧ ذرات وتكون مشبعة أو غير مشبعة جزئياً وتشتمل على ذرة عدم تجانس واحدة على الأقل في الحلقة (كأن تحتوي على ذرة عدم تجانس واحدة أو اثنتين أو ثلاثة في الحلقة) يتم اختيارها كل على حدة من oxygen و $S(O)_r$ وNR^{20} ، حيث يمكن اختياريا إحلال مجموعة carbonyl محل ذرة كربون واحدة على الأقل في الحلقة.

أو تمثل R^5 نظاماً حلقياً ثنائياً يتم فيه اختيار الحلقتين – كل منهما على حدة – من النظم الحلقية الأحادية المُعرَّفة في البنود ١، ٢، ٣، ٤ و ٥ السابق ذكرها، حيث تكون الحلقتان ملتحمتين أو مرتبطتين مباشرة ببعضهما أو تفصلهما مجموعة رابطة يتم اختيارها من $S(O)_t$ أو C_{1-6} alkylene يمكن اختياريا أن تحتوي على واحدة أو أكثر (أي واحدة أو اثنتين مثلاً) من ذرات عدم التجانس الداخلية أو الطرفية التي يتم اختيارها من oxygen والكبريت sulphur و NR^{27} والتي يمكن أن يكون بها استبدال اختياري بمجموعة استبدال واحدة على الأقل (أي مجموعة استبدال واحدة أو اثنتين) يتم اختيارها من hydroxyl وoxo و alkoxy C_1-C_6 (مثل methoxy أو ethoxy أو n-propoxy أو isopropoxy أو n-butoxy أو isobutoxy أو n-butoxy أو n- pentoxy أو n- hexoxy).

ويمكن أن يكون في النظام الحلقي الأحادي أو الثنائي استبدال اختياري (على إحدى ذرات الحلقة) بمجموعة استبدال واحدة على الأقل (أي مجموعة أو مجموعتان أو ثلاثة) يتم اختيار كل منهما على حدة من oxygen (لتكوين N-oxide على سبيل المثال) و $S(O)_vR^{21}$ و C_1-C_6 alkyl (مثل methyl أو ethyl أو n-propyl أو isopropyl أو n-butyl أو isobutyl أو tert- butyl أو n-pentyl أو n-hexyl) و CN و OH و alkoxy C_1-C_6 (مثل methoxy وethoxy و n-propoxy أو isopropoxy أو n-butoxy أو isobutoxy أو tert-butoxy أو n-pentoxy أو n-hexoxy) وhalogen (مثل fluorine أو chlorine أو bromine أو iodine) و$NR^{47}R^{48}$ وNO_2 وOSO_2R^{49} وCO_2R^{50} و$C(=NH)NH_2$ و$C(O)NR^{51}R^{52}$ و$C(S)NR^{53}R^{54}$ و $SC(=NH)NH_2$ و$NR^{55}C(=NH)NH_2$ و$SO_2NR^{56}R^{57}$ وC_1-C_3 alkyl بها استبدال بـ SO_2R^{58} أو بذرة F واحدة أو أكثر (مثل $CH_2SO_2R^{58}$ و$CH_2CH_2SO_2R^{58}$ و$CH(SO_2R^{58})CH_3$ وCH_2F وCHF_2 وCF_3 وCH_2CH_2F وCH_2CF_3 وCF_2CF_3 و $CH(CF_3)_2$ و$CH_2CH_2CF_3$) و C_1-C_3 alkoxy بها استبدال بذرة F واحدة أو أكثر (مثل OCH_2F و$OCHF_2$ وOCF_3 وOCH_2CH_2F و

alkyl C_1-C_6 ويكون في مجموعة OCH_2CF_3 و OCF_2CF_3 و $OCH(CF_3)_2$ و $OCH_2CH_2CF_3$)؛ المذكورة استبدال اختياري آخر بمجموعة استبدال واحدة على الأقل يتم اختيارها من cyano و hydroxyl و C_1-C_6 alkoxy (مثل methyl أو ethyl أو n-propyl أو isopropyl أو n-butyl أو isobutyl أو tert-butyl أو n-pentyl أو n-hexyl) و C_1-C_6 alkylthio (مثل methylthio أو ethylthio أو n-propylthio أو isopropylthio أو n-butylthio أو isobutylthio أو tert-butylthio أو n-hexylthio) و $-C(O)NR^{22}R^{23}$.

أو تمثل R^5 hydrogen .

وتشمل أمثلة الحلقة العطرية غير المتجانسة التي بها ٥ أو ٦ ذرات :

furanyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl and pyrazinyl.

وتشمل الحلقات المفضلة العطرية غير المتجانسة isoxazolyl و pyridinyl و imidazolyl و triazolyl.

وما لم يذكر خلاف ذلك، فإن تعبير "حلقة C_3-C_6 hydrocarbyl مشبعة أو غير مشبعة أو غير مشبعة جزئياً" يعني حلقة hydrocarbyl غير عطرية بها من ٣ إلى ٦ ذرات وتشتمل اختيارياً على رابطة مزدوجة واحدة أو أكثر، وتشمل الأمثلة على ذلك :

cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cyclopentenyl and cyclohexenyl. ومن مجموعات hydrocarbyl المفضلة يمكن ذكر cyclopropyl.

وما لم يذكر خلاف ذلك فإن تعبير "حلقة غير متجانسة مشبعة أو مشبعة جزئيا بها من ٤ إلى ٧ ذرات"، كما سبق تحديدها، يعني حلقة غير متجانسة غير عطرية بها من ٤ إلى ٧ ذرات تشتمل اختياريا على واحدة أو أكثر من الروابط المزدوجة وتشتمل اختياريا على مجموعة carbonyl، وتشمل الأمثلة على ذلك :

tetrahydrofuranyl, tetramethylene sulfonyl, tetrahydropyranyl, 4-oxo-4H-pyranyl (4H-pyran-4-onyl), pyrrolidinyl, 3-pyrrolinyl, imidazolidinyl, 1,3-dioxolanyl (1,3-dioxacyclopentanyl), piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, perhydroazepinyl (hexamethylene iminyl), pyrrolidonyl and piperidonyl.

ومن الحلقات غير المتجانسة المفضلة لمشبعة أو غير المشبعة جزئياً والتي بها من ٤ إلى ٧ ذرات يمكن ذكر pyrrolidonyl .

وتشمل أمثلة النظم الحلقية الثنائية التي تكون فيها حلقتان ملتحمتان أو مرتبطتان مباشرة أو تفصلهما مجموعة رابطة أخرى ما يلي:

biphenyl, thienylphenyl, pyrazolylphenyl, phenoxyphenyl, phenylcyclopropyl, naphthyl, indanyl, quinolyl, tetrahydroquinolyl, benzofuranyl, indolyl, isoindolyl, indolinyl, benzofuranyl, benzothienyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, purinyl, isoquinolyl, chromanyl, indenyl, quinazolyl, quinoxalyl, chromanyl, isocromanyl, 3H-indolyl, 1H-indazolyl, quinuclidyl, tetrahydronaphthyl, dihydrobenzofuranyl, morpholine-4-ylphenyl, 1,3-benzodioxolyl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl, 1,3-benzodioxinyl and 3,4-dihydro-isochromenyl.

وفي نموذج آخر من نماذج الاختراع تمثل R^5 نظاماً حلقيا أحادياً به استبدال كما سبق تعريفه.

وفي نموذج آخر من نماذج الاختراع تمثل R^5 نظاماً حلقيا ثنائياً به استبدال كما سبق تعريفه.

وفي نموذج آخر من نماذج الاختراع، تمثل R^5 hydrogen .

وفي نموذج آخر من نماذج الاختراع تمثل R^5 نظاماً حلقياً أحادياً يتم اختياره من :

١) phenoxy ؛

٢) phenyl ،

٣) حلقة عطرية غير متجانسة تشتمل على ذرة عدم تجانس واحدة أو اثنتين في الحلقة يتم اختيارهما من oxygen والكبريت sulphur ،

٤) حلقة hydrocarbyl C_3-C_6 أو مشبعة أو غير مشبعة جزئياً.

٥) حلقة غير متجانسة بها ما يتراوح بين ٤ و ٧ ذرات وتكون مشبعة أو غير مشبعة جزئياً وتشتمل على ذرة عدم تجانس واحدة أو اثنتين في الحلقة يتم اختيارهما من oxygen و $S(O)_r$ و NR^{20}، حيث يمكن اختياريا إحلال مجموعة carbonyl محل ذرة كربون واحدة على الأقل في الحلقة.

أو تمثل R^5 نظاماً حلقياً ثنائياً يتم فيه اختيار الحلقتين – كل منهما على حدة – من النظم الحلقية الأحادية المعرفة في البنود ١، ٢، ٣، ٤ و ٥ السابق ذكرها، حيث تكون الحلقتان ملتحمتين أو مرتبطتين مباشرة ببعضهما أو تفصلهما مجموعة رابطة يتم اختيارها من oxygen وmethylene و$S(O)_r$.

ويكون في النظام الحلقي الأحادي أو الثنائي استبدال بمجموعة استبدال واحدة أو اثنتين يتم اختيار كل منهما على حدة من HO و $S(O)_vR^{21}$ و alkyl C_1-C_4 .

وفي نموذج آخر أيضاً من نماذج الاختراع، تمثل R^5 نظاماً حلقياً أحادياً يتم اختياره من phenyl أو من حلقة عطرية غير متجانسة بها من ٥ إلى ٦ ذرات تشتمل على ذرة عدم تجانس واحدة أو اثنتين يتم اختيار كل منهما على حدة من oxygen ، ويكون هناك استبدال في النظام الحلقي الأحادي بمجموعة استبدال واحدة أو أكثر يتم اختيار كل منهما على حدة من HO و $S(O)_vR^{21}$ و alkyl C_1-C_4 .

في أحد النماذج P تساوي ٢.

وتمثل R^{20} hydrogen و alkyl C_1-C_6 مثل :

methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl or n-hexyl),

و C_1-C_6 alkylcarbonyl مثل :

methylcarbonyl (acetyl), ethylcarbonyl, n-propylcarbonyl, isopropylcarbonyl, n-butylcarbonyl, isobutylcarbonyl, tert-butylcarbonyl, n-pentylcarbonyl or n-hexylcarbonyl

او C_1-C_6 alkoxycarbonyl مثل :

methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, n-propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, n-butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, n-pentoxycarbonyl or n-hexoxycarbonyl

وفي نموذج آخر، تمثل R^{20} تمثل :

hydrogen, methyl, ethyl, methylcarbonyl (acetyl), ethylcarbonyl, methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl.

وفي أحد النماذج تكون V هي ٢.

R21 تمثل hydrogen أو alkyl C1-C6 مثل :

methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl or n-hexyl

او

C3-C8 cycloalkyl (cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl or cyclooctyl);

ويكون في مجموعات alkyl وcycloalkyl المذكورة استبدال اختياري آخر بمجموعة استبدال واحدة أو أكثر يتم اختيار كل منها على حدة من OH و CN و alkoxy C_1-C_3 و $CONR^{59}R^{60}$.

وفي أحد نماذج الاختراع، تمثل R^{21} مجموعة alkyl C_1-C_4 أو cycloalkyl C_3-C_6 .

وفي نموذج آخر تمثل R^{21} مجموعة alkyl C_1-C_3 (وبصفة خاصة methyl أو ethyl أو isopropyl) أو cyclopropyl.

وتمثل R^{41} hydrogen و alkyl C_1-C_6 (مثل methyl أو ethyl أو n-propyl أو isopropyl أو n-butyl أو isobutyl أو tert-butyl أو n-pentyl أو n-hexyl) أو cycloalkyl C_3-C_8 (cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl or cyclooctyl).

وفي أحد نماذج الاختراع تمثل R^{41} مجموعة alkyl C_1-C_4 أو cycloalkyl C_3-C_6 .

وفي نموذج آخر، تمثل R^{41} هي alkyl C_1-C_3 (وبصفة خاصة methyl أو ethyl أو isopropyl) أو cyclopropyl.

وتمثل R^{10} و R^{11} و R^{12} و R^{13} – كل منها على حدة – hydrogen أو alkyl C_1-C_6 (مثل methyl أو ethyl أو n-propyl أو isopropyl أو n-butyl أو isobutyl أو tert-butyl أو n-pentyl أو n-hexyl).

وفي أحد نماذج الاختراع تمثل R^{10} و R^{11} و R^{12} و R^{13} hydrogen أو methyl .

وتمثل R^{15} و R^{16} و R^{17} و R^{18} و R^{19} – كل منها على حدة – hydrogen أو alkyl C_1-C_6 (مثل methyl أو ethyl أو n-propyl أو isopropyl أو n-butyl أو isobutyl أو tert-butyl أو n-pentyl أو n-hexyl).

وفي أحد نماذج الاختراع تمثل R^{16} و R^{17} و R^{18} و R^{19} hydrogen أو methyl .

وتمثل كل من R^{22} و R^{23} – كل منهما على حدة – hydrogen أو alkyl C_1-C_6 (مثل methyl أو ethyl أو n-propyl أو isopropyl أو n-butyl أو isobutyl أو tert-butyl أو n-pentyl أو n-hexyl).

وفي أحد نماذج الاختراع تمثل R^{22} و R^{23} – كل منهما على حدة – hydrogen .

وتمثل R^{24} hydrogen أو alkyl C_1-C_6 (مثل methyl أو ethyl أو n-propyl أو isopropyl أو n-butyl أو isobutyl أو tert-butyl أو n-pentyl أو n-hexyl).

وفي أحد نماذج الاختراع، تمثل R^{24} hydrogen .

وتمثل R^{27} hydrogen أو alkyl C_1-C_6 (مثل methyl أو ethyl أو n-propyl أو isopropyl أو n-butyl أو isobutyl أو tert-butyl أو n-pentyl أو n-hexyl).

وفي أحد النماذج الاختراع تكون R^{27} عبارة عن hydrogen وفي أحد نماذج الاختراع،

٥ R^1 تمثل methyl ؛

W تمثل S(O)؛

Z تمثل رابطة مفردة؛

R^{14} تمثل مجموعة phenyl يمكن أن يكون بها استبدال اختياري بمجموعة استبدال واحدة أو مجموعتين يتم اختيار كل منهما على حدة من cyano أو F أو Cl أو Br أو CF_3 أو NO_2 أو

١٠ C≡CH ؛

R^6 تمثل H؛

R^3 تمثل مجموعة phenyl بها استبدال بمجموعة trifluoromethyl ؛

R^4 تمثل hydrogen .

X تمثل methylene ؛ و

١٥ R^5 تمثل مجموعة phenyl أو pyridinyl التي بها استبدال بـ $-S(O)_vR^{21}$ حيث v تمثل العدد ٢.

وفي أحد نماذج الاختراع.

R^1 تمثل methyl ؛

W تمثل S(O)؛

Z تمثل رابطة مفردة؛

R^{14} تمثل مجموعة phenyl يمكن أن يكون بها استبدال اختياري بمجموعة استبدال واحدة أو مجموعتين يتم اختيار كل منهما على حدة من cyano أو F أو Cl أو Br أو CF_3 أو NO_2 أو C≡CH ؛

R^6 تمثل H؛

R^3 تمثل مجموعة phenyl بها استبدال بمجموعة trifluoromethyl ؛

R^4 تمثل hydrogen .

X تمثل مجموعة alkylene C_1-C_4 بها استبدال اختياري بـ OH أو F أو CN أو OCH_3؛

و

R^5 تمثل H.

وتشمل أمثلة مركبات الاختراع ما يلي:

N-Cyclopropyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfinyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

2-Oxo-*N*-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]-5-(phenylsulfinyl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Bromophenyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(2,4-Dimethoxybenzyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-cyclopropyl-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

N-{[5-(Cyclopropylsulfonyl)pyridin-2-yl]methyl}-2-oxo-5-(phenylsulfinyl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

6-Methyl-5-(methylsulfinyl)-*N*-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]methyl}-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

N-Cyclopropyl-5-[(3-methoxyphenyl)sulfinyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

N-Cyclopropyl-5-[(2-methoxyphenyl)sulfinyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-[(2*S*)-2-hydroxypropyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(2-Cyanoethyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-cyclopropyl-1-(3,5-difluorophenyl)-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-{[5-(ethylsulfonyl)pyridin-2-yl]methyl}-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-1-(3,5-difluorophenyl)-*N*-{[5-(ethylsulfonyl)pyridin-2-yl]methyl}-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-1-(3,5-dichlorophenyl)-*N*-{[5-(ethylsulfonyl)pyridin-2-yl]methyl}-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-1-(3,5-dichlorophenyl)-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-1-(3,5-difluorophenyl)-*N*-[2-(1*H*-imidazol-4-yl)ethyl]-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-1-(3,5-difluorophenyl)-6-methyl-*N*-(2-morpholin-4-ylethyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-1-(3,5-difluorophenyl)-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[(3-methylisoxazol-5-yl)methyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

N-Cyclopropyl-5-[(4-hydroxyphenyl)sulfinyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethy)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-[3-(1*H*-imidazol-1-yl)propyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-6-methyl-2-oxo-*N*-[3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propyl]-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-[(1-hydroxycyclopropyl)methyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

1-(3-Cyanophenyl)-5-[(4-cyanophenyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]methyl}-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-(2-methoxyethyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Chlorophenyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

6-Methyl-5-[(4-methylphenyl)sulfinyl]-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-5-[(4-nitrophenyl)sulfinyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-5-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]sulfinyl}-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-{[4-(Acetylamino)phenyl]sulfinyl}-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Ethylphenyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Fluorophenyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-6-methyl-1-(3-methylphenyl)-*N*-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]methyl}-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-ethyl-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Chlorophenyl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

N-Ethyl-5-[(4-fluorophenyl)sulfinyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Fluorophenyl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Bromophenyl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-(2-hydroxyethyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-(cyclopropylmethyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

N-Methyl-2-oxo-5-(phenylsulfinyl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

N-(Cyanomethyl)-5-[(4-cyanophenyl)sulfinyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-[2-(1*H*-imidazol-4-yl)ethyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-(2-hydroxypropyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-(2-morpholin-4-ylethyl)-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-[(2*R*)-2-hydroxypropyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-6-methyl-2-oxo-*N*-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-(2-methoxypropyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

6-Methyl-5-(methylsulfonyl)-*N*-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]methyl}-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

2-Oxo-*N*-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]-5-(phenylsulfonyl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfonyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-{[4-(Acetylamino)phenyl]sulfonyl}-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Ethylphenyl)sulfonyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfonyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfonyl]-*N*-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

N-[(3-Cyclopropylisoxazol-5-yl)methyl]-6-methyl-5-(methylsulfonyl)-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(6-Cyanopyridin-3-yl)sulfonyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-5-({4-[(trimethylsilyl)ethynyl]phenyl}sulfinyl)-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Ethynylphenyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-5-{[4-(phenylethynyl)phenyl]sulfinyl}-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-5-[(4-prop-1-yn-1-ylphenyl)sulfinyl]-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(5-Cyanopyridin-2-yl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

6-({2-Methyl-5-(methylcarbamoyl)-6-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,6-dihydropyridin-3-yl}sulfinyl)nicotinamide;

5-[(5-Chloropyridin-2-yl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(5-Bromopyridin-2-yl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(5-Cyanopyridin-2-yl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(5-Bromopyrimidin-2-yl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(6-Bromopyridazin-3-yl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(6-Cyanopyridin-3-yl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(5-Cyano-2-thienyl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-(1*H*-Imidazol-2-ylsulfinyl)-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

6-Methyl-5-[(methylamino)sulfonyl]-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-(Anilinosulfonyl)-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-5-{[(2-morpholin-4-ylethyl)amino]sulfonyl}-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-{[(2-Cyanoethyl)(methyl)amino]sulfonyl}-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-5-{[(6-morpholin-4-ylpyridin-3-yl)amino]sulfonyl}-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-5-(morpholin-4-ylsulfonyl)-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-5-[(pyridin-3-ylamino)sulfonyl]-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

2-Methyl-5-({[4-(methylsulfonyl)benzyl]amino}carbonyl)-6-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,6-dihydropyridine-3-sulfonic acid;

6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-5-(phenylthio)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-5-(phenylsulfinyl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-5-(phenylsulfonyl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

6-Methyl-5-(methylsulfinyl)-N-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

6-Methyl-5-(methylsulfonyl)-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-(Benzylsulfinyl)-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-(Ethylsulfinyl)-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

Methyl 3-({2-methyl-5-({[4-(methylsulfonyl)benzyl]amino}carbonyl)-6-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,6-dihydropyridin-3-yl}sulfinyl)propanoate;

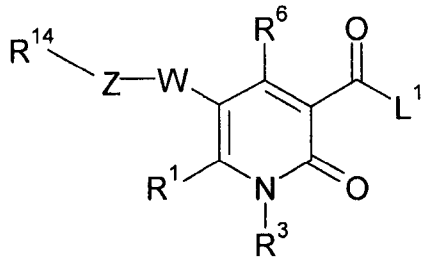
5-(Cyclohexylsulfinyl)-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-(Cyclopropylsulfonyl)-N-[4-(cyclopropylsulfonyl)benzyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

والأملاح المقبولة صيدلانياً من أي منها.

