مدينة الملك عبدالعزيز
للعلوم والتقنية KACST

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

[11] رقم البراءة: ٢٦٠٣
[45] تاريخ المنح: ١٤٣٢/٠٣/٢٠ هـ
الموافـــق: ٢٠١١/٠٢/٢٣ م

[12] براءة اختراع

[72] اسم المخترع: ميرهيرناكس بوراشراف، يون زينج شينج، ميروسلو تومازويسكي

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

[74] الوكيل: سليمان ابراهيم العمار

[21] رقم الطلب: ٠٧٢٨٠٣٠٣

[22] تاريخ الإيداع : ١٤٢٨/٠٥/٢٣ هـ
الموافق : ٢٠٠٧/٠٦/٠٩ م

[30] بيانات الأسبقية:

US	٨١٢٢٠٩/٦٠	٢٠٠٦/٠٦/٠٩م

[51] التصنيف الدولي (IPC[8]) : A61K 31/454
C07D 401/14

[56] المراجع:

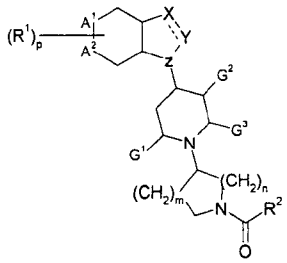
EP	١٢٢١٤٤٣	٢٠٠٢/٠٧/١٠م
WO	٠٣١٠٥٧٨١	٢٠٠٣/١٢/٢٤م
WO	٢٠٠٤٠٦٩٨٢٨	٢٠٠٤/٠٨/١٩م

اسم الفاحص: خالد بن أحمد الحازمي

[54] اسم الاختراع: مشتقات بها استبدال من (3as, 7as)-1-3A,4,5,6,7-Hexahydro-3H-Benzoimidazol-2-One والعمليات الخاصة بتحضيرها، والتركيبات المحتوية عليها والتطبيقات

(3as, 7as)-1-3a,4,5,6,7-hexahydro-3h-benzoimidazol-2-one,processes for the preparation, compositions containing them and applications

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بمركبات لها الصيغة (I)، أو أملاحها المقبولة صيدلانيًا:



حيث A1، A2، G1، G2، G3، R1، R2، X، Y، Z، m، n، p تكون كما تم تحديدها في المواصفة إلى جانب تحضير الأملاح والتركيبات الصيدلانية التي تحتوي على هذه المركبات. وتعتبر تلك المركبات مفيدة في العلاج، وبشكل محدد في السيطرة على الألم.

عدد عناصر الحماية (٣٦)

مشتقات بها استبدال من (3as, 7as)-1-3A,4,5,6,7-Hexahydro-3H-Benzoimidazol-2-One والعمليات الخاصة بتحضيرها، والتركيبات المحتوية عليها والتطبيقات

(3as, 7as)-1-3A,4,5,6,7-Hexahydro-3H-Benzoimidazol-2-One,Processes for the Preparation, Compositions Containing Them AND Applications

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بمساعدات مستقبلات muscarinic . يوفر الاختراع الحالي أيضًا تركيبات تشتمل على تلك المساعدات وطرق تستخدمها في علاج أمراض سببها مستقبل muscarinic . وعلى وجه التحديد يتعلق الاختراع الحالي بمركبات يمكن أن تكون فعالة في علاج الألم و/أو مرض الزهايمر Alzheimer's و/أو الفصام schizophrenia .

يقوم المرسل العصبي acetylcholine بربط نوعين من المستقبلات cholinergic التأثير : عائلة الإنتحاء الأيوني للمستقبلات nicotinic وعائلة الانتحاء الأيضي للمستقبلات muscarinic . تنتمي المستقبلات muscarinic للعائلة الفائقة الكبيرة لمستقبلات مرنة ببروتين G المرتبط بغشاء بلازما (GPCRs) وتظهر درجة عالية بشكل ملحوظ من التجانس عبر السلالات والأنواع الفرعية للمستقبلات. يتم بشكل سائد التعبير عن تلك المستقبلات muscarinic M1-MS داخل الجهاز العصبي نظير السمبثاوي والذي يبذل قوة تحكم حثي وتثبيطي على الأنسجة المركزية والمحيطية ويشارك في عدد من الوظائف الفسيولوجية، بما في ذلك سرعة نظم القلب والإثارة والمعرفة والمعالجة الحسية والتحكم الحركي.

المساعدات muscarinic مثل muscarine و pilocarpine والمضادات مثل atropine معروفة منذ أكثر من قرن، ولكن التقدم الذي أحرز في كشف مركبات منتقاة من نوع فرعي للمستقبلات يعتبر قليلاً، بالتالي كان من الصعب تخصيص وظائف معينة للمستقبلات الفردية. راجع على سبيل المثال :

DeLapp, N. et al., "Therapeutic Opportunities for Muscarinic Receptors in the Central ٥
Hulme, E. C. et al., ؛Nervous System," J. Med. Chem., 43(23), pp. 4333-4353 (2000)

"Muscarinic Receptor Subtypes," Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 30, pp. 633-673
Caulfield, M. P. et al., "Muscarinic Receptors-Characterization, Coupling, and ؛(1990)
Caulfield, M. P. et al., ؛Function," Pharmacol. Ther., 58, pp. 319-379 (1993)

International Union of Pharmacology. XVII. Classification of Muscarinic Acetylcholine ١٠
Receptors," Pharmacol. Rev., 50, pp. 279-290 (1998)

عائلة المستقبلات muscarinic هي هدف عدد كبير من العوامل الدوائية المستخدمة لعلاج مختلف الأمراض، بما في ذلك العقاقير الأساسية في علاج COPD والربو asthma وسلس البول urinary incontinence و glaucoma والفصام schizophrenia والزهايمر (مثبطات AchE) والألم.

١٥ على سبيل المثال، أظهرت مساعدات المستقبل muscarinic المؤثرة المباشرة أنها مضادة لمستقبلات الألم في مجموعة مختلفة من النماذج الحيوانية التي تعاني من الألم الحاد :

Bartolini A., Ghelardini C., Fantetti L., Malcangio M., Malmberg-Aiello P., Giotti A.
Role of muscarinic receptor subtypes in central antinociception. Br. J. Pharmacol.
Capone F., Aloisi A. M., Carli G., Sacerdote P., Pavone F. ؛105:77-82, 1992.

٢٠ Oxotremorine-induced modifications of the behavioral and neuroendocrine responses to

.formalin pain in male rats. Brain Res. 830:292-300, 1999

في بعض الدراسات القليلة فحص دور تنشيط مستقبل muscarinic في حالات الألم المزمن أو الناتج عن الاعتلال العصبي. في تلك الدراسات أتضح أن الارتفاع المباشر أو غير المباشر في الأداء choline ي التأثير يخفف من الألم المتباين اللمسي في بعض الأعضاء داخل الغمد في نموذج ربط شوكي لألم الاعتلال العصبي neuropathic pain في جرذان وتم عكس تلك التأثيرات مرة أخرى بواسطة مضادات muscarinic (Hwang J.-H., Hwang K.-S., Leem J.-K., Park P.-H., Han S.-M., Lee D.-M. The antiallodynic effects of intrathecal cholinesterase Lee E. ؛inhibitors in a rat model of neuropathic pain. Anesthesiology 90:492-494, 1999 J., Sim J. Y, Park J. Y., Hwang J. H., Park P. H., Han S. M. Intrathecal carbachol and clonidine produce a synergistic antiallodynic effect in rats with a nerve ligation injury. .(Can J Anaesth 49:178-84, 2002.

ومن ثم فإن التنشيط المباشر وغير المباشر للمستقبلات muscarinic قد أظهر احتوائه على كل من النشاط المسكن للألم الحاد وقيامه بتخفيف ألم الاعتلال العصبي neuropathic pain . المساعدات muscarinic وACHE-Is لا تستخدم على نطاق واسع إكلينيكياً بسبب ميلها إلى الحث على الامتلاء الدموي لحالات غير مواتية عند اعطائها للإنسان.

تحتوي الآثار الجانبية غير المرغوب فيها على إفراز المزيد من اللعاب والعرق، وتعزيز حركة المعدة والأمعاء، وبطء القلب وذلك ضمن حالات غير مؤاتية أخرى. هذه الآثار الجانبية تصاحب بالقدرة على التعبير عن العائلة muscarinic للمستقبلات خلال الجسم.

الوصف العام للاختراع

حتى الآن، تم استنساخ ٥ أنواع فرعية من المستقبلات muscarinic (M1-M5) وتم ترتيبها من مجموعة مختلفة من الأنواع، بالتوزيع التفاضلي في الجسم.

وبناء على ذلك كان من المحبذ توفير جزيئات تسمح بتعديل انتقائي، على سبيل المثال، مستقبلات muscarinic تتحكم في وظيفة الاعصاب المركزية بدون تنشيط مستقبلات muscarinic أيضًا والتي تتحكم في وظائف قلبية أو معدية معوية أو غدية.

هناك حاجة أيضًا لطرق علاج أمراض ناشئة عن مستقبل muscarinic .

وهناك أيضًا حاجة لمعدلات مستقبلات muscarinic منتقاة كأنواع فرعية M1-M5.

التعبير "Cm-n" أو "Cm-n مجموعة" يشير إلى مجموعة بها عدد من ذرات كربون من m إلى n.

التعبير alkyl يشير إلى شق هيدروكربون ذي سلسلة مستقيمة أو متفرعة أحادي التكافؤ مشبع يشتمل على عدد من ذرات الكربون يتراوح من ١ إلى حوالي ١٢. تحتوي أمثلة alkyl ، ولكن ليس على سبيل الحصر، على مجموعة :

C_{1-6}alkyl groups, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, 2-methyl-1-propyl, 2-methyl-2-propyl, 2-methyl-1-butyl, 3-methyl-1-butyl, 2-methyl-3-butyl, 2,2-dimethyl-1-propyl, 2-methyl-1-pentyl, 3-methyl-1-pentyl, 4-methyl-1-pentyl, 2-methyl-2-pentyl, 3-methyl-2-pentyl, 4-methyl-2-pentyl, 2,2-dimethyl-1-butyl, 3,3-dimethyl-1-butyl, 2-ethyl-1-butyl, butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, and hexyl, and longer alkyl groups, such as heptyl, and octyl.

يمكن أن يكون alkyl بدون استبدال أو به استبدال بمجموعة استبدال مناسبة واحدة أو مجموعتين.

التعبير "alkenyl " يشير إلى شق هيدروكربون بسلسلة مستقيمة أو متفرعة به رابطة مزدوجة كربون-كربون واحدة على الأقل ويشتمل على الأقل ٢ وحتى ١٢ ذرة كربون. الرابطة المزدوجة للـ alkenyl يمكن أن تكون غير مترافقة أو مترافقة مع مجموعة غير مشبعة أخرى. تحتوي مجموعات alkenyl المناسبة، ولكن ليس على سبيل الحصر، على مجموعات :

C_{2-6}alkenyl مثل :

vinyl, allyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, butadienyl, pentadienyl, hexadienyl, 2-ethylhexenyl, 2-propyl-2-butenyl, 4-(2-methyl-3-butene)-pentenyl.

يمكن أن يكون alkenyl بدون استبدال أو به استبدال بمجموعة استبدال مناسبة واحدة أو مجموعتين.

التعبير "cycloalkyl " يشير إلى شق هيدروكربون يحتوي على حلقة أحادية التكافؤ مشبعة يشتمل على الأقل على ٣ وحتى ١٢ ذرة كربون. تحتوي أمثلة cycloalkyl ، ولكن ليس على سبيل الحصر، على مجموعات C_{3-7} cycloalkyl ، مثل :

cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and cycloheptyl و تربينات مشبعة حلقية وثنائية الحلقات .

يمكن أن يكون cycloalkyl بدون استبدال أو به استبدال بمجموعة استبدال مناسبة واحدة أو مجموعتين. ويفضل أن يكون cycloalkyl عبارة عن حلقة أحادية أو ثنائية.

التعبير "cycloalkenyl " يشير إلى شق هيدروكربون يحتوي على حلقة أحادية التكافؤ به رابطة كربون – كربون واحدة على الأقل ويشتمل على الأقل على ٣ إلى ١٢ ذرة كربون.

التعبير "aryl " يشير إلى شق هيدروكربون أحادي التكافؤ به حلقة كربون غير مشبعة متعددة واحدة أو أكثر يتميز بخاصية عطرية (مثل 4n+2 من الإلكترونات غير المتمركزة) ويشتمل على ٥ وحتى حوالي ١٤ ذرة كربون.

التعبير "حلقة غير متجانسة" يشير إلى هيكل يحتوي على حلقة أو جزئ به واحدة أو أكثر من الذرات غير المتجانسة، تختار كل على حدة من N، O، P و S، كجزء من هيكل الحلقة ويحتوي على ٣ على الأقل وحتى حوالي ٢٠ ذرة في الحلقة (الحلقات).

