



[19] المملكة العربية السعودية SA

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[11] رقم البراءة: ١٨٤٨

[45] تاريخ المنح: ١٤٢٨/٠٧/١٧ هـ

الموافق: ٢٠٠٧/٠٧/٣١ م

[12] براءة اختراع

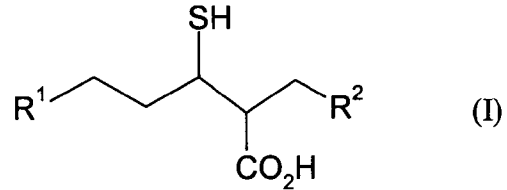
[30] بيانات الأسبقية: ٢٠١٨٣٧-٢ [SE] السويد ٢٠٠٢/٠٦/١٤ م [51] التصنيف الدولي^٨: Int. Cl.⁸: C07D 213/74, A61K 31/427 [56] المراجع: طلب دولي ٠٠٦٦٥٥٧ ٢٠٠٠/١١/٠٩ م اسم الفاحص: محمد بن علي المحزري	[72] اسم المخترع: ماجنوس بولا [73] مالك البراءة: استرازينكا ايه بي عنوانه: سوديرتالجي، اس- ١٥١ ٨٥، السويد [74] الوكيل: سليمان ابراهيم العمار [21] رقم الطلب: ٠٣٢٤٠١٤٢ [22] تاريخ الإيداع: ١٤٢٤/٠٤/٠٨ هـ الموافق: ٢٠٠٣/٠٦/٠٨ م
--	--

[54] اسم الاختراع: ٥،٢-ثنائي مستبدل-٣- حمض

ميركابتبوينتانويك 3-2,5-disubstituted- mercaptopentanoic acid

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بمركبات لها

الصيغة (I)، أو أملاح أو محاليل مقبولة صيدلانياً منها أو محاليل من هذه الأملاح.



حيث تثبط المركبات إنزيم كربوكسي بيبتيديز U وبذلك يمكن أن يتم استخدامها في منع أو علاج الأمراض حيث يكون تثبيط إنزيم كربوكسي بيبتيديز مفيداً. ويتعلق الاختراع في جوانب إضافية بمركبات الاختراع للاستخدام في علاج، وبعمليات لتحضير هذه المركبات الجديدة، وبتركيبات صيدلانية تحتوي على مركب واحد على الأقل من مركبات الاختراع، أو ملحه أو محلوله المقبول صيدلانياً وذلك كمكون فعال، وباستخدام المركبات الفعالة في تصنيع أدوية للاستخدام الطبي المبين من قبل.

٥،٢- ثنائي مستبدل - ٣- حمض ميركابتوبيننتانويك 2,5- disubstituted-3-

mercaptopentanoic acid

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بمركبات جديدة، وبأملاح مقبولة صيدلانيا منها تثبط إنزيمات كربوكسي بيبتيدياز carboxypeptidase الأساسية، وبتحديد أكثر إنزيم كربوكسي بيبتيدياز carboxypeptidase U ، وهكذا يمكن استخدامها في الوقاية من وعلاج أمراض حيث يكون تثبيط inhibition إنزيم كربوكسي بيبتيدياز carboxypeptidase U مفيداً مثل الجلطة thrombosis و فرط القابلية للتخثر في الدم والأنسجة hypercoagulability in blood and tissue ، و التصلب العصيدي atherosclerosis ، و الإلتحامات adhesions ، و الندبات الجلدية dermal scarring ، و السرطان cancer ، و حالات التليف fibrotic conditions ، و الأمراض الالتهابية inflammatory diseases ، وتلك الحالات التي تستفيد من الحفاظ على أو تعزيز مستويات القابض البطئي للعضلات ، و الملساء (bradykinin) في الجسم. في صورة أخرى، يتعلق الاختراع بمركبات للاختراع تستخدم في العلاج؛ وعمليات لتحضير هذه المركبات الجديدة، وبتراكيبات صيدلانية تحتوي على مركب واحد على الأقل للاختراع، أو بملح مقبول صيدلانيا منه، كـمكون فعال؛ وباستخدام المركبات الفعالة في تصنيع أدوية للاستخدام الطبي كما تم توضيحه من قبل.

يعتبر تحلل الفيبرين fibrin نتيجة لسلسلة من التفاعلات الإنزيمية الناتجة عن تحلل الفيبرين

fibrin بواسطة البلازمين plasmin . ويعد تنشيط البلازمين plasmin وجين هو العملية

المركزية في تحلل الفيبرين fibrin . يتم انشطار البلازمين plasmin وجين لإنتاج البلازمين

النوع الذى يؤثر على الأنسجة (t-PA) أو منشط البلازمين plasmin وجين من نوع urokinase (u-PA). يولد التحلل الأولي للفيبرين fibrin بواسطة البلازمين plasmin وحدات متبقية من الليسين lysine بها مجموعات كربوكسى طرفية carboxy-terminal تعمل كمواقع ربط لها جاذبية عالية للبلازمينوجين plasminogen . حيث أن البلازمين plasmin وجين المرتبط بالفيبرين fibrin يتم تنشيطه إلى بلازمين plasmin بسهولة أكثر من البلازمين plasmin وجين الحر فإن هذه الآلية توفر تنظيم عكسي إيجابى لتحلل الفيبرين fibrin .

يعتبر إنزيم كربوكسى بيبتيداز U carboxypeptidase (CPU) أحد المثبطات الداخلية لتحلل الفيبرين fibrin . يعرف أيضا إنزيم CPU بإنزيم بلازما كربوكسى بيبتيداز carboxypeptidase B، ومثبط تحلل الفيبرين fibrin القابل للتنشيط بواسطة الثرومبين thrombin النشط (TAFIa)، وإنزيم كربوكسى بيبتيداز R carboxypeptidase R، وفعالية إنزيم كربوكسى بيبتيداز carboxypeptidase القابلة للتحث. يتكون إنزيم CPU أثناء التخثر وتحلل الفيبرين fibrin من المادة المنتجة له برو CPU بتأثير الإنزيمات الحالة للبروتين مثل الثرومبين thrombin ، أو معقد الثرومبين - ثرومبو موديولين thrombin-thrombomodulin complex ، أو البلازمين plasmin. يشتر إنزيم CPU الأحماض الأمينية الأساسية basic amino acids عند النهاية الطرفية كربوكسى carboxy-terminal لشظايا الفيبرين fibrin . عندئذ يحدث فقد مجموعات الكربوكسى الطرفية لليسين lysines وبذلك يتم فقد مواقع ارتباط الليسين lysine بالبلازمين plasmin وجين مما يؤدي إلى تثبيط inhibition تحلل الفيبرين fibrin . بواسطة تثبيط inhibition فقد مواقع ارتباط الليسين lysine بالبلازمين plasmin وجين يزيد هكذا معدل تكون البلازمين plasmin ، ومن المتوقع أن تسهل المثبطات الفعالة لإنزيم كربوكسى بيبتيداز U carboxypeptidase تحلل الفيبرين fibrin .

تم ذكر أن 2-Mercaptomethyl-3-guanidinoethylthiopropionic acid يعمل كمثبط لإنزيم كربوكسي بيبتيدياز carboxypeptidase N inhibitor . وحديثاً ظهر أن هذا المركب يثبط إنزيم Hendriks, D CPU . وآخرون Biochemica et Biophysica Acta 86-92 (1990) 1034 .

تم ذكر أن حمض جواندينو إيثيل ميركابتو سكسينيك Guanidinoethylmercaptosuccinic acid يعمل كمثبط لإنزيم كربوكسي بيبتيدياز carboxypeptidase N inhibitor . وحديثاً ظهر أن هذا المركب يثبط إنزيم CPU, Eaton, D. CPU وآخرون

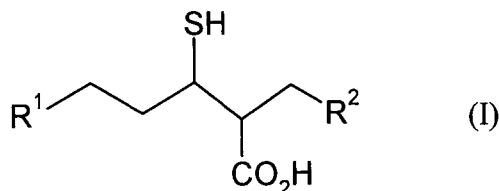
The Journal of Biological Chemistry 266 (1991) 21833 - 21838 .

تم الكشف عن مثبطات إنزيم CPU في البراءات العالمية أرقام ٠٠٠/٦٦٥٥٧ و ٠٠٠/٦٦٥٥٠ و ٠٠٣/٠٢٧١٢٨ و ٠٠٣/٠١٣٥٢٦ وتم الكشف عن تركيبات صيدلانية تحتوي على مثبط لإنزيم CPU ومثبط للثرومبين thrombin inhibitor في البراءة العالمية رقم ٠٠٠/٦٦١٥٢ و تم الكشف عن مثبطات لإنزيم بلازما كربوكسي بيبتيدياز B carboxypeptidase في البراءة العالمية رقم ٠١/١٩٨٣٦ و تم الكشف عن مثبط لـ TAFIa في البراءة العالمية رقم ٠٢/١٤٢٨٥

لقد وجد الآن أن المركبات ذات الصيغة (I) هي فعاله بشكل خاص كمثبطات inhibitors لإنزيم كربوكسي بيبتيدياز U carboxypeptidase ولذلك فهي مفيدة كأدوية للوقاية من أو علاج حالات يكون فيها تثبيط inhibition إنزيم كربوكسي بيبتيدياز carboxypeptidase مفيداً.

وصف عام للاختراع

وهكذا يوفر الاختراع الحالى مركباً له الصيغة (I)



حيث :

- ٥ R¹ هي فينيل phenyl (بها استبدال اختياري بواسطة هالوجين halogen أو هيدروكسي hydroxy ، أو سيانو cyano ، أو C₁₋₄ alkyl ، أو فينيل phenyl ، أو C₁₋₄ alkoxy (بها استبدال اختياري بواسطة رباعي هيدروفيورانيل tetrahydrofuranyl) ، أو CF₃ ، أو OCF₃ ، أو ميثيلين ثنائي أوكسي methylenedioxy ، C(O)R³ ، S(O)R⁴ ، فينيل phenyl (بها استبدال بواسطة هالوجين halogen) ، أو فينوكتي phenoxy (بها استبدال بواسطة هالوجين halogen) أو رباعي هيدروفيورانيل أوكسي tetrahydrofuranyloxy ، نافتيل naphthyl ، بيريدينيل pyridinyl ، 1, 2, 3, 4-tetrahydropyrimidin-2, 4- dione-yl (بها استبدال اختياري بواسطة C₁₋₄ alkyl) أو رباعي هيدروثيينيل tetrahydrothienyl ؛
- R² هي أمينو بيريدينيل aminopyridinyl ، أو أمينو ثيازولييل aminothiazolyl ، أو 3-azabicyclo [3.2. 1] octyl ؛

- ١٥ R³ هي هيدروكسي hydroxy ، C₁₋₄ alkoxy (بها استبدال اختياري بواسطة فينيل phenyl) (بها استبدال اختياري بواسطة هالوجين halogen) أو بيريدينيل pyridinyl ، NR⁵R⁶ ، أو حلقة غير متجانسة من ٥ أو ٦ ذرات متصلة بذرة النيتروجين N-linked (ليس بها استبدال أو بها استبدال إحدى بواسطة هيدروكسي hydroxy ، أوكسو oxo ، C₁₋₄ alkyl (بها استبدال اختياري بواسطة

هيدروكسى hydroxy أو فينيل phenyl NH، (C₁₋₄ alkyl) CO₂ أو فينيل phenyl (بها استبدال اختياري بواسطة هالوجين halogen):

R⁴ هي NR⁷R⁸ أو حلقة غير متجانسة من ٥ أو ٦ ذرات متصلة بذرة النيتروجين N-linked { ليس بها استبدال، أو بها استبدال أحادي بواسطة هيدروكسى hydroxy ، أو كسو oxo ، C₁₋₄ alkyl ، (بها استبدال اختياري بواسطة هيدروكسى hydroxy أو فينيل phenyl NH)، ٥ (C₁₋₄ alkyl) CO₂ أو فينيل phenyl (بها استبدال اختياري بواسطة هالوجين halogen)؛ أو ملتحة بحلقة بنزين benzene ring و التي بها استبدال اختياري بواسطة C₁₋₄ alkoxy {

R⁵، و R⁶، و R⁷، و R⁸ هم كل على حدة هيدروجين hydrogen ، C₁₋₄ alkyl {بها استبدال اختياري بواسطة هالوجين halogen ، سيانو cyano ، هيدروكسى hydroxy ، فينيل phenyl (بها استبدال اختياري بواسطة هالوجين halogen أو ميثيلين ثنائي أو كسى methylenedioxy ، ١٠ بيريدينيل pyridinyl ، CO₂ H أو CO₂ (C₁₋₄ alkyl) { أو C₂₋₄ alkenyl ؛

بشرط أنه عندما تكون R¹ هي 6-aminopyridin-3-yl فعندئذ تكون R² هي فينيل phenyl بها استبدال، أو نافثيل naphthyl ، أو بيريدينيل pyridinyl ، أو 1, 2, 3, 4-tetrahydropyrimidin-2,4- ، أو dione-yl (بها استبدال اختياري بواسطة C₁₋₄ alkyl) أو رباعي هيدروثيينيل tetrahydrothienyl ١٥ أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا منه، أو ذوابه لذلك الملح.

توجد المركبات ذات الصيغة (I) في صور أيزوميرية isomeric ويغضى الاختراع الحالى كافة هذه الصور ومخاليط منها بجميع النسب. تعتبر كل من المتشاكلات النقية enantiomers ، و المخاليط الراسمية racemic mixtures والمخاليط المتساوية وغير المتساوية من متشاكلين داخل مجال الاختراع الحالى.

يشير المصطلح alkyl C_{1-4} إلى مجموعة الكيل alkyl مستقيمة أو متفرعة بها من ١ - ٤ ذرة كربون في السلسلة. تشمل أمثلة الألكيل alkyl مجموعات الميثيل methyl ، و الإيثيل ethyl ، و البروبيل العادي n-propyl ، و الأيزوبروبيل iso-propyl ، و البيوتيل العادي n-butyl ، و الأيزوبيوتيل iso-butyl ، و البيوتيل الثنائي sec-butyl ، و البيوتيل الثلاثي tert-butyl .