كما يقدم الاختراع الحالي عملية لتحضير مركب الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً منه كما سبق تعريفه، حيث تشتمل هذه العملية على الآتي:

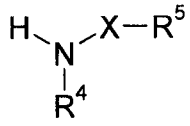
أ) تفاعل مركب من الصيغة (II):



(II)

حيث تمثل L^1 مجموعة تاركة (مثل halogen أو hydroxyl) وتكون R^1 وR^3 وR^6 وR^{14} و W وZ كما سبق تعريفهم في الصيغة (I)،

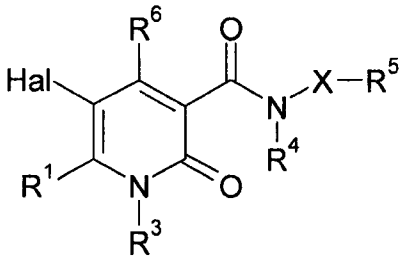
٥ وذلك مع مركب من الصيغة (III).



(III)

حيث X و R^4 و R^5 كما سبق تعريفهم في الصيغة (I)؛ أو

ب) عندما W تمثل –S و Z تمثل رابطة مفردة أو $-CH_2-$ ، يمكن عمل تفاعل لمركب من الصيغة (IV):



(IV)

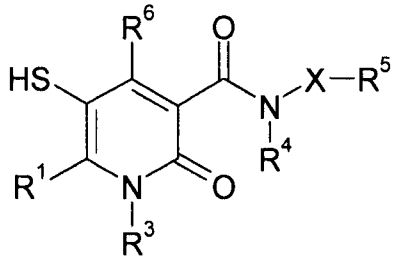
١٠

حيث تمثل Hal ذرة halogen و X وR^1 وR^3 وR^4 و R^5 وR^6 كما سبق تعريفهم في الصيغة (I)، وذلك مع الجزء المحب للنواة R^{14}–Z–S–M حيث R^{14} و Z كما سبق تعريفهما في الصيغة (I) و M تمثل مركب قصدير عضوي أو مجموعة عضوية لـ boronic acid ؛ أو

ج) وعندما W تمثل –S و Z تمثل رابطة مفردة أو $-CH_2-$، يتم عمل تفاعل لمركب من الصيغة (IV) حيث Hal تمثل ذرة halogen و X^1 و R^1 و R^3 وR^4 و R^5 و R^6 كما سبق تعريفهم في الصيغة (I)

وذلك مع thio R^{14}–Z–S–H حيث R^{14} و Z كما سبق تعريفهم في الصيغة (I) في وجود ملح نحاس (I) ؛

د) عندما W تمثل –S– و Z تمثل رابطة مفردة أو $-CH_2-$ ، يتم عمل تفاعل لمركب الصيغة (V) :

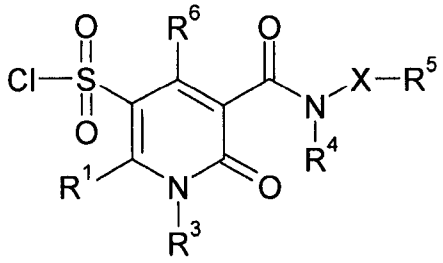


(V)

حيث X وR^1 وR^3 وR^4 و R^5 وR^6 كما سبق تعريفهم في الصيغة (I) ،

مع المجموعة المحبة للإلكترونات R^{14}–Z–L^2 حيث L^2 تمثل مجموعة تاركة مثل halogen و R^{14} و Z كما سبق تعريفهما في الصيغة (I) ؛ أو

هـ) حينما W تمثل $-SO_2-$ و Z تمثل $-NR^{25}-$ ، يتم عمل تفاعل لمركب من الصيغة (VI):



(VI)

حيث X و R^1 و R^3 و R^4 و R^5 و R^6 كما سبق تعريفهم في الصيغة (I) ، وذلك مع الأمين و R^{14}–NHR^{25} حيث R^{14} و R^{25} كما سبق تعريفهما في الصيغة (I) ؛ أو

و) حينما تمثل W مجموعة sulfinyl (–S(O) –) or a sulfonyl (–$S(O)_2$–) ، تتم أكسدة المركب المناظر الذي تمثل فيه W مجموعة thio (–S –) ؛

ويمكن بصورة اختياره تنفيذ خطوة واحدة أو أكثر مما يلي بعد الخطوات (أ) و(ب) و(ج) و(د) و(هـ) و(و):

- تحويل المركب الذي تم الحصول عليه إلى مركب آخر من مركبات الاختراع.
- تكوين ملح مقبول صيدلانياً من المركب.

وفي العملية (أ) يمكن – بطريقة مناسبة – إجراء التفاعل في مذيب عضوي مثل الداي كلورو ميثان أو N– methyl بيروليدينون عند درجة حرارة تتراوح مثلا بين صفر°م ودرجة حرارة غليان المذيب. وعند الضرورة أو الرغبة، يمكن إضافة قاعدة و/أو عامل قارن مثل :

HATU (O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N′,N′-tetramethyluronium hexafluorophosphate), HOAT (1-Hydroxy-7-azabenzotriazole), HOBT (1-Hydroxybenzotriazole hydrate) or DIEA (N,N-Diisopropylethylamine)

وفي العملية (ب) يمكن – بطريقة مناسبة – إجراء التفاعل في مذيب عضوي مثل DME أو NMP أو toluene أو خليط منها لرفع درجة الحرارة (أي فوق درجة حرارة الوسط المحيط، ٢٠°م، كأن تتراوح بين ٥٠ و ١٥٠°م وفي وجود محفز مناسب من معدن إنتقالي مثل :

bis(tri-t-butylphosphine)palladium . وعند الضرورة أو الرغبة، يمكن إضافة قاعدة مثل potassium carbonate .

وفي العملية (ج)، يمكن – بطريقة مناسبة – إجراء التفاعل في مذيب عضوي مثل acetonitrile عند درجة حرارة مرتفعة (أي فوق درجة حرارة الوسط المحيط، أي فوق ٢٠°م) وذلك – على سبيل المثال في المدى ما بين ٥٠°م ودرجة الغليان، وفي وجود ملح مثل copper(I) iodide و amine مثل (±)-trans-cyclohex-1,2-diamine.

وفي العملية (د) يمكن – بطريقة مناسبة – إجراء التفاعل في مذيب عضوي مثل acetonitrile أو dioxane عند درجة حرارة مرتفعة (أي فوق درجة حرارة الوسط المحيط، أي فوق ٢٠°م) كان تتراوح على سبيل المثال بين ٤٠°م ودرجة غليان المذيب، وفي وجود ملح مثل copper(I) iodide و amine مثل (±)-trans-cyclohex-1,2-diamine. وبديلاً لذلك، يمكن إجراء التفاعل في وجود قاعدة مثل caesium carbonate .

وفي العملية (هـ) يمكن – بطريقة مناسبة – إجراء التفاعل في مذيب عضوي مثل tetrahydrofuran ، واختيارياً، في وجود قاعدة.

وفي العملية (و) يمكن – بطريقة مناسبة – إجراء التفاعل باستخدام hydrogen peroxide أو sodium periodate . والمواد المؤكسدة المناسبة الأخرى معروفة للفرد المتمرس في هذا المجال.

وهناك عمليات محددة للكشف عن مركبات الصيغة (I) تم الكشف عنها في قسم الأمثلة الخاصة بالمواصفات الحالية. وهذه العمليات تشكل سمة من سمات الاختراع الحالي.

والمواد اللازمة كمواد بادئة هي إما متوفرة تجارياً أو معروفة. وهناك عمليات محددة لتحضير مواد بادئة رئيسية معينة تم الكشف عنها في قسم الأمثلة من المواصفات الحالية، وتشكل هذه العمليات سمة من سمات الاختراع.

ويمكن تحويل مركبات الصيغة (I) إلى مركبات أخرى من الصيغة (I) باستخدام إجراءات قياسية.

وسوف يدرك المتمرسون في هذا المجال أنه في عمليات الاختراع الحالي قد يلزم حماية مجموعات وظيفية معينة مثل مجموعات hydroxyl أو amino. وهكذا، فإن تحضير مركبات الصيغة (I) يمكن أن يتضمن، في مرحلة مناسبة، إضافة و/أو إزالة مجموعة واقية واحدة أو أكثر.

وحماية المجموعات الوظيفية ونزع الحماية عنها مشروح في المراجع الآتية :

'Protective Groups in Organic Chemistry', edited by J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) and 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3rd edition, T.W. Greene و P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999)

ويمكن تحويل مركبات الصيغة (I) السابقة إلى الأملاح المقبولة صيدلانياً منها، ويفضل ملح إضافة مثل :

hydrochloride, hydrobromide, sulphate, phosphate, acetate, fumarate, maleate, tartrate,

lactate, citrate, pyruvate, succinate, oxalate, methanesulphonate or *p*-toluenesulphonate.

ويمكن أن توجد مركبات الصيغة (I) في صورة متجاسمه stereoisomeric ويمكن إدراك أن الاختراع يشمل استخدام كل الأيزومرات الهندسية والضوئية geometric and optical isomers (بما في ذلك الأيزوميرات المقيدة atropisomers) لمركبات الصيغة (I) وخلائط منها بما في ذلك الراسمات racemates. كما يشكل استخدام المركبات الصنوية tautomers ومخاليطها سمة من سمات الاختراع. والصور النقية تشاكليا مفضلة بصفة خاصة.

وتتمتع مركبات الصيغة (I) وأملاحها المقبولة صيدلانياً بفعالية كمواد صيدلانية، وبصفة خاصة كمعدلات لإنزيمات serine proteases مثل إنزيم proteinase 3 و pancreatic elastase ، وبصفة خاصة، Elastase البشري في الخلايا المتعادلة البيضاء، ولذلك يمكن أن تكون مفيدة في علاج أو الوقاية من أمراض وحالات التهابية inflammatory diseases and conditions.

وتشمل أمثلة تلك الحالات ما يلي: متلازمة ضيق التنفس لدى البالغين respiratory distress syndrome (ARDS)، والتليف الحويصلي cystic fibrosis وانتفاخ الحويصلات الرئوية pulmonary emphysema ، والتهاب الشعب bronchitis ، وتوسع الشعب ومرض الإنسداد الرئوي المزمن chronic obstructive pulmonary disease (COPD) ومرض اعادة الإرتشاح مع قصور الدم الموضعي ischaemic-reperfusion injury. ويمكن أن تكون مركبات هذا الاختراع مفيدة في تعديل المهيجات الحيوية داخلية المنشأ/ خارجية المنشأ والتي تسبب و/أو تساعد على انتشار التصلب العصيدي atherosclerosis ومرض السكر diabetes واحتشاء عضلة القلب myocardial infarction والاضطرابات الكبدية hepatic disorders بما في ذلك ما يلي على سبيل المثال لا الحصر: التليف الكبدي cirrhosis والذئبة الإحمرارية الجهازية systemic lupus erythematous والأمراض الالتهابية inflammatory diseases ذات الأصل الليمفي

lymphoid origin بما في ذلك ما يلي على سبيل المثال لا الحصر: الخلايا الليمفية T lymphocytes والخلايا الليمفية B lymphocytes والخلايا الثيموسية thymocytes ، والأمراض المتعلقة بالمناعة الذاتية autoimmune diseases ، ونخاع العظم bone marrow ، والتهاب المفصل inflammation of the joint (وبصفة خاصة التهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritis ، والالتهاب العظمي المفصلي osteoarthritis والنقرس gout)، والتهاب القناة الهضمية (وبصفة خاصة مرض التهاب الأمعاء inflammatory bowel disease ، والتهاب القولون التقرحي ulcerative colitis والتهاب البنكرياس pancreatitis والتهاب الأمعاء gastritis)، والتهاب الجلد inflammation of the skin (وبصفة خاصة الصدفية psoriasis ، والأكزيما eczema والتهاب الأدمة dermatitis)، وفي نقائل الأورام أو انتشارها، وفي الأمراض المصحوبة بالتحلل غير المسيطر عليه للنسيج بين الخلوي مثل الالتهاب العظمي المفصلي osteoarthritis ، وفي مرض إعادة الارتشاف العظمي bone resorptive disease (مثل هشاشة العظام osteoporosis ومرض باجت Paget's disease)، والأمراض المصحوبة بالتولد غير المألوف للأوعية، وإعادة تكوين collagens المُحسَّن المصحوب بمرض السكر diabetes ، ومرض ما حول السن periodontal disease (مثل التهاب اللثة gingivitis) وتقرح القرنية corneal ulceration وتقرح الجلد ulceration of the skin ، وحالات ما بعد العمليات الجراحية (مثل التفحم) وشفاء الجروح الجلدية ، وأمراض نزع النخاعين للجهاز العصبي المركزي والطرفي (مثل التصلب المتعدد multiple sclerosis)، والأمراض المتعلقة بالعمر مثل العتة dementia ، والأمراض الالتهابية ذات الأصول القلبية الوعائية inflammatory diseases of cardiovascular origins ، والأمراض ذات الأورام الحبيبية granulomatous diseases ، وأمراض الكلية renal diseases بما في ذلك ما يلي على سبيل المثال لا الحصر: التهاب الكلى nephritis والتهاب الشريان المتعدد polyarteritis والسرطان cancer وارتفاع ضغط الرئة

pulmonary hypertension والسموم المبتلعة ingested poisons وملامسات الجلد skin contacts ، وحالات اللدغ stings والعض bites والربو asthma والتهاب الأنف rhinitis وتطور مرض HIV؛ ولتقليل تأثيرات رفض الأعضاء المزروعة في عمليات زرع الأعضاء بما في ذلك الأعضاء البشرية على سبيل المثال لا الحصر، والعلاج الاستبدالي لمثبطات البروتيناز proteinase inhibitors.

وهكذا، يقدم الاختراع الحالي، في سمة أخرى من سماته، مركبا من الصيغة (I) أو ملحاً مقبولاً صيدلانياً منه كما سبق تحديده، وذلك للاستخدام كعلاج.

وفي سمة أخرى، يقدم الاختراع الحالي مركبا من الصيغة (I) أو ملحاً مقبولاً صيدلانياً منه كما سبق تعريفه هنا لاستخدامه في تصنيع دواء يستخدم في العلاج.

وفي سياق المواصفات الحالية، فإن تعبير "علاج" يشمل أيضاً "الوقاية" ما لم تكن هناك إشارات خاصة تشير إلى عكس ذلك. وبذلك يجب فهم تعبيرات "علاجي" و"علاجياً" على هذا الأساس.

ويتوقع أن تكون الوقاية وثيقة الصلة بعلاج الأفراد اللذين قد عانوا من نوبات مسبقة من المرض أو الحالة محل الاهتمام – أو يكونون معرضين للإصابة بها. أمَّا الأفراد المعرضين لتطور مرض معين أو حالة معينة فعادة ما يتضمنون أولئك الذين لأسرتهم تاريخ في هذا المرض أو هذه الحالة، أو أولئك الذين تم اكتشاف أنهم معرضين لتطور المرض أو الحالة وذلك عن طريق الفحص أو التصنيف الوراثي.

كما يقدم الاختراع طريقة لعلاج، أو تخفيف مخاطر، مرض أو حالة يكون فيها تثبيط نشاط Elastase المتعادل مفيداً، وتشتمل على إعطاء مريض بحاجة إلى ذلك كمية فعالة علاجياً من مركب الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً منه كما سبق تعريفه.

كما يقدم الاختراع طريقة لعلاج، أو تقليل مخاطر مرض التهاب أو حالة التهابية تشتمل على إعطاء مريض بحاجة إلى ذلك، كمية فعالة علاجياً من مركب الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً منه كما سبق تعريفه.