الحلقة غير المتجانسة يمكن أن تكون مشبعة أو غير مشبعة، تحتوي على واحدة أو أكثر من الروابط المزدوجة، ويمكن أن تحتوي على حلقة واحدة أو أكثر. عندما تحتوي الحلقة غير المتجانسة على أكثر من حلقة واحدة، يمكن أن تكون الحلقات مدمجة أو غير مدمجة. تشير الحلقات المدمجة عمومًا إلى حلقتين على الأقل تشتركان في ذرتين فيما بينهما. يمكن أن يكون للحلقة غير المتجانسة صفة عطرية أو يمكن ألا تتضمن ذلك.

التعبير "عطري غير متجانس" يشير إلى هيكل يحتوي على حلقة أو جزئ به واحدة أو أكثر من الذرات غير المتجانسة متعددة التكافؤ، تختار كل على حدة من N، O، P و S، كجزء من هيكل الحلقة ويحتوي على الأقل على ٣ وحتى حوالي ٢٠ ذرة في الحلقة (الحلقات)، حيث أن الهيكل المحتوي على الحلقة أو الجزئ له صفة عطرية (مثل 4n+2 من الالكترونات غير المتمركزة).

التعبير "مجموعة حلقية غير متجانسة" أو "شق حلقي غير متجانس" أو "حلقي غير متجانس" أو " cyclo غير متجانس" يشير إلى شق مشتق من حلقة غير متجانسة بنزع واحدة أو أكثر من ذرات hydrogen منها.

التعبير "heterocyclic " يشير إلى شق أحادي التكافؤ مشتق من حلقة غير متجانسة بنزع ذرة hydrogen منه.

التعبير "heterocyclylene" يشير إلى شق ثنائي التكافؤ مشتق من حلقة غير متجانسة بنزع ذرتي hydrogen منها، والتي تصل إلى ربط هيكلين معًا.

التعبير "aryl غير متجانس" يشير إلى heterocyclic له خاصية عطرية.

التعبير "cycloalkyl غير متجانس" يشير إلى حلقة أحادية أو متعددة تشتمل على ذرات كربون وhydrogen وذرة واحدة على الأقل غير متجانسة، ويفضل ١ إلى ٣ ذرات غير متجانسة مختارة من nitrogen وoxygen وكبريت sulfur وليس بها أي عدم تشبع. تحتوي أمثلة مجموعات cycloalkyl غير متجانس على :

pyrrolidinyl, pyrrolidino, piperidinyl, piperidino, piperazinyl, piperazino, morpholinyl, morpholino, thiomorpholinyl, thiomorpholino, and pyranyl.

يمكن أن تكون مجموعة cycloalkyl غير المتجانس بدون استبدال أو بها استبدال بمجموعة استبدال واحدة أو مجموعتين. وبشكل مفضل، تتمثل مجموعة cycloalkyl غير المتجانسة في حلقة أحادية أو ثنائية، ويفضل أكثر الحلقة الأحادية، حيث تشتمل الحلقة من ٣ إلى ٦ ذرات كربون ومن ١ إلى ٣ ذرات غير متجانسة، يشار إليها هنا بالتعبير cycloalkyl C_{3-6} غير متجانس.

التعبير "heteroarylene " يشير إلى heterocyclylene يتضمن خاصية عطرية.

التعبير "heterocycloalkylene " يشير إلى heterocyclylene لا يتضمن خاصية عطرية.

التعبير "به ٦ ذرات" يشير إلى مجموعة بها حلقة تحتوي على ٦ ذرات حلقية.

التعبير "به ٥ ذرات" يشير إلى مجموعة بها حلقة تحتوي على ٥ ذرات حلقية.

aryl غير المتجانس بحلقة من ٥ ذرات هو aryl غير متجانس بحلقة بها ٥ ذرات حيث يتم بشكل مستقل اختيار ١ أو ٢ أو ٣ ذرات حلقية من N و O و S.

تحتوي أمثلة مركبات aryl غير متجانس بحلقة من ٥ ذرات على :

thienyl, furyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, 1,2,3-triazolyl, tetrazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-triazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, and 1,3,4- oxadiazolyl.

aryl غير المتجانس بحلقة من ٦ ذرات عبارة عن aryl غير متجانس بحلقة بها ٦ ذرات حيث يتم بشكل مستقل اختيار ١ أو ٢ أو ٣ ذرات بالحلقة من N و O و S.

تحتوي أمثلة مركبات aryl غير المتجانس بحلقة من ٦ ذرات على :

pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, triazinyl and pyridazinyl. تحتوي الحلقة غير المتجانسة، على سبيل المثال، على حلقات غير متجانسة أحادية مثل:

aziridine, oxirane, thiirane, azetidine, oxetane, thietane, pyrrolidine, pyrroline, imidazolidine, pyrazolidine, pyrazoline, dioxolane, sulfolane 2,3-dihydrofuran, 2,5-dihydrofuran tetrahydrofuran, thiophane, piperidine, 1,2,3,6-tetrahydro-pyridine, piperazine, morpholine, thiomorpholine, pyran, thiopyran, 2,3-dihydropyran, tetrahydropyran, 1,4-dihydropyridine, 1,4-dioxane, 1,3-dioxane, dioxane,

homopiperidine, 2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-azepine homopiperazine, 1,3-dioxepane, 4,7-dihydro-1,3-dioxepin, and hexamethylene oxide.

بالاضافة إلى ذلك، تحتوي الحلقة غير المتجانسة على حلقات غير متجانسة عطرية، على سبيل المثال :

pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, thiophene, furan, furazan, pyrrole, imidazole, thiazole, oxazole, pyrazole, isothiazole, isoxazole, 1,2,3-triazole, tetrazole, 1,2,3-thiadiazole, 1,2,3-oxadiazole, 1,2,4-triazole, 1,2,4-thiadiazole, 1,2,4-oxadiazole, 1,3,4-triazole, 1,3,4-thiadiazole, and 1,3,4- oxadiazole.

بالاضافة إلى ذلك، تتضمن الحلقة غير المتجانسة حلقات غير متجانسة متعددة الحلقات، على سبيل المثال :

indole, indoline, isoindoline, quinoline, tetrahydroquinoline, isoquinoline, tetrahydroisoquinoline, 1,4-benzodioxan, coumarin, dihydrocoumarin, benzofuran, 2,3-dihydrobenzofuran, isobenzofuran, chromene, chroman, isochroman, xanthene, phenoxathiin, thianthrene, indolizine, isoindole, indazole, purine, phthalazine, naphthyridine, quinoxaline, quinazoline, cinnoline, pteridine, phenanthridine, perimidine, phenanthroline, phenazine, phenothiazine, phenoxazine, 1,2-benzisoxazole, benzothiophene, benzoxazole, benzthiazole, benzimidazole, benztriazole, thioxanthine, carbazole, carboline, acridine, pyrolizidine, and quinolizidine.

بالإضافة إلى الحلقات غير المتجانسة متعددة الحلقات التي تم وصفها عالية، تحتوي الحلقة غير

المتجانسة على حلقات غير متجانسة متعددة الحلقات حيث أن الحلقة المندمجة بين حلقتين أو أكثر تحتوي على رابطة واحدة أو أكثر مشتركة للحلقتين وأكثر من ذرتين مشتركتين بالحلقات. تحتوي أمثلة الحلقات غير المتجانسة المجسرة على :

quinuclidine, diazabicyclo[2.2.1]heptane and 7-oxabicyclo[2.2.1]heptane.

يحتوي heterocyclyl ، على سبيل المثال، على مركبات heterocyclic أحادية الحلقة مثل:

aziridinyl, oxiranyl, thiiranyl, azetidinyl, oxetanyl, thietanyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, dioxolanyl, sulfolanyl, 2,3-dihydrofuranyl, 2,5-dihydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, thiophanyl, piperidinyl, 1,2,3,6-tetrahydro-pyridinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, pyranyl, thiopyranyl, 2,3-dihydropyranyl, tetrahydropyranyl, 1,4-dihydropyridinyl, 1,4-dioxanyl, 1,3-dioxanyl, dioxanyl, homopiperidinyl, 2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-azepinyl, homopiperazinyl, 1,3-dioxepanyl, 4,7-dihydro-1,3-dioxepinyl, and hexamethylene oxidyl.

بالاضافة إلى ذلك، يحتوي heterocyclyl على حلقات غير متجانسة عطرية أو aryl غير متجانس، على سبيل المثال :

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

وبشكل إضافي، يتضمن heterocyclyl مركبات heterocyclic متعددة الحلقات (بما في ذلك

العطرية وغير العطرية)، على سبيل المثال:

indolyl, indolinyl, isoindolinyl, quinolinyl, tetrahydroquinolinyl, isoquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, 1,4-benzodioxanyl, coumarinyl, dihydrocoumarinyl, benzofuranyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl, isobenzofuranyl, chromenyl, chromanyl, isochromanyl, xanthenyl, phenoxathiinyl, thianthrenyl, indolizinyl, isoindolyl, indazolyl, purinyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, cinnolinyl, pteridinyl, phenanthridinyl, perimidinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, 1,2-benzisoxazolyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benzimidazolyl, benztriazolyl, thioxanthinyl, carbazolyl, carbolinyl, acridinyl, pyrolizidinyl, and quinolizidinyl.

بالاضافة إلى مركبات السيكليل متعددة الحلقات التي تم وصفها عالية، يحتوي heterocyclyl على مركبات heterocyclic متعدد الحلقات حيث أن الحلقة المندمجة بين حلقتين أو أكثر تحتوي على رابطة واحدة أو أكثر مشتركة للحلقتين وأكثر من ذرتين مشتركتين بالحلقات. تحتوي أمثلة الحلقات غير المتجانسة المجسرة على :

quinuclidinyl, diazabicyclo[2.2.1]heptyl; and 7-oxabicyclo[2.2.1]heptyl.

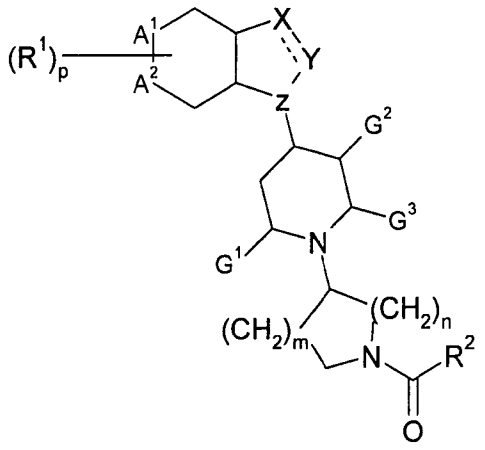
التعبير "alkoxy" يشير إلى شقوق لها الصيغة العامة O-R–، حيث R يتم اختيارها من شق هيدروكربون. تحتوي أمثلة :

methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, t-butoxy and isobutoxy,

يحتوي halogen على fluorine وchlorine و bromine و iodine .

"R.T" أو "rt" تعني درجة حرارة الغرفة.

في احدى السمات، يوفر نموذج الاختراع الحالي مركبًا له الصيغة (I)، أو ملحه المقبول صيدلانيًا أو مزوجات تجاسم أو متشاكلات enantiomers أو مخاليط من ذلك:



I

حيث

A^1 وA^2 يتم اختيار كل منهما بشكل مستقل من $-CH_2-$، -CH(R)-، -N(R)-، و-O-;

G^1، G^2 و G^3 يتم اختيار كل منهما بشكل مستقل من hydrogen ، halogen ، alkyl C_{1-6} ، C_{1-6}alkoxy ، alkyl hydroxy $-C_{1-6}$ ، $-CH_2-OR$، alkyl C_{1-6} معالج بـ halogen ، $-CONR^2$; أو أو اي اثنين من G^1، G^2 و G^3 تم ربطهما مع بعضهما البعض لتكوين C_{1-4}alkylene والآخر من G^1، G^2 و G^3 على النحو المحدد قبل ذلك .

R^1 يتم اختيارها بشكل مستقل من hydrogen ، halogen ، alkyl C_{1-6} ، alkenyl C_{2-6} ، -CN،

C_{1-6}alkoxy ; و ، hydroxy ،-C(=O)-NR_2 ،-C(=O)-OR

R^2 تم اختيارها من :

hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkylamino, di-C_{1-6}alkylamino, C_{6-10}aryl, C_{6-10}aryloxy, C_{2-9}heteroaryl, C_{2-9}heteroaryloxy, C_{3-5}heterocycloalkyloxy, C_{3-5}heterocycloalkyl, C_{6-10}aryl-C_{1-3}alkoxy, C_{6-10}aryl-C_{1-3}alkyl, C_{2-9}heteroaryl-C_{1-3}alkoxy, C_{2-9}heteroaryl-C_{1-3}alkyl, C_{3-5}heterocycloalkyl-C_{1-3}alkoxy, C_{3-5}heterocycloalkyl-C_{1-3}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{3-6}cycloalkyloxy, and C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-3}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-3}alkoxy,

حيث :

C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{1-6}alkyl-carbonyl, C_{1-6}alkylaminocarbonyl, C_{6-10}aryl, C_{2-9}heteroaryl, C_{3-5}heterocycloalkyl, C_{6-10}aryl-C_{1-3}alkyl, C_{2-9}heteroaryl-C_{1-3}alkyl, C_{3-5}heterocycloalkyl-C_{1-3}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, and C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-3}alkyl

بها استبدال اختياري بواحدة أو أكثر من المجموعات التي يتم اختيارها من -CN، -SR، -OR، - R، $O(CH_2)_p$-OR، -C(=O)-R، $-CO_2R$، $-SO_2R$، $-SO_2NR_2$، halogen ، $-NO_2$، $-NR_2$، - $(CH_2)_pNR_2$، و ;-C(=O)-NR_2

P هي ١ أو ٢ أو ٣ أو ٤؛ و m هي صفر أو ١ أو ٢، و n هي ١ أو ٢؛

X، Y و Z يتم اختيار كل منهما بشكل مستقل من C(=O)، NH، N-R، N، C، CH_2، و CH_2 ، حيث يكون على الأقل واحد من X، Y و Z تم اختياره من NH، N-R و N; ، حيث على الأكثر

واحد من X، Y و Z is C(=O); و، حيث Z ليست C(=O); و

كل R تكون بشكل مستقل hydrogen ، alkyl C_{1-6} ، alkenyl C_{2-6} أو مركب معالج بـ halogen من alkyl C_{1-6} .