٥ يشير المصطلح alkoxyl C_{1-4} إلى مجموعة O - alkyl ، حيث تكون الألكيل alkyl سلسلة مستقيمة أو متفرعة وتشمل أمثلتها مجموعات الميثوكسي methoxy و الإيثوكسي ethoxy .

تشمل الهالوجين halogen مجموعات الفلورو fluoro ، و الكلورو chloro ، و البرومو bromo ، و اليودو iodo (ولكنها تكون على سبيل المثال فلورو fluoro أو كلورو chloro) .

الحلقة غير المتجانسة التي بها ٥ أو ٦ ذرات المتصلة بذرة النيتروجين هي على سبيل المثال بيروليدينيل pyrrolidinyl ، أو بيريدينيل piperidinyl ، أو حلقة بيبيرازينيل piperazinyl ring .

في أحد الصور الخاصة يوفر الاختراع الحالي مركباً له الصيغة (I) حيث R^1 هي فينيل phenyl {بها استبدال اختياري بواسطة هالوجين halogen ، هيدروكسي hydroxy ، سيانو cyano ، C_{1-4} alkyl (بها استبدال أحادي اختياري بواسطة سيانو cyano أو هيدروكسي hydroxy) ،

OCF_3 ، CF_3 ، C_{1-4} alkoxyl ، ميثيلين ثنائي أوكسي methylenedioxy ، $C(O)NH_2$ ، $S(O)_2NH_2$ ، أو فينيل phenyl (بها استبدال اختياري بواسطة هالوجين halogen) ، بيريدينيل pyridinyl أو

١٥ رباعي هيدروثينيل tetrahydrothienyl ؛ R^2 هي أمينو بيريدينيل aminopyridinyl ، أو أمينو ثيازوليل aminothiazolyl ، أو 3-azabicyclo [3.2. 1] octyl ؛ بشرط أنه عندما تكون R^2 هي 6-aminopyridin-3-yl فعندئذ تكون R^2 هي فينيل phenyl بها استبدال ، أو بيريدينيل pyridinyl ،

أو رباعي هيدروثينيل tetrahydrothienyl ، أو ملح أوزوبة مقبولة صيدلانياً منه، أو ذوبة لذلك الملح.

في صورة أخرى يوفر الاختراع مركباً له الصيغة (I)، حيث R^1 هي فينيل phenyl (بها استبدال اختياري (تحمّل على سبيل المثال ١ أو ٢ مستبدل) بواسطة هالوجين halogen ، هيدروكسي hydroxy ، سيانو cyano ، C_{1-4} alkyl (بها استبدال اختياري أحادي بواسطة سيانو cyano ، أو هيدروكسي hydroxy ، أو فينيل phenyl) ، C_{1-4} alkoxy ، CF_3 ، OCF_3 ، ميثيلين ثنائي أوكسي methylenedioxy ، فينوكسي phenoxy (بها استبدال اختياري بواسطة هالوجين halogen) ، رباعي هيدروفيورانيل أوكسي tetrahydrofuranlyloxy أو رباعي هيدروفيورانيل ميثوكسي tetrahydrofuranlylmethoxy ، نافتيل naphthyl ، أو بيريدينيل pyridinyl ، أو رباعي هيدروثينيل tetrahydrothienyl . ١٠

في صورة أخرى كذلك يوفر الاختراع الحالي مركباً له الصيغة (I) حيث R^1 هي فينيل phenyl (بها استبدال (أحادي على سبيل المثال) بواسطة هالوجين halogen ، هيدروكسي hydroxy ، سيانو cyano ، C_{1-4} alkyl (بها استبدال اختياري أحادي بواسطة سيانو cyano أو هيدروكسي hydroxy) ، C_{1-4} alkoxy (مثل ميثوكسي methoxy) ، CF_3 ، أو ميثيلين ثنائي أوكسي methylenedioxy { أو رباعي هيدروثينيل tetrahydrothienyl . ١٥

في صورة أخرى كذلك يوفر الاختراع الحالي مركباً له الصيغة (I) حيث R^1 هي فينيل phenyl (بها استبدال أحادي بواسطة هالوجين halogen (على سبيل المثال كلورو chloro أو فلورو fluoro) ، هيدروكسي hydroxy ، سيانو cyano ، C_{1-4} alkyl (بها استبدال اختياري أحادي بواسطة سيانو cyano أو هيدروكسي hydroxy) ، C_{1-4} alkyl (بها استبدال أحادي بواسطة

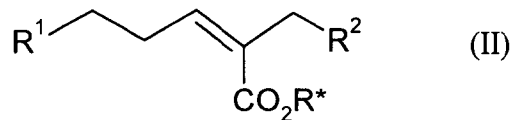
سيانو (cyano)، CF_3 ، أو ميثيلين ثنائي أوكسي methylenedioxy { أو رباعي هيدروثينيل tetrahydrothienyl .

مجموعة أمينو بيريدينيل aminopyridinyl هي على سبيل المثال 6-aminopyridin-3-yl. مجموعة أمينو ثيازوليل Amino-thiazolyl هي على سبيل المثال 2-aminothiazol-5-yl. مجموعة 3-Azabicyclo [3.2. 1] octyl هي على سبيل المثال 3-azabicyclo [3.2. 1] oct-8-yl. ٥

في صورة أخرى يوفر الاختراع الحالي مركباً له الصيغة (I) حيث R^2 هي أمينو بيريدين aminopyridine (مثلاً 6-aminopyridin-3-yl).

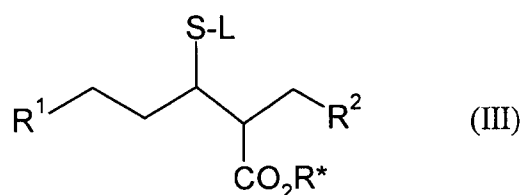
يمكن تحضير مركبات الاختراع الحالي بواسطة اقتباس الطرق المذكورة في المراجع (مثل البراءة العالمية رقم ٦٦٥٥٧ / ٠٠)، أو باستخدام أو اقتباس طرق الأمثلة ١، أو ٢٦، أو ٥١ المذكورة فيما بعد. سوف يقدر حق قدره أنه عند اقتباس الطرق المذكورة في المراجع أو الأمثلة ١، أو ٢٦، أو ٥١ فإنه قد تحتاج المجموعات الوظيفية للمركبات الوسيطة إلى الحماية بواسطة مجموعات حامية. تم تقديم تحضير مركبات وسيطة معينة في المخططات ١ و ٢.

على سبيل المثال يمكن تحضير مركب له الصيغة (I) بواسطة تفاعل مركب له الصيغة (II):



حيث R^1 كما تم تعريفها من قبل أو تشمل مجموعة يمكن أن تتفاعل فيما بعد لتكون المجموعة R^1 . R^* هي مجموعة حامية مناسبة (مثل مجموعة C_{1-6} alkyl) على سبيل المثال tert-butyl، و R^2 كما تم تعريفها من قبل أو مجموعة أمين في R^2 يمكن حمايتها (مثلاً بواسطة مجموعة

(tert-butoxycarbonyl)، مع ثيول thiol له الصيغة L-SH حيث L هي مجموعة حامية مناسبة (مثل 4-methoxybenzyl)، في وجود محفز catalyst مناسب (مثل هيدريد الصوديوم sodium hydride) وفي وجود مذيب مناسب (مثل N, N-dimethyl formamide) لتكوين مركب له الصيغة (III):



واختياريا تفاعل المجموعة الوظيفية في R^1 (مثلا قد تشمل R^1 مجموعة حمض يمكن أن تقترن مع مجموعة أمينو amino لتكوين أميد amide في وجود محفز catalyst (مثل HATU)، وبعد ذلك تتم إزالة المجموعات الحامية إذا لزم الأمر.

المجموعات الوظيفية المرغوب في حمايتها تشمل مجموعات هيدروكسي hydroxy ، و كربوكسيلات carboxylate ، و أمينو amino . تشمل المجموعات الحامية المناسبة للهيدروكسي hydroxy ثلاثي الكيل سيليل trialkylsilyl أو داي أريل الكيل سيليل diarylalkyl- silyl (مثل tert-butyldimethylsilyl ، أو tert-butyldiphenylsilyl ، أو trimethylsilyl)، و رباعي هيدرو بيرانييل tetrahydropyranyl ، و ميثوكسي ميثيل methoxymethyl ، و بنزيل أوكسي ميثيل benzyloxymethyl ، و 4-methoxybenzyl وتشمل المجموعات الحامية المناسبة للكربوكسيلات carboxylate ، ethyl ، tert-butyl ، و benzyl esters. تشمل المجموعات الحامية المناسبة للأمينو amino tert-butyloxycarbonyl ، و 2,4, 6-trimethoxybenzyl ، و بنزيل أوكسي كربونيل benzyloxycarbonyl. تم ذكر استعمال المجموعات الحامية في

"Protective Groups in Organic Synthesis", third edition T.W. Greene & P.G.M. Wutz,
Wiley- Interscience (1999).

يمكن أيضاً أن تكون المجموعة الحامية راتنج بوليمري polymer resin أو

. 2-chlorotriethyl chloride resin

٥ تعتبر مركبات الاختراع مثبطات لإنزيم كربوكسي بيبتيدياز U carboxypeptidase وهكذا يكون من المتوقع أن تكون مفيدة في الحالات التي يكون فيها تثبيط inhibition إنزيم كربوكسي بيبتيدياز U carboxypeptidase مفيداً مثل الوقاية من أو علاج الجلطة thrombosis و فرط القابلية للتخثر في الدم والأنسجة hypercoagulability in blood and tissue ، و التصلب العصيدي atherosclerosis ، و الإلتحامات adhesions ، و الندبات الجلدية dermal scarring ، و السرطان cancer ، وحالات التليف fibrotic conditions ، والأمراض الالتهابية inflammatory diseases ، وتلك الحالات التي تستفيد من الحفاظ على أو تعزيز مستويات القابض البطئ للعضلات الملساء (bradykinin) في أجسام الثدييات مثل الإنسان.

١٥ في صورة أخرى للاختراع، يتم استخدام مركب له الصيغة (I) أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانياً منه أو ذوابة لذلك الملح في الوقاية من أو علاج الجلطة thrombosis . في صورة أخرى للاختراع، يتم استخدام مركب له الصيغة (I)، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانياً منه أو ذوابة لذلك الملح في طريقة لتصنيع دواء للوقاية من أو علاج الجلطة thrombosis.

من المعروف أن فرط القابلية للتخثر قد تؤدي إلى أمراض الجلطة الإنسدادية thrombo-embolic. تشمل الحالات المصاحبة لفرط القابلية للتخثر وأمراض الجلطة الإنسدادية thrombo-embolic التي يمكن ذكرها مقاومة بروتين C، والعيوب الوراثية أو المكتسبة في

مضاد الثرومبين III thrombin، وبروتين C، وبروتين S، والعامل المشترك II للهيبارين heparin. تشمل الحالات الأخرى المعروفة بمصاحبته لفرط القابلية للتخثر ومرض الجلطة الإنسدادية الصدمة الدورية والصدمة الناتجة عن التقيح، والأجسام المضادة لمضادات الدهون المفسفرة antiphospholipid antibodies الموجودة بالدم، وإرتفاع نسبة هوموسيستين hyperhomocysteinemia في الدم، ونقص الصفائح الدموية الذي يسببه الهيبارين heparin ٥ والعيوب الناشئة عن تحلل الفيبرين fibrin . وهكذا توصف مركبات الاختراع في كلا من التداوي للعلاج و/أو التداوي للوقاية من هذه الحالات.

تشمل الحالات المرضية الأخرى التي يمكن ذكرها التداوي للعلاج و/أو التداوي للوقاية من الجلطة الوريدية venous thrombosis والإنسداد الرئوي pulmonary embolism ، والجلطة الشريانية arterial thrombosis (مثلاً في احتشاء عضلة القلب myocardial infarction، والذبحة الصدرية غير المستقرة unstable angina ، والسكتة الدماغية بسبب الجلطة thrombosis-based stroke، وجلطة الشرايين الطرفية peripheral arterial thrombosis) والإنسداد الجهازى عادة من الأذنين أثناء تليف الأذنين أو من البطين الأيسر بعد احتشاء عضلة القلب عبر الجدار transmural myocardial infarction.

١٥ توصف أيضاً مركبات الاختراع لعلاج الحالات التي يوجد فيها زيادة غير مرغوب فيها من proCPU/CPU.

علاوة على ذلك، يتوقع أن يكون لمركبات الاختراع استخدام في الوقاية من إعادة الإنغلاق أو معاودة التضيق (أي الجلطة thrombosis) بعد تحلل الجلطة، وعمليات التدخل عبر تجويف أو

قناة عن طريق الجلد، وعمليات تحويل الشرايين التاجية والوقاية من إعادة تكون الجلطة thrombosis بعد الجراحة الدقيقة وجراحات الأوعية بشكل عام.

تشمل الحالات الأخرى التداوي للعلاج و/أو التداوي للوقاية من التخثر المنتشر في الأوعية بسبب البكتيريا، أو الرضوض المتعددة، أو التسمم، أو أي آلية أخرى، والعلاج الحال للفيبرين fibrin عندما يتلامس الدم مع أسطح غريبة في الجسم، مثل الرقع الوعائية، والدعامات الوعائية، والقساطر الوعائية، والصمامات الميكانيكية والحيوية الصناعية أو أي وسيلة طبية أخرى، والعلاج الحال للفيبرين fibrin عندما يتلامس الدم مع وسائل طبية خارج الجسم مثلما يحدث أثناء الجراحة القلب وعائية باستخدام آلة القلب - الرئة الصناعية heart-lung machine أو في ديلزة الدم haemodialysis .

١٠ علاوة على ذلك، يتوقع أن تستخدم مركبات الاختراع في الوقاية من تطور التصلب العصيدي، ورفض الأعضاء في مرضى مزروع لهم أعضاء مثل زرع الكلى renal transplantation.

يتوقع أيضاً أن تستخدم مركبات الاختراع في تثبيط تطور inhibiting tumor maturation ونضج الأورام progression.