وبصفة خاصة، فإن مركبات الاختراع يمكن استخدامها في علاج متلازمة ضيق التنفس لدى البالغين treating adult respiratory distress syndrome (ARDS) ، والتليف الحويصلي cystic fibrosis وانتفاخ الحويصلات الرئوية pulmonary emphysema ، والتهاب الشعب bronchitis ، وتوسع الشعب ومرض الإنسداد الرئوي المزمن chronic obstructive pulmonary disease (COPD) وارتفاع ضغط الرئة والربو والتهاب الأنف rhinitis وإصابة إعادة الارتشاح و قصور الدم الموضعي، والتهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritis والالتهاب العظمي المفصلي والسرطان cancer والتصلب العصيدي atherosclerosis وإصابة الأغشية المخاطية في المعدة.

وبالطبع سوف تتغير الجرعة المعطاة بالنسبة للاستخدامات العلاجية السابق ذكرها طبقاً للمركب المستخدم وطريقة الإعطاء والعلاج المطلوب والاضطراب المطلوب علاجه. ويمكن أن تتراوح الجرعة اليومية لمركب الاختراع بين ٠,٠٥ مجم/ كجم و ١٠٠ مجم / كجم.

ويمكن استخدام مركبات الصيغة (I) وأملاحها المقبولة صيدلانياً بمفردها، ولكن يمكن بصفة عامة إعطاؤها في صورة تركيبة صيدلانية يكون فيها مركب / ملح الصيغة (I) (أي المكون الفعال) متحداً مع مادة مساعدة أو مخففة أو حاملة مقبولة صيدلانياً. وهناك شرح للإجراءات التقليدية لاختيار وتحضير الصيغ الصيدلانية المناسبة، نجده في :

"Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

وطبقاً لطريقة الإعطاء، يفضل أن تشتمل التركيبة الصيدلانية على ما يتراوح بين ٠,٠٥ و ٩٩٪ بالوزن (أي نسبة مئوية وزنية)، والأفضل ما يتراوح بين ٠,٠٥ و ٨٠٪ بالوزن والأفضل أيضاً ما يتراوح بين ١ و ٧٠٪ بالوزن والأكثر تفضيلاً ما يتراوح بين ٠,١ و ٥٠٪ بالوزن من المكون الفعال، وكل النسب الوزنية تم حسابها استناداً إلى التركيبة الكلية.

٥ كما يقدم الاختراع الحالي تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً منه كما هو محدد هنا، وذلك بالاشتراك مع مادة مساعدة أو مخففة أو حاملة مقبولة صيدلانياً.

كما يقدم الاختراع عملية لتحضير تركيبة صيدلانية للاختراع تشتمل على خلط مركب الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً منها كما هو محدد هنا سابقاً وذلك مع مادة مساعد أو مخففة أو ١٠ حاملة مقبولة صيدلانياً.

ويمكن استخدام التركيبات الصيدلانية موضعياً (أي على الجلد أو الرئتين و/أو الممرات التنفسية) وذلك على سبيل المثال في صورة كريمات ومحاليل ومعلقات وAerosol ات هبتا كلورو ألكان (HFA) وصيغ في صورة مسحوق جاف، مثل الصيغ المستخدمة في جهاز الاستنشاق المعروف باسم Turbuhaler®، أو جهازيا، أي بالإعطاء عن طريق الفم في صورة أقراص أو كبسولات ١٥ أو أشربة أو مساحيق أو حبيبات، أو بالإعطاء عن غير الطريق المعوي في صورة محاليل أو معلقات؛ أو بالإعطاء تحت الجلد، أو بالإعطاء عن طريق المستقيم في صورة تحاميل، أو عبر الجلد.

ويمكن إعطاء الصيغ التي في صورة مسحوق جاف وAerosol المضغوطة HFA لمركبات الاختراع عن طريق الفم أو بالاستنشاق عن طريق الأنف. وبالنسبة للاستنشاق يفضل إعطاء ٢٠ المركب في صورة مسحوق مطحون طحناً دقيقاً. ويفضل أن يكون للمركب الذي في صورة

مسحوق دقيق قطر لمتوسط الوزن يقل عن ١٠ ميكرومتر، وأن يمكن تعليقه في خليط دافع بمساعدة مادة مشتتة مثل حمض دهني C_8-C_{20} أو ملح من أملاحه (مثل oleic acid)، أو ملح مراري bile salt ، أو شحم فوسفوري phospholipid ، أو alkyl saccharide أو مخفضات للتوتر السطحي فوق مفلورة perfluorinated أو بها العديد من مجموعة ethoxy ، أو مادة مشتتة أخرى مقبولة صيدلانياً.

كما يمكن إعطاء مركبات الاختراع بواسطة وسيلة لاستنشاق المسحوق الجاف. ويمكن أن تكون وسيلة الاستنشاق عبارة عن وسيلة مفردة أو مزدوجة، ويمكن أن تكون وسيلة استشناق للمسحوق الجاف يتم تشغيلها بالتنفس.

ويمكن خلط المركب المطحون طحنا دقيقاً والخاص بالاختراع مع مادة حاملة مثل mono أو di أو polysaccharide ، أو sugar alcohol أو polyol آخر. وتتمثل المواد الحاملة المناسبة في أنواع السكر مثل lactose وglucose وraffinose وmelezitose وlactitol وmaltitol و trehalose و sucrose و mannitol والنشا. وبديلاً لذلك يمكن تغطية المادة المطحونة طحناً دقيقاً بمادة أخرى. كما يمكن تشتيت خليط المسحوق في كبوسلات جيلاتينية صلبة hard gelatine capsules يحتوي كل منها على الجرعة المطلوبة من المركب الفعال.

كما يمكن معالجة المسحوق المطحون طحنا دقيقاً لجعله في صورة كريات تتكسر أثناء عملية الاستنشاق. ويمكن وضع هذا المسحوق المحتوى على كريات دقيقة في خزان الدواء في وسيلة استنشاق متعددة الجرعات، مثل تلك المعروفة باسم Turbuhaler ® حيث تقيس وحدة تحكم في الجرعة المقدار المطلوب للجري التي سيتم استنشاقها بواسطة المريض. وفي هذا النظام يتم توصيل المكون الفعال مع المادة الحاملة carrier أو بدونها، إلى المريض.

وبالنسبة للإعطاء عن طريق الفم، يمكن خلط المركب مع مادة مساعدة أو حاملة مثل lactose أو saccharose أو sorbitol أو mannitol ، أو النشا، مثل نشا البطاطا ونشا الذرة أو

amylopectin ، ومشتق cellulose ، ومادة رابطة، مثل gelatine أو polyvinylpyrrolidone ، و/أو مادة مزلقة lubricant ، مثل magnesium stearate و calcium stearate و polyethylene glycol والشمع والبرافين paraffin وما شابه ذلك، ثم كبسه في صورة أقراص. وإذا كان المطلوب هو إنتاج أقراص مغلفة، فإن قلوبها، والتي تم تحضيرها كما سبق ذكره يمكن تغطيتها بمحلول سكر مركز يمكن أن يحتوي – على سبيل المثال – على صمغ عربي و gelatine و talcum و titanium dioxide . وبديلاً لذلك، يمكن تغطية القرص بيوليمر مناسب مذاب في مذيب عضوي سهل التطاير.

ولتحضير كبسولات الجيلاتين الرخو soft gelatine capsules يمكن خلط مركب الاختراع مع ما يلي على سبيل المثال: زيت نباتي أو polyethylene glycol. ويمكن أن تحتوي كبسولات الجيلاتين الصلب على حبيبات المركب باستخدام أي من السواغات السابق ذكرها للأقراص. وكذلك يمكن وضع الصيغ السائلة أو شبه الصلبة لمركب الاختراع في كبسولات جيلاتينية صلبة hard gelatine capsules .

ويمكن أن تكون المستحضرات السائلة للاستخدام عن طريق الفم في صورة أشربة syrups أو معلقات suspensions مثل محاليل تحتوي على مركب الاختراع، ويكون الباقي عبارة عن سكر وخليط من ethanol والماء و glycerol وpropylene glycol . واختيارياً يمكن أن تحتوي تلك المستحضرات السائلة على مواد مكسبة للون، أو مواد مكسبة للطعم flavouring أو saccharine و/أو carboxymethylcellulose كمادة معلظة thickening أو سواغات excipients أخرى معروفة لذوى المهارة في هذا المجال.

كما يمكن إعطاء مركبات الاختراع بالاشتراك مع مركبات أخرى تستخدم في علاج الحالات السابق ذكرها.

وسيتم الآن شرح الاختراع الحالي مع الاستعانة بالأمثلة التوضيحية التالية.

الطرق العامة:

تم تسجل أطياف ^{1}HNMR و ^{13}CNMR على جهاز Varian Inova تردد ٤٠٠ ميجاهيرتز أو جهاز Varian Mercury-VX تردد ٣٠٠ ميجاهيرتز. وقد تم استخدام القمم المركزية لـ chloroform-*d* (أي δ_H تساوي ٧,٢٧ جزء في المليون) و dimethylsulfoxide-d_6 (أي δ_H تساوي ٢,٥ جزء في المليون) وacetonitrile – d_3 (أي δ_H تساوي ١,٩٥ جزء في المليون) أو methanol d_4 (أي δ_H تساوي ٣,٣١ جزء في المليون) وذلك كمقاييس مرجعية داخلية. وتم تنفيذ تحليل كروماتوجرافي العمود باستخدام silica gel (٠,٠٤٠ – ٠,٠٦٣ مم، من Merck). وما لم يذكر خلاف ذلك، فإن المواد البادئة كانت متوفرة تجارياً. وكانت كل المذيبات والكيماويات المشتراه ذات نقاء من الدرجة المعملية وتم استخدامها على حالتها.

وتم استخدام الطريقة التالية لتحليل LC/MS:

الجهاز: Agilent 1100؛ العمود: Waters Symmetry (٢,١ × ٣٠ مم)؛ الكتلة: APCI معدل التدفق: ٠,٧ مل/ق؛ الطول الموجي: ٢٥٤ نانومتر؛ المذيب أ: ماء + ٠,١٪ TFA؛ المذيب ب: acetonitrile + ٠,١ TFA؛ التدريج : ١٥ – ٩٥٪ / ب ٨ دقائق و ٩٥٪ ب ١ دقيقة.

وتم إجراء التحليل الكروماتوجرافي باستخدام عمود Symmetry C_{18} أبعاده ٢,١ × ٣٠ مم وحجم حبيباته ٣,٥ ميكرومتر باستخدام acetonitrile / ماء/ ٠,١٪ trifluoroacetic acid كطور متحرك بتدريج من ٥٪ إلى ٩٥٪ acetonitrile خلال ٨ دقائق بمعدل تدفق ٠,٧ مل / دقيقة.

وللاختصارات أو التعبيرات المستخدمة في المثال المعاني التالية:

HATU:	O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N′,N′-tetramethyluronium hexafluorophosphate
HOAT:	1-Hydroxy-7-azabenzotriazole
NMP:	1-N-Methyl-2-pyrrolidinone
THF:	Tetrahydrofuran
TFA:	Trifluoroacetic acid
DMF:	N,N-Dimethylformamide
DCM:	Dichloromethane
DIPEA:	N,N-Diisopropylethylamine
EtOAc:	Ethyl acetate
MeOH:	Methanol
MeCN	Acetonitrile
EtOH:	Ethanol
NaS_2O_4:	Sodium hydrosulphite
DMSO:	Dimethyl sulphoxide
SM:	Starting material
Ex:	Example
Aq:	Aqueous
HOAc:	Acetic acid
RT:	Room temperature
DABCO:	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane.

مثال رقم (١):

N-Cyclopropyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfinyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

تم تسخين خليط من :

N-cyclopropyl-5-iodo-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

(المركب الوسيط رقم ٣، ٢٥ مجم، ٠,٠٥٤ ملي مول)، و tributyl-[(4-methoxyphenyl)thio]stannane (٢٨ مجم، ٠,٠٦٥ ملي مول) و palladium - tri-tert-butylphosphine (١: ٢) (٢,٦ مجم، ٠,٠٠٥ ملي مول) و NMP (١ مل) في جو من oxygen وذلك في فرن موجات دقيقة حتى ١٥٠°م لمدة ١٠ دقائق. وبعد الترشيح، تمت تنقية المركب الخام على عمود Xterra C_8 باستخدام تدريج من acetonitrile / الماء. وتمت إذابة المادة المتبقية التي تم الحصول عليها بالتبخير وذلك في acetic acid (٣ مل) وإضافة hydrogen peroxide (٣٥٪ في الماء، ١٠٠ ميكرولتر). وتم تقليب الخليط لمدة ٣ ساعات عند درجة حرارة الغرفة. ثم تخفيفه بالماء (٥ مل) واستخلاصه بـethyl acetate (٣ × ٥ مل). وتم تجفيف الطور العضوي ($MgSO_4$) organic phase ، وترشيحه وتبخيره. وتمت تنقية المتبقي على عمود XterraC$_8$ باستخدام باستخدام تدريج من acetonitrile / الماء. وبالتجفيف بالتجميد تم الحصول على المركب المذكور في العنوان (١٠ مجم، ٣٨٪).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.82 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 7.49 - 7.36 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 3.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.35 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H), 0.77 (dd, *J* = 7.2, 1.0 Hz, 2H), 0.52 (dd, *J* = 6.0, 1.2 Hz, 2H);

APCI-MS m/z: 491.2 [MH^+]

الأمثلة من ٢ إلى ١٣:

تم تخليق المركبات التالية باستخدام طريقة مشابهة لتلك المشروحة في مثال (١):

مثال	المركب	^{1}H NMR	m/z	SM
٢	2-Oxo-*N*-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]-5-(phenylsulfinyl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	9.26 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.87 - 7.72 (m, 3H), 7.67 - 7.53 (m, 3H), 3.33 - 3.09 (m, 6H), 2.16 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 1.86 (quintet, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.62 (quintet, *J* = 6.9 Hz, 2H)	٥٣٢,١	SM2
٣	5-[(4-Bromophenyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	9.65 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.88 - 7.77 (m, 6H), 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.60 - 4.46 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)	٦٦٧,٠ و ٦٦٩,٠	SM1
٤	5-[(2,4-Dimethoxybenzyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	9.74 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.95 - 7.78 (m, 4H), 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.59 - 6.48 (m, 2H), 4.61 (m, 2H), 4.25 (dd, *J* = 11.9, 9.8 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J* = 12.0, 3.1 Hz, 1H), 3.77 - 3.68 (m, 6H), 3.18 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)	٦٦٣,٠	SM1
٥	5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-cyclopropyl-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	9.05 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 8.01 - 7.74 (m, 6H), 2.76 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 0.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.45 (q, *J* = 3.7 Hz, 2H).	٤٨٦,١	SM3

SM	m/z	^{1}H NMR	المركب	مثال
SM4	٦٠٢,١	9.93 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.94 (dd, *J* = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 8.83 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00 - 7.51 (m, 9H), 4.69 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.94 (m, 1H), 1.19 - 1.00 (m, 4H)	*N*-{[5-(Cyclopropylsulfonyl)-pyridin-2-yl]methyl}-2-oxo-5-(phenylsulfinyl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	٦
SM5	٥٢٨,١	9.96 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.99 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.79 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 8.03 - 7.72 (m, 4H), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.78 (d, *J* = 3.3 Hz, 3H), 2.08 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H)	6-Methyl-5-(methylsulfinyl)-*N*-{[5-(methylsulfonyl)-pyridin-2-yl]methyl}-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	٧
SM3	٤٩١,١	9.07 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 3H), 7.30 (dd, *J* = 4.4, 1.9 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.90 - 2.87 (m, 1H), 2.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.77 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.51 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H)	*N*-Cyclopropyl-5-[(3-methoxyphenyl)sulfinyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	٨
SM3	٤٩١,٢	9.16 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.07 (dt, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 6.93 - 6.90 (m, 1H), 3.83 (d, *J* = 3.7 Hz, 3H), 2.91 - 2.84 (m, 1H), 2.41 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 0.79 - 0.72 (m, 2H), 0.55 - 0.46 (m, 2H)	*N*-Cyclopropyl-5-[(2-methoxyphenyl)sulfinyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	٩

SM	m/z	^{1}H NMR	المركب	مثال
SM6	٥٠٤,١	9.35 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 3H), 7.81 - 7.77 (m, 3H), 7.51 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.51 - 3.47 (m, 1H), 3.34 - 3.28 (m, 1H), 2.42 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.18 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)	5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-[(2*S*)-2-hydroxypropyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	١٠
SM7	٤٤٦,٠	8.41 (s, 2H), 8.31 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.00 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.72 (m, 6H), 2.34 (s, 3H)	5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	١١
SM1	٦١٤,٠	9.63 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.97 - 7.77 (m, 7H), 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.53 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)	5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	١٢
SM1	٥٦٦,٤	9.75 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.99 - 7.76 (m, 5H), 7.70 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.67 - 4.51 (m, 2H), 3.41 - 3.19 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.02 - 2.77 (m, 2H), 2.09 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H)	5-[(2-Cyanoethyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	١٣

مثال رقم (١٤):

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-cyclopropyl-1-(3,5-difluorophenyl)-6-methyl-2-oxo-٥

1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

إلى خليط من :

N-cyclopropyl-1-(3,5-difluorophenyl)-5-iodo-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3- ٥

carboxamide

(SM8، ٢٥ مجم، ٠,٠٥٨ ملي مول)، و copper(I) iodide (١,٩ مجم، ٠,٠١ ملي مول و -(±)

trans-cyclohexane-1,2-diamine (١,١٤ مجم، ٠,٠١ ملي مول) في acetonitrile (١,٥ مل)،

تمت إضافة 4-mercaptobenzonitrile (١٠ مجم، ٠,٠٧٥ ملي مول) وتم تسخين الخليط في

١٠ مفاعل عبارة عن فرن موجات دقيقة حتى ٩٠°م لمدة ١٥ ق. وعندئذ تم تخفيف المتبقي بعد

التبخير وذلك باستخدام الماء (١٥ مل) واستخلاصه بethyl acetate . وتم تجفيف الطور

العضوي organic phase ($MgSO_4$)، وترشيحه وتبخيره. وإلى المتبقي المذيب في acetic acid

(١ مل) تمت إضافة hydrogen peroxide (٣٥ ٪ في الماء، ٠,١ مل). وتم تقليب الخليط طول

الليل عند درجة حرارة الغرفة. وعندئذ تمت تنقية المركب على عمود Xterra C8 باستخدام

١٥ تدريج من acetonitrile / الماء. وبالتجفيف بالتجميد للأجزاء المتجمعة تم الحصول على