في نموذج آخر ، A^1 و A^2 يتم اختيار كل منهما بشكل مستقل من $-CH_2-$ و-N(R)-، حيث كل R تكون بشكل مستقل hydrogen أو alkyl C_{1-6} .

في نموذج آخر ، واحدة من A^1 و A^2 تكون $-CH_2-$; والأخرى من A^1 و A^2 تكون -N(R)-. في نموذج آخر A^1 و A^2 هي $-CH_2-$.

في نموذج آخر ، G^1، G^2 و G^3 يتم اختيار كل منهما بشكل مستقل من :

hydrogen ، halogen ، alkyl C_{1-6} ، C_{1-6}alkoxy ، alkyl hydroxy-C_{1-6} ، $-CH_2-OR$، مركب معالج بـ halogen من alkyl C_{1-6} ، $-CONR^2$; ، حيث كل R تكون بشكل مستقل hydrogen أو alkyl C_{1-6} ..

وعلى وجه التحديد ، G^1، G^2 و G^3 يتم اختيار كل منهما بشكل مستقل من :

hydrogen, fluoro, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, hydroxy-methyl, $-CH_2-OR$, trifluoromethyl, $-C(=O)NR_2$; wherein each R is independently hydrogen or C_{1-3}alkyl.

في نموذج آخر G^1، G^2 و G^3 تم ربطهما مع بعضهما البعض لتكوين معبر alkylene C_{1-4} والأخرى من G^1، G^2 و G^3 تم اختيارها من hydrogen ، halogen ، alkyl C_{1-6} ، C_{1-6}alkoxy ، alkyl hydroxy $-C_{1-6}$ ، $-CH_2-OR$، مركب معالج بـ halogen من :

alkyl C_{1-6} ، $-C(=O)NR_2$;، حيث كل R تكون بشكل مستقل hydrogen أو alkyl C_{1-6} .

وعلى وجه التحديد ، G^1 و G^3 تم ربطهما مع بعضهما البعض لتكوين معبر alkylene C_{2-4} ; و G^2 تم اختيارها من hydrogen, fluoro, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, hydroxy-methyl, $-CH_2-OR$, trifluoromethyl, $-C(=O)NR_2$; حيث كل R تكون بشكل مستقل hydrogen أو alkyl C_{1-3} .

في نموذج آخر ، G^1 و G^2 تم ربطهما مع بعضهما البعض لتكوين معبر alkylene C_{1-3} ; و G^3 تم اختيارها من :

hydrogen, fluoro, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, hydroxy-methyl, $-CH_2-OR$, trifluoromethyl, $-C(=O)NR_2$;

حيث كل R تكون بشكل مستقل hydrogen أو alkyl C_{1-3} .

في أحد النماذج المحددة، R^2 تم اختيارها من :

hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{3-6}cycloalkoxy, C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-3}alkoxy, C_{2-5}heterocycloalkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkylamino, di-C_{1-6}alkylamino and benzyloxy, wherein said C_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{3-6}cycloalkoxy, C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-3}alkoxy, C_{2-5}heterocycloalkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkylamino, di-C_{1-6}alkylamino and benzyloxy

بها استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من المجموعات التي يتم اختيارها من :

amino, halogen, hydroxy, C_{1-6}alkoxy and –CN.

وفي نموذج آخر ، R^2 تم اختيارها من :

hydrogen, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkylamino, di-C_{1-4}alkylamino, C_{3-6}cycloalkyl, pyrrolidinyl, piperdinyl, azetidinyl and benzyloxy.

وفي نموذج آخر ، R^2 تم اختيارها من :

methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, 2-methyl-1-propyl, benzyl, phenyl, thiophenyl, methoxy, ethoxy, benzyloxy, t-butoxy, cyclopentyl, cyclohexyl, pyrrolidinyl, piperdinyl, methylamino, and ethylamino.

في نموذج آخر ، R^1 تم اختيارها من :

hydrogen, halogen, methyl, ethyl, -CN, $-C(=O)-NH_2$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2H$, hydroxy and methoxy.

في نموذج آخر R^1 تكون hydrogen .

في نموذج آخر ، p تكون ١.

في نموذج آخر ، m، n تكون ١.

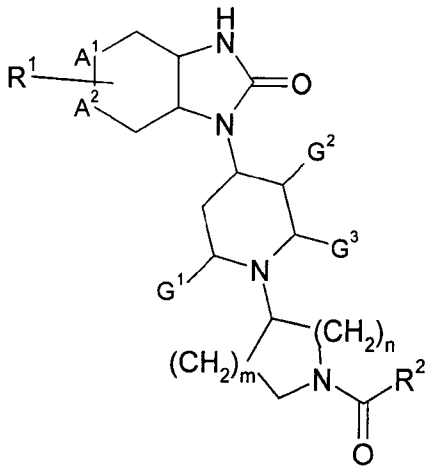
في نموذج آخر m تكون ١ و n تكون ٢.

في نموذج آخر ، Z تم اختيارها من N، C و CH.

في نموذج آخر Y تم اختيارها من N و C(=O).

وفي نموذج آخر ، X تم اختيارها من NH و N-R ، حيث R تكون hydrogen أو alkyl C_{1-3} .

في نموذج آخر ، يوفر الاختراع الحالي مركب له الصيغة II، ملح مقبول صيدلانياً منه، مزدوج التجاسم، متشاكل، أو خلائط من ذلك :



II

حيث

A^1 و A^2 يتم اختيار كل منهما بشكل مستقل من $-CH_2-$، -CH(R)-، -N(R)-، و-O-;

G^1، G^2 و G^3 يتم اختيار كل منهما بشكل مستقل من hydrogen ، halogen ، C_{1-6} alkyl ، C_{1-6} alkoxy ، C_{1-6} alkyl hydroxy ، $-CH_2-OR$، مركب معالج بـ halogen من C_{1-6} alkyl ، $C(=O)NR_2$; أو أو اي اثنين من G^1، G^2 و G^3 تم ربطهما مع بعضهما البعض لتكوين معبر C_{1-4} alkylene والأخرى من G^1، G^2 و G^3 على النحو المحدد قبل ذلك ;

R^1 يتم اختيارها بشكل مستقل من hydrogen ، halogen ، C_{1-6} alkyl ، C_{2-6} alkenyl ، -CN، -C(=O)-OR، $-C(=O)-NR_2$، hydroxy ، و C_{1-6}alkoxy ;

R^2 تم اختيارها من :

hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkylamino, di-C_{1-6}alkylamino, C_{6-10}aryl, C_{6-10}aryloxy, C_{2-9}heteroaryl, C_{2-9}heteroaryloxy, C_{3-5}heterocycloalkyloxy, C_{3-5}heterocycloalkyl, C_{6-10}aryl-C_{1-3}alkoxy, C_{6-10}aryl-C_{1-3}alkyl, C_{2-9}heteroaryl-C_{1-3}alkoxy,

C_{2-9}heteroaryl-C_{1-3}alkyl, C_{3-5}heterocycloalkyl-C_{1-3}alkoxy, C_{3-5}heterocycloalkyl-C_{1-3}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{3-6}cycloalkyloxy, and C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-3}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-3}alkoxy,

حيث :

C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{1-6}alkyl-carbonyl, C_{1-6}alkylaminocarbonyl, C_{6-10}aryl, C_{2-9}heteroaryl, C_{3-5}heterocycloalkyl, C_{6-10}aryl-C_{1-3}alkyl, C_{2-9}heteroaryl-C_{1-3}alkyl, C_{3-5}heterocycloalkyl-C_{1-3}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, and C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-3}alkyl are optionally substituted with one or more group selected from -CN, -SR, -OR, -$O(CH_2)_p$-OR, R, -C(=O)-R, -CO_2R, -SO_2R, -SO_2NR_2, halogen, -NO_2, -NR_2, -$(CH_2)_pNR_2$, and -C(=O)-NR_2;

m تكون ٠، ١، أو ٢، n تكون ١، ٢; و

كل R تكون بشكل مستقل hydrogen ، alkyl C_{1-6} ، alkenyl C_{2-6} أو مركب معالج بـ halogen من alkyl C_{1-6} .

في نموذج آخر ، A^1 و A^2 يتم اختيار كل منهما بشكل مستقل من $-CH_2$- و-N(R)-، حيث كل R تكون بشكل مستقل hydrogen أو alkyl C_{1-6} .

في نموذج آخر ، واحدة من A^1 و A^2 تكون $-CH_2$-; والأخرى من A^1 و A^2 تكون -N(R)-. في نموذج آخر A^1 و A^2 هي $-CH_2$-.

في نموذج آخر ، G^1، G^2 و G^3 يتم اختيار كل منهما بشكل مستقل من hydrogen ، halogen ، C_{1-6} alkyl ، C_{1-6}alkoxy ، C_{1-6} alkyl hydroxy -، $-CH_2-OR$، مركب معالج بـ halogen من C_{1-6} alkyl ، $-CONR^2$;-، حيث كل R تكون بشكل مستقل hydrogen أو C_{1-6} alkyl .

وعلى وجه التحديد ، G^1، G^2 و G^3 يتم اختيار كل منهما بشكل مستقل من :

hydrogen, fluoro, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, hydroxy-methyl, $-CH_2-OR$, trifluoromethyl, $-C(=O)NR_2$;

حيث كل R تكون بشكل مستقل hydrogen أو C_{1-3} alkyl .

في نموذج آخر أو اي اثنين من G^1، G^2 و G^3 تم ربطهما مع بعضهما البعض لتكوين معبر C_{1-4} alkylene والأخرى من G^1، G^2 و G^3 تم اختيارها من hydrogen ، halogen ، C_{1-6} alkyl ، C_{1-6}alkoxy ، C_{1-6} alkyl hydroxy -، $-CH_2-OR$، مركب معالج halogen من C_{1-6} alkyl ، $-C(=O)NR_2$;-، حيث كل R تكون بشكل مستقل hydrogen أو C_{1-6} alkyl .

وعلى وجه التحديد ، G^1 و G^3 تم ربطهما مع بعضهما البعض لتكوين معبر C_{2-4} alkylene و G^2 تم اختيارها من hydrogen ، fluorine و ، C_{1-6} alkyl ، C_{1-6}alkoxy ، hydroxy-methyl ، $-CH_2-OR$، trifluoromethyl ، $-CONR^2$;-، حيث كل R تكون بشكل مستقل hydrogen أو C_{1-3} alkyl .

في نموذج آخر ، G^1 و G^2 تم ربطهما مع بعضهما البعض لتكوين معبر C_{1-3} alkylene و G^3 تم اختيارها من hydrogen, fluoro, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, hydroxy-methyl, $-CH_2-OR$,

trifluoromethyl, -C(=O)NR_2; حيث كل R تكون بشكل مستقل hydrogen أو alkyl C_{1-3} .

في أحد النماذج المحددة، R^2 التي لها الصيغة II تم اختيارها من :

hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{3-6}cycloalkoxy, C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-3}alkoxy, C_{2-5}heterocycloalkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkylamino, di-C_{1-6}alkylamino and benzyloxy,

حيث :

C_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{3-6}cycloalkoxy, C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-3}alkoxy, C_{2-5}heterocycloalkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkylamino, di-C_{1-6}alkylamino and benzyloxy

بها استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من المجموعات التي يتم اختيارها من أمينو ، halogen ، hydroxy ، C_{1-6}alkoxy و.CN–

وفي نموذج آخر ، R^2 التي لها الصيغة II تم اختيارها من :

hydrogen, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkylamino, di-C_{1-4}alkylamino, C_{3-6}cycloalkyl, pyrrolidinyl, piperdinyl, azetidinyl and benzyloxy.

وفي نموذج آخر ، R^2 التي لها الصيغة II تم اختيارها من :

methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, 2-methyl-1-propyl, benzyl, phenyl, thiophenyl, methoxy, ethoxy, benzyloxy, t-butoxy, cyclopentyl, cyclohexyl, pyrrolidinyl, piperdinyl, methylamino, and ethylamino.