بالإضافة إلى ذلك يتوقع أن تستخدم مركبات الاختراع في علاج أي حالة يكون فيها التليف عامل مشارك. تشمل حالات التليف fibrotic conditions هذه التليف الحويصلي، ومرض التليف الرئوي مثل مرض الإنسداد الرئوي المزمن (COPD)، ومتلازمة صعوبة التنفس في البالغين (ARDS)، وعدم النمو بسبب تليف العضلات، ومرض تليف الرئة، وترسب الفيبرين fibrin في العين أثناء جراحات العيون.

يتوقع أيضاً استخدام مركبات الاختراع في علاج الإلتهاب. وبالتحديد يمكن استخدام الاختراع في الوقاية من وعلاج الأمراض الالتهابية inflammatory diseases مثل الربو asthma ، والتهاب المفاصل arthritis ، وداء البطانة الرحمية endometriosis ، وأمراض التهاب الأمعاء inflammatory bowel diseases ، والصدفية psoriasis ، والتهاب الجلد الاستشرائي atopic dermatitis .

يتوقع أيضاً استخدام مركبات الاختراع في علاج أمراض ضمور الأعصاب مثل الزهايمر Alzheimer ومرض باركنسون Parkinsons .

يتوقع أيضاً استخدام مركبات الاختراع في علاج حالات معروف أنها تستفيد من الحفاظ على أو تعزيز مستويات القابض البطئ للعضلات الملساء (bradykinin). تشمل هذه الحالات ارتفاع ضغط الدم hypertension ، والذبحة الصدرية angina ، وهبوط القلب heart failure ، وارتفاع ضغط الدم الرئوي pulmonary hypertension ، والفشل الكلوي renal failure ، وفشل زراعة الأعضاء organ failure .

يمكن أيضاً مزج مركبات الاختراع أو إعطائها بالاشتراك مع أي عامل مضاد للجلطة له آلية عمل مختلفة، مثل مضاد للتجلط (مثل مضادات فيتامين K، و هيبارين heparin غير مجزأ أو له وزن جزيئي صغير، أو شظية هيبارين heparin تخليقي مثل فونداپارينوكس fondaparinux ، أو مثبط للثرومبين thrombin inhibitor ، أو مثبط لعامل X_a أو مثبط لعامل تجلط/ إنزيم آخر، أو عامل تجلط ناتج عودة الارتباط مثل بروتين C منشط بشري ناتج عودة الارتباط)، أو عامل مضاد لتكون الصفائح مثل :

حمض أسيتيل ساليسيليك ثنائي بيريدامول acetylsalicylic acid, dipyridamole ، سيكلوبيدين ticlopidine ، كلوبيدوجريل clopidogrel أو مستقبل ADP آخر [مثل مضادات P2Y12 أو P2Y1]، أو مستقبل ثرومبوكسان thromboxane و/أو مثبط لإنزيم سينثتاز synthetas، أو مضاد لمستقبل فيبرينوجين fibrinogen، أو محاكي لبروستاسيكلين prostacyclin أو مثبط لإنزيم فوسفودايستيراز (phosphodiesterase). ٥

يمكن أيضاً مزج مركبات الاختراع أو إعطائها بالإشتراك مع أي عامل حال للجلطة مثل منشط البلازمين plasmin وجين في الإنسجة (طبيعي، أو ناتج عودة الارتباط، أو معدل)، أو إنزيم ستربتوكيناز streptokinase ، أو إنزيم يروكيناز urokinase ، أو إنزيم برويروكيناز prourokinase ، أو معقد منشط بلازمينوجين plasminogen - ستربتوكيناز streptokinase تم إدخال مجموعة أنيسول anisoylated إليه (APS AC)، أو منشطات بلازمينوجين plasminogen ١٠ الغدد اللعابية في الحيوانات، وما شابه ذلك، في علاج أمراض الجلطة thrombotic diseases ، وخاصة أحتشاء عضلة القلب ، والسكتة الدماغية بسبب قلة الدم الموضعية ischaemic stroke ، والإنسدادات الرئوية الضخمة massive pulmonary embolism.

يجب أن تكون انتقائية مركبات الاختراع لإنزيم كربوكسي بيبتيدياز U carboxypeptidase بالنسبة لإنزيم كربوكسي بيبتيدياز N carboxypeptidase أعلى من ١٠٠ : ١ مثلاً أكبر من ١٠٠٠ : ١ ١٥ باستخدام التجربة المذكورة فيما بعد.

تم تقدير التأثير التثبيطي لمركبات الاختراع الحالي باستخدام الاختبار المذكور في :

Dirk Hendriks, Simon Schare and Marc van Sande, Clinical Chemistry, 31,1936-1939

(1985); and Wei Wang, Dirk F. Hendriks, Simon S.Scharpe, The Journal of Biological Chemistry, 269,15937-15944 (1994).

وهكذا يوفر الاختراع الحالي مركباً له الصيغة (I)، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانياً منه، أو ذوابة لذلك الملح يستخدمون في العلاج كما تم تعريفهم من قبل.

في صورة أخرى يوفر الاختراع الحالي استعمال مركب له الصيغة (I)، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانياً منه، أو ذوابة لذلك الملح كما تم تعريفهم من قبل في تصنيع دواء يستعمل في العلاج.

في سياق الاختراع الحالي يشمل المصطلح "علاج" "الوقاية" ما لم تكن هناك دلالات محددة تخالف ذلك. ويجب أن تفهم المصطلحات "علاجي" و "علاجياً" وفقاً لذلك.

يوفر أيضاً الاختراع طريقة لعلاج حالة حيث يكون تثبيث إنزيم كربوكسي بيبتيدياز U carboxypeptidase مفيداً في كائن ثديي يعاني من خطر الحالة المذكورة، والتي تتضمن إعطاء الكائن الثديي كمية فعالة علاجياً من مركب له الصيغة (I)، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانياً، أو ذوابة لذلك الملح كما تم تعريفهم من قبل.

سوف تختلف الجرعة المعطاة في الاستخدامات العلاجية المذكورة من قبل وفقاً للمركب المستخدم وأسلوب الإعطاء، والعلاج المطلوب، والاضطراب الذي يعطي العلاج من أجله.

يمكن استخدام المركبات ذات الصيغة (I) والأملاح أو الذوابات المقبولة صيدلانياً منه، أو ذوابات تلك الأملاح بمفردهم ولكن عامة سوف يتم إعطائهم في صورة تركيبة صيدلانية بها المركب

ذى الصيغة (I)، أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانياً منه، أو ذوابة للملح (مكون فعال) مع مادة مساعدة مقبولة صيدلانياً، أو مادة مخففة، أو مادة حاملة. إعتياداً على أسلوب الإعطاء سوف تتضمن التركيبة الصيدلانية على سبيل المثال من ٠,٠٥ - ٩٩٪ بالوزن، مثلاً من ٠,٠٥ - ٨٠٪ بالوزن، على سبيل المثال من ٠,١٠ - ٧٠٪ بالوزن، مثلاً من ٠,١٠ - ٥٠٪ بالوزن من المكون الفعال، جميع النسب المئوية الوزنية مقدرة إلى الوزن الإجمالي للتركيبة.

٥

يوفر أيضاً الاختراع الحالي تركيبة صيدلانية تتضمن مركباً له الصيغة (I)، أو ملح أو ذوابة مقبولان صيدلانياً منه، أو ذوابة لذلك الملح كما تم تعريفهم من قبل مع مادة مساعدة مقبولة صيدلانياً، أو مادة مخففة، أو مادة حاملة.

يوفر أيضاً الاختراع عملية لتحضير تركيبة صيدلانية للاختراع والتي تتضمن خلط مركب له الصيغة (I)، أو ملح أو ذوابة مقبولان صيدلانياً، أو ذوابة لذلك الملح كما تم تعريفهم من قبل مع مادة مساعدة مقبولة صيدلانياً، أو مادة مخففة، أو حاملة.

١٠

يشمل أيضاً الاختراع مشتقات لمركبات لها الصيغة (I) لها الوظيفة البيولوجية للمركبات ذات الصيغة (I) مثل العقاقير الأولية. العقاقير الأولية هي على سبيل المثال :

(pivaloyloxy) methyl esters، و (ethoxycarbonyl) oxy] methyl esters [لأحماض

كربوكسيلية carboxylic acids.

١٥

الوصف التفصيلي

توضح الأمثلة التالية الاختراع :

أمثلة

الإجراءات التجريبية العامة :

٥. تم تسجيل الطيف الكتلي على مقياس الكتلة VG Plat form II أو مقياس الكتلة Micromass ZQ مزود بوصلة بينية لرش الإلكترونات (LC-MS). تم تسجيل الطيف الكتلي عالي التحليل على مطياف الكتلة Micromass LCT المزود بوصلة بينية لرش الإلكترونات (LC-HRMS). تم إجراء قياسات ^1H NMR بواسطة مقاييس الطيف Varian UNITY plus 400, 500, 600 التي تعمل على ترددات ^1H مقدارها ٤٠٠، و ٥٠٠، و ٦٠٠ ميجاهيرتز على التوالي. تم تسجيل طيف الرنين النووي المغناطيسي NMR في DMSO، أو D_2O ، أو CD_3CN أو مخاليط منهم. تم إعطاء الإزاحات الكيميائية بالجزء في المليون مع اعتبار المذيب عيار داخلي. تم إجراء الفصل الكروماتوجرافي باستخدام Merck Silica gel 60 (٠,٠٦٣ - ٠,٢٠٠ مم). تم تسمية المركبات اللاحقة باستخدام تسمية ACD النسخة ٦,٠٦ الصادرة في ١١ يونيو ٢٠٠٢ المتاحة من مؤسسة تطوير الكيمياء المتقدمة، كندا.

١٥ مثال رقم (١) :

يوضح هذا المثال تحضير :

2- [(6-aminopyridin-3-yl) methyl] -5- (1,1'-biphenyl-3-yl)-3-mercaptopentanoic acid

3- (1, 1'-Biphenyl-3-vDpropanal (أ)

إلى محلول من (٠,٩٦٤ جم، ٣,٤٤ ملي مول) 3-iodo-1, 1'-biphenyl و (٠,٩٥٦ جم، ٣,٤٤ ملي مول) tetrabutylammonium chloride في (٣ مل) DMF جاف تم إضافة (٠,٣٥١ مل، ٥,١٦ ملي مول) allyl alcohol ، و (٠,٧٢٣ جم، ٨,٦٠ ملي مول) sodium hydrogencarbonate ، و (٣١ مجم، ٠,١٤ ملي مول) palladium (II) acetate ، وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٨ ساعة. بعد ذلك تم تخفيف خليط التفاعل بواسطة EtOAc وتم فصل المادة الصلبة بالترشيح باستخدام سلايت. تم غسل الرشيح بالماء ثلاث مرات، وتجفيفه فوق Na_2SO_4 وتركيزه. أعطى الفصل بكماتوجراف الوميض (١ : ٤ ، heptan/tert-butyl methyl ether) للمادة المتبقية (٠,٦٠١ جم، ٨٣٪) (1, 1'-3-biphenyl-3-yl) propanal.

١٠ (ب) :

tert-Butyl 5-(1,1'-biphenyl-3-yl)-2-({6-[(tert-butoxycarbonyl)amino]pyridin-3-yl} methyl) pent-2-enoate

تم إضافة محلول من (١,٠٥٨ ، ٢,٣١ ملي مول) :

tert-butyl 3-{6-[(tert-butoxycarbonyl) amino] pyridin-3-yl} -2- (diethoxyphosphoryl) propanoate

١٥

في (٤ مل) THF جاف إلى محلول من (٠,١١١ جم، ٢,٧٧ ملي مول، ٦٠٪ في زيت معدني) في (٣ مل) THF عند ٠°م وتم تقليب الخليط عند ٠°م لمدة ٦٠ دقيقة. إلى هذا الخليط تم إضافة محلول من (٠,٥٨٢ جم، ٢,٧٧ ملي مول) (1, 1'-biphenyl-3-yl) propanal في (٣ مل) THF وترك خليط التفاعل يدفأ إلى درجة حرارة الغرفة على مدى ٢٢ ساعة. بعد ذلك تم إضافة

EtOAc، وتم غسل الطور العضوي بواسطة محلول مائي مشبع من NH_4Cl وماء، وتجفيفه فوق Na_2SO_4 وتركيزه. أعطى الفصل بكروماتوجراف الوميض ($\text{EtOAc} / \text{toluene}$ ، ١٥ : ١) للمادة المتبقية (١,١٠٥ جم، ٩٣٪) :

tert-butyl 5-(1,1'-biphenyl-3-yl)-2-({6-[(tert-butoxycarbonyl)amino] pyridin-3-yl}

methyl) pent-2-enoate

كخليط من E/Z-isomers .

(ج) :

tert-Butyl 5-(1,1'-biphenyl-3-yl)-2-({6-[(tert-butoxycarbonyl)amino]pyridin-3-yl}

methyl)-3-r (4-methoxybenzyl) thio') pentanoate

١٠ تم معالجة محلول من (٠,٥٨ مل، ٤,١٧ ملي مول) 4-methoxy-a-toluenethiol في (٢ مل)

DMF جاف تم طرد الهواء منه عند درجة حرارة الغرفة بواسطة كمية حفزية من هيدريد

صوديوم sodium hydride (٦٠٪ في زيت معدني)، ثم أضيف محلول من (١,٠٧٣ جم، ٢,٠٨

ملي مول) :

tert-butyl 5-(1,1'-biphenyl-3-yl)-2- ({6- [(tert-butoxycarbonyl) amino] pyridin-3-yl}

methyl) pent-2-enoate

١٥ في (٥ مل) DMF جاف تم طرد الهواء منه. بعد ترك خليط التفاعل لمدة ٢٠ ساعة عند درجة

حرارة الغرفة تم تخفيفه بواسطة EtOAc وتم غسله بواسطة EtOAc وبواسطة الماء ٣ مرات.