المركب المذكور في العنوان (٣ مجم، ٧٪).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.86 (dd, *J* = 6.8, 1.8 Hz, 2H), 7.77 (dd, *J* = 6.7, 1.7 Hz, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.83 - 6.78 (m, 2H), 2.92 - 2.86 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 0.80 - 0.76 (m, 2H), 0.54 - 0.49 (m, 2H);

APCI-MS m/z: 454.0 [MH^+]. ٢٠

الأمثلة من ١٥ إلى ٤٣:

تم تخليق المركبات التالية باستخدام طريقة شبيهة بتلك المشروحة في مثال رقم (١٤):

مثال	المركب	1H NMR	m/z	SM
١٥	5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-{[5-(ethylsulfonyl)pyridin-2-yl]methyl}-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	10.05 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 5.9, 2.5 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 11.0 Hz, 5H), 7.75 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.13 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.32 - 1.25 (m, 3H)	٦١٥,٥	SM9
١٦	5-[(4-yanophenyl)sulfinyl]-1-(3,5-difluorophenyl)-*N*-{[5-(ethylsulfonyl)pyridin-2-yl]methyl}-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	9.85 (t, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.83 (d, 2H), 3.14 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.32 - 1.26 (m, 3H)	٥٩٧,٢	SM10

SM11	٦٢٩,٢	9.79 (t, 1H), 8.92 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 3.37 - 3.32 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.10 (t, J = 7.3 Hz, 3H)	5-[(4-yanophenyl)sulfinyl]-1-(3,5-dichlorophenyl)-*N*-{[5-(ethylsulfonyl)pyridin-2-yl]methyl}-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	١٧
SM12	٤٤٦,٢	9.06 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.10 (quintet, J = 2.1 Hz, 3H), 7.97 - 7.92 (m, 4H), 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H)	5-[(4-yanophenyl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	١٨
SM13		8.95 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.90 - 7.86 (m, 3H), 7.72 (dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 2H), 2.74 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H)	5-[(4-yanophenyl)sulfinyl]-1-(3,5-dichlorophenyl)-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	١٩

SM14	٤٩٢,١	9.18 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (dt, J = 8.5, 1.8 Hz, 2H), 7.88 (dt, J = 8.5, 1.7 Hz, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 3H), 3.55 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H)	5-[(4-yanophenyl)sulfinyl]-1-(3,5-difluorophenyl)-*N*-[2-(1*H*-imidazol-4-yl)ethyl]-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	٢٠
SM15	٥٢٧,١		5-[(4-yanophenyl)sulfinyl]-1-(3,5-difluorophenyl)-6-methyl-*N*-(2-morpholin-4-ylethyl)-2-oxo-1,2-dihydro-pyridine-3-carboxamide	٢١
SM16	٤٢٨,٢	9.01 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.07 (tt, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.82 - 6.79 (m, 2H), 2.91 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.49 (s, 3H)	5-[(4-yanophenyl)sulfinyl]-1-(3,5-difluorophenyl)-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridine-3-carboxamide	٢٢
SM17	٥٤١,٠	9.55 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.87 (m, 6H), 6.11 (s, 1H), 4.53 (m, Hz, 2H), 2.36 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.16 (d, J = 9.7 Hz, 3H)	5-[(4-yanophenyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[(3-methylisoxazol-5-yl)methyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	٢٣

SM3	٤٧٧,١	9.39 (s, 1H), 8.87 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.87 - 7.74 (m, 2H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11 - 7.07 (m, 1H), 2.88 (dq, J = 7.2, 3.7 Hz, 2H), 2.42 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 0.81 (dt, J = 8.5, 1.2 Hz, 2H), 0.54 (dd, J = 10.0, 4.1 Hz, 2H)	*N*-Cyclopropyl-5-[(4-hydroxyphenyl)sulfinyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethy)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	٢٤
SM18	٥٥٤,٢	9.20 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.30 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.02 - 7.73 (m, 7H), 7.65 (s, 1H), 4.15 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.24 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.99 (quintet, J = 6.9 Hz, 2H)	5-[(4-yanophenyl)sulfinyl]-*N*-[3-(1*H*-imidazol-1-yl) propyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	٢٥
SM19	٥٥٥,٤	9.20 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 3H), 8.03 - 7.78 (m, 6H), 7.68 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.28 - 3.16 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.99 (quintet, J = 6.9 Hz, 2H)	5-[(4-yanophenyl)sulfinyl]-6-methyl-2-oxo-*N*-[3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propyl]-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	٢٦

SM20	٥١٦,٢	9.35 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.13 - 7.78 (m, 9H), 3.31 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 0.57 - 0.38 (m, 4H)	5-[(4-yanophenyl)sulfinyl]-*N*-[(1-hydroxycyclopropyl)-methyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	٢٧
SM5	٥٧٢,٢	δ 9.80 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.13 - 8.04 (m, 4H), 7.92 - 7.81 (m, 4H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.57 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.28 (s, 3H)	1-(3-Cyanophenyl)-5-[(4-cyanophenyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]methyl}-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	٢٨
SM21	٥٠٤,١	9.21 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.24 - 7.78 (m, 8H), 3.46 - 3.30 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)	5-[(4-yanophenyl)sulfinyl]-*N*-(2-methoxyethyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	٢٩
SM22	٥١٨,٥	9.27 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.98 - 7.78 (m, 6H), 3.21 - 3.14 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)	5-[(4-yanophenyl)sulfinyl]-*N*-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	٣٠

SM1	٦٢٣,٣ ٦٢٥,٣	δ 9.66 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.89 - 7.66 (m, 8H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.54 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)	5-[(4-hlorophenyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	٣١
SM1	٦٠٣,١	9.67 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.89 - 7.77 (m, 4H), 7.59 (dd, J = 6.5, 1.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.54 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.31 (d, J = 0.5 Hz, 3H)	6-Methyl-5-[(4-methylphenyl) sulfinyl]-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromet-hyl)-phenyl]-1,2-dihydrop-yridine-3-carboxamide	٣٢
SM1	٦٣٤,٠	9.63 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 9.0, 0.9 Hz, 2H), 8.35 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.05 - 7.77 (m, 8H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.52 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)	6-Methyl-*N*-[4-(methyls-ulfonyl)benzyl]-5-[(4-nitrophenyl)sulfinyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2-dihydropy-ridine-3-carboxamide	٣٣

SM1	٦٥٧,٠	9.64 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.04 - 7.77 (m, 10H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.53 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)	6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-5-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]sulfinyl}-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	٣٤
SM1	٦٤٦,١	10.26 (s, 1H), 9.68 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.88 - 7.75 (m, 6H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.54 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.28 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 2.07 (s, 3H)	5-{[4-(Acetylamino)phenyl]-sulfinyl}-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	٣٥
SM1	٦١٧,١	9.68 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.89 - 7.76 (m, 4H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53 - 7.41 (m, 4H), 4.54 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.68 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.31 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H)	5-[(4-Ethylphenyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	٣٦

SM1	٦٠٧,٣	9.67 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.89 - 7.73 (m, 6H), 7.54 - 7.43 (m, 4H), 4.23 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)	5-[(4-Fluorophenyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2-dihydropyr-idine-3-carboxamide	٣٧
SM5	٥٦١,١	9.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.5, 1.2 Hz, 2H), 7.90 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 2H), 7.57 - 7.45 (m, 2H), 7.37 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 4.67 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)	5-[(4-Cyanophenyl) sulfinyl]-6-methyl-1-(3-methylphenyl)-*N*-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]methyl}-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	٣٨
SM23	٤٧٤,٠	9.08 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.04 - 7.76 (m, 6H), 3.23 (ddd, J = 20.1, 7.3, 2.1 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	5-[(4-Cyanophenyl) sulfinyl]-*N*-ethyl-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluorom-ethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	٣٩

SM24	٤٦٩,٣ ٤٧١,٢	9.01 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 - 7.65 (m, 8H), 2.74 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H)	5-[(4-Chlorophenyl) sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	٤٠
SM23	٤٦٧,٣	9.12 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.04 - 7.72 (m, 6H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.30 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	*N*-Ethyl-5-[(4-fluorophenyl)sulfinyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	٤١
SM24	٤٥٣,٢	9.02 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.03 - 7.73 (m, 6H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 2.75 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H)	5-[(4-Fluorophenyl) sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	٤٢
SM24	٥١٥,٢ ٥١٣,٢	9.01 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.88 - 7.76 (m, 4H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 2.74 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H)	5-[(4-Bromophenyl) sulfinyl] -*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	٤٣

مثال رقم (٤٤):

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-(2-hydroxyethyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

إلى خليط من :

5-[(4-cyanophenyl)sulfinyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxylic acid

(SM25، ٢٥ مجم، ٠,٠٥٦ ملي مول) و HATU (٢١ مجم، ٠,٠٥٦ ملي مول) في NMP (١ مل) تمت إضافة ethanol amine (٧ مجم، ٠,١٢ ملي مول) و DIPEA (٠,١٢ ملي مول). وتم تسخين خليط التفاعل في مفاعل مزود بفرن موجات دقيقة حتى ٥٠°م لمدة ١٠ ق. وعندئذ تمت تنقية المركب الخام على عمود Xterra C8 باستخدام تدريج من acetonitrile والماء. وبالتجفيف بالتجميد تم الحصول على مركب العنوان (١ مجم، ٤٪).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.84 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.09 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.30 - 4.24 (m, 2H), 3.76 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H);

APCI-MS m/z: 490.0 [MH^+].

الأمثلة من (٤٥) إلى (٥٥):

تم تخليق المركبات الآتية باستخدام طريقة مشابهة لتلك المشروحة في مثال رقم (٤٤).

مثال	المركب	1H NMR	m/z	SM
٤٥	5-[(4-yanophenyl)sulfinyl]-*N*-(cyclopropylmethyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	9.09 (s, 1H), 8.66 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.88 - 7.76 (m, 6H), 7.51 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.22 (ddd, J = 7.1, 5.5, 1.8 Hz, 2H), 2.41 (d, J = 10.1 Hz, 3H), 1.00 - 0.91 (m, 1H), 0.47 (dt, J = 7.8, 5.0 Hz, 2H), 0.19 (dd, J = 14.7, 1.3 Hz, 2H)	٥٠٠,١	SM25
٤٦	*N*-Methyl-2-oxo-5-(phenylsulfinyl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	9.08 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.86 - 7.72 (m, 3H), 7.66 - 7.53 (m, 3H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H)	٤٢١,٠	SM26
٤٧	*N*-(Cyanomethyl)-5-[(4-cyanophenyl)sulfinyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	9.51 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.02 - 7.82 (m, 6H), 4.24 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H)	٤٨٥,٠	SM25
٤٨	5-[(4-Cyanophenyl) sulfinyl]-*N*-[2-(1*H*-imidazol-4-yl)ethyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	9.20 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 5.1 Hz, 6H), 7.89 (m, 1H), 7.40 (s, 2H), 2.85 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H)	٥٤٠,١	SM25
٤٩	5-[(4-yanophenyl)sulfinyl]-*N*-(2-hydroxypropyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	9.24 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.32 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.12 - 8.08 (m, 2H), 8.00 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.96 - 7.80 (m, 5H), 4.77 - 4.73 (m, 1H), 3.68 - 3.62 (m, 1H), 3.13 - 3.01 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 0.99 (dd, J = 6.2, 2.0 Hz, 3H)	٥٠٤,١	SM25

SM	m/z	1H NMR	المركب	مثال
SM25	٥٥٩,١	9.16 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 2H), 8.01 (m, 1H), 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91 - 7.80 (m, 4H), 3.49 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.34 (m, 2H), 2.38 - 2.32 (m, 9H)	5-[(4-Cyanophenyl) sulfinyl]-6-methyl-*N*-(2-morpholin-4-ylethyl)-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	٥٠
SM25	٥١٨,١	9.30 (s, 1H), 8.67 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 3H), 7.49 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 3.60 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.41 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.32 - 1.30 (m, 6H)	5-[(4-Cyanophenyl) sulfinyl]-*N*-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	٥١
SM25	٤٦٠,٠	8.98 (s, 1H), 8.65 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 3H), 7.79 (m, 3H), 7.50 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 4.8, 2.3 Hz, 3H), 2.42 (d, J = 7.8 Hz, 3H)	5-[(4-yanophenyl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	٥٢
SM25	٥٠٤,١	9.35 (s, 1H), 8.66 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 3H), 7.81 - 7.77 (m, 3H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.51 - 3.47 (m, 1H), 3.34 - 3.28 (m, 1H), 2.42 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.3 Hz, 3H)	5-[(4-Cyanophenyl) sulfinyl]-*N*-[(2*R*)-2-hydroxypropyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl) phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	٥٣
SM25	٥٧١,١	9.15 (t,1H), 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.95 - 7.81 (m, 5H), 3.31 - 3.23 (m, 3H), 3.19 - 3.11 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.14 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 1.86 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.61 (q, J = 6.9 Hz, 2H)	5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-6-methyl-2-oxo-*N*-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	٥٤
SM25	٥١٨,٠	9.19 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.33 - 8.31 (m, 1H), 8.13 - 7.78 (m, 8H), 3.48 - 3.31 (m, 2H), 3.29 - 3.11 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.00 (m, 3H)	5-[(4-Cyanophenyl) sulfinyl]-*N*-(2-methoxyprop-yl) -6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	٥٥

مثال رقم (٥٦):

6-Methyl-5-(methylsulfonyl)-*N*-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]methyl}-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

من التفاعل الذي تم باستخدام المادة البادئة SM5 حيث تم عزل مثال ٧، تم أيضاً عزل مركب sulfone المذكور في العنوان (٨ مجم).

^{1}H NMR (399.99 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.99 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.27 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.88 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.29 (d, *J* = 1.6 Hz, 6H), 2.39 (s, 3H);

APCI-MS m/z: 544.0 (MH^+).

الأمثلة من (٥٧) إلى (٦٤):

تم عزل مركبات sulfone الآتية من تفاعلات سبق شرحها مما أدى إلى الحصول على مركبات السلفوكسيد المناظرة، أو تم تحضيرها بطريقة مشابهة لمثال ١٤.

مثال	المركب	^{1}H NMR	m/z	SM
٥٧	2-Oxo-*N*-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]-5-(phenylsulfonyl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	9.17 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.83 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.06 (m, 3H), 7.91 (t, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.81 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.23 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.16 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.16 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 1.87 (quintet, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.64 (quintet, *J* = 6.9 Hz, 2H)	٥٤٨,١	SM2
٥٨	5-[(4-Cyanophenyl) sulfonyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	9.25 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.87 (dd, *J* = 14.6, 8.2 Hz, 3H), 7.77 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 2.36 (s, 3H)	٤٩٢,١	SM7
٥٩	5-{[4-(Acetylamino) phenyl]-sulfonyl}-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	10.42 (s, 1H), 9.63 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 - 7.72 (m, 9H), 7.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.59 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)	٦٦٢,١	SM1

مثال	المركب	^{1}H NMR	m/z	SM
٦٠	5-[(4-Ethylph-enyl)sulfonyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfon-yl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	9.62 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 - 7.75 (m, 7H), 7.58 - 7.47 (m, 4H), 4.59 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.71 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)	٦٣٣,٤	SM1
٦١	5-[(4-Cyanophenyl) sulfonyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluorome-thyl)phenyl]-1,2-dihydrop-yridine-3-carboxamide	9.22 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.86 (dd, *J* = 13.0, 8.3 Hz, 3H), 7.76 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.95 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 2.37 (s, 3H)	٤٧٦,٠	SM24
٦٢	5-[(4-Cyanophenyl) sulfonyl]-*N*-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	9.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (dd, *J* = 15.0, 8.2 Hz, 3H), 7.77 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 1.2 Hz, 6H)	٥٣٤,١	SM22

مثال	المركب	^{1}H NMR	m/z	SM
٦٣	*N*-[(3-yclopropylisoxazol-5-yl)methyl]-6-methyl-5-(methylsulfonyl)-2-oxo-1-[3-trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	9.54 (t, *J*=6.1, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.86 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=7.8, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.56 (d, *J*=6.2 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.98-1.91 (m, 1H), 0.99-0.93 (m, 2H), 0.73-0.68 (m, 2H)	٤٩٦,٠	SM27
٦٤	5-[(6-Cyanopyridin-3-yl)sulfonyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	9.25 (dd, *J* = 1.9, 0.4 Hz, 1H), 8.97 - 8.88 (m, 2H), 8.64 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 2H), 7.82 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.21 (s, 3H)	٤٧٧,١	SM24

مثال رقم (٦٥):

6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-5-({4-[(trimethylsilyl)ethynyl]phenyl}sulfinyl)-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

٥ تم خلط 4-Bromobenzenethiol (١٧٧ مجم، ١ ملي مول) و tributylstannyl chloride (٣٢٥ مجم) و potassium carbonate (٠,٥ جم) في acetonitrile مع التقليب طوال الليل. وتم ترشيح الخليط وتبخيره وإذابة المتبقي في DMF (٤ مل). وتمت إضافة :

5-Iodo-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

أي المادة البادئة SM1 (٥٩٠ مجم) و bis(tri-t-butylphosphine)palladium (٢٥ مجم) وتم نزع الغازات من الخليط بنفس argon خلاله لمدة دقيقتين، وعندئذ تم تسخينه في مفاعل مزود بفرن موجات دقيقة عند ١٥٠°م لمدة ١٥ دقيقة. وتمت تجزئة خليط التفاعل بين EtOAc ومحلول ملحي مركز. وتم ترشيح الطور العضوي organic phase وتبخيره للحصول على متبقي بني تم عمل تنقية أخرى له باستخدام HPLC للحصول على sulfide. وتمت إذابة sulfide في HOAc (٢ مل). وتمت إضافة hydrogen peroxide (٠,٥ مل من محلول مائي ٣٥٪) وتسخين الخليط حتى ٥٠°م لمدة ٣٠ دقيقة، حيث تم بعد ذلك حقن الخليط وتنقيته على HPLC للحصول على :

5-[(4-bromophenyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

(٦٠ مجم).

وتمت إذابة L

5-[(4-bromophenyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

(١٨٠ مجم) و DABCO (٩٠ مجم) وذلك في DMF (١٠ مل). وتمت إضافة Ethynyl(trimethyl)silane (٠,١ مل) وتلي ذلك إضافة :

bis(tri-tert-butylphosphoranyl)palladium (٤٠ مجم). وتم تقليب خليط التفاعل لمدة ٧٢ ساعة ثم تجزئته بين EtOAc ومحلول ملحي مركز وتم تبخير الطور العضوي organic phase وتنقية المتبقي بـ HPLC للحصول على المركب المذكور في العنوان (٥٠ مجم).