في نموذج آخر ، R^1 التي لها الصيغة II تم اختيارها من :

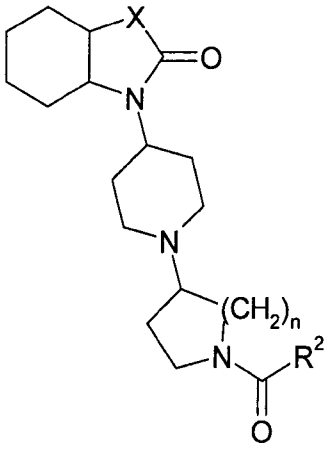
hydrogen, halogen, methyl, ethyl, -CN, -C(=O)-NH_2, -CO_2CH_3, -CO_2H, hydroxy and methoxy.

وفي نموذج آخر ، R^1 تكون hydrogen .

في نموذج آخر ، m ، n تكون ١.

في نموذج آخر m تكون ١ و n تكون ٢.

في نموذج آخر ، يوفر الاختراع الحالي مركب له الصيغة IA، ملح مقبول صيدلانياً منه، مزدوج التجاسم، متشاكل، أو خلائط من ذلك :



IA

حيث

R^2 تم اختيارها من :

hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkylamino, di-C_{1-6}alkylamino, C_{6-}

$_{10}$aryl, C_{6-10}aryloxy, C_{2-9}heteroaryl, C_{2-9}heteroaryloxy, C_{3-5}heterocycloalkyloxy, C_{3-5}heterocycloalkyl, C_{6-10}aryl-C_{1-3}alkoxy, C_{6-10}aryl-C_{1-3}alkyl, C_{2-9}heteroaryl-C_{1-3}alkoxy, C_{2-9}heteroaryl-C_{1-3}alkyl, C_{3-5}heterocycloalkyl-C_{1-3}alkoxy, C_{3-5}heterocycloalkyl-C_{1-3}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{3-6}cycloalkyloxy, and C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-3}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-3}alkoxy,

٥

حيث :

C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{1-6}alkyl-carbonyl, C_{1-6}alkylaminocarbonyl, C_{6-10}aryl, C_{2-9}heteroaryl, C_{3-5}heterocycloalkyl, C_{6-10}aryl-C_{1-3}alkyl, C_{2-9}heteroaryl-C_{1-3}alkyl, C_{3-5}heterocycloalkyl-C_{1-3}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, and C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-3}alkyl

١٠ هي بها استبدال اختياري بواحدة أو أكثر من المجموعات التي يتم اختيارها من :

phenyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{2-5}heterocycloalkyl, C_{2-5}heteroaryl, -CN, -SR, -OR, -$O(CH_2)_p$-OR, R, -C(=O)-R, -CO_2R, -SO_2R, -SO_2NR_2, halogen, -NO_2, -NR_2, -$(CH_2)_pNR_2$, and -C(=O)-NR_2;

P تكون ١، ٢، ٣ أو ٤ n تكون ١، ٢;

١٥ X، يتم اختيارها بشكل مستقل من NH، N-R، CH_2 CHR، و;CRR' و

كل R، R' تكون بشكل مستقل hydrogen ، alkyl C_{1-6} ، alkenyl C_{2-6} أو مركب معالج بـ halogen من alkyl C_{1-6} .

في نموذج محدد ، R^2 التي لها الصيغة IA تم اختيارها من :

hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{3-6}cycloalkoxy, C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-3}alkoxy, C_{2-5}heterocycloalkyl, C_{2-5}heterocycloalkyl-C_{1-3}alkyl, phenyl, benzyl, C_{2-9}heteroaryl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkylamino, di-C_{1-6}alkylamino and benzyloxy,

حيث :

C_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{3-6}cycloalkoxy, C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-3}alkoxy, C_{2-5}heterocycloalkyl, C_{2-5}heterocycloalkyl-C_{1-3}alkyl, phenyl, benzyl, C_{2-9}heteroaryl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkylamino, di-C_{1-6}alkylamino and benzyloxy

بها استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من المجموعات التي يتم اختيارها من :

amino, halogen, phenyl, morpholinyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-6}alkyl, hydroxy, C_{1-6}alkoxy and – CN.

في نموذج آخر محدد ، R^2 التي لها الصيغة IA تم اختيارها من :

hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkylamino, di-C_{1-4}alkylamino, C_{3-6}cycloalkyl, pyrrolidinyl, thienyl, furyl, quinolinyl, dihydrobenzofuranyl, pyrrolyl, 2-oxopyrrolidinyl-C_{1-3}alkyl, phenyl, benzyl, piperdinyl, azetidinyl and benzyloxy,

حيث :

C_{1-6}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkylamino, di-C_{1-4}alkylamino, C_{3-6}cycloalkyl, pyrrolidinyl, furyl, quinolinyl, dihydrobenzofuranyl, pyrrolyl, 2-oxopyrrolidinyl-C_{1-3}alkyl, phenyl, benzyl, piperdinyl, azetidinyl and benzyloxy,

بها استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من المجموعات التي يتم اختيارها من :

amino, halogen, phenyl, morpholinyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-6}alkyl, hydroxy, C_{1-6}alkoxy and –CN.

في نموذج آخر R^2 التي لها الصيغة IA تم اختيارها من :

methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tertbutyl, 4-heptyl, 2-methyl-1-propyl, benzyl, phenyl, thienyl, furyl, quinolinyl, dihydrobenzofuranyl, pyrrolyl, 2-oxopyrrolidinyl-ethyl, methoxy, ethoxy, isopropoxy, propoxy, benzyloxy, t-butoxy, isopropenoxy, isobutoxy, C_{3-6}cycloalkoxy, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, pyrrolidinyl, piperdinyl, azetidinyl, methylamino, and ethylamino

بها استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من المجموعات التي يتم اختيارها من :

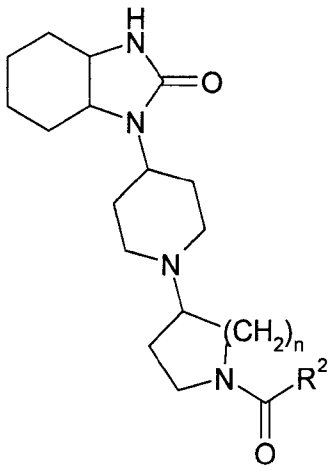
amino, halogen, phenyl, morpholinyl, CF_3,-C(=O) C_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-6}alkyl, hydroxy, C_{1-6}alkoxy and –CN.

في نموذج آخر n التي لها الصيغة IA تكون 1.

في نموذج آخر ، n التي لها الصيغة IA تكون 2.

في نموذج آخر ، X التي لها الصيغة IA تم اختيارها من NH و N-R, ، حيث R تكون hydrogen ، alkenyl C_{2-3} أو alkyl C_{1-3} .

في نموذج آخر، يوفر الاختراع الحالي مركب له الصيغة IIA، ملح مقبول صيدلانياً منه، مزدوج التجاسم، متشاكل، أو خلائط من ذلك :



IIA

حيث

R^2 تم اختيارها من :

hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkylamino, di-C_{1-6}alkylamino, C_{6-10}aryl, C_{6-10}aryloxy, C_{2-9}heteroaryl, C_{2-9}heteroaryloxy, C_{3-5}heterocycloalkyloxy, C_{3-5}heterocycloalkyl, C_{6-10}aryl-C_{1-3}alkoxy, C_{6-10}aryl-C_{1-3}alkyl, C_{2-9}heteroaryl-C_{1-3}alkoxy, C_{2-9}heteroaryl-C_{1-3}alkyl, C_{3-5}heterocycloalkyl-C_{1-3}alkoxy, C_{3-5}heterocycloalkyl-C_{1-3}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{3-6}cycloalkyloxy, and C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-3}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-3}alkoxy,

حيث :

C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{1-6}alkyl-carbonyl, C_{1-6}alkylaminocarbonyl, C_{6-10}aryl, C_{2-9}heteroaryl, C_{3-5}heterocycloalkyl, C_{6-10}aryl-C_{1-3}alkyl, C_{2-9}heteroaryl-C_{1-3}alkyl, C_{3-5}heterocycloalkyl-C_{1-3}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, and C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-3}alkyl

بها استبدال اختياري بواحدة أو أكثر من المجموعات التي يتم اختيارها من:

phenyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{2-5}heterocycloalkyl, C_{2-5}heteroaryl, -CN, -SR, -OR, -$O(CH_2)_p$-OR, R, -C(=O)-R, -CO_2R, -SO_2R, -SO_2NR_2, halogen, -NO_2, -NR_2, -$(CH_2)_pNR_2$, and -C(=O)-NR_2;

p تكون 1، 2، 3 أو 4; n تكون 1، 2;

كل R هي بشكل مستقل hydrogen ، alkyl C_{1-6} ، alkenyl C_{2-6} أو alkyl C_{1-6} معالج بـ halogen .

في نموذج محدد ، R^2 التي لها الصيغة IIA تم اختيارها من :

hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{3-6}cycloalkoxy, C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-3}alkoxy, C_{2-5}heterocycloalkyl, C_{2-5}heterocycloalkyl-C_{1-3}alkyl, phenyl, benzyl, C_{2-9}heteroaryl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkylamino, di-C_{1-6}alkylamino and benzyloxy,

حيث :

C_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{3-6}cycloalkoxy, C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-3}alkoxy, C_{2-5}heterocycloalkyl, C_{2-5}heterocycloalkyl-C_{1-3}alkyl, phenyl, benzyl, C_{2-9}heteroaryl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkylamino, di-C_{1-6}alkylamino and benzyloxy

بها استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من المجموعات التي يتم اختيارها من :

amino, halogen, phenyl, morpholinyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-6}alkyl, hydroxy, C_{1-6}alkoxy and –CN.

في نموذج محدد ، R^2 التي لها الصيغة IIA تم اختيارها من :

hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkylamino, di-C_{1-4}alkylamino, C_{3-6}cycloalkyl, pyrrolidinyl, thienyl, furyl, quinolinyl, dihydrobenzofuranyl, pyrrolyl, 2-oxopyrrolidinyl-C_{1-3}alkyl, phenyl, benzyl, piperdinyl, azetidinyl and benzyloxy

٥ حيث :

C_{1-6}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkylamino, di-C_{1-4}alkylamino, C_{3-6}cycloalkyl, pyrrolidinyl, furyl, quinolinyl, dihydrobenzofuranyl, pyrrolyl, 2-oxopyrrolidinyl-C_{1-3}alkyl, phenyl, benzyl, piperdinyl, azetidinyl and benzyloxy

بها استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من المجموعات التي يتم اختيارها من :

١٠ amino, halogen, phenyl, morpholinyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-6}alkyl, hydroxy, C_{1-6}alkoxy and –CN.

في نموذج محدد ، R^2 التي لها الصيغة IIA تم اختيارها من :

methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tertbutyl, 4-heptyl, 2-methyl-1-propyl, benzyl, phenyl, thienyl, furyl, quinolinyl, dihydrobenzofuranyl, pyrrolyl, 2-oxopyrrolidinyl-ethyl, methoxy, ethoxy, isopropoxy, propoxy, benzyloxy, t-butoxy, ١٥ isopropenoxy, isobutoxy, C_{3-6}cycloalkoxy, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, pyrrolidinyl, piperdinyl, azetidinyl, methylamino, and ethylamino

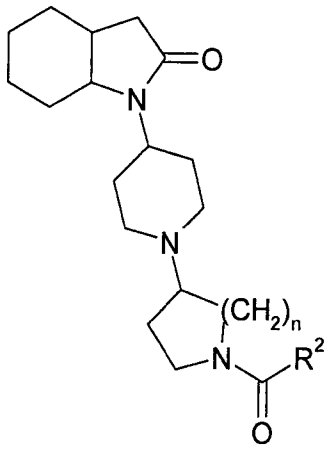
بها استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من المجموعات التي يتم اختيارها من :

amino, halogen, phenyl, morpholinyl, CF_3,-C(=O) C_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-6}alkyl, hydroxy, C_{1-6}alkoxy and –CN.

في نموذج آخر محدد ، n التي لها الصيغة IIAتكون ١.

في أحد النماذج المحددة، n التي لها الصيغة IIA هي ٢.