تم تجفيف الطبقة العضوية فوق Na_2SO_4 ، وتركيزها، وإخضاعها لکروماتوجراف الومیض

(heptan/EtOAc، ٣ : ١ toluene / EtOAc، ١٢ : ١) لتعطي (١,٢٥١ جم، ٩٠٪)

tert-butyl 5-(1,1'-biphenyl-3-yl)-2-({6-[(tert-butoxycarbonyl) amino] pyridin-3-yl}

methyl)-3- [(4-methoxybenzyl) thio] pentanoate

2-r (6-Aminopyridin-3-yl) methyl-5-(1, 1'-biphenyl-3-yl)-3-mercaptoPentanoic acid (د) ٥

تم إذابة (٠,٦٦٩ جم، ١,٠٠ ملي مول) :

tert-Butyl 5-(1,1'-biphenyl-3-yl)-2-({6-[(tert-butoxycarbonyl) amino] pyridin-3-

yl)methyl)-3- [(4-methoxybenzyl) thio] pentanoate

في (٠,٧٥ مل) ثلاثي إيثيل سيلان triethylsilane و (٦,٠ مل) حمض ثلاثي فلورو أسيتيك

١٠ trifluoroacetic acid . تم تسخين المحلول إلى ٦٠°م لمدة ٣ ساعات وتركيزه بعد ذلك. أعطت

تنقية المادة المتبقية بواسطة HPLC ذي الطور العكسي (عمود C-8، تدریج خطي من ٤٠٪ ←

١٠٠٪ من محلول مائي ٥٪ MeCN يحتوي على ٠,١٥٪ حمض ثلاثي فلورو أسيتيك

١٠ trifluoroacetic acid (٠,٣٤٢ جم، ٦٨٪) من مركب مزدوج التجاسم كملح لحمض ثلاثي

فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid بعد التجفيف بالتجميد.

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 7.70 (dd, J = 2.1, 9.2 Hz, 0.5H), 7.66 (dd, J = 2.1, ١٥

9.2 Hz, 0.5 Hz), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 4H), 7.38-7.32 (m,

2H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.88 (d, J = 9.1 Hz, 0.5H), 6.84 (d, J = 9.1 Hz, 0.5H), 3.10-2.74

(m, 6H), 2.17-2.04 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ

175.3, 174.9, 153.0, 146.0, 145.8, 142.3, 141.1, 140.9, 134.0, 133.9, 129.4, 129.2, 127.9, 127.9, 127.8, 127.3, 127.2, 127.1, 124.9, 124.8, 124.4, 124.1, 113.9, 113.8, 53.6, 53.0, 41.3, 40.5, 37.9, 33.1, 33.0, 31.2, 30.3. HRMS (ESI) calculated for $C_{23}H_{25}N_2O_2S$ 393.1637 (M+H)⁺, found 393.1650.

◦ مثال رقم (٢) :

تم تخليق 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-3-mercapto-5-(1-naphthyl) pentanoic acid وفقاً للإجراء المتبع في مثال رقم ١.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.14-8.10 (d, 1H), 7.93-7.89 (d, 1H), 7.80-7.54 (m, 1H), 7.67-7.35 (m, 6H), 6.83-6.77 (m, 1H), 3.52-3.35 (m, 1H), 3.22-3.12 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 3H), 2.25-2.13 (m, 1H), 2.05-1.87 (m, 1H). HRMS (ESI) calculated for $C_{21}H_{23}N_2O_2S$ 367.1480 (M+H)⁺, found 367.1497.

◦ مثال رقم (٣) :

تم تخليق 2- [(6-Aminopyridin-3-yl) methyl]-5- (3-cyanophenyl)-3-mercaptopentanoic acid وفقاً للإجراء المتبع في مثال رقم ١.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN/D₂O): δ 7.73 (dd, *J* = 2.2, 9.3 Hz, 0.5H), 7.70 (dd, *J* = 2.2, 9.3 Hz, 0.5H), 7.58-7.40 (m, 5H), 6.90 (d, *J* = 9.1 Hz, 0.5H), 6.88 (d, *J* = 9.3 Hz, 0.5H), 2.99-2.88 (m, 2H), 2.82-2.71 (m, 4H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 175.5, 174.9, 153.0, 146.0, 145.8, 143.1, 133.9, 132.4, 132.3, 130.3, 130.3, 129.8, 124.3, 124.0, 119.4, 113.9, 113.9, 111.6, 53.8, 52.8, 41.1, 40.2, 37.4, 32.5, 32.5, 31.1, 30.5. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 342.1276 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, found 342.1277

٥ مثال رقم (٤) :

تم تخليق :

5- [3- (Aminocarbonyl) phenyl]-2- [(6-aminopyridin-3-yl) methyl] -3mercapto-pentanoic acid

وفقاً للإجراء المتبع في مثال رقم ١، بدءاً من :

١٠ 3-iodo-N-(2, 4,6-trimethoxybenzyl) benzamide . تم تخليق :

3-iodo-N- (2, 4,6trimethoxybenzyl) benzamid من 3-iodobenzoic acid باستخدام

إجراءات قياسية.

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 7.72-7.67 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 6.89 (d, J = 9.3 Hz, 0.7H), 6.85 (d, J = 9.1 Hz, 0.3H), 3.00-2.87 (m, 2H), 2.81-2.72 (m, 4H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.90-1.86 (m, 1H). ١٥

^{13}C NMR (101 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 175.7, 175.1, 171.5, 161.7, 161.4, 153.0, 146.0, 145.8, 142.1, 142.0, 133.9, 133.4, 132.7, 129.1, 127.8, 127.7, 125.5, 124.3, 124.0, 114.0, 113.9, 53.7, 52.6, 41.0, 39.9, 37.7, 37.6, 32.8, 32.7, 31.0, 30.4. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 360.1382 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, found 360.1378.

مثال رقم (٥) :

تم تخليق :

2-[(6-Aminopyridin-3-yl) methyl]-5-[2-fluoro-4-(trifluoromethyl) phenyl]-3-mercaptopentanoic acid

٥ وفقاً للإجراء المتبع في مثال رقم ١.

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 7.75-7.71 (m, 1H), 7.56 (d, $J = 1.6\text{H}$, 1H), 7.47-7.35 (m, 3H), 6.91 (d, $J = 9.3\text{ Hz}$, 1 H), 3.04-2.91 (m, 1H), 2.88-2.74 (m, 4H).

^{13}C NMR (101 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 175.4, 174.9, 162.0, 161.4, 159.6, 153.0, 146.0, 145.9, 134.0, 133.2, 133.0, 129.9, 124.2, 124.0, 121.4, 114.0, 113.9, 112.8, 112.6, 53.8, 53.0, 41.5, 40.8, 36.3, 36.2, 31.2, 30.6, 26.5. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 403.1103 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, found 403.1137.

١٠

مثال رقم (٦) :

تم تخليق :

2- وفقاً [(6-Aminopyridin-3-yl) methyl]-5- (3-chlorophenyl)-3-mercaptopentanoic acid

١٥ للإجراء المتبع في مثال رقم ١.

^1H NMR (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 7.75 (dd, 0.5H), 7.72 (dd, 0.5 H), 7.56 (d, 0.5H), 7.54 (d, 0.5 H), 7.30-7.10 (m, 4H), 6.92 (d, 0.5H), 6.91 (d, 0.5H), 3.02-2.65 (m, 6H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 1H). MS (ESI) 351.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

مثال رقم (٧) :

تم تخليق :

2- [(6-Aminopyridin-3-yl) methyl]-5- (1, 3-benzodioxol-5-yl)-3-mercaptopentanoic acid

٥ وفقاً للإجراء المتبع في مثال رقم ١.

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 7.72(dd, 1H), 7.69 (d, 0.5H), 7.55 (s, 0.5H), 7.53 (s, 0.5H), 6.89 (m, 1H), 6.77-6.60 (m, 3H), 5.88(s, 2H), 3.0-2.70 (m, 5H), 2.58-2.68 (m, 1H), 1.92-2.08 (m, 1H), 1.69-1.81(m, 1H). HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 361.1222 (M+H) $^+$, found 361.1236.

١٠ مثال رقم (٨) :

تم تخليق :

2- وفقاً [(6-Aminopyridin-3-yl) methyl]-3-mercapto-5-pyridin-2-ylpentanoic acid

لإجراء المتبع في مثال رقم ١، بدءاً من 3-pyridin-2- ylpropanal.

^1H NMR (600 MHz, D_2O) δ ppm 1.90-2.37 (m, 2 H), 2.70-2.98 (m, 3 H), 3.05-3.11 (m, 1 H), 3.12-3.24 (m, 1 H), 3.32-3.41 (m, 1 H), 6.89 (d, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.75 (dd, 1 H), 7.80-7.85 (m, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 8.39-8.46 (m, 1 H), 8.54-8.60 (m, 1 H). MS (ESI) 318.2 (M+H) $^+$.

مثال رقم (٩) :

تم تخليق :

2- [(6-Aminopyridin-3-yl) methyl]-3-mercapto-5- (3, 4,5-trimethoxyphenyl) pentanoic acid

٥ وفقاً للإجراء المتبع في مثال رقم ١ .

^1H NMR (600 MHz, , $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 1.71-1.87 (m, 1H), 1.98-2.10 (m, 1H), 2.58-2.70 (m, 1H), 2.73-2.87 (m, 4H), 2.90 (d, 0.5H), 2.88-3.02 (m, 0.5H), 3.65 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 6.48 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.88 (d, 0.5H), 6.89 (d, 0.5H), 7.52 (d, 1H), 7.67-7.72 (m, 1H). MS (ESI) 407.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

١٠ مثال رقم (١٠) :

تم تخليق :

2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-3-mercapto-5-pyridin-3-ylpentanoic acid وفقاً للإجراء

المتبع في مثال رقم ١ ، بدءاً من 3-pyridin-3ylpropanal .

^1H NMR (600 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 1.78-1.90 (m, 1H), 2.03-2.19 (m, 1H), 2.71-2.78 (m, 1H), 2.78-3.02 (m, 4H), 3.07-3.18 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H), 7.91-7.95 (m, 1H), 8.40-8.44 (m, 1H), 8.55-8.59 (m, 2H). MS (ESI) 318.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

مثال رقم (١١) :

تم تخليق :

2- [(6-Aminopyridin-3-yl) methyl]-5- [4- (cyanomethyl) phenyl] -3-mercaptopentanoic acid

٥ وفقاً للإجراء المتبع في مثال رقم ١.

^1H NMR (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 7.99(dd, 0.5H), 7.96 (dd, 0.5H), 7.81 (d, 0.5H), 7.80 (d, 0.5H), 7.56-7.46 (m, 4H), 7.17 (d, 0.5H), 7.15 (d, 0.5H), 4.11 (s, 2H), 3.26-2.97 (m, 6H), 2.40-2.25 (m, 1H), 2.17-2.02 (m, 1H). MS (ESI) 356.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

مثال رقم (١٢) :

١٠ تم تخليق :

2-[(6-Aminopyridin-3-yl) methyl]-5-(2-hydroxyphenyl)-3-mercaptopentanoic acid وفقاً للإجراء المتبع في مثال رقم ١، بدءاً من 1-iodo-2- [(4- methoxybenzyl) oxy] benzene تم تخليق 1-iodo-2- [(4-methoxybenzyl) oxy] benzene من 2-iodophenol باستخدام إجراءات قياسية.

^1H NMR (500 MHz, 90% $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 1.72-1.87 (m, 1 H), 2.00-2.15 (m, 1 H), 2.60-2.75 (m, 1 H), 2.77-2.94 (m, 4.6 H), 3.06-3.11 (m, 0.4 H), 6.75-6.81 (m, 2 H), 6.90-6.94 (m, 1H), 7.02-7.13 (m, 2 H), 7.56 (d, 0.6 H), 7.57 (d, 0.4 H), 7.75 (dd, 0.6 H), 7.77 (dd, 0.4 H). MS (ESI) 333.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

مثال رقم (١٣) :

تم تخليق :

2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-5-[4-(aminosulfonyl) phenyl] -3- mercaptopentanoic acid

٥ وفقاً للإجراء المتبع في مثال رقم ١، بدءاً من :

4-iodo-N (2, 4,6-trimethoxybenzyl) benzenesulfonamide تم تحضير :

4-iodo-N-(2, 4,6- trimethoxybenzyl)benzenesulfonamide من :

4-iodobenzenesulfonyl chloride بإتباع إجراءات قياسية.

CD_3CN/D_2O δ ppm 1.79-1.92 (m, 1 H), 2.04-2.18 (m, 1 H), 1H NMR (500 MHz, 75

2.76-2.88 (m, 4 H), 2.90-3.07 (m, 2 H), 6.92 (d, 0.5 H), 6.93 (d, 0.5 H), 7.40 (d, 1 H), ١٠

7.42 (d, 1 H), 7.57 (d, 0.5 H), 7.58 (d, 0.5 H), 7.72-7.81 (m, 3 H). MS (ESI) 396.1

$(M+H)^+$.

مثال رقم (١٤) :

تم تخليق :

2- [(6-Aminopyridin-3-yl) methyl]-3-mercapto-5- (4-methoxyphenyl) pentanoic acid ١٥

وفقاً للإجراء المتبع في مثال رقم ١.

^1H NMR (500 MHz, 75% $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 1.73-1.85 (m, 1 H), 1.99-2.11 (m, 1 H), 2.61-2.72 (m, 1 H), 2.75-2.95 (m, 4.5 H), 2.98-3.04 (m, 0.5 H), 3.75 (s, 1.5 H), 3.76 (s, 1.5 H), 6.82-6.88 (m, 2 H), 6.92 (d, 0.5 H), 6.93 (d, 0.5 H), 7.12 (d, 0.5 H), 7.15 (d, 0.5 H), 7.56 (s, 0.5 H), 7.58 (s, 0.5 H), 7.72-7.78 (m, 1 H). MS (ESI) 347.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

٥ مثال رقم (١٥) :

تم تخليق :

2- [(6-Aminopyridin-3-yl) methyl]-5- (4-hydroxyphenyl)-3-mercaptopentanoic acid من

2- [(6-aminopyridin-3-yl) methyl]-3-mercapto-5- (4- methoxyphenyl) pentanoic acid

باستخدام ظروف قياسية للتحلل المائي لمجموعة الميثوكسي methoxy (محلول مائي لحمض

١٠ هيدروكلوريك hydrochloric acid مركز مع التسخين حتى درجة حرارة التكثيف الإرجاعي

لمدة ٢٤ ساعة).