^{1}H NMR (299.946 MHz, DMSO-d_6) δ 9.64 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.93 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 7.89 - 7.77 (m, 4H), 7.73 - 7.65 (m, 4H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.61 - 4.45 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 0.24 (s, 9H); APCI-MS m/z: 685.3.

مثال رقم (٦٦):

5-[(4-Ethynylphenyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

تمت إذابة :

5-[(4-bromophenyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

(٦٠ مجم) وهو المركب الوسيط المحضر في مثال ٦٥ (١,٦٨ جم، ٢,٥ ملي مول) و DABCO (١,٤ جم، ١٢,٥ ملي مول) في DMF (١٠ مل). وتمت إضافة Ethynyl(trimethyl)silane (٠,٨ مل) وتلي ذلك bis(tri-tert-butylphosphoranyl)palladium (١٠٠ مجم، ٠,٢ ملي مول). وتم تقليب خليط التفاعل عند ٥٠°م لمدة ٣ ساعات ثم صبه في ثلج مجروش. وتم تجميع الراسب وتجفيفه ثم تنقيته بكروماتوجراف العمود للحصول على :

6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-5-({4-[(trimethylsilyl)ethynyl]phenyl}sulfinyl)-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

. وتمت إذابة هذه المادة في MeOH (٣٠ مل) وإضافة caesium fluoride (٠,٥ جم). وبعد ١٠ دقائق تم تخفيف خليط التفاعل بـ EtOAc (٣٠ مل) وترشيحه خلال سيليكا (٢٠ جم) وتم التخلص من المذيب وتنقية المتبقي بـ HPLC للحصول على المركب المذكور في العنوان (٤٧٥ مجم).

^{1}H NMR (399.99 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.89 - 7.77 (m, 4H), 7.74 - 7.68 (m, 4H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.61 - 4.46 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.33 (s, 3H);

APCI-MS m/z: 613.3 (MH^+).

مثال رقم (٦٧):

6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-5-{[4-(phenylethynyl)phenyl]sulfinyl}-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

تم خلط :

5-[(4-Ethynylphenyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

(مثال ٦١و ٦٦ مجم، ٠,١ ملي مول) مع DABCO (١٠٠ مجم) و iodobenzene (٠,١٥ مل) وذلك في DMF (٢ مل). وتمت إضافة bis(tri-tert-butylphosphoranyl)palladium (٢٥ مجم)

وتقليب الخليط عند ٥٠°م لمدة ساعتين، ثم ترشيحه خلال silica (٢ جم). وأدى تبخير المذيبات إلى الحصول على متبقي زيتي تمت تنقيته بواسطة HPLC للحصول على مركب العنوان (١٥ مجم).

^{1}H NMR (399.99 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.89 - 7.73 (m, 7H), 7.63 - 7.55 (m, 3H), 7.53 - 7.41 (m, 5H), 4.54 (dd, J = 14.1, 6.0 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.35 (s, 3H);

APCI-MS m/z: 689.1 (MH^+).

مثال رقم (٦٨):

6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-5-[(4-prop-1-yn-1-ylphenyl)sulfinyl]-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

تم تحضير المركب المذكور في العنوان بإجراء شبيه بالإجراء الذي تم شرحه في مثال ٦٧.

^{1}H NMR (399.99 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 4H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.53 (td, J = 14.9, 9.2 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.07 (s, 3H);

APCI-MS m/z: 627.2 (MH^+).

مثال رقم (٦٩):

5-[(5-Cyanopyridin-2-yl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

تم نـــزع الغازات من :

5-Iodo-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

(SM24، ٠,٨ جم) في acetonitrile جاف (١٥٠ مل) باستخدام argon . وتمت إضافة :

(*Synth. Commun.* 1998, 28, 3219-3233) 2,4-Dimethoxybenzyl thiol (٥ جـــــم) و (±)-*trans*-1,2-diaminocyclohexane (٣,١ جم) و copper(I) iodide (٠,٣٥ جم) بالتتالي وتـــم تسخين الخليط مع الارتجاع في جو من argon . وبعد التبريد حتى درجة حرارة الغرفـــة، تـــم ترشيح الخليط خلال celite ، وتم تركيز الرشيح وإذابة المتبقي في DCM (٥٠٠ مل) وغـــسله بالأجاج. وتم تجفيف المواد العضوية (Na_2SO_4)، وترشيحه وتبخيره. وتمـــت تنقيـــة المتبقـــي بالكروماتوجراف (SiO_2, DCM-heptane-ethyl acetate تدريج مـــن ١: ٢: ١ إلـــى ١: ١: ٢) للحصول على :

5-[(2,4-dimethoxybenzyl)thio]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

(٨,١٣ جم).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.78 (s, 3H).

APCI-MS m/z: 493.1 (MH^+).

تمت إذابة :

5-[(2,4-Dimethoxybenzyl)thio]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

(٠,١ جم) في 1,2-dichloroethane جاف (٤٠ مل) وتمت إضافة trifluoroacetic acid (٣ مل) وتسخين الخليط مع الارتجاع طول الليل. وتم تبخير الخليط ثم إعادة تبخيره بـ ethyl acetate (٣ × ٥٠ مل) للحصول على :

5-mercapto-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

في صورة مسحوق أبيض تم استخدامه في خطوات تالية بدون تنقية أخرى.

APCI-MS m/z: 343.1 (MH^+).

تم أخذ:

5-Mercapto-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

(٦٩٠ مجم) و 6-chloronicotinonitrile (٢٧٧ مجم) في dioxane (٣٠ مل)، وتمت إضافة Cs_2CO_3 (٦٥٠ مجم) وتم تقليب الخليط الناتج في جو من argon عند ٤٠°م طول الليل. وتم تركيز خليط التفاعل، وإذابته في DCM (١٠٠ مل) وغسله بالأجاج. وتم تجفيف المواد العضوية (Na_2SO_4)، وترشيحها وتبخيرها. وتمت تنقية المتبقي باستخدام HPLC للحصول على :

-[(5-cyanopyridin-2-yl)thio]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

(٥٣٠ مجم).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.87 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H).

APCI-MS m/z: 445.1 (MH^+).

5-[(5-Cyanopyridin-2-yl)thio]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

في acetic acid (٦ مل)، وhydrogen peroxide (٣٣٪، ١,٥ مل) وتم تقليب الخليط عند ٥٠°م. وبعد ساعتين تم إدخال خليط التفاعل إلى الكروماتوجراف (HPLC) للحصول على السلفوكسيد المذكور في العنوان (٣٧٥ مجم).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (ddd, J = 7.1, 1.7, 0.4 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.24 (dtd, J = 8.2, 1.0, 0.1 Hz, 1H), 8.01 - 7.71 (m, 4H), 2.74 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.35 (d, J = 1.1 Hz, 3H),

APCI-MS m/z: 461.1 (MH^+).

٥ الأمثلة من (٧٠) إلى (٧٥):

تم تحضير المركبات الآتية باستخدام طريقة شبيهة بتلك المشروحة في مثال ٦٩:

مثال	المركب	^{1}H NMR	m/z
٧٠	6-({2-Methyl-5-(methylcarbamoyl)-6-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,6-dihydropyridin-3-yl}sulfinyl)nicotinamide	9.07 - 8.96 (m, 2H), 8.53 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.02 - 7.73 (m, 5H), 2.74 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H)	٤٧٩,٠
٧١	5-[(5-Chloropyridin-2-yl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	9.00 (s, J = 2.1 Hz, 1H), 8.76 (dd, J = 4.8, 2.1 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 8.01 - 7.72 (m, 4H), 2.75 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.33 (d, J = 0.9 Hz, 3H)	٤٩٩,٩ ٤٧١,٩
٧٢	5-[(5-Bromopyridin-2-yl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	9.00 (s, 1H), 8.82 (dd, J = 4.7, 2.0 Hz, 1H), 8.46 - 8.40 (m, 2H), 8.03 - 7.72 (m, 5H), 2.75 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.33 (s, 3H)	٥١٥,٩ ٥١٣,٩

m/z	^{1}H NMR	المركب	مثال
٦١٥,٠	9.64 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 9.13 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 8.66 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.03 - 7.72 (m, 6H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.53 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.36 (d, J = 0.9 Hz, 3H)	5-[(5-Cyanopyridin-2-yl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	٧٣
٥١٤,٩ ٥١٦,٩	9.21 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 9.02 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 8.00 - 7.66 (m, 4H), 2.77 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.27 (d, J = 1.4 Hz, 3H)	5-[(5-Bromopyrimidin-2-yl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	٧٤
٥١٥,٢ ٥١٧,١	9.00 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.9, 1.0 Hz, 1H), 8.00 - 7.71 (m, 4H), 2.76 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.33 (d, J = 1.6 Hz, 3H)	5-[(6-Bromopyridazin-3-yl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	٧٥

مثال رقم (٧٦):

5-[(6-Cyanopyridin-3-yl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

تم نـــزع الغازات من خليط :

5-mercapto-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

أي المركب الوسيط المشروح في مثال ٦٩ و 5-*trans*-1,2-diaminocyclohexane (١١٨ مجم) في acetonitrile جاف (١٠ مل) وذلك باستخدام argon . وتمت إضافة copper(I) iodide (٩٥ مجم) وتقليب الخليط طول الليل عند ٨٢°م. وتم تبريد الخليط حتـــى درجـــة حـــرارة الغرفـــة وترشيحه من خلال celite ، وتم تركيز الرشيح، وإذابة المتبقي في DCM (١٠٠ مل) وغـــسله بالأجاج. وتم تجفيف المواد العضوية (Na_2SO_4) للحصول على :

5-[(6-cyanopyridin-3-yl)thio]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

(٣٢٨ مجم).

APCI-MS m/z: 445.1 (MH^+).

إلى :

5-[(6-cyanopyridin-3-yl)thio]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

(٣٢٥ مجم) في acetic acid (٦ مل) تمت إضافة hydrogen peroxide (٣٣٪، ١,٥ مل) وتقليب الخليط الناتج عند ٥٠°م. وبعد ٩٠ دقيقة تم إدخال خليط التفاعل إلى الكروماتوجراف (HPLC) للحصول على مركب العنوان (٢١٨ مجم).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 2H), 8.40 (ddd, J = 7.8, 2.0, 0.4 Hz, 1H), 8.34 - 8.28 (m, 2H), 8.01 - 7.78 (m, 4H), 2.74 (dd, J = 4.8, 1.1 Hz, 3H), 2.34 (s, 3H);

APCI-MS m/z: 461.1 (MH^+).

المثالان (٧٧) و (٧٨):

تم تحضر المركبين التاليين باستخدام طريقة شبيهه بتلك المشروحة في المثال ٧٦.

مثال	المركب	^{1}H NMR	m/z
٧٧	5-[(5-Cyano-2-thienyl)-sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	9.03 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.01 - 7.70 (m, 5H), 2.79 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H)	٤٦٦,٣
٧٨	5-(1*H*-Imidazol-2-ylsulfinyl)-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	9.72 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.01 - 7.70 (m, 7H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (s, 2H), 4.59 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.14 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	٥٧٩,٠

مثال رقم (٧٩):

6-Methyl-5-[(methylamino)sulfonyl]-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

تم خلط Benzyl thiol (١٢٤ مجم) وtributylstannyl chloride (٣٢٥ مجم) في acetonitrile (٥٠ مل) وتقليبهما طول الليل، حيث تم بعد ذلك ترشيح الخليط خلال عمود قصير من silica باستخدام DCM ، وأدى تبخير المذيبات إلى الحصول على متبقى زيتي تمت إذابته في DMF (٤ مل). تمت إضافة المادة البادئة :

5-Iodo-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide starting material SM 1

(٥٩٠ مجم) وتلي ذلك إضافة bis(tri-t-butylphosphine)palladium (١٠٠ مجم). وتم نزع الغازات من الخليط الجاف بإمرار argon خلال المحلول (٥ دقائق) ثم تسخينه في مفاعل مزود بفرن موجات دقيقة حتى ١٥٠°م لمدة ١٥ ق. وتمت تجزئة خليط التفاعل بين EtOAc والأجاج. وتم ترشيح الطور العضوي organic phase وتبخيره للحصول على متبقي صلب تمت تنقيته بإعادة التبلر من 2-propanol . وتمت إذابة المادة المتبلرة الناتجة في HOAc (٥٠ مل). وتمت إضافة الماء (٥ مل) ونفث غاز chlorine خلال المحلول لمدة دقيقة واحدة. ولإزالة chlorine الزائد، ثم نفث argon لمدة ١٥ دقيقة أخرى وتجفيف خليط التفاعل للحصول على :

2-methyl-5-({[4-(methylsulfonyl)benzyl]amino}carbonyl)-6-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,6-dihydropyridine-3-sulfonyl chloride

والذي تم استخدامه في الخطوات التالية بدون تنقية أخرى.

تمت إذابة :

2-Methyl-5-({[4-(methylsulfonyl)benzyl]amino}carbonyl)-6-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,6-dihydropyridine-3-sulfonyl chloride

(٤٠ مجم) في محلول ٢ مولار من methylamine في THF (١ مل). وبعد ١٠ دقائق، تم تبخير الخليط حتى الجفاف وتنقية المتبقي باستخدام HPLC للحصول على مركب العنوان (٤٢ مجم).

^{1}H NMR (399.99 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 - 7.75 (m, 6H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.59 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.52 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H);

APCI-MS m/z: 558.1 (MH^+).

الأمثلة من (٨٠) إلى (٨٥):

تم تخليق المركبات التالية بطريقة شبيهه بتلك المشروحة في مثال (٧٩).

مثال	المركب	^{1}H NMR	m/z
٨٠	5-(Anilinosulfonyl)-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	10.51 (s, 1H), 9.62 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.98 - 7.77 (m, 5H), 7.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.16 - 7.10 (m, 3H), 4.56 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)	٦٢٠,١
٨١	6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-5-{[(2-morpholin-4-ylethyl)amino]sulfonyl}-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	9.76 (s, 1H), 9.70 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 - 7.75 (m, 5H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.58 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.07 - 3.89 (m, 2H), 3.74 - 3.58 (m, 2H), 3.57 - 3.02 (m, 11H), 2.32 (s, 3H)	٦٥٧,١
٨٢	5-{[(2-Cyanoethyl)(methyl)-amino]sulfonyl}-6-methyl-*N*-[4-(methylsulf-onyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	9.65 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.98 - 7.73 (m, 6H), 7.54 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.58 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.88 - 2.80 (m, 5H), 2.30 (s, 3H)	٦١١,١
٨٣	6-Methyl-*N*-[4-(methyls-ulfonyl)benzyl]-5-{[(6-morpholin-4-ylpyridin-3-yl)amino]sulfonyl}-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	10.05 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.95 - 7.74 (m, 6H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (dd, *J* = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.66 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 3.51 - 3.26 (m, 4H), 3.17 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)	٧٠٦,١

مثال	المركب	^{1}H NMR	m/z
٨٤	6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-5-(morpholin-4-ylsulfonyl)-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	9.68 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 - 7.80 (m, 5H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.58 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.67 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 3.17 (s, 3H), 3.09 (dd, *J* = 14.1, 11.0 Hz, 4H), 2.33 (s, 3H)	٦١٤,١
٨٥	6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-5-[(pyridin-3-ylamino)sulfonyl]-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	10.88 (s, 1H), 9.62 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.36 (td, *J* = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.95 - 7.73 (m, 6H), 7.61 - 7.48 (m, 3H), 7.40 (dd, *J* = 13.0, 0.7 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)	٦٢١,١

مثال رقم (٨٦):

2-Methyl-5-({[4-(methylsulfonyl)benzyl]amino}carbonyl)-6-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,6-dihydropyridine-3-sulfonic acid

- تمت إذابة :

2-Methyl-5-({[4-(methylsulfonyl)benzyl]amino}carbonyl)-6-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,6-dihydropyridine-3-sulfonyl chloride

وهو المركب الوسيط المشروح في المثال ٧٩ (٦٠ مجم) في THF (٥ مـل). وتمـت إضـافة الإميدازول (١٠٠ مجم) وبعد ١٠ دقائق تم تبخير الخليط حتى الجفاف وتنقية المتبقي باسـتخدام HPLC للحصول على المركب المذكور في العنوان (٢٢ مجم).

^{1}H NMR (299.946 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.96 - 7.67 (m, 6H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.28 (d, J = 6.2 Hz, 3H);

APCI-MS m/z: 565.1 (MH^+).

تحضير المواد البادئة:

المواد البادئة للأمثلة من ١ إلى ٨٦ هي إما مواد متوفرة تجارياً أو يمكن تحـضيرها بـسهولة بطرق قياسية من مواد معروفة. وعلى سبيل المثال، فإن الأمثلة التالية هي مجرد توضيحات ولا يقصد بها أن تكون على سبيل الحصر، لطرق تحضير بعض المواد البادئة.

المادة البادئة رقم (١):

5-Iodo-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

إلى محلول مبرد بالثلج من 3-(trifluoromethyl)aniline (٦٤,٥ جم، ٠,٤ مول) وtriethylamine (٦٠ مل) فـي acetone (٧٠٠ مـل) تمـت – قطـرة قطـرة – إضـافة ethyl 3-chloro-3-oxopropanoate (٦٣,٦جم، ٠,٤٢ مول) في acetone (٥٠ مل). وبعد الإضافة، (حوالي ٣٠ دقيقة) استمر التقليب عند درجة حرارة الغرفة طول الليل. وتم التخلص من المـذيبات والمـاء

وإضافة الماء (١٢٠٠ مل). وتم فصل الراسب الناتج بالترشيح، وغسله جيداً مرتين بالمـــاء ثـــم تجفيفه للحصول على :

ethyl 3-oxo-3-{[3-(trifluoromethyl)phenyl]amino}propanoate في صورة مسحوق أصـــفر (١٠٩ جم، ٩٩٪).

^{1}H NMR (399.99 MHz, $CDCl_3$): δ 9.52 (1H, s); 7.87 (1H, s); 7.78 (1H, d); 7.46 (1H, t); 7.39 (1H, d); 4.29 (2H, q); 3.50 (2H, s); 1.35 (3H, t);

APCI-MS m/z: 276.1 [MH^+].