في نموذج آخر يوفر الاختراع الحالي مركب له الصيغة X، ملح مقبول صيدلانياً منه، مزدوج التجاسم، متشاكل، أو خلائط من ذلك :



X

حيث :

R^2 تم اختيارها من :

hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkylamino, di-C_{1-6}alkylamino, C_{6-10}aryl, C_{6-10}aryloxy, C_{2-9}heteroaryl, C_{2-9}heteroaryloxy, C_{3-5}heterocycloalkyloxy, C_{3-5}heterocycloalkyl, C_{6-10}aryl-C_{1-3}alkoxy, C_{6-10}aryl-C_{1-3}alkyl, C_{2-9}heteroaryl-C_{1-3}alkoxy,

C_{2-9}heteroaryl-C_{1-3}alkyl, C_{3-5}heterocycloalkyl-C_{1-3}alkoxy, C_{3-5}heterocycloalkyl-C_{1-3}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{3-6}cycloalkyloxy, and C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-3}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-3}alkoxy,

حيث :

C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{1-6}alkyl-carbonyl, C_{1-6}alkylaminocarbonyl, C_{6-10}aryl, C_{2-9}heteroaryl, C_{3-5}heterocycloalkyl, C_{6-10}aryl-C_{1-3}alkyl, C_{2-9}heteroaryl-C_{1-3}alkyl, C_{3-5}heterocycloalkyl-C_{1-3}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, and C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-3}alkyl

بها استبدال اختياري بواحدة أو أكثر من المجموعات التي يتم اختيارها من :

phenyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{2-5}heterocycloalkyl, C_{2-5}heteroaryl, -CN, -SR, -OR, $-O(CH_2)_p$-OR, R, -C(=O)-R, $-CO_2R$, $-SO_2R$, $-SO_2NR_2$, halogen, $-NO_2$, $-NR_2$, $-(CH_2)_pNR_2$, and -C(=O)-NR_2;

p تكون 1، 2، 3 أو 4; n تكون 1، 2;

و

كل R هي بشكل مستقل hydrogen ، alkyl C_{1-6} ، alkenyl C_{2-6} أو alkyl C_{1-6} معالج بـ halogen .

في أحد النماذج المحددة، R^2 التي لها الصيغة X تم اختيارها من :

hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{3-6}cycloalkoxy, C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-3}alkoxy, C_{2-5}heterocycloalkyl, C_{2-5}heterocycloalkyl-C_{1-3}alkyl, phenyl, benzyl, C_{2-9}heteroaryl, C_{1-}

$_{6}$alkoxy, C_{1-6}alkylamino, di-C_{1-6}alkylamino and benzyloxy,

حيث :

C_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{3-6}cycloalkoxy, C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-3}alkoxy, C_{2-5}heterocycloalkyl, C_{2-5}heterocycloalkyl-C_{1-3}alkyl, phenyl, benzyl, C_{2-9}heteroaryl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkylamino, di-C_{1-6}alkylamino and benzyloxy

بها استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من المجموعات التي يتم اختيارها من :

amino, halogen, phenyl, morpholinyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-6}alkyl, hydroxy, C_{1-6}alkoxy and –CN.

في أحد النماذج المحددة، R^2 التي لها الصيغة X تم اختيارها من :

hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkylamino, di-C_{1-4}alkylamino, C_{3-6}cycloalkyl, pyrrolidinyl, thienyl, furyl, quinolinyl, dihydrobenzofuranyl, pyrrolyl, 2-oxopyrrolidinyl-C_{1-3}alkyl, phenyl, benzyl, piperdinyl, azetidinyl and benzyloxy,

حيث :

C_{1-6}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkylamino, di-C_{1-4}alkylamino, C_{3-6}cycloalkyl, pyrrolidinyl, furyl, quinolinyl, dihydrobenzofuranyl, pyrrolyl, 2-oxopyrrolidinyl-C_{1-3}alkyl, phenyl, benzyl, piperdinyl, azetidinyl and benzyloxy

بها استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من المجموعات التي يتم اختيارها من :

amino, halogen, phenyl, morpholinyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-6}alkyl, hydroxy, C_{1-6}alkoxy and –CN.

في أحد النماذج المحددة، R^2 التي لها الصيغة X تم اختيارها من :

methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tertbutyl, 4-heptyl, 2-methyl-1-propyl, benzyl, phenyl, thienyl, furyl, quinolinyl, dihydrobenzofuranyl, pyrrolyl, 2-oxopyrrolidinyl-ethyl, methoxy, ethoxy, isopropoxy, propoxy, benzyloxy, t-butoxy, isopropenoxy, isobutoxy, C_{3-6}cycloalkoxy, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, pyrrolidinyl, piperdinyl, azetidinyl, methylamino, and ethylamino,

٥

بها استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من المجموعات التي يتم اختيارها من :

amino, halogen, phenyl, morpholinyl, CF_3,-C(=O) C_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-6}alkyl, hydroxy, C_{1-6}alkoxy and –CN.

١٠

في نموذج آخر ، n التي لها الصيغة Xتكون ١.

في نموذج آخر ، n التي لها الصيغة X تكون ٢.

يجب إدراك أن مركبات الاختراع الحالي تحتوي على مركز كيرالي واحد أو أكثر، ويمكن أن تتواجد مركبات الاختراع وتعزل في صورة تشاكلية أو مزدوجة التجاسم، أوكخليط راسيمي. يحتوي الاختراع الحالي على اية متشاكلات enantiomers أو مزدوجات تجاسم disastereomers أو راسيمات ممكنة أو خلائط من ذلك، من مركب الصيغ I أو II . يمكن تحضير الصور النشطة ضوئيًا لمركب الاختراع، على سبيل المثال، بالفعل الكروماتوجرافي الكيرالي أو الراسيمات، بالتخليق من

١٥

مواد بدء النشاط الضوئي أو بالتخليق غير المتماثل بناء على الاجراءات التي يتم وصفها هنا لاحقًا.

يجب أيضًا إدراك أن بعض المركبات الخاصة بالاختراع الحالي تتواجد في صورة isomers هندسية، على سبيل المثال E isomers و Z للألكانات. يحتوي الاختراع الحالي على أي isomer هندسي، أو مركب له الصيغة I أو II . يجب أيضًا إدراك أن الاختراع الحالي يتضمن مركبات الصنوية لمركبات الصيغ I أو II.

يجب أيضًا إدراك أن بعض مركبات الاختراع الحالي يمكن أن تتواجد في صور مذابة، على سبيل المثال مميأة، إلى جانب الصور المذابة. يجب أيضًا إدراك أن الاختراع الحالي يتضمن كل الصور المذابة لمركبات الصيغة I أو II.

داخل نطاق الاختراع يتم أيضًا توفير أملاح المركبات التي لها الصيغة I أو II. بشكل عام يمكن الحصول على الاملاح المقبولة صيدلانيًا لمركبات الاختراع الحالي باستخدام إجراءات قياسية معروفة في هذا المجال، على سبيل المثال بتفاعل مركب قاعدي بشكل كاف، على سبيل المثال alkyl amine مع حمض مناسب، على سبيل المثال HCl أو acetic acid للحصول على أنيون مقبول فسيولوجيًا physiologically acceptable anion . يمكن أيضًا عمل ملح معدني قلوي مناظر (مثل sodium أو potassium أو lithium) أو فلز أرضي قلوي (مثل calcium) بمعالجة مركب الاختراع الحالي الذي به جزء حمضي بشكل مناسب، مثل carboxylic acid أو phenol مع مكافئ alkaline earth metal hydroxide or alkoxide (مثل ethoxide أو methoxide) أو أمين عضوي قاعدي basic organic amine مناسب (مثل choline أو meglumine) في وسط مائي، ويلي ذلك تقنيات تقنية تقليدية.

في أحد النماذج، يمكن تحويل مركب الصيغة I أو II السابقة إلى محلول مقبول صيدلانيًا أو ذوابة من ذلك، بشكل خاص، ملح إضافة حمض مثل :

hydrochloride, hydrobromide, phosphate, acetate, fumarate, maleate, tartrate, citrate, methanesulphonate or *p*-toluenesulphonate.

ولقد وجد حاليًا أن مركبات الاختراع لها فعالية كعوامل صيدلانية، وبشكل خاص كمساعدات مستقبلات M1. وبشكل أكثر تحديدًا، تظهر مركبات الاختراع فعالية انتقائية كمساعد لمستقبلات M1 وانها مفيدة لعلاج، بشكل خاص لتخفيف حالات الألم المختلفة مثل الألم المزمن وألم الاعتلال العصبي neuropathic pain ، مثل الألم الحاد وألم السرطان والألم الناتج عن التهاب المفاصل الروماتويدي والصداع النصفي والألم الحشوي. هذه القائمة يجب ألا تفسر مع ذلك بشكل حصري. وبشكل إضافي، تكون مركبات الاختراع الحالي مفيدة في علاج حالات مرضية أخرى فيها يتم تواجد أو تضمين مستقبلات M1. علاوة على ذلك، يمكن استخدام مركبات الاختراع في علاج السرطان والتصلب المتعدد مرض Parkinson's ورقص Huntington's والفصام schizophrenia ومرض الزهايمر Alzheimer's واضطرابات القلق anxiety disorders والاكتئاب depression والسمنة obesity والاضطرابات المعدية المعوية gastrointestinal disorders والاضطرابات القلبية الوعائية cardiovascular disorders .

في نموذج خاص، يمكن استخدام المركبات في علاج الفصام schizophrenia ومرض الزهايمر Alzheimer's .

في نموذج خاص، يمكن استخدام المركبات في علاج الألم.

في نموذج خاص، يمكن استخدام المركبات في علاج ألم الاعتلال العصبي neuropathic pain .

مركبات الاختراع مفيدة كمعدلات مناعية، بشكل خاص لأمراض مناعية مثل التهاب المفاصل للطعم الجلدي وزرع الأعضاء والاحتياجات الجراحية المشابهة، لأمراض collagen وأمراض الحساسية المختلفة، للاستخدام كعوامل مضادة للورم anti-tumour agents وعوامل مضادة للفيروسات anti viral agents .

مركبات الاختراع مفيدة في علاج الحالات المرضية حيث يكون هناك فساد أو قصور في وظيفة مستقبلات M1 في هذا النموذج. يمكن أن يتضمن ذلك استخدام النسخ المرقمة نظائريًا لمركبات الاختراع في تقنيات تشخيصية وتطبيقات بالتصوير مثل الاشعة المقطعية بانبعاث positron (PET).

مركبات الاختراع مفيدة لعلاج الاسهال diarrhea والاكتئاب depression والقلق والاضطرابات المتصلة بالإجهاد anxiety and stress-related disorders مثل إضطرابات الاجهاد بعد الجروح post-traumatic stress disorders وإضطراب الذعر panic disorder وإضطراب القلق العام generalized anxiety disorder والرهبة الاجتماعية social phobia واضطراب الوسواس القهري obsessive compulsive disorder وسلسل البول urinary incontinence والقذف المبكر premature ejaculation والأمراض العقلية المختلفة various mental illnesses والسعال cough أو ديما الرئة lung oedema وإضطرابات المعدة الأمعاء المختلفة، مثل الإمساك constipation وإضطربات المعدة والأمعاء الوظيفية مثل متلازمة الأمعاء المهيجة وعصر الهضم الوظيفي Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia ومرض Parkinson's وإضطرابات حركية motor disorders أخرى وجرح المخ الرضحي traumatic brain injury والسكتة stroke والوقاية القلبية التالية للاحتشاء القلبي العضلي والسمنة obesity وجرح الجبل الشوكي وإدمان المخدرات spinal injury and drug addiction ، بما في ذلك علاج إدمان علاج إدمان الكحول

والنيكتوين والأفيون ومخدرات أخرى يتم إدمانها وعلاج أمراض الجهاز العصبي السميثاوي sympathetic nervous system على سبيل المثال ارتفاع الضغط hypertension .

مركبات الاختراع مفيدة كعامل مخفف للاستخدام أثناء التخدير العام وعناية التخدير المراقبة. توليفات العوامل بخواص مختلفة تستخدم لتحقيق توازن التأثيرات المطلوبة للمحافظة على حالة التخدير (على سبيل المثال النسيان وتسكين الألم وانبساط العضلات والتخفيف) وتتضمن تلك التوليفة مخدرات بالاستنشاق inhaled anaesthetics ومنومات hypnotics ومزيلات قلق anxiolytics وحواجز عصبية عضلية neuromuscular blockers وعوامل أفيونية opioids.

أيضًا داخل مجال الاختراع يكمن استخدام أي من مركبات الصيغة I أو II. السابقة، لتصنيع عقار لعلاج أي من الحالات التي نوقشت عالية.

وفي سمة أخرى للاختراع يتم توفير طريقة لعلاج حالة مرضية تعاني من أي من الحالات التي نوقشت عالية، حيث يتم اعطاء كمية فعالة من مركب طبقًا للصيغة I أو II السابقة لمريض في حاجة لذلك العلاج.

بالتالي يوفر الاختراع مركب له الصيغة I أو II أو ملح أو ذوابة مقبولين صيدلانيًا من ذلك، كما تم تحديد ذلك عالية للاستخدام كعلاج.

في سمة أخرى، يوفر الاختراع الحالي استخدام مركب الصيغة I أو II أو ملح أو ذوابة مقبولين صيدلانيًا من ذلك، كما تم تحديد ذلك عالية للاستخدام كعلاج.

في سياق الوصف الكامل الحالي، يحتوي التعبير "علاج" أيضًا على "الوقاية" مالم يذكر خلاف ذكر. التعبير "علاجي" و "وقائي" يجب تفسيرها طبقًا لذلك. التعبير "علاج" داخل سياق الاختراع الحالي يتضمن أيضًا إعطاء كمية فعالة من مركب الاختراع الحالي، لتخفيف إما حالة مرضية قبل

حدوثها أو حالة حادة أو مزمنة أو نكسة. يتضمن ذلك التعريف أيضًا العلاج القوقائي لمنع حالات النكسة والعلاج المستمر للإضطرابات المزمنة.