CD_3CN in D_2O) δ ppm 1.73-1.85 (m, 1 H), 1.94-2.09 (m, 1 ^1H NMR (500 MHz, 25

H), 2.59-2.68 (m, 1 H), 2.75-2.87 (m, 4 H), 2.90 (d, 0.5 H), 2.98-3.03 (m, 0.5 H), 6.71-

6.76 (m, 2 H), 6.90-6.95 (m, 1 H), 7.00-7.07 (m, 2 H), 7.54-7.57 (m, 1 H), 7.71-7.76 (m,

1 H). MS (ESI) 333.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

١٥

مثال رقم (١٦) :

تم تخليق :

2- [(6-Aminopyridin-3-yl) methyl]-3-mercapto-5- [4- (trifluoromethoxy) phenyl]

pentanoic acid

٥ وفقاً للإجراء المتبع في مثال رقم ١.

^1H NMR (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 1.76-1.88 (m, 1 H), 2.01-2.14 (m, 1 H), 2.66-3.07 (m, 6 H), 6.94 (d, 1 H), 7.16-7.25 (m, 2 H), 7.26-7.34 (m, 2 H), 7.59 (d, 1 H), 7.78 (dd, 1 H). MS (ESI) 401.3 (M+H) $^+$.

مثال رقم (١٧) :

١٠ تم تخليق :

2- [(6-Aminopyridin-3-yl) methyl]-5- (1, 3-dimethyl-2,4-oxo-1, 2,3, 4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-3-mercaptopentanoic acid

١٥ وفقاً للإجراء المتبع في مثال رقم ١.

^1H NMR (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 1.57-1.76 (m, 1 H), 1.92-2.06 (m, 1 H), 2.31-2.45 (m, 1 H), 2.53-2.63 (m, 1 H), 2.75-3.07 (m, 4 H), 3.22 (s, 1.5 H), 3.23 (s, 1.5 H) ١٥
3.30 (s, 1.5 H), 3.30 (s, 1.5 H), 6.94 (d, 1 H), 7.30 (s, 0.5 H), 7.32 (s, 0.5 H), 7.59-7.64 (m, 1 H), 7.80 (dd, 1 H). MS (ESI) 379.2 (M+H) $^+$.

مثال رقم (١٨) :

تم تخليق :

2-[(6-Aminopyridin-3-yl) methyl]-3-mercapto-5-(tetrahydro-2-thienyl) pentanoic acid

وفقاً للإجراء المتبع في مثال رقم ١، بدءاً من 3-thien-2ylpropanal .

CD₃CN/D₂O) δ ppm 1.48-1.60 (m, 3 H), 1.70-1.90 (m, 3 H), ¹H NMR (500 MHz, , 90 °

2.00-2.10 (m, 2 H), 2.70-3.10 (m, 6 H), 3.25-3.33 (m, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 7.59 (s, 1 H),

7.78 (dd, 1 H). MS (ESI) 327.3 (M+H)⁺.

مثال رقم (١٩) :

تم تخليق :

2- [(6-Aminopyridin-3-yl) methyl]-5- [3- (hydroxymethyl) phenyl]-3- mercaptopen- ١٠

tanoic acid

وفقاً للإجراء المتبع في مثال رقم ١، بدءاً من :

1-iodo-3- { [(4-methoxybenzyl) oxy]methyl} benzene تم تخليق :

(3-iodophenyl) methanol من 1-iodo-3-{ [(4- methoxybenzyl) oxy] methyl} benzene

١٥ باستخدام إجراءات قياسية.

^1H NMR (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 1.94-2.10 (m, 1 H), 2.21-2.37 (m, 1 H), 2.78-3.24 (m, 6 H), 4.77 (s, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 7.09 (d, 0.5 H), 7.12 (d, 0.5 H), 7.34-7.44 (m, 3 H), 7.48-7.54 (m, 1 H), 7.73 (d, 0.5H), 7.74 (d, 0.5H), 7.91 (dd, 0.5H), 7.96 (dd, 0.5H). MS (ESI) 347.3 (M+H)⁺.

٥ مثال رقم (٢٠) :

تم تخليق :

2-[(6-Aminopyridin-3-yl) methyl]-5-[2-(2, 4-dichlorophenoxy) phenyl]-3- mercaptopentanoic acid

وفقاً للإجراء المتبع في مثال رقم ١.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.64 (d, 1H), 7.51 (d, 1 H), 7.40 (d, 1H), 7.27 (m, 1H), ١٠
7.18-7.04 (m, 3H), 7.78-7.69 (m, 3H), 3.15-2.92(m, 2H), 2.87-2.65 (m, 4H) ,2.21-2.08
(m, 1H),1.89-1.75 (m, 1H). HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 477.0806
(M+H)⁺, found 477.0170.

١٥ مثال رقم (٢١) :

تم تخليق : ١٥

2- [(6-Aminopyridin-3-yl) methyl]-5- (3, 5-dimethylphenyl) -3-mercaptopentanoic acid

وفقاً للإجراء المتبع في مثال رقم ١.

^1H NMR (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 1.72-1.85 (m, 1 H), 1.97-2.11(m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.57-2.66 (m, 1 H), 2.75-2.87 (m, 4 H), 2.90 (d, 0.5 H), 2.99-3.05 (m, 0.5 H), 6.78-6.85 (m, 3 H), 6.88-6.94 (m, 1 H), 7.54 (d, 0.5 H), 7.56 (d, 0.5 H), 7.71 (dd, 0.5 H), 7.73 (d, 0.5 H). MS (ESI) 345.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

٥. مثال رقم (٢٢) :

تم تخليق :

2- [(6-Aminopyridin-3-yl) methyl]-3-mercapto-5- (4-propylphenyl) pentanoic acid

وفقاً للإجراء المتبع في مثال رقم ١.

^1H NMR (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 0.84 (t, 3 H), 1.49-1.58 (m, 2 H), 1.70-1.81 (m, 1 H), 1.96-2.04 (m, 1 H), 2.50 (t, 2 H), 2.60-2.70 (m, 1 H), 2.71-2.93 (m, 4 H), 2.93-3.01 (m, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 7.07-7.10 (m, 4 H), 7.54 (d, 1 H), 7.71 (dd, 1 H). MS (ESI) 359.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

١٥. مثال رقم (٢٣) :

تم تخليق :

2- [(6-Aminopyridin-3-yl) methyl]-5- (4-benzylphenyl)-3-mercaptopentanoic acid ١٥

وفقاً للإجراء المتبع في مثال رقم ١، بدءاً من (4-iodophenyl) (phenyl) methanone.

^1H NMR (500 MHz, 80% $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 1.72-1.82 (m, 1 H), 2.00-2.10 (m, 1 H), 2.72-2.62 (m, 1 H), 2.78-3.04 (m, 5H), 3.9 (s, 2 H), 6.90 (d, H), 7.08-7.29 (m, 9H), 7.55 (d, 1 H), 7.73 (dd, 1 H). HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 407.1793 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, found 407.1804.

٥. مثال رقم (٢٤) :

تم تخليق : 2-[(2-Amino-1, 3-thiazol-5-yl) methyl] -3-mercapto-5-phenylpentanoic acid
وذلك طبقاً لإجراء المثال رقم ١ بداية من :

tert-butyl 3-{2-[(tert- butoxycarbonyl) amino]-1,3-thiazol-5-yl}-2-(diethoxyphosphoryl)
propanoate

١٠. تم تخليق :

Tert-butyl 3- {2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-1,3-thiazol-5-yl}-2-(diethoxyphosphor-
yl)propanoate

كما هو مبين في المخطط رقم ١.

^1H NMR (500 MHz, 90% $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 1.78-1.90 (m, 1H), 2.00-2.11 (m, 1H), 2.68-2.77 (m, 1H), 2.78-3.2 (m, 4.5H), 3.05-3.11 (m, 0.5H), 6.85-6.88 (m, 1H), 7.16- ١٥
7.33 (m, 5H). MS (ESI) 323.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

مثال رقم (٢٥) :

تم تخليق : 2- (3-Azabicyclo [3.2. 1] oct-8-ylmethyl)-3-mercapto-5-phenylpentanoic acid

وذلك طبقاً لإجراء المثال رقم ١ بداية من :

tert-butyl 8- [3-tet-t- butoxy-2- (diethoxyphosphoryl) -3-oxopropyl]-3-azabicyclo [3.2. 1]

octane-3-carboxylate

٥

تم تخليق :

Tert-butyl 8- [3-tert-butoxy-2- (diethoxyphosphoryl)-3-oxopropyl]-3- azabicyclo [3.2.1]

octane-3-carboxylate

كما هو مبين في المخطط رقم ٢.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN/D₂O): δ 7.90-7.80 (m, 2H), 7.80-7.70 (m, 3H), 3.80-3.60 ١٠

(m, 2H), 3.60-3.35 (m, 4H), 3.35-3.18 (m, 1H), 3.18-3.00 (m, 1H), 2.90-1.80 (m, 11H).

MS (ESI) 333.5 (M+H)⁺.

مثال رقم (٢٦) :

يوضح هذا المثال تحضير حامض :

2-[(6-aminopyridin-3-yl) methyl]-3- mercapto-5-(3-{[methyl (2-phenylethyl) amino]

١٥

carbonyl}phenyl)pentanoic acid

(أ) :

3-{5-tert-butoxy-4-({6-[(tert-butoxycarbonyl)amino]pyridin-3-yl}methyl)-3-[(4-methoxybenzyl)thio]-5-oxopentyl} benzoic acid

تم إضافة (٥ ملي لتر من محلول ١ مولار في إيثانول ethanol) KOH إلى محلول من (٠,٢٧ جرام، ٠,٤٠٦ ملي مول، تم تخليقه طبقاً لإجراء المثال رقم ١) :

ethyl 3-{5-tert-butoxy-4-({6-[(tert-butoxycarbonyl)amino]pyridin-3-yl}methyl)-3-[(4-methoxybenzyl)thio]-5-oxopentyl} benzoate

في (٢ ملي لتر) إيثانول ethanol ، وتم تقليب المخلوط في درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين وعندئذ في درجة ٥٠°م لمدة ساعتين. تم عندئذ تخفيف مخلوط التفاعل وذلك بواسطة ثنائي إيثيل إيثير diethyl ether وماء. تم استخلاص الطور العضوي بواسطة KOH مائي ٠,١ مولار وتم تحميض الطور المائي المدمج (أس هيدروجيني pH ٥) باستخدام حامض هيدروكلوريك HCl مائي ٣ مولار. تم عندئذ استخلاص الطور المائي بواسطة ثنائي إيثيل إيثير diethyl ether وتم غسل الطور العضوي بواسطة محلول ملحي وتجفيفه وتركيزه. أعطت تنقية المتبقي بواسطة كروماتوجراف السائل عالي الأداء (HPLC) طور عكسي (عمود C-8، تدرج خطي ٤٠٪ - ١٠٠٪ من MeCN في MeCN مائي ٥٪ يحتوي على أمونيوم أسيتات ٠,١ مولار) متبقي والذي تم إذابته في تولوين toluene وماء وتركيزه ليعطي (٠,١٢ جرام، ٥٤٪) :

3-{5-tert-butoxy-4-({6-[(tert-butoxycarbonyl)amino]pyridin-3-yl}methyl)-3-[(4-methoxybenzyl)thio]-5-oxopentyl} benzoic acid

(ب) :

tert-butyl-2-({6-[(tert-butoxycarbonyl)amino]pyridin-3-yl} methyl)-3-[(4-methoxybenzyl)

thio]-5-(3-methyl (2-phenylethyl) aminocarbonylphenyl)pentanoate

تم إضافة (٢٠ ميكرو لتر، ٠,١٤ ملي مول) N-methylphenethylamine و (٤٦ ميكرو لتر، ٠,٢٦ ملي مول) iPr₂EtN إلى محلول من (٨٤ ملي جرام، ٠,١٣٢ ملي مول) .

3-{{5-tert-butoxy-4-({6-[(tert-butoxycarbonyl) amino]pyridin-3-yl} methyl)-3-[(4-methoxybenzyl) thio]-5-oxopentyl} benzoic acid

في (٢ ملي لتر) DMF تحت جو أرجون argon في درجة صفر °م. تم تقليب مخلوط التفاعل لمدة ساعتين وتم عندئذ أخماده بواسطة ثلج. تم إضافة ثنائي إيثيل إيثير diethyl ether وماء وتم استخلاص الطور المائي بواسطة ثنائي إيثيل إيثير diethyl ether . تم تجفيف وتركيز الطور العضوي المدمج. أعطى كروماتوجراف الوميض (heptan/EtOAc) (٨١ ملي جرام، ٨١,٤%) من :

tert-butyl 2-({6-[(tert-butoxycarbonyl) amino]pyridin-3-yl} methyl)-3-[(4-methoxybenzyl) thio]-5-(3-{{[methyl (2-phenylethyl) amino] carbonyl} phenyl) pentanoate

(جـ) :

2-[(6-aminopyridin-3-yl)methyl]-3-mercapto-5-(3-{[methyl (2phenylethyl)phenyl']

pentanoic

تم إذابة (٨٠ ملي جرام، ٠,١٠٦ ملي مول) :

tert-butyl 2-({6-[(tert-butoxycarbonyl) amino]pyridin-3-yl} methyl)-3- [(4- methoxyben-

zyl)thio]-5- (3- { [methyl (2-phenylethyl) amino] carbonyl} phenyl) pentanoate

في (٠,٤ ملي لتر) ثلاثي إيثيل سيلان triethylsilane و (٣ ملي لتر) حمض ثلاثي فلورو أسيتيك

trifluoroacetic acid . تم تسخين المحلول إلى ٦٠°م لمدة ساعة واحدة وتم عندئذ تركيزه.

أعطت تنقية المتبقي بواسطة كروماتوجراف السائل عالي الأداء (HPLC) طور عكسي (عمود

C-8، تدرج خطي ٤٠٪ - ١٠٠٪ من MeCN في MeCN مائي ٥٪ يحتوى على أمونيوم

أسيتات ٠,١ مولار) المركب مزدوج التجاسم المذكور كملح حامض الثلاثي فلورو

أسيتيك trifluoroacetic (٦٤ ملي جرام، ١٠٠٪) بعد التجفيف بالتجميد.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN/D₂O): δ 7.76-6.63 (m, 12 H), 3.71 (m, 1H), 3.40 (m, 1H),

3.21-2.54 (m, 11H), 2.12-1.63 (m, 2H). HRMS (ESI) calcd for C₂₇H₃₁N₃O₃S 478.2164

(M+H)⁺, found 478.2133.