إلى محلول من :

ethyl 3-oxo-3-{[3-(trifluoromethyl)phenyl]amino}propanoate (١٩,٢ جم، ٧٠ ملي مـــول) و sodium methoxide (٧,٦ جم، ١٤٠ ملي مول) فـــي EtOH (٢٥٠ مـــل)، تمـــت إضـــافة 4-methoxybut-3-en-2-one (٩٠ ٪) (٧,٧٢ جم، ٧٧ ملي مول). وبعد الإضافة، تـــم إرتجـــاع خليط التفاعل لمدة ساعتين ثم تبريده. وتمت إضافة الماء (٥٠ مل) و NaOH ٢ مولار وتقليـــب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طول الليل. وتم التخلص من المذيبات العـــضوية واســـتخلاص خليط التفاعل (غسله) باستخدام EtOAc . وتم تحميص الأطوار المائية باستخدام hydrochloric acid حتى رقم هيدروجيني pH ٣ – ٤، وظهر راسب برتقالي تم فصله بالترشـــيح، وغـــسله بالماء وتجفيفه. وبإعادة التبلر مرتين من EtOAc / heptane (٤: ١) تم الحصول على :

6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxylic acid

(١٢ جم، ٥٨٪) في صورة مسحوق أبيض.

^{1}H NMR (399.99 MHz, $CDCl_3$): δ 13.68 (1H, s); 8.54 (1H, d); 7.86 (1H, d); 7.79 (1H, t); 7.55 (1H, brs); 7.48 (1H, d); 6.58 (1H, d); 2.16 (3H, s);

APCI-MS m/z: 298.1 [MH^+].

تم عمل تفاعل لخليط :

6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxylic acid

(٧,٤٣ جم، ٢٥ ملي مول) و HATU (١٠,٥ جم، ٢٧,٥ ملي مول)، و HOTA (٣,٧٥ جم، ٢٧,٥ ملي مول) و DIPEA (١٤,٢ مل، ٨٢,٥ ملي مول) في NMP (٦٥ مل) وذلك لمدة ١ ساعة، ثم تمت إضافة 4-methylsulphonylbenzyl amine hydrochloride (٥,٨ جم، ٢٦ ملي مول). وبعد ساعة واحدة، ثم صب خليط التفاعل ببطء في ماء مثلج يتم تقليبه (١ لتر). وتم تكون مسحوق، وتم تحميض الخليط المائي حتى رقم هيدروجيني pH ٣ باستخدام حمض الستريك (٠,٥ مولار)، وأستمر التقليب لمدة ساعة. وتم فصل الراسب بالترشيح، وغسله بالماء وتجفيفه في الفراغ طول الليل. وبإعادة التبلر من EtOAc ثم الحصول على ٨,١ جم (٧٠٪) من

6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

^{1}H NMR (399.99 MHz, $CDCl_3$): δ 10.00 (1H, brt); 8.60 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.83 (1H, d); 7.76 (1H, t); 7.53 (3H, m); 7.46 (1H, d); 6.49 (1H, d); 4.68 (2H, m); 3.03 (3H, s); 2.10 (3H, s);

APCI-MS m/z: 465.1 [MH^+].

إلى محلول من :

6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

(٢٠٠ مجم، ٠,٤٣ ملي مول) في MeCN (١,٥ مل) عند درجة حرارة الغرفة في جو من argon ، تمت إضافة trifluoromethanesulfonic acid (١ مل) وتلي ذلك N-IODOSUCCINIMIDE (٩٧ مجم، ٠,٤٣ ملي مول). وبعد ٤٥ دقيقة، تم تخفيف خليط التفاعل باستخدام (DCM)، وغسله $NaHCO_3$ مائي و $NaSO_2O_4$ مائي ثم ماء، ثم تم تجفيفه (Na_2SO_4) وتبخيره للحصول على المركب المذكور في العنوان (المادة البادئة رقم ١) (٢٠٠ مجم).

^{1}H NMR (399.99 MHz, $CDCl_3$): δ 9.85 (1H, brt); 8.90 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.76 (2H, m); 7.50 (2H, d); 7.48 (1H, s); 7.40 (1H, d); 4.65 (2H, m); 3.03 (3H, s); 2.32 (3H, s);

APCI-MS m/z: 591.0 [MH^+].

وتم استخدام المادة البادئة رقم ١ في تخليق مركبات الأمثلة ٣ و ٤ و ١٢ و ١٣ و ٣١ و ٣٢ و ٣٣ و ٣٤ و ٣٥ و ٣٦ و ٣٧ و ٥٩ و ٦٠ و ٦٥ و ٧٩.

المواد البادئة من رقم ٢ إلى رقم ٢٧:

تم تخليق المركبات التالية باستخدام طرق شبيهه لتلك المشروحة في المادة البادئة رقم ١.

	المركب	^{1}H NMR	m/z	مادة بادئة للمثال رقم:
المادة البادئة رقم ٢	5-Iodo-2-oxo-*N*-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	9.43 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.38 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.91 - 7.73 (m, 3H), 3.35 - 3.13 (m, 6H), 2.17 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 1.88 (quintet, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.66 (quintet, *J* = 6.9 Hz, 2H).	٥٣٤	٢، ٥٧
المادة البادئة رقم ٣	*N*-Cyclopropyl-5-iodo-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	تم استخدامها مباشرة في الخطوة التالية		١، ٥، ٨، ٩، ٢٤
المادة البادئة رقم ٤	*N*-{[5-(Cyclopropylsulfonyl)-pyridin-2-yl]methyl}-5-iodo-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	10.20 (brs, 1H), 9.04 (d, *J* =2.1 Hz, 1H), 8.80 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 8.15 – 8.10 (m, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.7Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 5.3, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.50-2.42 (m, 1H), 1.42-1.34 (m, 2H), 1.12-1.03 (m, 2H)	٦٠٤، ٢	٦
المادة البادئة رقم ٥	5-Iodo-6-methyl-*N*-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]methyl}-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	10.00 (t, *J* = 5.60 Hz, 1H), 8.98 (d, *J* = 1.84 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.25, 2.39 Hz, 1H), 7.94 – 7.72 (m, 4H), 7.56 (d, *J* = 8.25 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 5.69 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)		٧، ٢٨، ٣٨، ٥٦

	المركب	^{1}H NMR	m/z	مادة بادئة للمثال رقم:
المادة البادئة رقم ٦	*N*-[(2S)-2-Hydroxypropyl]-5-iodo-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	تم استخدامها مباشرة في الخطوة التالية		١٠
المادة البادئة رقم ٧	5-Iodo-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	تم استخدامها مباشرة في الخطوة التالية		١١، ٥٨
المادة البادئة رقم ٨	*N*-Cyclopropyl-1-(3,5-difluorophenyl)-5-iodo-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridine-3-carboxamide		٤٣١,٠	١٤
المادة البادئة رقم ٩	*N*-{[5-(Ethylsulfonyl)pyridin-2-yl]methyl}-5-iodo-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	10.01 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.93 (dd, *J* = 2.3, 0.6 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.23 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.95 - 7.72 (m, 4H), 7.57 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.37 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.11 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)	٦٠٥,٩	١٥
المادة البادئة رقم ١٠	1-(3,5-Difluorophenyl)-*N*-{[5-(ethylsulfonyl)pyridin-2-yl]methyl}-5-iodo-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	تم استخدامها مباشرة في الخطوة التالية		١٦
المادة البادئة رقم ١١	1-(3,5-Dichlorophenyl)-*N*-{[5-(ethylsulfonyl)pyridin-2-yl]methyl}-5-iodo-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	تم استخدامها مباشرة في الخطوة التالية		١٧

	المركب	^{1}H NMR	m/z	مادة بادئة للمثال رقم:
المادة البادئة رقم ١٢	5-Iodo-*N*-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide		٤٢٣,١	١٨
المادة البادئة رقم ١٣	1-(3,5-Dichlorophenyl)-5-iodo-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	تم استخدامها مباشرة في الخطوة التالية		١٩
المادة البادئة رقم ١٤	1-(3,5-Difluorophenyl)-*N*-[2-(*1H*-imidazol-4-yl)ethyl]-5-iodo-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	تم استخدامها مباشرة في الخطوة التالية		٢٠
المادة البادئة رقم ١٥	1-(3,5-Difluorophenyl)-5-iodo-6-methyl-*N*-(2-morpholin-4-ylethyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	تم استخدامها مباشرة في الخطوة التالية		٢١
المادة البادئة رقم ١٦	1-(3,5-Difluorophenyl)-5-iodo-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	تم استخدامها مباشرة في الخطوة التالية		٢٢
المادة البادئة رقم ١٧	5-Iodo-6-methyl-*N*-[(3-methylisoxazol-5-yl)methyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	9.75 (t, *J*=5.9 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.93-7.87 (m, 2H), 7.82 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.57 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)	٥١٨,٠	٢٣
المادة البادئة رقم ١٨	*N*-[3-(*1H*-Imidazol-1-yl)propyl]-5-iodo-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	تم استخدامها مباشرة في الخطوة التالية		٢٥

	المركب	^{1}H NMR	m/z	مادة بادئة للمثال رقم:
المادة البادئة رقم ١٩	5-Iodo-6-methyl-2-oxo-*N*-[3-(*1H*-1,2,3-triazol-1-yl)-propyl]-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	تم استخدامها مباشرة في الخطوة التالية		٢٦
المادة البادئة رقم ٢٠	*N*-[(1-Hydroxycyclopropyl)-methyl]-5-iodo-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	تم استخدامها مباشرة في الخطوة التالية		٢٧
المادة البادئة رقم ٢١	5-Iodo-*N*-(2-methoxyethyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	تم استخدامها مباشرة في الخطوة التالية		٢٩
المادة البادئة رقم ٢٢	*N*-(2-Hydroxy-2-methylpropyl)-5-iodo-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	تم استخدامها مباشرة في الخطوة التالية		٣٠,٦٢
المادة البادئة رقم ٢٣	*N*-(2-Hydroxy-2-methylpropyl)-5-iodo-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	تم استخدامها مباشرة في الخطوة التالية		٣٩,٤١
المادة البادئة رقم ٢٤	5-Iodo-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	تم استخدامها مباشرة في الخطوة التالية		٤٠، ٤٢، ٤٣، ٦١، ٦٤، ٦٩

	المركب	^{1}H NMR	m/z	مادة بادئة للمثال رقم:
المادة البادئة رقم ٢٥	5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxylic acid		٤٧	٤٤، ٤٥، ٤٧، ٤٨، ٤٩، ٥٠، ٥١، ٥٢، ٥٣، ٥٤، ٥٥، ٥٦
المادة البادئة رقم ٢٦	5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxylic acid	تم استخدامها مباشرة في الخطوة التالية		٤٦
المادة البادئة ٢٧	5-Iodo-6-methyl-*N*-[(3-cyclopropylisoxazol-5-yl)methyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide	9.73 (t, *J*=5.9 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.93-7.87 (m, 2H), 7.82 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.54 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.98-1.90 (m, 1H), 0.99-0.92 (m, 2H), 0.76-0.67 (m, 2H)	٥٤٣,٩	٦٣

المادة البادئة ٢٨:

N-[4-(Cyclopropylsulfonyl)benzyl]-5-iodo-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

- تم تحضير مركب العنوان بإتباع إجراء مشابه لذلك المشروح بالنسبة للمادة البادئة رقم ١.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.86 (1H, t, J 5.8 Hz); 8.90 (1H, s); 7.83-7.80 (3H, m); 7.75 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.49-7.47 (3H, m); 7.40 (1H, d, J 7.8 Hz); 4.66 (2H, t, J 5.7 Hz); 2.42 (1H, m); 2.31 (3H, s); 1.32 (2H, m); 1.01 (2H, m);

APCI-MS m/z: 617 [MH^+].

مثال رقم (٨٧):

6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-5-(phenylthio)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

تمت إذابة تراي بيوتيل (phenyl ثيو) قصديران (٤٠٠ مجم، ١ ملي مول) و

5-Iodo-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

(المادة البادئة رقم ١، ٥٩٠مجم، ١ ملي مول) وذلك في DMF (٣ مل). وتمت إضافة :

bis(tri-t-butylphosphine)palladium (٥٠ مجم، ٠,١ ملي مول) ونزع الغازات من الخليط بنفس argon خلال المحلول، حيث يتم بعد ذلك تسخينه في فرن موجات دقيقة حتى ١٥٠°م لمدة ٤٥ دقيقة. وتم ترشيح خليط التفاعل ثم وضعه مباشرة في HPLC تحضيري. وتم تجميع الأجزاء المناسبة وتجفيفها بالتجميد للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة بيضاء (٤٨٠ مجم).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 9.81 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 - 7.76 (m, 5H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 - 7.17 (m, 5H), 4.57 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.20 (s, 3H);

APCI-MS m/z: 572.9 [MH^+].

٥ مثال رقم (٨٨):

6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-5-(phenylsulfinyl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

تم خلط :

6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-5-(phenylthio)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide ١٠

(من المثال ٨٧، ٦٠ مجم، ٠,١ ملي مول) و sodium periodate (٣٥ مجم، ٠,١٥ ملي مول) في methanol (١٠ مل) وتمت إضافة الماء (٢ مل). وتم تقليب الخليط عند ٦٠°م طول الليل. وتمت إضافة جرعة ثانية من sodium periodate (٥٠ مجم) وتقليب الخليط لمدة ٤ ساعات عند ٦٠°م ثم تم تبريده، وترشيحه، خلال عمود قصير من silica وتبخيره وتم إدخال المتبقي ١٥ الزيتي ذى اللون الأصفر الباهت إلى HPLC تحضيري. وتم تجميع الأجزاء المناسبة وتجفيفها بالتجميد للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة بيضاء (٩ مجم).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 9.66 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.07 - 7.43 (m, 13H), 4.63 - 4.44 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.34 (s, 3H);

APCI-MS m/z: 589.0 [MH^+].

مثال رقم (٨٩):

6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-5-(phenylsulfonyl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

٥ تمت إذابة :

6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-5-(phenylthio)-1-[3-(trifluoromethyl) phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

(مثال ٨٧، ٧٠ مجم، ٠,١٢ ملي مول) في acetic acid (٥ مل). وتمت إضافة hydrogen peroxide (٣ مل من محلول ٣٥٪ في الماء) وتقليب الخليط عند ٦٠°م طول الليل. وتمت تنقية خليط التفاعل مباشرة باستخدام HPLC نصف تحضيري. وتم تجميع الأجزاء المناسبة وتجفيفها بالتجميد للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة بيضاء (٧٤ مجم).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 9.62 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.01 - 7.51 (m, 13H), 4.59 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.22 (s, 3H);

APCI-MS m/z: 604.9 [MH^+].

مثال رقم (٩٠):

6-Methyl-5-(methylsulfinyl)-N-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

تم خلط Tributylstannyl chloride (٣٣٤ مجم، ١ ملي مول) sodium methylthiolate (٧٠ مجم، ١ ملي مول) وتقليبه في acetonitrile (٢٠ مل) طول الليل. وتم ترشيح خليط التفاعل في عمود قصير من silica . وتم تبخير الرشيح وإذابة المتبقي في DMF (٣ مل)، وتمت إضافة :

5-Iodo-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

(المادة البادئة رقم ١، ٥٩٠ مجم، ١ ملي مول) و bis(tri-t-butylphosphine)palladium (٥٠ مجم، ٠,١ ملي مول) وطرد الغازات من الخليط بنفث argon خلال المحلول، حيث تم تسخينه في فرن موجات دقيقة حتى ١٥٠°م لمدة ٤٥ دقيقة. وتم ترشيح خليط التفاعل ثم وصفه مباشرة في HPLC تحضيري. وتم تجميع الأجزاء المناسبة وتبخيرها. وأدى ذلك إلى الحصول على :

6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-5-(methylthio)-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl) phenyl] - 1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

في صورة مادة صلبة بيضاء ضاربة إلى الصفرة (٣٧٧ مجم) وكانت هذه المادة نقية بما يكفي لاستخدامها مباشرة في الخطوات التالية. وتم خلط مركب methylthio (٥١ مجم، ٠,١ ملي مول) و sodium periodate (٧٠ مجم، ٠,٣ ملي مول) في methanol (١٠ مل) وتمت إضافة الماء (٢ مل). وتم تقليب الخليط عند ٦٠°م طول الليل، حيث تم تبريده وترشيحه خلال عمود قصير من silica ثم تبخيره. وتم إدخال المتبقي إلى HPLC تحضيري. وتم تجميع الأجزاء المناسبة وتجفيفها بالتجميد للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة بيضاء (٢٩ مجم).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 9.77 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.01 - 7.69 (m, 6H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.78 (s, 1.4H), 2.77 (s, 1.6H), 2.08 (s, 1.4H), 2.08 (s, 1.6H);

APCI-MS m/z: 527.3 [MH^+].

٥ مثال رقم (٩١):

6-Methyl-5-(methylsulfonyl)-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl) phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

تمت إذابة :

6-Methyl-5-(methylsulfinyl)-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide ١٠

(٣ مل من محلول ٣٥٪ في الماء) في acetic acid (٥ مل). وتمت إضافة hydrogen peroxide (٣ مل من محلول ٣٥٪ في الماء) وتقليب الخليط عند ٦٠°م طول الليل. وتمت تنقية خليط التفاعل مباشرة باستخدام HPLC نصف تحضيري. وتم تجميع الأجزاء المناسبة وتجفيفها بالتجميد للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة بيضاء (٣٢ مجم).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 9.63 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.01 - 7.76 (m, 6H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.59 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); ١٥

APCI-MS m/z: 542.9 [MH^+].

مثال رقم (٩٢):

5-(Benzylsulfinyl)-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl) phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

تم تحضير هذا المركب بإتباع إجراء مشابه لما تم شرحه بالنسبة للمثال رقم (٩٠).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 9.73 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.96 - 7.65 (m, 6H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.41 - 7.19 (m, 5H), 4.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.47 - 4.35 (m, 1H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 1.54 (s, 1.5H), 1.54 (s, 1.5H);

APCI-MS m/z: 603.4 [MH^+].

مثال رقم (٩٣):

5-(Ethylsulfinyl)-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

تم تحضير هذا المركب بإتباع إجراء مشابه لما تم شرحه بالنسبة للمثال رقم (٩٠).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 9.77 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.01 - 7.74 (m, 6H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.63 - 4.57 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.06 - 2.79 (m, 2H), 2.07 (s, 1.5H), 2.06 (s, 1.5H), 1.15 (t, J = 7.3 Hz, 3H);

APCI-MS m/z: 541.3 [MH^+].