مركبات الاختراع الحالي مفيدة في العلاج، وبخاصة علاج حالات الألم الحاد والألم المزمن وألم الاعتلال العصبي neuropathic pain وألم الظهر وألم السرطان والألم الحشوي. وفي نموذج خاص، تكون المركبات مفيدة في علاج ألم الاعتلال العصبي neuropathic pain . وفي نموذج آخر أكثر تحديدًا، تكون المركبات مفيدة في علاج ألم الاعتلال العصبي neuropathic pain المزمن.

في الاستخدام كعلاج للكائنات الحية ذات الدم الحار مثل الانسان، يمكن إعطاء مركب الاختراع في صورة تركيبة صيدلانية تقليدية بأية طريقة بما في ذلك الاعطاء عن طريق الفم وفي العضل وتحت الجلد وموضعيًا وفي الأنف وفي الغشاء البريتوني وفي الحلق وفي الوريد وفوق الأم الجافية وفي الغمد وعبر الأدمة وفي بطين المخ وبالحقن في المفاصل.

وفي أحد النماذج طبقًا للاختراع، يمكن أن يكون الاعطاء عن طريق الفم أوفي الوريد أو في العضل.

سوف تعتمد الجرعة على طريقة الاعطاء، ودرجة خطورة المرض وعمروزن المريض وعوامل أخرى يقررها الطبيب المعالج، عند تحديد الطريقة الفردية ومستوى الجرعة الأكثر ملاءمة لمريض محدد.

لتحضير تركيبات صيدلانية من مركبات الاختراع الحالي يمكن أن تكون المواد الحاملة المقبولة صيدلانيًا غير النشطة كيميائيًا إما صلبة أو سائلة. وتحتوي صور المستحضرات الصلبة على مساحيق وأقراص وحبيبات قابلة للتشتت وكبسولات وبرشام وتحاميل.

المادة الحاملة الصلبة يمكن أن تكون مادة واحدة أو أكثر، والتي يمكن أن تؤثر أيضًا كمواد مخففة

أو عوامل إكساب نكهة أو مذيبات أو مذلقات أو عوامل تعليق أو مواد رابطة أو عوامل تفتيت أقراص، يمكن أيضًا أن تكون مادة تغليف .

في حالة المساحيق، تكون المادة الحاملة مادة صلبة مفتتة بشكل دقيق، والتي تكون في خليط مع المركب المفتت بشكل دقيق طبقًا للاختراع، أو المركب الفعال. في حالة الأقراص، يتم خلط المكون الفعال مع مادة حاملة carrier ذات خواص الربط الضرورية بنسب ملائمة وتكون لها الشكل والحجم المضغوط المطلوب.

لتحضير تركيبات التحاميل، يتم أولاً صهر الشمع منخفض درجة الانصهار مثل خليط من جليسريدات حمض دهني مع زبدة كاكاو ويتم تشتيت المكون الفعال به، على سبيل المثال، عن طريق التقليب. الخليط المتجانس المصهور يتم بعد ذلك صبه في قوالب ذات حجم تقليدي ويسمح بتبريده وتصلبه.

تحتوي المواد ا لحاملة المناسبة على :

magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, lactose, sugar, pectin, dextrin, starch, tragacanth, methyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose,

وشمع منخفض الانصهار وزبدة كاكاو وما شابه ذلك.

من المستهدف أن يحتوي التعبير "تركيبة" أيضًا على صيغة المكون الفعال مع مادة تغليف كمادة حاملة carrier تعطي شكل الكبسولة التي تحيط بالمكون الفعال (مع أو بدون مواد حاملة) حيث ترتبط المادة الحاملة بالمكون الفعال. وبشكل مشابه، يتم تضمين البرشام.

يمكن استخدام الأقراص والمساحيق و البرشام والكبسولات كصور جرعات صلبة مناسبة للإعطاء

عن طريق الفم.

تحتوي التركيبات السائلة على محاليل ومعلقات ومستحلبات. على سبيل المثال، يمكن أن تكون محاليل propylene glycol في ماء أو ماء معقم من المركبات الفعالة مستحضرات سائلة مناسبة للإعطاء عن غير طريق القناة الهضمية يمكن أيضًا صياغة التركيبات السائلة في محلول بولي propylene glycol مائي.

يمكن تحضير المحاليل المائية للإعطاء عن طريق الفم المكون الفعال في ماء وإضافة مواد مناسبة مكسبة للون وعوامل إكساب نكهة ومثبتات وعوامل ملء على نحو ملائم يمكن إ عداد معلقات مائية للاستخدام عن طريق الفم بتشتيت المكون الفعال المفتت بشكل دقيق في ماء مع مادة لزجة مثل أصماغ تخليقية طبيعية natural synthetic gums و resins, methyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose وعوامل تعليق أخرى معروفة في مجال الصياغة الصيدلانية.

اعتمادًا على طريقة الاعطاء، سوف تحتوي التركيبة الصيدلانية بشكل مفضل من ٠.٠٠٥٪ إلى ٩٩٪ بالوزن (نسبة مئوية بالوزن)، ويفضل أكثر من ٠.١ إلى ٥٠٪ بالوزن، من مركب الاختراع، كل النسب المئوية بالوزن بناء على التركيبة الكلية.

يمكن تحديد كمية فعالة علاجيًا لممارسة الاختراع الحالي، باستخدام المعايير المعروفة بما في ذلك عمروزن واستجابة المريض، وتفسر داخل سياق المرض المطلوب علاجه أو المطلوب الوقاية منه، بواسطة أحد ذوو الخبرة في هذا المجال.

داخل مجال الاختراع، يتم استخدام مركب الصيغة I أو II كما تم تحديد ذلك عالية في تصنيع عقار.

داخل مجال الاختراع أيضًا، يتم استخدام مركب الصيغة I أو II كما تم تحديد ذلك عالية في تصنيع عقار لعلاج الألم.

وبشكل إضافي يتم توفير استخدام أي من المركبات طبقًا للصيغة I أو II لتصنيع عقار لعلاج حالات ألم مختلفة، بما في ذلك ولكن ليس على سبيل الحصر، الألم الحاد والألم المزمن وألم الاعتلال العصبي neuropathic pain وألم الظهر وألم السرطان والألم الحشوي.

في سمة أخرى للاختراع يتم توفير طريقة لعلاج حالة مرضية تعاني من المركب طبقًا للصيغة I أو II عالية لمريض في حاجة لذلك العلاج.

وبشكل إضافي، يتم توفير تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب من الصيغة I أو II. أو ملحه المقبول صيدلانيًا، بالاشتراك مع مادة حاملة carrier مقبولة صيدلانيًا.

وبشكل خاص، يتم توفير تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب من الصيغة I أو II. أو ملحه المقبول صيدلانيًا، بالاشتراك مع مادة حاملة مقبولة صيدلانيًا للعلاج وبشكل أكثر تحديدًا علاج الألم.

وكذلك، يتم توفير تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب من الصيغة I أو II. أو ملحه المقبول صيدلانيًا، بالاشتراك مع مادة حاملة مقبولة صيدلانيًا للاستخدام في أي من الحالات التي سبق مناقشتها.

في نموذج آخر، يمكن إعطاء مركب الاختراع الحالي أو تركيبة أو صيغة صيدلانية تشتمل على مركب الاختراع بشكل متزامن أو في آن واحد أو بشكل متتالي أو بشكل منفصل مع واحد أو أكثر من المركبات الفعالة صيدلانيًا المختارة مما يلي:

(١) مضادات الاكتئاب depression مثل :

amitriptyline, amoxapine, bupropion, citalopram, clomipramine, desipramine, doxepin duloxetine, elzasonan, escitalopram, fluvoxamine, fluoxetine, gepirone, imipramine, ipsapirone, maprotiline, nortriptyline, nefazodone, paroxetine, phenelzine, protriptyline, reboxetine, robalzotan, sertraline, sibutramine, thionisoxetine, tranylcypromaine, trazodone, trimipramine, venlafaxine

ومكافئاتها وisomer (isomers) نشطة صيدلانيا منها وناتج (أو نواتج) أيض منها؛

(٢) مضادات الأمراض الذهانية غير القياسية مثل quetiapine وisomer (isomers) النشطة صيدلانيا منها وناتج (نواتج) الأيض metabolite(s) منها :

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

ومكافئات من ذلك؛

(٣) مضادات الأمراض الذهانية مثل :

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

ومكافئات و isomer (isomers) وناتج (نواتج) الأيض منها.

(٤) مضادات القلق تشتمل على سبيل المثال على :

alnespirone, azapirones,benzodiazepines, barbiturates مثل :

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

(٥) مضادات التشنج بما في ذلك على سبيل المثال :

carbamazepine, valproate, lamotrogine, gabapentin ومكافئاتها وأيزمر (isomers) نشطة صيدلانيا منها وناتج (نواتج) أيض منها.

(٦) علاجات الزهايمر بما في ذلك على سبيل المثال :

carbamazepine, valproate, lamotrogine, gabapentin والمكافئات و isomer (isomers) النشطة منها، ونواتج الأيض منها؛

(٧) علاجات Parkinson's ، بما في ذلك على سبيل المثال deprenyl, L-dopa, Requip, Mirapex, مثبطات MAOB مثل rasagiline ، ومثبطات comP ، مثل Tasmar ، ومثبطات A-2، ومثبطات امتصاص dopamine ، والعوامل المساعدة NMDA والعوامل المساعدة للنيكوتين، والعوامل المساعدة للـ dopamine ، ومثبطات nitric oxide synthase العصبي ومكافئاته و isomer (isomers) نشطة صيدلانيا وناتج (نواتج) أيض منها؛

(٨) علاجات الصداع النصفي بما في ذلك على سبيل المثال :

almotriptan, amantadine, bromocriptine, butalbital, cabergoline, dichloralphenazone, eletriptan, frovatriptan, lisuride, naratriptan, pergolide, pramipexole, rizatriptan, ropinirole, sumatriptan, zolmitriptan, zomitriptan,

ومكافئات ذلك و isomer (isomers) النشطة صيدلانيا منها وناتج (نواتج) الأيض منها؛

(٩) علاجات الصدمة، بما في ذلك على سبيل المثال :

abciximab, activase, NXY-059, citicoline, crobenetine, desmoteplase,repinotan, traxoprodil

و isomer (isomers) النشطة صيدلانيا منها وناتج (نواتج) الأيض منها؛

(١٠) سلسل البول من المثانة مفرط النشاط بما في ذلك على سبيل المثال :

darafenacin, falvoxate, oxybutynin, propiverine, robalzotan, solifenacin, tolterodine

ومكافئات و isomer (isomers) النشطة صيدلانيا منها وناتج (نواتج) الأيض منها؛

(١١) علاجات الألم العصبي والتي تشتمل على سبيل المثال :

darafenacin, falvoxate, oxybutynin, propiverine, robalzotan, solifenacin, tolterodine ومكافئاتها وisomer (isomers) النشطة صيدلانيا منها وناتج (نواتج) الأيض منها؛

(١٢) علاجات آلام مستقبلات الأذى مثل :

celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, rofecoxib, valdecoxib, diclofenac, loxoprofen, naproxen, paracetamol

والمكافئات وisomer (isomers) النشطة صيدلانيا منها وناتج (نواتج) الأيض منها؛

(١٣) علاجات الأرق، بما في ذلك على سبيل المثال :

allobarbital, alonimid, amobarbital, benzoctamine, butabarbital, capuride, chloral, cloperidone, clorethate, dexclamol, ethchlorvynol, etomidate, glutethimide, halazepam, hydroxyzine, mecloqualone, melatonin, mephobarbital, methaqualone, midaflur, nisobamate, pentobarbital, phenobarbital, propofol, roletamide, triclofos,secobarbital, zaleplon, zolpidem

والمكافئات وisomer (isomers) النشطة صيدلانيا منها وناتج (نواتج) الأيض منها؛

(١٤) مثبتات المزاج بما في ذلك :

carbamazepine, divalproex, gabapentin, lamotrigine, lithium, olanzapine, quetiapine, valproate, valproic acid, verapamil,

والمكافئات و isomer (isomers) النشطة صيدلانيا منها وناتج (نواتج) الأيض منها؛

تستخدم مثل هذه التوليفات المركبات الواردة في هذا الاختراع داخل مدى الاستخدام المذكور هنا والمركبات النشطة الأخرى الصيدلانية أو المركبات التي تقع داخل مدى الجرعة المعتمد و / أو الجرعة المذكورة في المراجع المنشورة.