مثال رقم (٢٧) :

تم تخليق حامض :

3- [5- (6-Aminopyridin-3-yl)-4-carboxy-3-mercaptopentyl] benzoic acid وذلك طبقاً

لإجراء المثال رقم ٢٦ بداية من :

3- {5-tert-butoxy-4- ({6-[(tert-butoxycarbonyl) amino]pyridin-3-yl} methyl)-3- [(4-methoxybenzyl) thio] -5-oxopentyl} benzoic acid ٥

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 8.05-8.01 (dd, 1H), 8.01-7.99 (s, 1 H), 7.90-7.86 (dd, 1H), 7.73-7.70 (s, 1H), 7.68-7.58 (m, 2H), 7.08-7.04 (d, 1H), 3.18-3.08 (m, 1H), 3.06-2.90 (m, 5H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H). HRMS (ESI) calculated for C₁₈H₂₀N₂O₄S 361.1222 (M+H)⁺, found 361.1212. ١٠

مثال رقم (٢٨) :

تم تخليق :

2- [(6-Aminopyridin-3-yl) methyl]-5- [3- (3, 4-dihydroisoquinolin-2(II)- ylcarbonyl) phenyl] -3-mercaptopentanoic acid

١٥ وذلك طبقاً لإجراء المثال رقم ٢٦.

^1H NMR (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 7.73 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44-7.11 (m, 8H), 6.90 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.89 (br, 1H), 3.57 (br, 1H), 2.99-2.65 (m, 8H), 2.09 (m, 1H), 1.85 (m, 1H). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 476.2008 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, found 476.2002.

٥. مثال رقم (٢٩) :

تم تخليق :

2-[(6-Aminopyridin-3-yl) methyl]-5-{3-[(6, 7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinolin- 2 (1H)-yl) carbonyl] phenyl}-3-mercaptopentanoic acid

وذلك طبقاً لإجراء المثال رقم ٢٦.

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 7.68 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.38-7.22 (m, 4H), ١٠. 6.90-6.72 (m, 2.5H), 6.47 (s, 0.5H), 4.69 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.96-3.46 (m, 8H), 3.01-2.59 (m, 8H), 2.17-1.67 (m, 2H). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 536.2219 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, found 536.2248.

مثال رقم (٣٠) :

١٥. تم تخليق :

2- [(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-3-mercapto-5-{3-[(2-pyridin-2- ylethoxy) carbonyl] phenyl} pentanoic acid

وذلك طبقاً لإجراء المثال رقم ٢٦.

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 8.64 (d, 1H), 8.46 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.77-7.64 (m, 3H), 7.58-7.31 (m, 3H), 6.89 (dd, 1H), 4.65 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 2.99-2.62 (m, 6H), 2.03 (m, 1H), 1.79 (m, 1H). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 466.1803 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, found 466.1813.

٥

مثال رقم (٣١) :

تخليق :

2- [(6-Aminopyridin-3-yl) methyl]-5- (3-1 [2- (2, 6- dichlorophenyl) ethoxy]carbonyl} phenyl)-3-mercaptopentanoic acid

١٠ وذلك طبقاً لإجراء المثال رقم ٢٦.

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 7.69 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.38-7.28 (m, 4H), 7.12 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 4.48 (m, 2H), 3.62 (m, 0.5H), 3.31 (m, 2H), 3.10 (m, 0.5H), 2.98-2.53 (m, 5H), 2.0 (m, 1H), 1.75 (m, 1H). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 533.1069 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, found 533.1071.

مثال رقم (٣٢) :

تم تخليق :

2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-5-[3-(ethoxycarbonyl) phenyl] -3- mercaptopentanoic acid

وذلك طبقاً لإجراء المثال رقم ٢٦، بداية من :

ethyl 3-{5-tert-butoxy-4-({6-[(tert-butoxycarbonyl) amino] pyridin-3- yl}methyl)-3-[(4-methoxybenzyl)thio]-5-oxopentyl}benzoate

^1H NMR (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 7.90(d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.41 (q, 2H), 2.95-3.03 (m, 1H), 2.95-2.82 (m, 4H), 2.75-2.80 (m, 1H), 2.14-2.23 (m, 1H), 1.95-2.03 (m, 1H), 1.41 (t, 3H). HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 389.1535 (M+H) $^+$, found 389.1555.

مثال رقم (٣٣) :

تم تخليق :

2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-5-(3- {[(2-fluoroethyl) amino] carbonyl} phenyl)-3 mercaptopentanoic acid

وذلك طبقاً لإجراء المثال رقم ٢٦.

¹H NMR (500 MHz, 10%CD₃CN in D₂O): δ 7.95 (dd, 0.5H), 7.90 (dd, 0.5 H), 7.86-7.81 (m, 2H), 7.75 (dd, 0.5H), 7.73 (dd, 0.5H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.13 (d, 0.5H), 7.07 (d, 0.5H), 4.89-4.86 (m, 1H), 4.8-4.76 (m, 1H), 3.91-3.94 (m, 1H), 3.85-3.89 (m, 1H), 3.25-3.12 (m, 2.5H), 3.11-2.98 (m, 3H), 2.92-2.97 (m, 0.5H), 2.41-2.24 (m, 1H), 2.21-2.01 (m, 1H). HRMS (ESI) calculated for C₂₀H₂₅FN₃O₃S 406.1600 (M+H)⁺, found 406.1560. ◦

مثال رقم (٣٤) :

تم تخليق :

2-[(6-Aminopyridin-3-yl) methyl]-5- {3-[(dimethylamino) carbonyl] phenyl}-3-mercaptopentanoic acid

١٠. وذلك طبقاً لإجراء المثال رقم ٢٦.

¹H NMR (500 MHz, 5%CD₃CN/D₂O): δ 7.77(dd, 0.5H), 7.72 (dd, 0.5H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.45-7.32 (m, 2H), 7.25-7.29 (m, 2H), 6.91 (d, 0.5H), 6.93 (d, 0.5H), 3.07 (s, 3H), 2.95 (two s, 3H), 3.05-2.71 (m, 6H), 2.19-2.0 (m, 1H), 1.99-1.82 (m, 1H). HRMS (ESI) calculated for C₂₀H₂₆N₃O₃S 388.1695 (M+H)⁺, found 388.1683.

١٥. مثال رقم (٣٥) :

تم تخليق :

2- [(6-Aminopyridin-3-yl) methyl] -3-mercapto-5- {3- [(vinylamino) carbonyl] phenyl} pentanoic acid

وذلك طبقاً لإجراء المثال رقم ٢٦.

¹H NMR (500 MHz, 10% CD₃CN/D₂O): δ 7.71(two dd, 1H), 7.53 (two dd, 0.5H), 6.89 (m, 1H), 6.77-6.60 (m, 3H), 5.88(s, 2H), 3.0-2.70 (m, 5H), 2.62 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.75 (m, 1H). HRMS (ESI) calculated for C₂₀H₂₄N₃O₃S 386.1538 (M+H)⁺, found 386.1470.

٥. مثال رقم (٣٦) :

تم تخليق :

2- [(6-Aminopyridin-3-yl) methyl]-5- [3- ({ [2- (1, 3-benzodioxol-5yl) ethyl] amino} carbonyl) phenyl] -3-mercaptopentanoic acid

وذلك طبقاً لإجراء المثال رقم ٢٦.

¹H NMR (500 MHz, 20% CD₃CN/D₂O) δ ppm 1.88-2.06 (m, 1 H), 2.10-2.27 (m, 1 H), ١٠. 2.79-3.11 (m, 8 H), 3.68 (t, 2 H), 6.00 (s, 2 H), 6.85 (m, 1 H), 6.90 (m, 2 H), 6.96 (d, 0.7 H), 7.01 (d, 0.3 H), 7.47 (m, 1.2H), 7.51 (m, 0.6 H), 7.56 (s, 0.7 H), 7.58 (s, 0.3 H), 7.62 (s, 2 H), 7.76 (d, 0.7 H), 7.81 (d, 0.3 H). HRMS (ESI) calculated for C₂₇H₂₉N₃O₅S 508.1906 (M+H)⁺, found 508.1935.

١٥. مثال رقم (٣٧) :

تم تخليق :

2-[(6-Aminopyridin-3-yl) methyl]-5- {3-[(dibenzylamino) carbonyl]phenyl}-3-mercaptopentanoic acid

وذلك طبقاً لإجراء المثال رقم ٢٦.

^1H NMR (500 MHz, , 50% $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 2.28-2.40 (m, 1 H), 2.52-2.63 (m, 1 H), 3.25-3.53 (m, 6 H), 4.99 (s, 2 H), 5.23 (s, 2 H), 7.46 (d, 0.4 H), 7.48 (d, 0.6 H), 7.71 (d, 2 H), 7.83-8.00 (m, 12 H), 8.08 (s, 1 H), 8.25 (dd, 0.4 H), 8.28 (dd, 0.6 H).

HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 540.2321 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, found 540.2340.

٥

مثال رقم (٣٨) :

تم تخليق :

2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-5-(3-[(2hydroxyethyl) (methyl) amino] carbonyl}
phenyl)-3-mercaptopentanoic acid

وذلك طبقاً لإجراء المثال رقم ٢٦. ١٠

^1H NMR (500 MHz, 50% $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 1.71-2.11 (m, 2 H), 2.67-2.96 (m, 6 H), 2.89 (s, 1.5 H), 3.01 (s, 1.5 H), 3.34 (q, 1 H), 3.52-3.57 (m, 1 H), 3.59 (t, 1 H), 3.77 (t, 1 H), 6.74-6.86 (m, 1 H), 7.12-7.41 (m, 4 H), 7.45 (s, 1 H) 7.58-7.63 (m, 0.5 H), 7.65-7.69 (m, 0.5 H). HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 418.1800 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, found 418.1752.

١٥

مثال رقم (٣٩) :

تم تخليق :

2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-5-{3-[(3-hydroxypyrrolidin-1yl) carbonyl] phenyl}-3-mercaptopentanoic acid

٥. وذلك طبقاً لإجراء المثال رقم ٢٦.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN/D₂O): δ 8.35-8.15 (m, 1H), 8.05 (br s, 1H), 8.00-7.75 (m, 4H), 7.50-7.35 (m, 1H), 6.16 (br m, 0.5H), 6.02 (br m, 0.5H), 5.02 (br m, 0.5H), 4.88 (br m, 0.5H), 4.50-3.60 (m, 4H), 3.55-3.20 (m, 7H), 3.0-2.2 (m, 4H). HRMS (ESI) calculated for C₂₂H₂₈N₃O₄S 430.1829 (M+H)⁺, found 430.1801.

١٠. مثال رقم (٤٠) :

تم تخليق :

2-[(6-Aminopyridin-3-yl) methyl]-5- (3- { [4- (4-chlorophenyl) piperazin-1yl]carbonyl} phenyl)-3-mercaptopentanoic acid

وذلك طبقاً لإجراء المثال رقم ٢٦.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ 7.75-7.67 (m, 1H), 7.52-7.47 (dd, 1 H), 7.40-7.28(m, 5H), 7.12-7.07 (m, 3H), 6.90-6.84 (m, 1H), 4.00-3.50 (m, 4H), 3.40-3.20 (m, 4H), 3.03 – 2.90 (m, 1H), 2.87-2.70 (m, 5H), 2.17-2.03 (m, 1H) ,1.97-1.89 (m, 1H). HRMS (ESI) calculated for C₂₈H₃₁ClN₄ O₃S 539.1884 (M+H)⁺, found 539.1868.

٥. مثال رقم (٤١) :

تم تخليق :

2- [(6-Aminopyridin-3-yl) methyl]-5- (3- { [benzyl (methyl) amino] carbonyl} phenyl)-
3-mercaptopentanoic acid

وذلك طبقاً لإجراء المثال رقم ٢٦.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ 7.75-7.18 (m, 11H), 6.88-6.80 (d, 1 H), 4.80-4.70 (s, ١٠ 1H), 4.53-4.45 (s, 1H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.93-2.90 (s, 3H), 2.88-2.78 (m, 5H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.99-1.94 (m, 1H). HRMS (ESI) calculated for C₂₆H₂₉N₃O₃S 464.2008 (M+H)⁺, found 464.1972.

١٠. مثال رقم (٤٢) :

تم تخليق ١٥ :

2- [(6-Aminopyridin-3-yl) methyl]-3-mercapto-5- [3- (pyrrolidin-1- ylcarbonyl) phenyl]
pentanoic acid

وذلك طبقاً لإجراء المثال رقم ٢٦.

^1H NMR (500 MHz, 95% CD_3CN in D_2O): δ 7.75 (dd, 0.5H), 7.69 (dd, 0.5 H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.44-7.30 (m, 4H), 6.91 (d, 0.5H), 6.87 (d, 0.5H), 3.53 (t, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.00-2.79 (m, 5.5H), 2.67-2.74 (m, 0.5H), 2.18-1.8 (m, 6H). HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 414.1851 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, found 414.1837.

٥

مثال رقم (٤٣) :

تم تخليق :

2- [(6-Aminopyridin-3-yl) methyl]-5- (3- { [4-(ethoxycarbonyl) piperidin-1-yl] carbonyl} phenyl)-3-mercaptopentanoic acid

١٠ وذلك طبقاً لإجراء المثال رقم ٢٦.

^1H NMR (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 1.28 (t, 3H), 1.59-1.79 (m, 2H), 1.86-1.96 (m, 2H), 2.0-2.22 (m, 2H), 2.68-2.75 (m, 1H), 2.80-3.12 (m, 7H), 3.13-3.25 (m, 1H), 3.65 (d, 1H), 4.18 (q, 2H), 4.40-4.48 (m, 1H), 6.95-7.00 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.36-7.48 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.78 (dd, 0.5H), 7.82 (dd, 0.5H). HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 500.2219 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, found 500.2233.