مثال رقم (٩٤):

Methyl 3-({2-methyl-5-({[4-(methylsulfonyl)benzyl]amino}carbonyl)-6-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,6-dihydropyridin-3-yl}sulfinyl)propanoate

تم تحضير هذا المركب بإتباع إجراء مشابه لما تم شرحه بالنسبة للمثال رقم (٩٠).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 9.76 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.68 (s, 0.5H), 8.68 (s, 0.5H), 7.98 - 7.71 (m, 6H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.63 - 4.57 (m, 2H), 3.60 (s, 1.5H), 3.59 (s, 1.5H), 3.27 - 3.01 (m, 5H), 2.84 - 2.61 (m, 2H), 2.06 (s, 3H);

APCI-MS m/z: 599.1 [MH^+].

مثال رقم (٩٥):

5-(Cyclohexylsulfinyl)-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

تم تحضير هذا المركب بإتباع إجراء مشابه لما تم شرحه بالنسبة للمثال رقم (٩٠).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 9.79 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.06 - 7.75 (m, 6H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.67 - 4.50 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.84 - 2.68 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.95 - 1.70 (m, 4H), 1.68 - 1.57 (m, 2H), 1.50 - 1.09 (m, 4H);

APCI-MS m/z: 595.1 [MH^+].

مثال رقم (٩٦):

5-(Cyclopropylsulfonyl)-N-[4-(cyclopropylsulfonyl)benzyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

أ- Sodium cyclopropanesulfinate:

تم الحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة بيضاء، مع البدء بسيكلو بروبان سلفونيل كلوريد، باستخدام إجراء تخليقي مشابه لذلك الذي تم شرحه في :

Helvetica Chimica Acta, vol. 86 (2003), 65-81.

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 1.87 (1H, tt, *J* 8.2, 5.0 Hz); 0.75 (2H, m; 0.61 (2H, m).

ب-

5-(Cyclopropylsulfonyl)-N-[4-(cyclopropylsulfonyl)benzyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

تم تقليب خليط من :

N-[4-(cyclopropylsulfonyl)benzyl]-5-iodo-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide

(المادة البادئة رقم ٢٨، ١٢٨,٤ مجم، ٠,٢٩ ملي مول) وcopper(I) iodide (٦٩,٩ مجم، و ٠,٣٧ ملي مول) وsodium cyclopropanesulfinate (المثال ٩٦أ، ٧٥,٤ مجم، ٠,٥٩ ملي مول) و DMF (٢ مل) وذلك عند ١٠٠°م لمدة ساعة. وتم تبريد خليط التفاعل وتجزئته بين ethyl acetate والماء. وتم غسل الطبقة العضوية بالماء والأجاج، وتجفيفها

باستخدام sodium sulfate وترشيحها وتركيزها في الفراغ. وتمت تنقية المتبقي باستخدام HPLC تحضيري للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة بيضاء (١٢ مجم، ٧٪).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.60 (1H, t, J 5.8 Hz); 9.09 (1H, s); 7.90 - 7.76 (4H, m); 7.53 (1H, s); 7.49 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.44 (1H, d, J 8.0 Hz); 4.69 (2H, m); 2.60 (1H, m); 2.42 (1H, m); 1.44 (2H, m); 1.33 (2H, m); 1.18 (2H, m); 1.02 (2H, m); 2.54 (3H, s);

APCI-MS m/z: 595.4 [MH^+].

اختبار FRET الذي تم تخميده باستخدام Elastase بشري من الخلايا المتعادلة البيضاء.

يتم في هذا الاختبار استخدام Elastase من خلال متعادلة بيضاء (HNE) منقى من مصل (Calbiochem art. 324681; Ref. Baugh, R.J. et al., 1976, Biochemistry. 15, 836-841). وتم تخزين HNE في محلول ٥٠ ملي مولار من sodium acetate (NaOAc) ، و sodium chloride (NaCl) ٢٠٠ ملي مولار، وعند رقم هيدروجيني pH ٥,٥ بإضافة glycerol ٣٠٪ عند – ٢٠°م. وكانت المادة المستخدمة الخاضعة لتأثير الإنزيم هي :

Elastase Substrate V Fluorogenic, MeOSuc-AAPV-AMC (Calbiochem art. 324740; Ref. Castillo, M.J. et al., 1979, Anal. Biochem. 99, 53-64)

وتم تخزين المادة الخاضعة لتأثير الإنزيم في dimethyl sulphoxide (DMSO) عند –٢٠°م. وكانت إضافات الاختبار كالآتي: مركبات الاختبار ومواد المقارنة تم وضعها في أطباق سوداء ذات ٩٦ عينا مسطحة القاع (Greiner 655076) ، ١ ميكرولتر في ١٠٠٪ DMSO ، وتلي ذلك إضافة ٣٠ ميكرولتر من HNE في محلول التقييم المنظم للرقم الهيدروجيني pH باستخدام ٠,٠١٪ من المنظف Triton (علامة تجارية)، X-100 . وكانت ظروف المحلول المنظم المستخدم في الاختبار كالآتي: Tris(hydroxymethyl)aminomethane (TRIS) ١٠٠ ملي مولار (رقم هيدروجيني pH ٧,٥) و NaCl ٥٠٠ ملي مولار. وتم عمل حضانة للإنزيم والمركبات

عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ دقيقة. وعندئذ تمت إضافة ٣٠ ميكرولتر من المادة الخاضعة لتأثير الإنزيم. وتم عمل حضانة لخليط الاختبار لمدة ٣٠ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. وكانت تركيزات إنزيم NHE والمادة الخاضعة لتأثير أثناء الحضانة هي ١,٧ نانو مولار و ١٠٠ ميكرومولار بالترتيب. وعندئذ تم إيقاف الاختبار بإضافة ٦٠ ميكرولتر من محلول إيقاف (١٤٠ ملي مولار، و sodium monochloroacetate ٢٠٠ ملي مولار و sodium acetic acid ٦٠ ملي مولار، رقم هيدروجيني pH ٤,٣). وتم قياس التفلور بجهاز Wallac 1420 Victor 2 وتم ضبط الجهاز كالآتي:

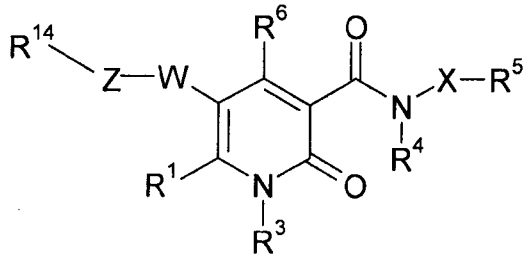
الاستثارة عند ٣٨٠ نانومتر، الانبعاث عند ٤٦٠ نانومتر، قيم IC_{50} تم تحديدها باستخدام طريقة Xifit لضبط المنحنى باستخدام الطراز ٢٠٥.

وعند اختبارها في الفرز السابق، أعطت مركبات الأمثلة قيما لـ IC_{50} لتثبيط نشاط Elastase في الخلية المتعادلة البيضاء عند تركيز أقل من ٣٠ ميكرومولار مما يوضح أن مركبات الاختراع يتوقع أن يكون لها خواص علاجية مفيدة. ونتائج العينات موضحة في الجدول التالي:

مركب المثال رقم	تثبيط الElastase البشري في الخلايا المتعادلة البيضاء (IC_{50}) (بالميكرومولار)
٢٧	٠,٠٠٩
٤٩	٠,٠٠٤
٥٤	٠,٠٠٠٥
٥٩	٠,٠١٤
٨٦	٠,٠٤٥

عناصر الحماية

١ ١ – مركب من الصيغة (I):



٢

(I)

٣ حيث :

٤ R^1 تمثل hydrogen أو alkyl C_1-C_6 ؛

٥ W تمثل $S(O)_m$ حيث تمثل m عدداً صحيحاً عبارة عن صفر أو ١ أو ٢؛

٦ Z تمثل رابطة مفردة أو $-CH_2-$ أو $-NR^{25}-$؛

٧ R^{14} تمثل ذرة hydrogen أو OH أو مجموعة يتم اختيارها من alkyl C_1-C_6 ونظام

٨ حلقي مشبع أو غير مشبع به من ٣ إلى ١٠ ذرات ويشتمل اختيارياً على ذرة عدم

٩ تجانس واحدة على الأقل في الحلقة يتم اختيارها من oxygen والكبريت sulphur ،

١٠ ويمكن أن يكون في كل مجموعة استبدال اختياري بمجموعة استبدال واحدة على

١١ الأقل يتم اختيارها من phenyl و alkoxycarbonyl C_1-C_6 و halogen و C_1-C_4

١٢ alkyl و alkoxy C_1-C_4 و CN و OH و NO_2 و alkyl C_1-C_3 به استبدال بذرة F

١٣ واحدة أو أكثر، و alkoxy C_1-C_3 بها استبدال بواحدة أو أكثر من ذرات F ،

١٤ و $NR^{12}R^{13}$ و $C\equiv CR^{30}$، و $CONR^{31}R^{32}$ ، و CHO ، و alkanoyl C_2-C_4 و $S(O)_pR^{33}$،

١٥ و OSO_2R^{34} ؛

١٦ ويمثل R^{12} و R^{13} – كل منهما على حدة – H أو alkyl C_1-C_6 أو formyl أو C_2-C_6

١٧ alkanoyl ، أو تمثل المجموعة $-NR^{12}R^{13}$ حلقة آزا azacyclic ring بها من ٥ إلى

١٨ ٧ ذرات تتضمن اختيارياً ذرة عدم تجانس أخرى يتم اختيارها من O و S و NR^{26}؛

١٩ R^{30} تمثل H أو C_1-C_3 alkyl أو $Si(CH_3)_3$ أو phenyl ؛

٢٠ وتمثل R^{33}، و R^{34} ، H أو C_1-C_3 alkyl ، ويمكن أن يكون في هذا alkyl استبدال

٢١ اختياري بذرة F واحدة أو أكثر؛

٢٢ R^6 تمثل H أو F؛

٢٣ R^3 تمثل phenyl أو حلقة عطرية غير متجانسة بها ٥ أو ٦ ذرات وتحتوي ما

٢٤ يتراوح بين ١ و ٣ ذرات عدم تجانس يتم اختيار كل منها على حدة من O و S و N

٢٥ ويمكن أن يكون في هذه الحلقة استبدال اختياري بما لا يقل عن مجموعة استبدال

٢٦ واحدة يتم اختيارها من halogen وC_1-C_6 alkyl وcyano وC_1-C_6 alkoxy و

٢٧ nitro وmethylcarbonyl و$NR^{35}R^{36}$ و C_1-C_3 alkyl بها استبدال بذرة F واحدة أو

٢٨ أكثر و C_1-C_3 alkoxy بها استبدال بذرة F واحدة أو أكثر؛

٢٩ R^{35} و R^{36} تمثل كل منهما على حدة H أو C_1-C_3 alkyl ، حيث يمكن أن يكون في

٣٠ مجموعة alkyl المذكورة استبدال آخر بذرة F واحدة أو أكثر؛

٣١ R^4 تمثل hydrogen أو C_1-C_6 alkyl يمكن أن يكون بها استبدال اختياري

٣٢ بمجموعة استبدال واحدة أو أكثر يتم اختيارها من fluoro وhydroxyl و C_1-C_6

٣٣ alkoxy ؛

٣٤ X تمثل رابطة مفردة أو O، و NR^{24} أومجموعة C_1-C_6 alkylene -Y-، حيث Y

٣٥ تمثل رابطة مفردة أو ذرة أكسجين oxygen atom أو NR^{24} أو $S(O)_w$ ؛ ويمكن أن

٣٦ يكون في alkylene المذكورة استبدال آخر اختياري بـ OH أو halogen أو CN

٣٧ أو $NR^{37}R^{38}$ وC_1-C_3 alkoxy و$CONR^{39}R^{40}$ و SO_2R^{41} ، و$SO_2NR^{42}R^{43}$ ؛

٣٨ أو تتصل R^4 و X ببعضهما بحيث تمثل المجموعة NR^4X حلقة آزا بها ما يتراوح

٣٩ بين ٥ و ٧ ذرات وتتضمن اختيارياً ذرة عدم تجانس واحدة أخرى يتم اختيارها من

٤٠ O و S و NR^{44} ، ويمكن أن يكون في هذه الحلقة استبدال اختياري بـ C_1-C_6 alkyl

أو $NR^{45}R^{46}$ ؛ ويمكن أن يكون هذه alkyl استبدال اختياري آخر بـــ OH؛

وإما أن تمثل R^5 نظاماً حلقياً أحادياً يتم اختياره من :

phenoxy ؛

phenyl ،

حلقة عطرية غير متجانسة بها ٥ أو ٦ ذرات تشتمل على ذرة عدم تجانس واحدة في

الحلقة يتم اختيارها من oxygen والكبريت sulphur ،

حلقة hydrocarbyl C_3-C_6 مشبعة أو غير مشبعة جزئياً.

حلقة غير متجانسة بها ما يتراوح بين ٤ و ٧ ذرات وتكون مشبعة أو غير مشبعة

جزئياً وتشتمل على ذرة عدم تجانس واحدة على الأقل في الحلقة يتم اختيارها من

oxygen و $S(O)_r$ وNR^{20} ، حيث يمكن اختياريا إحلال مجموعة carbonyl محل

ذرة كربون واحدة على الأقل في الحلقة.

أو تمثل R^5 نظاماً حلقياً ثنائياً يتم فيه اختيار الحلقتين – كل منهما على حدة – من

النظم الحلقية الأحادية المُعرَّفة في البنود ١، ٢، ٣، ٤ و ٥ السابق ذكرها، حيث

تكون الحلقتان ملتحمتين أو مرتبطتين مباشرة ببعضهما أو تفصلهما مجموعة رابطة

يتم اختيارها من $S(O)_t$ أو alkylene C_{1-6} يمكن اختياريا أن تحتوي على واحدة أو

أكثر من ذرات عدم التجانس الداخلية أو الطرفية التي يتم اختيارها من oxygen

والكبريت sulphur و NR^{27} والتي يمكن أن يكون بها استبدال اختياري بمجموعة

استبدال واحدة على الأقل يتم اختيارها من hydroxyl وoxo و alkoxy C_1-C_6 .

ويمكن أن يكون في النظام الحلقي الأحادي أو الثنائي monocyclic or bicyclic ring

system استبدال اختياري بمجموعة استبدال واحدة على الأقل يتم اختيارها من

oxygen و CN و OH و alkyl C_1-C_6 و alkoxy C_1-C_6 وhalogen و$NR^{47}R^{48}$ ،

وNO_2 ، وOSO_2R^{49} ، وCO_2R^{50} ،

٦٣ و$C(=NH)NH_2$ ، و$C(O)NR^{51}R^{52}$، و$C(S)NR^{53}R^{54}$، و$SC(=NH)NH_2$ ،

٦٤ و$NR^{55}C(=NH)NH_2$ ، و$S(O)_vR^{21}$ ، و$SO_2NR^{56}R^{57}$ ، وC_1-C_3 alkoxy

٦٥ يكون بها استبدال بذرة F واحدة أو أكثر وC_1-C_3 alkyl بها استبدال بـ SO_2R^{58}

٦٦ أو بذرة F واحدة أو أكثر؛ ويمكن أن يكون في مجموعة C_1-C_6 alkyl المذكورة

٦٧ استبدال اختياري آخر بمجموعة استبدال واحدة على الأقل يتم اختيارها من cyano

٦٨ و hydroxyl وC_1-C_6 alkoxy وC_1-C_6 alkyl ثيو و$-C(O)NR^{22}R^{2z}$ ؛

٦٩ أو يمكن أيضاً أن تكون R^5 هي H.

٧٠ و R^{20} تمثل hydrogen أو C_1-C_6 alkyl أو C_1-C_6 carbonyl alkyl أو

٧١ alkoxycarbonyl ؛

٧٢ R^{21} تمثل hydrogen و C_1-C_6 alkyl أو C_3-C_8 cycloalkyl ؛ ويمكن أن يكون في

٧٣ أي من مجموعتي C_1-C_6 alkyl و C_3-C_8 cycloalkyl المذكورتين استبدال اختياري

٧٤ بمجموعة واحدة أو أكثر يتم اختيارها بصورة مستقلة من OH و CN و C_1-C_3

٧٥ alkoxy و $CONR^{59}R^{60}$؛

٧٦ وتمثل R^{37} و R^{38} – كل منهما على حدة – H أو وC_1-C_6 alkyl أو formyl أو

٧٧ alkanoyl C_2-C_6 ؛

٧٨ وتمثل R^{47} و R^{48} – كل منهما على حدة – H أو وC_1-C_6 alkyl أو formyl أو

٧٩ alkanoyl C_2-C_6 ، أو $S(O)_qR^{61}$ أو $SO_2NR^{62}R^{63}$ ؛ ويمكن أن يكون في مجموعة

٨٠ alkyl المذكورة استبدال اختياري آخر بـ halogen أو CN أو C_1-C_4alkoxy

٨١ أو$CONR^{64}R^{65}$ ؛

٨٢ وتمثل R^{41} و R^{61} – كل منهما على حدة – H أو C_1-C_6 alkyl أو C_3-C_6

٨٣ cycloalkyl ؛

٨٤ p هي صفر أو ١ أو ٢؛

٨٥ q هي صفر أو ١ أو ٢؛

٨٦ r هي صفر أو ١ أو ٢؛

٨٧ t هي صفر أو ١ أو ٢؛

٨٨ w هي صفر أو ١ أو ٢؛

٨٩ v هي صفر أو ١ أو ٢؛

٩٠ وتمثل R^{22} وR^{23} وR^{24} وR^{25} وR^{26} وR^{27} وR^{31} وR^{32} وR^{39} وR^{40} وR^{42} وR^{43}

٩١ وR^{44} وR^{45} وR^{46} وR^{49} وR^{50} وR^{51} وR^{52} وR^{53} وR^{54} وR^{55} وR^{56} وR^{57} و

٩٢ R^{58} وR^{59} وR^{60} وR^{62} وR^{63} و R^{64} و R^{65} – كل منها على حدة – halogen أو

٩٣ alkyl C_1-C_6 ؛

٩٤ أو ملح مقبول صيدلانياً منه.

١ ٢ – مركب وفقاً لعنصر الحماية رقم (١)، حيث تمثل R^{14} مجموعة phenyl يمكن

٢ أن يكون بها استبدال بمجموعة استبدال واحدة أو مجموعتين يتم اختيار كل منهما

٣ على حدة من CN و F و Cl و Br و CF_3 و NO_2 و C≡CH .