٥ في نموذج آخر، يمكن إعطاء مركب الاختراع الحالي أو تركيبة أو صيغة مقبولة صيدلانيا منه تشتمل على المركب بشكل متزامن أو في نفس أو الوقت أو بالتتابع أو بشكل منفصل مع واحد أو أكثر من المركب (أو المركبات) النشطة الأخرى صيدلانيا التي يتم اختيارها من :

buprenorphine; dezocine; diacetylmorphine; fentanyl; levomethadyl acetate; meptazinol; morphine; oxycodone; oxymorphone; remifentanil; sufentanil; and tramadol.

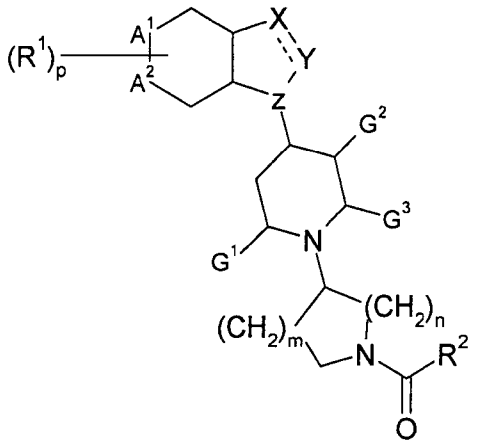
١٠ في نموذج محدد، يمكن أن يكون من المؤثر إعطاء توليفة تحتوي على مركب من الاختراع الحالي ومركب نشط ثاني يتم اختياره من :

dezocine; diacetylmorphine; fentanyl; levomethadyl acetate; meptazinol; morphine; oxycodone; oxymorphone; remifentanil; sufentanil; and tramadol

لمعالجة ألم مستقبلة الأذى. كما أن فعالية هذا العلاج يمكن إعطاؤها باستخدام نموذج فرط التألم ١٥ الحراري المحفز بـ FCA جرذي المذكور أدناه.

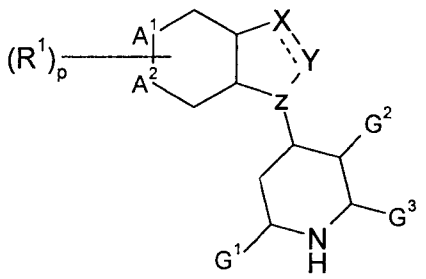
وفي جانب آخر، يوفر الاختراع الحالي طريقة خاصة بتحضير المركبات الواردة في الاختراع الحالي.

في أحد النماذج، يوفر الاختراع الحالي عملية خاصة بتحضير مركب من الصيغة I يشتمل على:

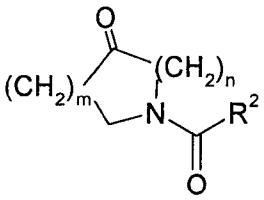


I

تفاعل مركب من الصيغة III مع مركب له الصيغة IV.



IV

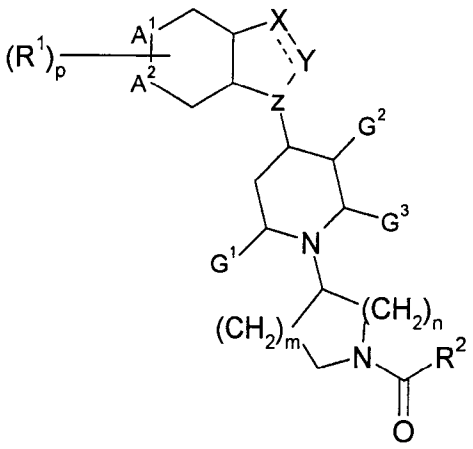


III

٥ حيث A^1, A^2, G^1, G^2, G^3, R^1, R^2, m, n, p, X, Y , Z تم تحديدها كما هو مذكور قبل ذلك.

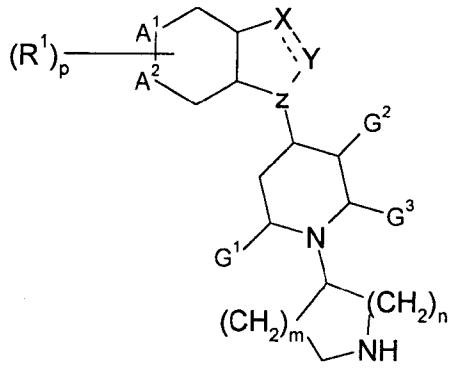
واختياريا، الخطوة الخاصة بتفاعل مركب له الصيغة III مع مركب له الصيغة IV يتم تنفيذها في وجود عامل اختزال، مثل $NaBH(OAc)_3$، أو $NaBH_4$ أو مكافئات ذلك.

في نموذج آخر، يوفر الاختراع الحالي عملية خاصة بتحضير مركب له الصيغة I، يشتمل على:



I

تفاعل مركب له الصيغة V مع مركب له الصيغة $Q\text{-}C(=O)\text{-}R^2$،



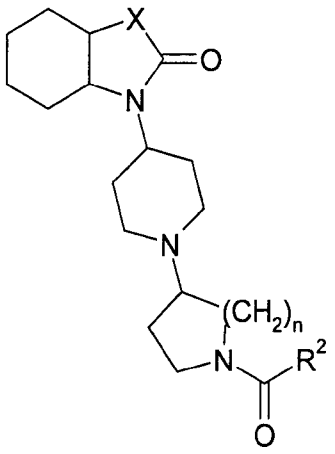
V

حيث A^1, A^2, G^1, G^2, G^3, R^1, R^2, m, n, p, X, Y Z تم تحديدها على النحو المذكور قبل ذلك،

٥ و Q هي halogen أو OH.

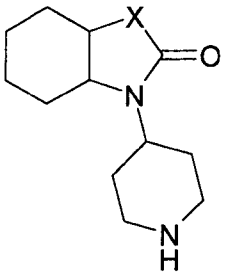
الخطوة الخاصة بتفاعل مركب له الصيغة V مع مركب من $Q\text{-}C(=O)\text{-}R^2$ يتم تنفيذها في وجود قاعدة، مثل diisopropylethylamine, triethylamine أو مكافئات منها.

في نموذج آخر، يوفر الاختراع الحالي عملية خاصة بتحضير مركب له الصيغة IA تشتمل على:

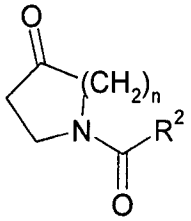


IA

تفاعل مركب له الصيغة IIIA مع مركب له الصيغة IV،



IV

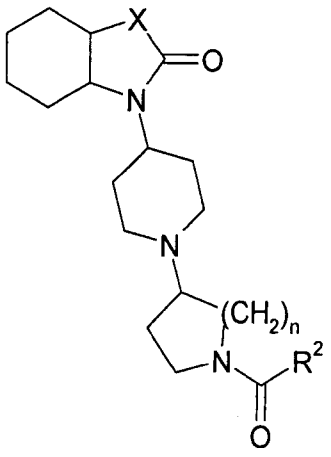


IIIA

٥ حيث R2، و n و X و Q على النحو المحدد قبل ذلك.

اختياريا، الخطوة الخاصة بتفاعل مركب له الصيغة III مع مركب له الصيغة IV يتم تنفيذها في وجود عامل اختزال، مثل $NaBH(OAc)_3$ أو $NaBH_4$ أو مكافئ لذلك.

في نموذج آخر، يوفر الاختراع الحالي عملية خاصة بتحضير مركب له الصيغة IA ، تشتمل على:

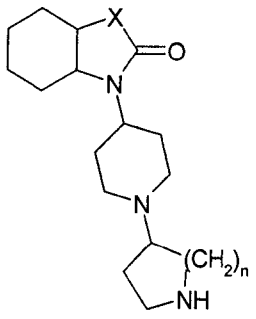


IA

حيث R2 و n و X و Q على النحو المحدد قبل ذلك.

اختياريا، الخطوة الخاصة بتفاعل مركب له الصيغة V مع مركب $Q\text{-}C(=O)\text{-}R^2$ تم تنفيذها في وجود قاعدة مثل diisopropylethylamine ، أو triethylamine أو مكافئات من ذلك.

في نموذج آخر، يوفر الاختراع الحالي مركب وسيط له الصيغة VA، أو ملح مقبول صيدلانيا أو مزدوج التجاسم أو متشاكل أو خلائط من ذلك:



VA

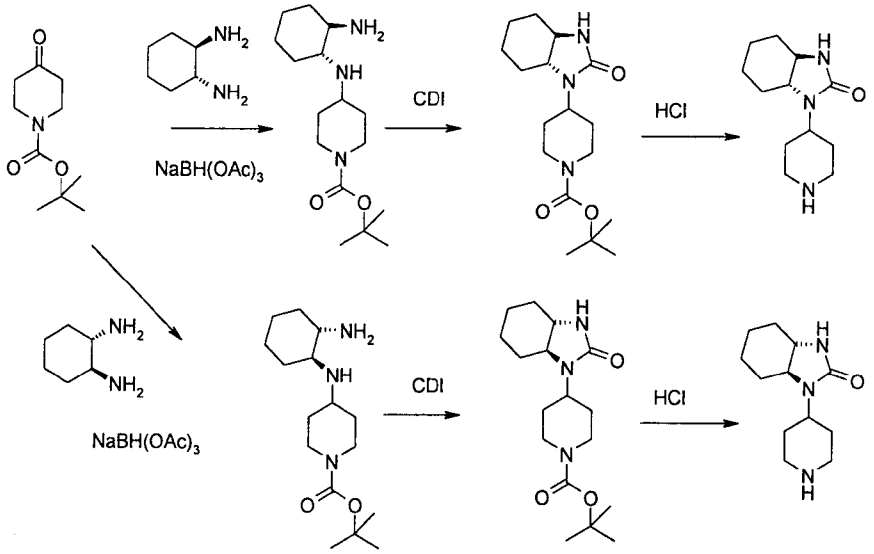
حيث:

N هي ١، و٢؛

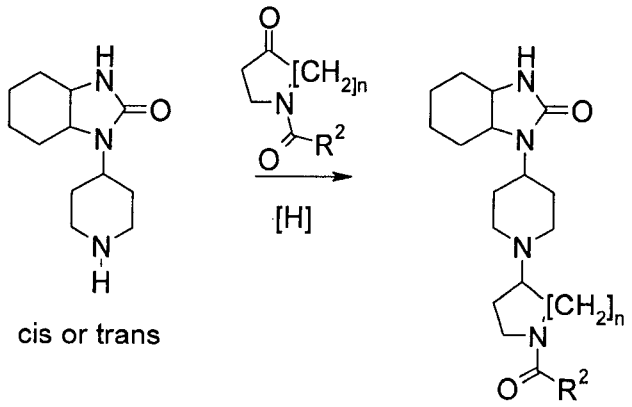
X تم اختيارها بشكل مستقل من NH, N-R, CH_2 CHR, ,CRR وكل R و 'R بشكل مستقل هي hydrogen ، alkyl C_{1-6} ، alkenyl C_{2-6} أو مركب معالج halogen من alkyl C_{1-6} .

المركبات الخاصة بالاختراع الحالي يمكن تحضيرها أيضا طبقا لمسارات التخليق كما هو مذكور في المخططات ١ – ٧.

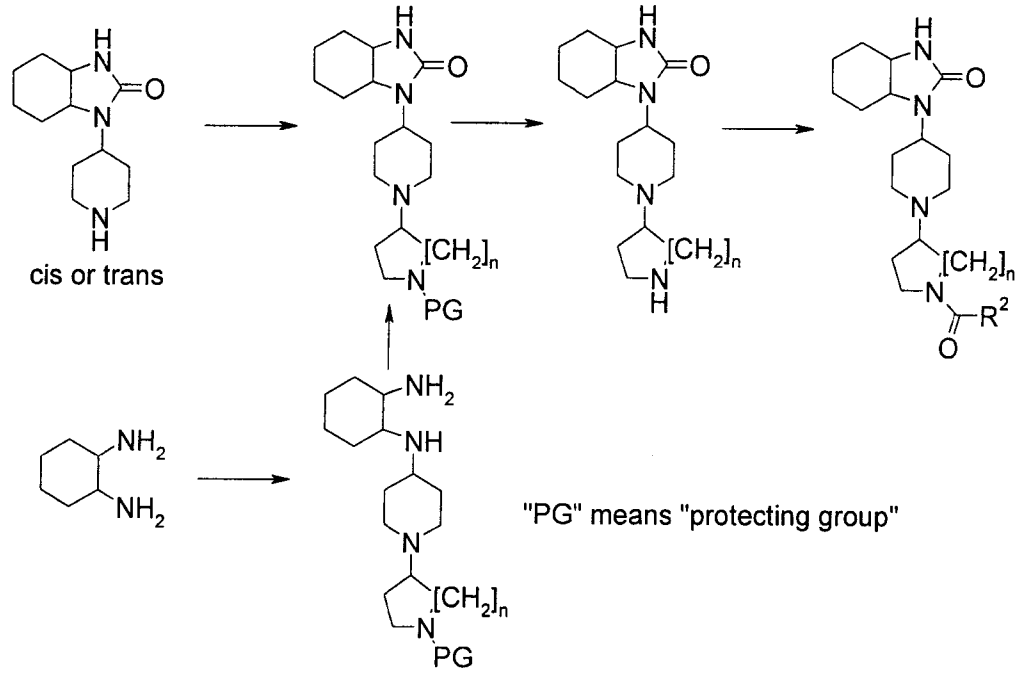
المخطط ١ (المركب الوسيط ١ و٢)