١٥

مثال رقم (٤٤) :

تم تخليق :

2- [(6-Aminopyridin-3-yl) methyl]-5- (3- { [4-(hydroxymethyl) piperidin-1- yl]
carbonyl} phenyl)-3-mercaptopentanoic acid

٥ وذلك طبقاً لإجراء المثال رقم ٢٦.

¹H NMR (400MHz, CD₃CN): δ 7.65-7.71 (dd, 1H), 7.49-7.52 (d, 1H), 7.18-7.36 (m, 4H), 6.82-6.85 (dd, 1H), 3.41-3.47 (m, 4H), 2.77-3.10 (m, 7H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.68-1.92 (m, 5H). HRMS(ESI) calculated for C₂₄H₃₂N₃O₄S 458.2114 (M+H)⁺, found 458.2097.

١٠ مثال رقم (٤٥) :

تم تخليق :

2- [(6-Aminopyridin-3-yl) methyl]-3-mercapto-5- { 3- [(3-oxopiperazin-1- yl) carbonyl]
phenyl} pentanoic acid

وذلك طبقاً لإجراء المثال رقم ٢٦.

^1H NMR (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 1.77-1.90 (m, 1H), 1.99-2.12 (m, 1H), 2.75-3.0 (m, 6H), 3.25-3.58 (m, 4H), 3.80-4.10 (m, 1H), 4.2 (s, 1H), 6.89 (d, 0.5H), 6.91 (d, 0.5H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.31-7.42 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.71 (dd, 0.4H), 7.74 (dd, 0.6H). HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ 443.1753 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, found 443.1766.

٥. مثال رقم (٤٦) :

تم تخليق :

2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-5-(3-{ [benzyl (3-ethoxy-3- oxopropyl) amino] carbonyl} phenyl) -3-mercaptopentanoic acid

وذلك طبقاً لإجراء المثال رقم ٢٦.

^1H NMR (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 1.06 (t, 1H), 1.19 (t, 2H), 1.67-1.88 (m, 1H), ١٠. 1.90-2.15 (m, 1H), 2.40-3.0 (m, 8H), 3.40-3.58 (m, 0.7H), 3.58-3.66 (m, 1.3H), 3.91 (q, 0.7H), 4.07 (q, 1.3H), 4.47 (s, 1.3H), 4.69 (s, 0.7H), 6.80-6.92 (m, 1H), 7.1-7.4 (m, 9H), 7.46 (s, 0.7H), 7.50 (s, 0.3H), 7.60-7.74 (m, 1H). HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 550.2376 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, found 550.2361.

مثال رقم (٤٧) :

تم تخليق :

472- [(6-Aminopyridin-3-yl) methyl]-5- (3- { [(cyanomethyl) (methyl) amino]-
sulfonyl} phenyl)-3-mercaptopentanoic acid

٥ وذلك طبقاً لإجراء المثال رقم ١ ، بداية من :

from N-(cyanomethyl)-3-iodo-N-methylbenzenesulfonamide ، وتم تخليق :

N-(cyanomethyl)-3-iodo-N-methylbenzenesulfonamide وذلك باستخدام إجراءات قياسية.

¹H NMR (500 MHz, CD₃CN/D₂O): δ 7.79 (dd, 0.5H), 7.76 (dd, 0.5H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.64-7.54 (m, 3H), 6.95 (d, 0.5H), 6.94 (d, 0.5H), 4.29 (s, 2H), 3.11-3.00 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.98-2.78 (m, 4H), 2.20-2.09 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H). HRMS (ESI) ١٠
calculated for C₂₀H₂₅N₂O₄S₂ 449.1317 (M+H)⁺, found 449.1329.

مثال رقم (٤٨) :

تم تخليق :

2-[(6-Aminopyridin-3-yl) methyl]-5-(3-{ [(2S)-2-(anilinomethyl) pyrrolidin-1- yl]sulfonyl} phenyl)-3-mercaptopentanoic acid ١٥

وذلك طبقاً لإجراء المثال رقم ١ ، بداية من :

from N-(1-(2S)-1-[(3-iodophenyl) sulfonyl] pyrrolidin-2-yl) methyl aniline ، وتم تخليق

N-(2-(1-[(3-iodophenyl) sulfonyl] pyrrolidin-2-yl) methyl) aniline

من 3-iodobenzenesulfonyl chloride وذلك باستخدام إجراءات قياسية.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.71 (dd, $J = 2.1, 9.1$ Hz, 1H), 7.59-7.45 (m, 7H), 7.31-7.29 (m, 3H), 6.89 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.53 (ddd, $J = 3.1, 6.0, 13.0$ Hz, 1H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.26-3.18 (m, 1H), 3.00-2.70 (m, 6H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.82-1.65 (m, 3H), 1.57-1.50 (m, 1H), 1.42-1.32 (m, 1H). HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ 555.2100 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, found 555.2032.

مثال رقم (٤٩) :

١٠ تم تخليق :

2-[(6-Aminopyridin-3-yl) methyl]-3-mercapto-5-{3-[(methylamino) sulfonyl]- phenyl}
pentanoic acid

وذلك طبقاً لإجراء المثال رقم ١، بداية من :

N-(2-furylmethyl)-3-iodo-N-methylbenzenesulfonamide ، وتم تخليق :

N-(2-furylmethyl)-3-iodo-N-methylbenzenesulfonamide من : ١٥

3-iodobenzenesulfonyl chloride وذلك باستخدام إجراءات قياسية.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.85 (dd, *J* = 2.1, 9.1 Hz, 1H), 7.69-7.65 (m, 3H), 7.51-7.50 (m, 2H), 6.94 (dd, *J* = 0.5, 9.1 Hz, 1H), 3.12-3.07 (m, 2H), 3.00-2.96 (m, 1H), 2.93-2.77 (m, 3H), 2.51(s, 3H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H). HRMS (ESI) calculated for C₁₈H₂₃N₃O₄S₂ 410.1208 (M+H)⁺, found 410.1207.

٥. مثال رقم (٥٠) :

تم تخليق :

502- [(6-Aminopyridin-3-yl) methyl]-3-mercapto-5- (3- { [methyl (2- phenylethyl) amino] sulfonyl} phenyl) pentanoic acid

وذلك طبقاً لإجراء المثال رقم ١، بداية من :

١٠. 3-iodo-N-methyl-N-(2- phenylethyl) benzenesulfonamide وتم تخليق :

3-iodo-N-methyl-N-(2-phenylethyl)benzenesulfonamide من :

3-iodobenzenesulfonyl chloride وذلك باستخدام إجراءات قياسية.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.64 (s, 1H), 7.54-7.57 (d, 3H), 7.39-7.40 (d, 3H), 7.24-7.27 (t, 3H), 7.14-7.20 (m, 3H), 6.75 (s, 2H), 3.23-3.27 (t, 2H), 2.96-3.03 (m, 3H), 2.80-2.84 (t, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.69-1.80 (dd, 1H), 1.53-1.55 (d, 1H). MS (ESI) 514.3 (M+H)⁺.

مثال رقم (٥١) :

يوضح هذا المثال تحضير :

2-[(6-aminopyridin-3-yl) methyl] -3- mercapto-5- [3- (tetrahydrofuran-3-yloxy) phenyl]

pentanoic acid

٥ (أ) tert-butyl(3-iodophenoxy)dimethylsilane

تم إضافة (٧,٨ جرام، ١١٥ ملي مول) إيميدازول Imidazole إلى محلول من (١٢,٧ جرام، ٥٨ ملي مول) 3-iodophenol و (٩,٩ جرام، ٦٥ ملي مول):

tert-butyl (chloro) dimethylsilane في (٨٠ ملي لتر) ثنائي كلورو ميثان dichloromethane

في درجة صفر °م. تم تقليب مخلوط التفاعل في درجة حرارة الغرفة طوال الليل. تم غسل

المعلق ثلاث مرات بواسطة الماء ومرة بواسطة محلول ملحي وتجفيفه وتركيزه ليعطي (٢٠

جرام، ٩٣٪) tert-butyl (3-iodophenoxy) dimethylsilane خام.

(ب) :

tert-butyl 2-({6-[(tert-butoxycarbonyl)amino]pyridin-3-yl}methyl)-5-(3-hydroxyphenyl)-

3-[(4-methoxybenzyl)thio]pentanoate

١٥ تمت إضافة (١٩٠ ميكرو لتر، ٣,٣ ملي مول) حامض أسيتيك ثلجي Glacial acetic acid إلى

محلول من (٨٠٠ ملي جرام، ٠,٨٩ ملي مول)

tert-butyl 2-((6-[(tert-butoxycarbonyl) amino] pyridin-3-yl) methyl)-5-(3- { [tert- butyl (dimethyl) silyl]oxy} phenyl)-3- ((4-methoxybenzyl) thio] pentanoate

مخلوق طبقاً لإجراء المثال رقم ١، بدايةً من tert-butyl (3- iodophenoxy) dimethylsilane في (١٠ ملي لتر) THF جاف. تم إضافة (٤٨٩ ملي جرام، ١,٥ ملي مول) رباعي بيوتيل أمونيوم فلوريد ثلاثي هيدروات Tetrabutylammonium fluoride، وتم تقليب المخلوط لمدة ١٢ ساعة في درجة حرارة الغرفة. تم إضافة (١٥٠ ملي لتر) EtOAc وتم غسل المخلول بواسطة NaHCO_3 مائي مشبع وماء ومحلل ملحي وتجفيفه وتركيزه. أعطى كروماتوجراف الوميض (١ : ١٠، EtOAc : CH_2Cl_2) (٦٦٠ ملي جرام، ٩٨٪) من :

tert-butyl 2-((6-[(tert-butoxycarbonyl) amino] pyridin-3- yl) methyl)-5-(3- hydroxyphenyl)-3- [(4-methoxybenzyl) thio] pentanoate

(ج) :

tert-butyl 2-((6-[(tert-butoxycarbonyl)amino]pyridin-3-yl)methyl)-3-[(4- methoxybenzyl) thiol-5-[3-(tetrahydrofuran-3-yloxy) phenyl]pentanoate

تم إضافة (١٣٤ ملي جرام، ٠,٧٨ ملي مول) (N, N-dimethylformamide) 1, 1'-azobis إلى محلول من (٢٢١ ميكرو لتر، ٠,٨٩ ملي مول) tri-n-butylphosphine في (٢ ملي لتر) تولوين ١٥ toluene. تم إضافة (٣٦ ميكرو لتر، ٤٤ ملي مول) Tetrahydrofuran-3-ol و (١٥٤ ملي جرام، ٠,٢٥ ملي مول) :

tert-butyl 2-({6-[(tert-butoxycarbonyl) amino] pyridin-3-yl} methyl)-5- (3-hydroxyphen-
yl)-3- [(4-methoxybenzyl) thio] pentanoate

وذلك بشكل متتابعي. تم تقليب مخلوط التفاعل لمدة ١٢ ساعة في درجة ٨٠°م. تم إضافة (١٠٠
ملي لتر) تولوين toluene وتم غسل المخلوط بواسطة محلول ملحي وتجفيفه وتركيزه. أعطى
٥ كروماتوجراف الوميض (EtOAc : toluene، ١٠٠ : صفر إلى ٧٠ : ٣٠) (٧٥ ملي
جرام، ٣٥٪) :

tert-butyl 2-({6-[(tert- butoxycarbonyl) amino] pyridin-3-yl}methyl)-3- [(4-methoxybe-
nzyl) thio]-5- [3- (tetrahydrofuran-3-yloxy) phenyl] pentanoate
(د) :

2- (6-aminopyridin-3-yl) meth-3-mercapto-5- [3- (tetrahydrofuran-3-yloxy
١٠ phenyl]pentanoic acid
تم تخليق :

2-[(6-aminopyridin-3-yl)methyl]-3-mercapto-5-[3-(tetrahydrofuran-3- yloxy) phenyl]
pentanoic acid

١٥ وذلك طبقاً لإجراء المثال رقم ١، بداية من :

tert-butyl 2-({6-[(tert-butoxycarbonyl) amino] pyridin-3-yl}methyl)-3- [(4- methoxyben-
zyl) thio]-5- [3- (tetrahydrofuran-3-yloxy) phenyl] pentanoate

^1H NMR (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ (1:1): δ 7.72 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.76-6.72 (m, 2H), 4.98 (m, 1H), 3.93-3.79 (m, 4H), 2.99-2.84 (m, 3H), 2.83-2.66 (m, 3H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 1H). HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 403.1692 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, found 403.1698.

٥ مثال رقم (٥٢) :

تم تخليق :

2-[(6-Aminopyridin-3-yl) methyl]-3-mercapto-5- [3- (tetrahydrofuran-3-ylmethoxy)-phenyl] pentanoic acid

وذلك طبقاً لإجراء المثال رقم ٥١.