١ ٣ – مركب وفقاً لعنصر الحماية رقم (١) أو (٢)، حيث تمثل Z رابطة مفردة.

١ ٤ – مركب وفقاً لأي من عناصر الحماية من (١) إلى (٣)، حيث تمثل R^3 مجموعة

٢ phenyl بها استبدال بمجموعة trifluoromethyl .

١ ٥ – مركب وفقاً لأي من عناصر الحماية من (١) إلى (٤)، حيث تمثل R^5 مجموعة

٢ phenyl أو pyridinyl بها استبدال بـــ $-S(O)_vR^{21}$ حيث تمثل v العدد ٢.

١ ٦ - مركب وفقاً لأي من عناصر الحماية من (١) إلى (٥)، حيث تكون R^5 هي H.

١ ٧ - مركب من الصيغة (I) كما هي معرفة في عنصر الحماية رقم (١) يتم اختيارها
٢ من:

٣ *N*-Cyclopropyl-5-[(4-methoxyphenyl)sulfinyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-
٤ (trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;
٥ 2-Oxo-*N*-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]-5-(phenylsulfinyl)-1-[3-
٦ (trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;
٧ 5-[(4-Bromophenyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-
٨ 1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;
٩ 5-[(2,4-Dimethoxybenzyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-
١٠ oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;
١١ 5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-cyclopropyl-6-methyl-2-oxo-1-[3-
١٢ (trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;
١٣ *N*-{[5-(Cyclopropylsulfonyl)pyridin-2-yl]methyl}-2-oxo-5-(phenylsulfinyl)-1-
١٤ [3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;
١٥ 6-Methyl-5-(methylsulfinyl)-*N*-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]methyl}-2-
١٦ oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;
١٧ *N*-Cyclopropyl-5-[(3-methoxyphenyl)sulfinyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-
١٨ (trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;
١٩ *N*-Cyclopropyl-5-[(2-methoxyphenyl)sulfinyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-
٢٠ (trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-[(2*S*)-2-hydroxypropyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(2-Cyanoethyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-cyclopropyl-1-(3,5-difluorophenyl)-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-{[5-(ethylsulfonyl)pyridin-2-yl]methyl}-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-1-(3,5-difluorophenyl)-*N*-{[5-(ethylsulfonyl)pyridin-2-yl]methyl}-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-1-(3,5-dichlorophenyl)-*N*-{[5-(ethylsulfonyl)pyridin-2-yl]methyl}-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-1-(3,5-dichlorophenyl)-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-1-(3,5-difluorophenyl)-*N*-[2-(1*H*-imidazol-4-yl)ethyl]-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-1-(3,5-difluorophenyl)-6-methyl-*N*-(2-morpholin-4-ylethyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-1-(3,5-difluorophenyl)-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[(3-methylisoxazol-5-yl)methyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

N-Cyclopropyl-5-[(4-hydroxyphenyl)sulfinyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethy)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-[3-(1*H*-imidazol-1-yl)propyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-6-methyl-2-oxo-*N*-[3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propyl]-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-[(1-hydroxycyclopropyl)methyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

1-(3-Cyanophenyl)-5-[(4-cyanophenyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]methyl}-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-(2-methoxyethyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

٦٧ 5-[(4-Chlorophenyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-

٦٨ 1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

٦٩ 6-Methyl-5-[(4-methylphenyl)sulfinyl]-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-

٧٠ 1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

٧١ 6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-5-[(4-nitrophenyl)sulfinyl]-2-oxo-1-

٧٢ [3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

٧٣ 6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-

٧٤ 5-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]sulfinyl}-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

٧٥ 5-{[4-(Acetylamino)phenyl]sulfinyl}-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-

٧٦ 2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

٧٧ 5-[(4-Ethylphenyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-

٧٨ [3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

٧٩ 5-[(4-Fluorophenyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-

٨٠ [3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

٨١ 5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-6-methyl-1-(3-methylphenyl)-*N*-{[5-

٨٢ (methylsulfonyl)pyridin-2-yl]methyl}-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-

٨٣ carboxamide;

٨٤ 5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-ethyl-6-methyl-2-oxo-1-[3-

٨٥ (trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

٨٦ 5-[(4-Chlorophenyl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-

٨٧ (trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

٨٨ *N*-Ethyl-5-[(4-fluorophenyl)sulfinyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-

٨٩ (trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

٩٠ 5-[(4-Fluorophenyl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-
٩١ (trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;
٩٢ 5-[(4-Bromophenyl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-
٩٣ (trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;
٩٤ 5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-(2-hydroxyethyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-
٩٥ (trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;
٩٦ 5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-(cyclopropylmethyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-
٩٧ (trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;
٩٨ *N*-Methyl-2-oxo-5-(phenylsulfinyl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-
٩٩ dihydropyridine-3-carboxamide;
١٠٠ *N*-(Cyanomethyl)-5-[(4-cyanophenyl)sulfinyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-
١٠١ (trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;
١٠٢ 5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-[2-(1*H*-imidazol-4-yl)ethyl]-6-methyl-2-oxo-
١٠٣ 1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;
١٠٤ 5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-(2-hydroxypropyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-
١٠٥ (trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;
١٠٦ 5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-(2-morpholin-4-ylethyl)-2-oxo-1-[3-
١٠٧ (trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;
١٠٨ 5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-6-methyl-2-
١٠٩ oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;
١١٠ 5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-
١١١ (trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;
١١٢ 5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-[(2*R*)-2-hydroxypropyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-

(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide; ١١٣

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-6-methyl-2-oxo-*N*-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide; ١١٤ ١١٥

5-[(4-Cyanophenyl)sulfinyl]-*N*-(2-methoxypropyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide; ١١٦ ١١٧

6-Methyl-5-(methylsulfonyl)-*N*-{[5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]methyl}-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide; ١١٨ ١١٩

2-Oxo-*N*-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]-5-(phenylsulfonyl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide; ١٢٠ ١٢١

5-[(4-Cyanophenyl)sulfonyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide; ١٢٢ ١٢٣

5-{[4-(Acetylamino)phenyl]sulfonyl}-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide; ١٢٤ ١٢٥ ١٢٦

5-[(4-Ethylphenyl)sulfonyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide; ١٢٧ ١٢٨

5-[(4-Cyanophenyl)sulfonyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide; ١٢٩ ١٣٠

5-[(4-Cyanophenyl)sulfonyl]-*N*-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide; ١٣١ ١٣٢

N-[(3-Cyclopropylisoxazol-5-yl)methyl]-6-methyl-5-(methylsulfonyl)-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide; ١٣٣ ١٣٤

5-[(6-Cyanopyridin-3-yl)sulfonyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3- ١٣٥

(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide; ١٣٦

6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]- ١٣٧

5-({4-[(trimethylsilyl)ethynyl]phenyl}sulfinyl)-1,2-dihydropyridine-3- ١٣٨

carboxamide; ١٣٩

5-[(4-Ethynylphenyl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo- ١٤٠

1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide; ١٤١

6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-5-{[4- ١٤٢

(phenylethynyl)phenyl]sulfinyl}-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2- ١٤٣

dihydropyridine-3-carboxamide; ١٤٤

6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-5-[(4-prop-1-yn-1- ١٤٥

ylphenyl)sulfinyl]-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3- ١٤٦

carboxamide; ١٤٧

5-[(5-Cyanopyridin-2-yl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3- ١٤٨

(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide; ١٤٩

6-({2-Methyl-5-(methylcarbamoyl)-6-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,6- ١٥٠

dihydropyridin-3-yl}sulfinyl)nicotinamide; ١٥١

5-[(5-Chloropyridin-2-yl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3- ١٥٢

(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide; ١٥٣

5-[(5-Bromopyridin-2-yl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3- ١٥٤

(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide; ١٥٥

5-[(5-Cyanopyridin-2-yl)sulfinyl]-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2- ١٥٦

oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide; ١٥٧

5-[(5-Bromopyrimidin-2-yl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3- ١٥٨

(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide; ١٥٩

5-[(6-Bromopyridazin-3-yl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3- ١٦٠

(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide; ١٦١

5-[(6-Cyanopyridin-3-yl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3- ١٦٢

(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide; ١٦٣

5-[(5-Cyano-2-thienyl)sulfinyl]-*N*,6-dimethyl-2-oxo-1-[3- ١٦٤

(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide; ١٦٥

5-(1*H*-Imidazol-2-ylsulfinyl)-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo- ١٦٦

1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide; ١٦٧

6-Methyl-5-[(methylamino)sulfonyl]-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1- ١٦٨

[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide; ١٦٩

5-(Anilinosulfonyl)-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3- ١٧٠

(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide; ١٧١

6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-5-{[(2-morpholin-4- ١٧٢

ylethyl)amino]sulfonyl}-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2- ١٧٣

dihydropyridine-3-carboxamide; ١٧٤

5-{[(2-Cyanoethyl)(methyl)amino]sulfonyl}-6-methyl-*N*-[4- ١٧٥

(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2- ١٧٦

dihydropyridine-3-carboxamide; ١٧٧

6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-5-{[(6-morpholin-4-ylpyridin-3- ١٧٨

yl)amino]sulfonyl}-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine- ١٧٩

3-carboxamide; ١٨٠

6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-5-(morpholin-4-ylsulfonyl)-2-oxo-1- ١٨١

[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide; ١٨٢

6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-5-[(pyridin-3- ١٨٣

ylamino)sulfonyl]-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3- ١٨٤

carboxamide; ١٨٥

2-Methyl-5-({[4-(methylsulfonyl)benzyl]amino}carbonyl)-6-oxo-1-[3- ١٨٦

(trifluoromethyl)phenyl]-1,6-dihydropyridine-3-sulfonic acid; ١٨٧

6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-5-(phenylthio)-1-[3- ١٨٨

(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide; ١٨٩

6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-5-(phenylsulfinyl)-1-[3- ١٩٠

(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide; ١٩١

6-Methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-5-(phenylsulfonyl)-1-[3- ١٩٢

(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide; ١٩٣

6-Methyl-5-(methylsulfinyl)-N-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3- ١٩٤

(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide; ١٩٥

6-Methyl-5-(methylsulfonyl)-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3- ١٩٦

(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide; ١٩٧

5-(Benzylsulfinyl)-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3- ١٩٨

(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide; ١٩٩

5-(Ethylsulfinyl)-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3- ٢٠٠

(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide; ٢٠١

Methyl 3-({2-methyl-5-({[4-(methylsulfonyl)benzyl]amino}carbonyl)-6-oxo- ٢٠٢

1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,6-dihydropyridin-3-yl}sulfinyl)propanoate; ٢٠٣

5-(Cyclohexylsulfinyl)-6-methyl-*N*-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-2-oxo-1-[3- ٢٠٤

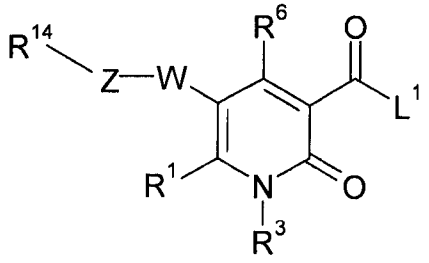
(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

5-(Cyclopropylsulfonyl)-N-[4-(cyclopropylsulfonyl)benzyl]-6-methyl-2-oxo-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide;

والأملاح المقبولة صيدلانياً لأي منها .

٨ - عملية لتحضير مركب الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً منه كما هو معرف في عنصر الحماية رقم (١)، حيث تشتمل هذه العملية على الآتي:

أ) تفاعل مركب من الصيغة (II):



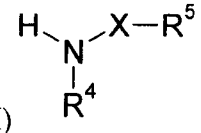
(II)

حيث تمثل

L^1 مجموعة تاركة (مثل halogen أو hydroxyl) وتكون R^1 وR^3

وR^6 وR^{14} و W وZ كما سبق تعريفهم في الصيغة (I)،

وذلك مع مركب من الصيغة (III).

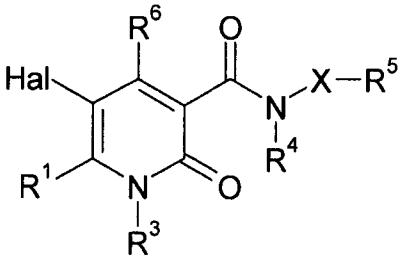


(III)

١٠ حيث X و R^4 و R^5 كما سبق تعريفهم في الصيغة (I)؛ أو

١١ ب) عندما W تمثل –S و Z تمثل رابطة مفردة أو $-CH_2-$ ، يمكن عمل تفاعل

١٢ لمركب من الصيغة (IV):



١٣

(IV)

١٤ حيث تمثل Hal ذرة halogen و X وR^1 وR^3 وR^4 و R^5 وR^6 كما سبق تعريفهم

١٥ في الصيغة (I)، وذلك مع الجزء المحب للنواة R^{14}–Z–S–M حيث R^{14} و Z كما

١٦ سبق تعريفهما في الصيغة (I) و M تمثل مركب قصدير عضوي أو مجموعة

١٧ عضوية لـ boronic acid ؛ أو

١٨ ج) وعندما W تمثل –S و Z تمثل رابطة مفردة أو $-CH_2-$، يتم عمل تفاعل لمركب

١٩ من الصيغة (IV) حيث Hal تمثل ذرة halogen و X^1 و R^1 و R^3 وR^4 و R^5 و

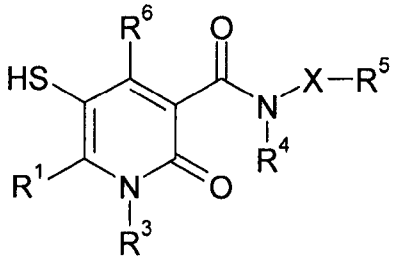
٢٠ R^6 كما سبق تعريفهم في الصيغة (I)

٢١ وذلك مع thio R^{14}–Z–S–H حيث R^{14} و Z كما سبق تعريفهم في الصيغة (I) في

٢٢ وجود ملح نحاس (I) ؛

٢٣ د) عندما W تمثل –S– و Z تمثل رابطة مفردة أو $-CH_2-$ ، يتم عمل تفاعل

٢٤ لمركب الصيغة (V) :

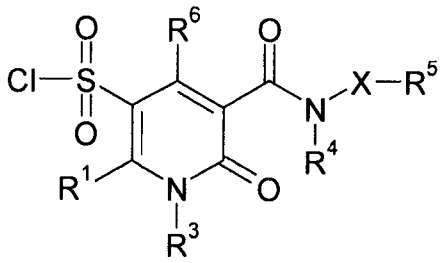


(V)

حيث X وR^1 وR^3 وR^4 و R^5و R^6 كما سبق تعريفهم في الصيغة (I) ،

مع المجموعة المحبة للإلكترونات $R^{14}–Z–L^2$ حيث L^2 تمثل مجموعة تاركة مثل halogen و R^{14} و Z كما سبق تعريفهما في الصيغة (I) ؛ أو

هـ) حينما W تمثل $–SO_2–$ و Z تمثل $–NR^{25}–$ ، يتم عمل تفاعل لمركب من الصيغة (VI):



(VI)

حيث X وR^1 وR^3 وR^4 و R^5و R^6 كما سبق تعريفهم في الصيغة (I) ، وذلك مع amine و $R^{14}–NHR^{25}$ حيث R^{14} و R^{25} كما سبق تعريفهما في الصيغة (I) ؛ أو

و) حينما تمثل W مجموعة sulfinyl (–S(O) –) أو sulfonyl ($–S(O)_2–$) ، تتم أكسدة المركب المناظر الذي تمثل فيه W مجموعة thio (–S –) ؛

ويمكن بصورة اختياره تنفيذ خطوة واحدة أو أكثر مما يلي بعد الخطوات (أ) و(ب) و(ج) و(د) و(هـ) و(و):

تحويل المركب الذي تم الحصول عليه إلى مركب آخر من مركبات الاختراع.

تكوين ملح مقبول صيدلانياً من المركب.

١ ٩ - تركيبة صيدلانية تشتمل مركب من الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً منه
٢ وفقاً لأي من عناصر الحماية من ١ إلى ٧ بالاشتراك مع مادة مساعدة adjuvant أو
٣ مخففة diluent أو حاملة carrier مقبولة صيدلانياً.

١ ١٠ - عملية لتحضير تركيبة صيدلانية وفقاً لعنصر الحماية رقم ٩ تشتمل على خلط
٢ مركب الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً منه وفقاً لعناصر الحماية من ١ إلى ٧ أو
٣ مادة مساعدة adjuvant أو مخففة diluent أو حاملة carrier مقبولة صيدلانياً.

١ ١١ - مركب من الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً منه وفقاً لما ذكر في أي من
٢ عناصر الحماية من ١ إلى ٧ للاستخدام في العلاج therapy.

١ ١٢ - استخدام مركب من الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً منه وفقاً لما ذكر في
٢ أي من عناصر الحماية من ١ إلى ٧ للاستخدام في تصنيع دواء لعلاج أمراض أو
٣ حالات يصاب بها البشر ويكون فيها تعديل نشاط Elastase الخلايا المتعادلة البيضاء
٤ مفيداً .

١ ١٣ - استخدام مركب من الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً منه وفقاً لما ذكر في
٢ أي من عناصر الحماية من ١ إلى ٧ للاستخدام في تصنيع دواء يستخدم لعلاج
٣ متلازمة ضيق التنفس لدى البالغين treating adult respiratory distress syndrome
٤ (ARDS) والتليف الحويصلي cystic fibrosis وانتفاخ الحويصلات الرئوية
٥ pulmonary emphysema والتهاب الشعب bronchitis وتوسُّع الشعب bronchiectasis
٦ ومرض الإنسداد الرئوي المزمن chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
٧ والضغط المرتفع في الرئة pulmonary hypertension والربو asthma والتهاب

الأنف rhinitis وإصابة إعادة الإرتشاح مع قصور الدم الموضعي ischemia-reperfusion injury والتهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritis والتهاب المفاصل العظمية osteoarthritis والسرطان cancer والتصلب العصيدي atherosclerosis وإصابة الأغشية المخاطية المعدية gastric mucosal injury .

١٤ - استخدام مركب الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً منه وفقاً لأي من عناصر الحماية من رقم (١) إلى (٧) لصناعة دواء لعلاج مرض التهابي أو حالة التهابية.