^1H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 7.75-7.69 (d, 1H), 7.58-7.56 (s, 1 H), 7.25-7.18 (m, 1H), 6.88-6.75 (m, 4H), 3.98-3.58 (m, 6H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.95-2.82 (m, 3H), 2.74-2.65 (m, 2H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.98-1.66 (m, 4H). MS (ESI) 417.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

١٠ مثال رقم (٥٣) :

يتم في جدول ١ التالي تقديم فعالية الأمثلة المعينة في التجربة المشروحة في :

Dirk Hendriks, Simon Scharpé and Marc van Sande, Clinical Chemistry, 31, 1936-1939 (1985) ١٥

جدول رقم (١)

رقم المثال	IC ₅₀
٣١	٠,٦ ميكرومولار
٣٣	٠,٦ ميكرومولار
٤١	٠,٦ ميكرومولار
٤٢	٠,٦ ميكرومولار
٤٣	٢ ميكرومولار
٤٧	١ ميكرومولار

رقم المثال	IC ₅₀
٦	٠,٨ ميكرومولار
٧	٠,٨ ميكرومولار
١١	٠,٨ ميكرومولار
١٨	١ ميكرومولار
٢٤	٦,٣ ميكرومولار
٢٥	٤ ميكرومولار
٢٨	٠,٨ ميكرومولار

الاختصارات

acetic acid = HOAc

methanol = MeOH

دقائق = Min

درجة حرارة الغرفة = Rt

trifluoroacetic acid = TFA

tetrahydrofuran = THF

ساعة = h

acetic acid = HOAc

methanol = MeOH

دقائق = Min ٥

درجة حرارة الغرفة = Rt

dimethylformamide = DMF

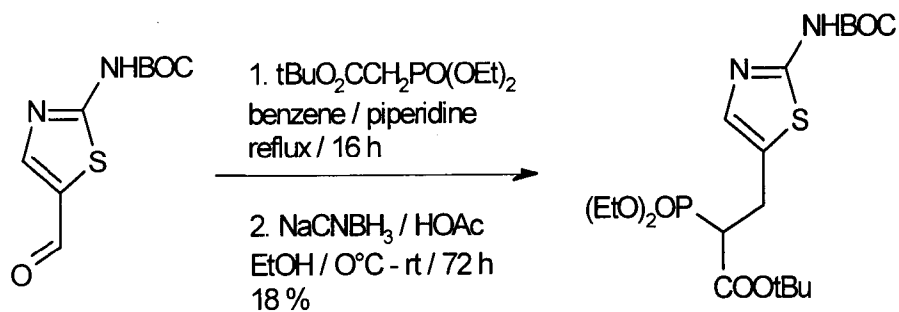
dimethyl sulfoxide = DMSO

ethyl acetate = EtOAc

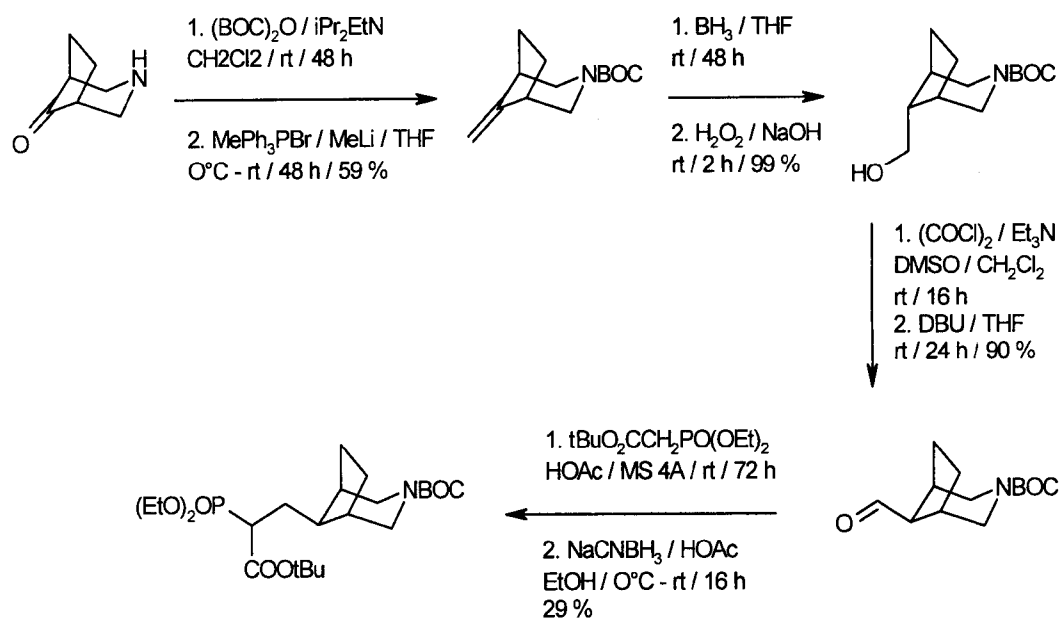
1, 8-diazabicyclo [5.4. 0] undec-7-ene = DBU ١٠

0- (7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium = HATU
hexafluorophosphate

مخطط رقم (١)



مخطط رقم (٢)



عناصر الحماية

- ١ - عبارة عن مركب له الصيغة العامة رقم (I) التالية :
- ٢
- ٣ حيث :
- ٤ R^1 هي فينيل phenyl }بها استبدال اختياري بواسطة هالوجين halogen أو
- ٥ هيدروكسي hydroxy ، أو سيانو cyano ، أو C_{1-4} alkyl ، أو فينيل phenyl ، أو
- ٦ C_{1-4} alkoxy (هو نفسه به استبدال اختياري بواسطة رباعي هيدروفيورانيل
- ٧ tetrahydrofuranyl)، أو CF_3 ، أو OCF_3 ، أو ميثيلين ثنائي أوكسي
- ٨ methylenedioxy ، $C(O)R^3$ ، $S(O)R^4$ ، فينيل phenyl (هو نفسه به استبدال
- ٩ بواسطة هالوجين halogen)، أو فينووكسي phenoxy (هو نفسه به استبدال بواسطة
- ١٠ هالوجين halogen) أو رباعي هيدروفيورانيل أوكسي tetrahydrofuranyloxy {،
- ١١ نافتيل naphthyl ، بيريدينيل pyridinyl ، 1, 2,3, 4-tetrahydropyrimidin-2, 4-
- ١٢ dione-yl (هو نفسه به استبدال اختياري بواسطة C_{1-4} alkyl) أو رباعي هيدروثينيل
- ١٣ tetrahydrothienyl ؛ و
- ١٤ R^2 هي أمينو بيريدينيل aminopyridinyl ، أو أمينو ثيازوليل aminothiazolyl ، أو
- ١٥ 3-azabicyclo [3.2. 1] octyl ؛ و
- ١٦ R^3 هي هيدروكسي hydroxy ، C_{1-4} alkoxy (هو نفسه به استبدال اختياري بواسطة
- ١٧ فينيل phenyl (هو نفسه به استبدال اختياري بواسطة هالوجين halogen) أو
- ١٨ بيريدينيل pyridinyl)، NR^5R^6 ، أو حلقة غير متجانسة من ٥ أو ٦ ذرات متصلة
- ١٩ بذرة النتيتروجين N-linked ليس بها استبدال أو بها استبدال إحدى بواسطة
- ٢٠ هيدروكسي hydroxy ، أوكسو oxo ، C_{1-4} alkyl (هو نفسه به استبدال اختياري

- ٢١ بواسطة هيدروكسي hydroxy أو فينيل phenyl)، CO₂ (C₁₋₄ alkyl) أو فينيل
- ٢٢ phenyl (هو نفسه به استبدال اختياري بواسطة هالوجين halogen)، و
- ٢٣ R⁴ هي NR⁷R⁸ أو حلقة غير متجانسة من ٥ أو ٦ ذرات متصلة بذرة النيتروجين
- ٢٤ N-linked { ليس بها استبدال، أو بها استبدال أحادي بواسطة هيدروكسي hydroxy،
- ٢٥ أوكسو oxo، C₁₋₄ alkyl (هو نفسه به استبدال اختياري بواسطة هيدروكسي
- ٢٦ hydroxy أو فينيل phenyl)، CO₂ (C₁₋₄ alkyl) أو فينيل phenyl (بها
- ٢٧ استبدال اختياري بواسطة هالوجين halogen)؛ أو ملتحة بحلقة بنزين benzene
- ٢٨ ring و التي بها استبدال اختياري بواسطة C₁₋₄ alkoxy؛ و
- ٢٩ R⁵، و R⁶، و R⁷، و R⁸ هم كل على حدة هيدروجين hydrogen، C₁₋₄ alkyl (بها
- ٣٠ استبدال اختياري بواسطة هالوجين halogen، سيانو cyano، هيدروكسي hydroxy
- ٣١، فينيل phenyl (بها استبدال اختياري بواسطة هالوجين halogen أو ميثيلين
- ٣٢ ثنائي أوكسي methylenedioxy، بيريدينيل pyridinyl، CO₂ H أو CO₂ (alkyl
- ٣٣ { C₁₋₄ أو C₂₋₄ alkenyl؛
- ٣٤ بشرط أنه عندما تكون R¹ هي 6-aminopyridin-3-yl فعندئذ تكون R² هي فينيل
- ٣٥ phenyl بها استبدال، أو نافثيل naphthyl، أو بيريدينيل pyridinyl، أو 1, 2,3, 4-
- ٣٦ tetrahydropyrimidin-2,4-dione-yl (بها استبدال اختياري بواسطة C₁₋₄ alkyl) أو
- ٣٧ رباعي هيدروثينيل tetrahydrothienyl؛
- ٣٨ أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا منه، أو ذوابه لذلك الملح.

- ١ ٢ - مركب له الصيغة (I) طبقاً لعنصر الحماية (١) حيث R¹ هي فينيل phenyl
- ٢ { بها استبدال اختياري بواسطة هالوجين halogen، أو هيدروكسي hydroxy، أو
- ٣ سيانو cyano، أو C₁₋₄ alkyl (بها استبدال أحادي اختياري بواسطة سيانو cyano،
- ٤ أو هيدروكسي hydroxy)، أو C₁₋₄ alkoxy، أو CF₃، أو OCF₃، أو ميثيلين ثنائي

- ٥ أوكسي methylenedioxy ، أو C(O)NH ، أو S(O)₂NH ، أو فينيل phenyl (بها)
- ٦ استبدال بواسطة هالوجين halogen) ، أو بيريدينيل pyridinyl أو رباعي هيدرو
- ٧ ثيينيل tetrahydrothienyl .

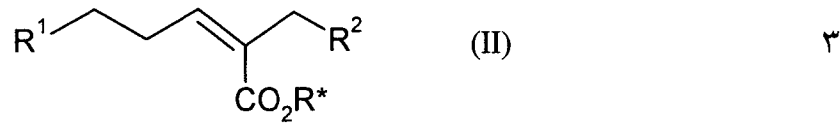
- ١ ٣ - مركب له الصيغة (I) طبقاً لعنصر الحماية (١) حيث R¹ هي فينيل phenyl
- ٢ { بها استبدال اختياري بواسطة هالوجين halogen ، أو هيدروكسي hydroxy ، أو
- ٣ سيانو cyano ، أو C₁₋₄ alkyl (هو نفسه به استبدال أحادي اختياري بواسطة سيانو
- ٤ cyano ، أو هيدروكسي hydroxy أو فينيل phenyl) ، أو C₁₋₄ alkoxy ، أو CF₃ ،
- ٥ أو OCF₃ ، أو ميثيلين ثنائي أوكسي methylenedioxy ، أو فينووكسي phenoxy
- ٦ (هو نفسه به استبدال اختياري بواسطة هالوجين halogen) ، أو رباعي هيدرو
- ٧ فيورانيل أوكسي tetrahydrofuranyloxy أو رباعي هيدروفيورانيل ميثوكسي
- ٨ { ortetrahydrofuranylmethoxy } ، أو نافتيل naphthyl أو رباعي هيدرو ثيينيل
- ٩ tetrahydrothienyl .

- ١ ٤ - مركب له الصيغة (I) طبقاً لعنصر الحماية (١) حيث R¹ هي فينيل phenyl
- ٢ { بها استبدال بواسطة هالوجين halogen ، أو هيدروكسي hydroxy ، أو سيانو
- ٣ cyano ، أو C₁₋₄ alkyl (هو نفسه به استبدال أحادي اختياري بواسطة سيانو
- ٤ ، أو هيدروكسي hydroxy) ، أو C₁₋₄ alkoxy ، أو CF₃ ، أو OCF₃ ، أو ميثيلين
- ٥ ثنائي أوكسي methylenedioxy { أو رباعي هيدروثيو فينيل tetrahydrothiophenyl .

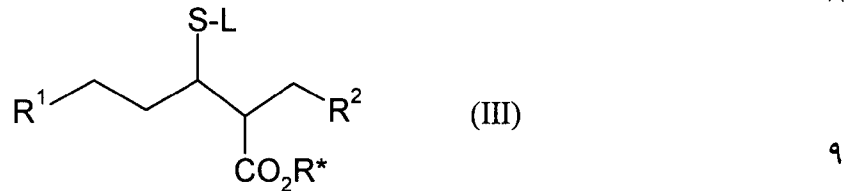
- ١ ٥ - مركب له الصيغة (I) طبقاً لعنصر الحماية (١) أو (٢) أو (٣) أو (٤) حيث
- ٢ R² هي 6-aminopyridin-3-yl ، أو 2-aminothiazol-5-yl ، أو
- ٣ 3-azabicyclo [3.2. 1] oct-8-yl

- ١ - مركب له الصيغة (I) طبقاً لعنصر الحماية (١) أو (٢) أو (٣) أو (٤) حيث
٢ R^2 هي 6-aminopyridin-3-yl.

- ١ - عملية لتحضير مركب له الصيغة (I) والتي تتضمن تفاعل مركب له الصيغة
٢ (II):



- ٤ حيث R^1 كما تم تعريفها من قبل أو تشمل مجموعة يمكن أن تتفاعل فيما بعد لتكون
٥ المجموعة R^1 . R^* هي مجموعة حامية مناسبة، و R^2 كما تم تعريفها من قبل في
٦ عنصر الحماية (١) أو يمكن حماية وظيفة الأمين لـ R^2 ، وذلك بواسطة ثيول
٧ thiol له الصيغة L-SH ، حيث L هي مجموعة حامية مناسبة، في وجود محفز
٨ catalyst مناسب وفي مذيب مناسب، وذلك لتكوين مركب له الصيغة (III):



- ١٠ وتفاعل المجموعة الوظيفية في R^1 اختياريًا، وبالتالي إزالة المجموعات الحامية
١١ حسب الضرورة.

- ١ - ٨ تركيبة صيدلانية تحتوي على مركب طبقاً لأي عنصر من عناصر الحماية
٢ (١) إلى (٦) كمكون فعال في توليفة مع مادة مساعدة أو مادة مخففة أو مادة حاملة
٣ مقبولة صيدلانياً.

- ١ ٩ - الاستخدام لمركب طبقاً لعنصر الحماية (١) لتصنيع دواء وذلك لتثبيط
- ٢ inhibition إنزيم كربوكسي بيبتيداز U carboxypeptidase .
- ١ ١٠ - تركيبة صيدلانية للاستخدام في معالجة أو الوقاية من حالات حيث يكون
- ٢ تثبيط inhibition إنزيم كربوكسي بيبتيداز U carboxypeptidase مفيداً، والتي
- ٣ تتضمن مركب طبقاً لعنصر الحماية (١) في توليفة مع مادة مساعدة أو مادة مخففة
- ٤ أو مادة حاملة مقبولة صيدلانياً.