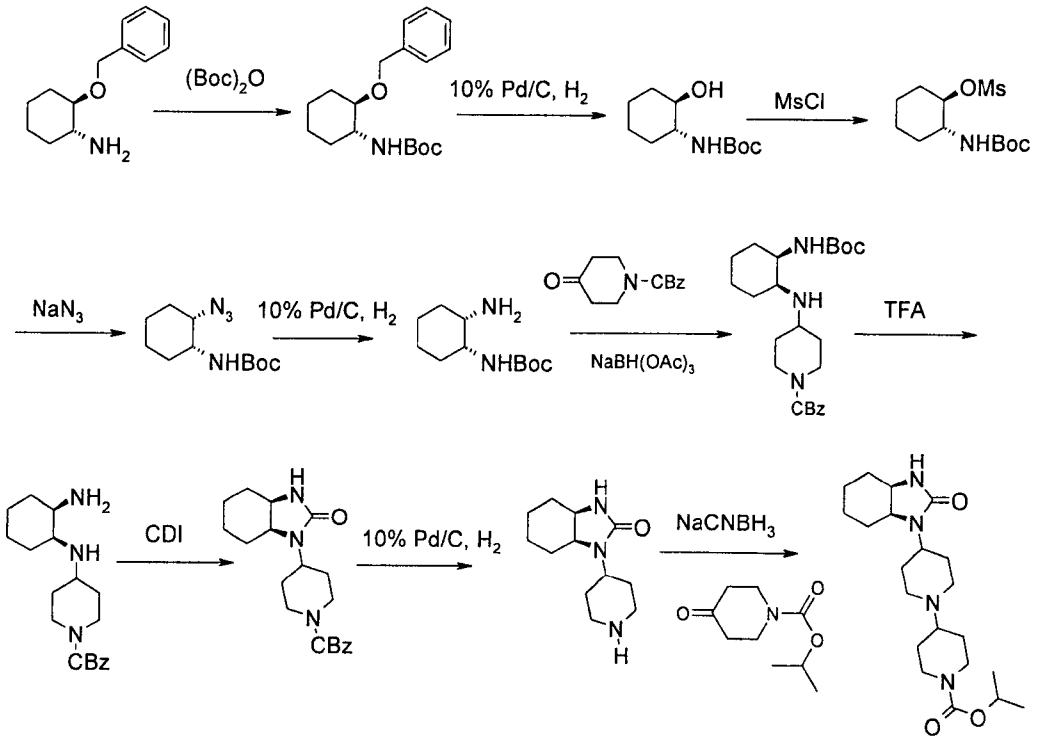
٥ المخطط ٢ (الأمثلة ١ – ٧، ١٤ – ١٨، ٦٠ – ٦١)



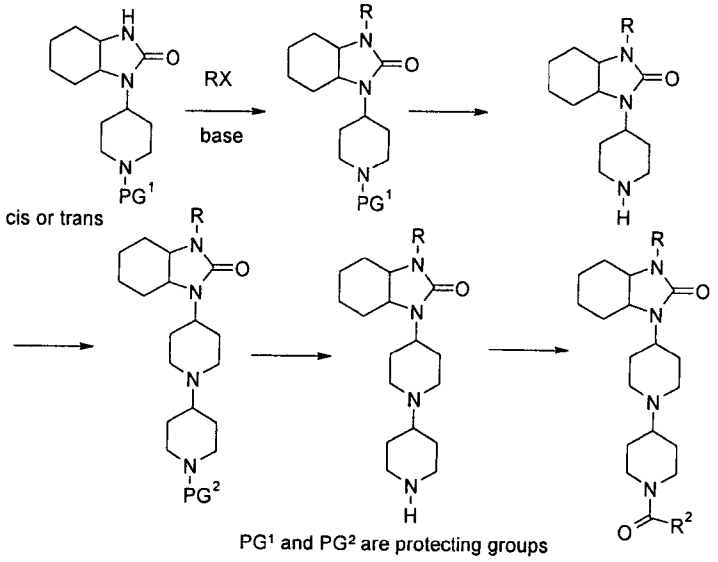
المخطط ٣ (الأمثلة ٨ – ١٣، ١٩ – ٥٩، ٦٣ – ٦٨، ٧٥ – ٨٦):



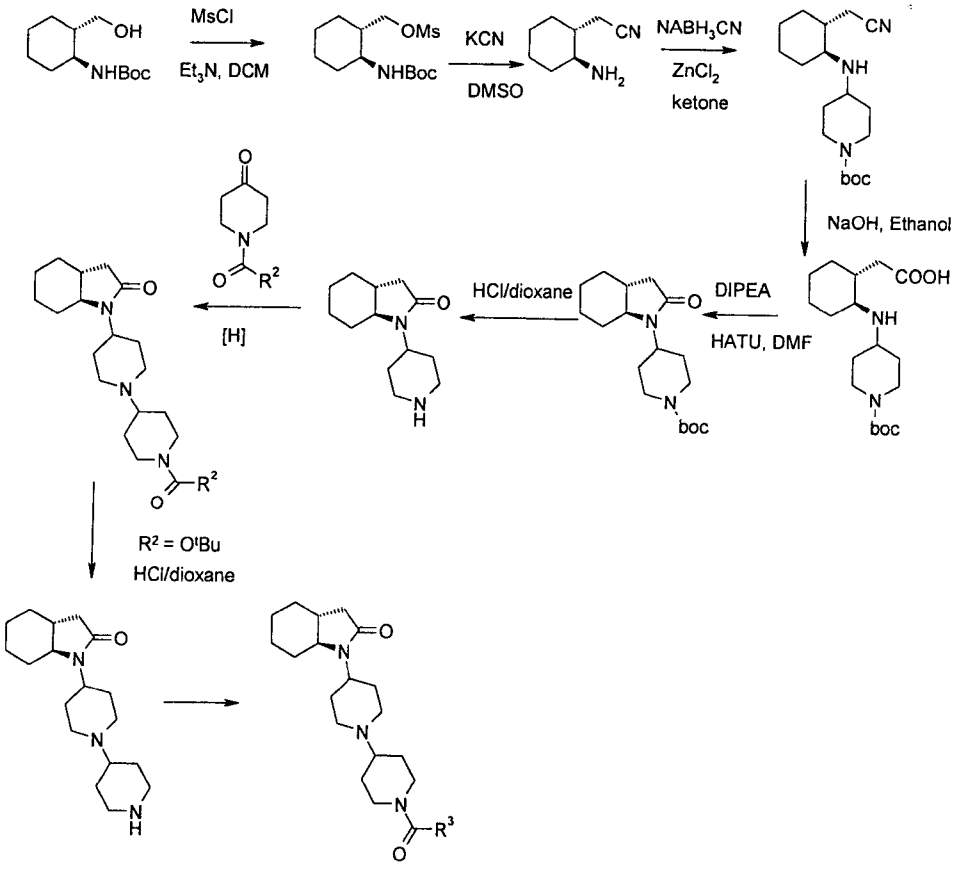
المخطط ٤ (المثال ٦٢)



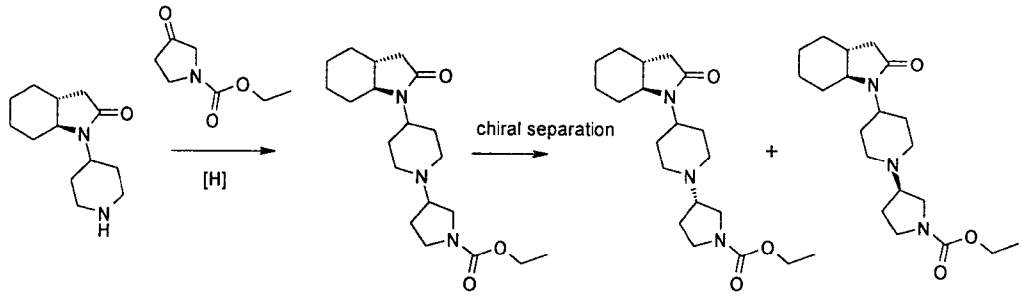
المخطط ٥ (الأمثلة ٦٩ – ٧٤)



المثال ٦ (الأمثلة ٨٧ – ٨٩):



المثال ٧ (المثال ٩٠، ٩١)



التقييم البيولوجي

اختبار تحريك calcium في M1، و M1 جرذي، و M3 بشري و M5 بشري

نشاط المركب في الاختراع الحالي (EC50 أو IC50) تم قياسه باستخدام اختبار التصوير المعتمد على الأطباق ٣٨٤ الذي يراقب إطلاق Ca^2 في جميع الخلايا. النشاط الخاص بـ Hm1 (النوع الفرعي ١ للمستقبل muscarinic البشري، وتقييم بنك الجينات NM _000738)، rM1 (النوع الفرعي للمستقبل muscarinic الجرذي ١، والدخول على بنك الجينات NM_000740NM_000740) و hM5 (النوع الفرعي للمستقبل muscarinic البشري ٥، والدخول على بنك الجينات NM_0121258)، المستقبلات التي تم التعبير عنها في الخلايا CHO (خلايا مبيض الهامستر الصيني، ATCC) تم تراكمها في أداة Molecular Devices FLIPR II^{TM} كزيادة في إشارة fluorescent . تثبيط hM3 و hM5 عن طريق المركبات تم تحديده من خلال النقص في إشارة fluorescent استجابة لـ ٢٠ نانو مولار من تنشيط carbachol .

تم وضع خلايا CHO في الطبق المغطى polylysine ٣٨٤ أسود (Costar) عند ٨٠٠٠ خلية / عين / ٥٠ ميكرو لتر لمدة ٢٤ ساعة أو ٤٠٠٠ خلية / عين لمدة ٤٨ ساعة في أداة التحضين الرطبة (٥ ٪ ثاني أكسيد الكربون، و٣٧ درجة مئوية) في وسط DMEM/F12 بدون عامل اختيار. وقبل التجربة تمت إزالة وسط مزرعة الخلايا من الأطباق عن طريق القلب. محلول التحميل

الخاص بـ ٣٠ ميكرو لتر من المحلول الملحي المتزن Hank's، ١٠ مل مولار Hepes و ٢.٥ مل مولار بروبينيسيد عند رقم هيدروجيني pH ٧.٤ (Cat no. 311-520-VL, Wisent) باستخدام مؤشر صبغي calcium ٢ ميكرو مولار (FLUO-3AM, Molecular Probes F14202) تمت إضافته إلى كل عين. تم تحضين الأطباق عند ٣٧ درجة مئوية لمدة ٦٠ دقيقة، قبل بداية التجربة.

٥ تم إنهاء التحضين عن طريق غسل الخلايا ٤ مرات في المحلول المنظم للاختبار، ومع ترك المادة المتبقية محلول منظم من ٢٥ ميكرو لتر في كل عين. تم بعد ذلك نقل أطباق الخلايا إلى FLIPR، مع الاستعداد لإضافة المركبات.

في يوم الاختبار تم تخفيف carbachol ، والمركبات في مدى تركيز يتكون من ٣ أضعاف (تخفيف متسلسل يبلغ ١٠ نقاط) أو إضافة باستخدام أداة FLIPR. فيما يتعلق بجميع اختبارات calcium ،

١٠ تم أخذ قراءة أساسية لمدة ٣٠ ثانية ثم تبع ذلك إضافة مقدارها ١٢.٥ ميكرو لتر (٢٥ ميكرو لتر لـ hM1، و rM1) للمركبات، مما يؤدي إلى إجمالي حجم عين يبلغ ٣٧.٥ ميكرو لتر (٥٠ ميكرو لتر لـ hM1، و rM1). تم تجميع البيانات كل ١.٦ ثانية لمدة ٣٠٠ ثانية. بالنسبة لـ hM3، و rM5 وكمية أخرى من ١٢.٥ ميكرو لتر من carbachol (٢٠ نانو مولار حجم نهائي) تمت إضافته عند ٣٠٠ ثانية. وبعد هذه الإضافة carbachol ، (مع إنتاج حجم نهائي يبلغ ٥٠ ميكرو

١٥ لتر)، استمر تجميع FLIPR لتجميع البيانات كل ثانيتين لمدة ٢٤٠ ثانية. تمت قراءة الانبعاث fluorescence باستخدام مرشح ١ (الانبعاث ٥٢٠ – ٥٤٥ نانو متر) عن طريق FLIPR على كاميرا CCD.

تم حساب بيانات مخرجات تحريك calcium على أنها الحد الأقصى النسبي من وحدة fluorescent (RFU) مطروحا منها الحد الأدنى من القيمة لكل من المركب وإطار قراءة العامل

٢٠ المساعد (فيما عدا لـ hM1، و rM1 باستخدام مجرد RFU الأقصى). تم تحليل البيانات باستخدام

أجزاء مناسبة من القولون من برنامج ضبط المنحنى غير الخطي (نسخة XLfit 5.0.6 من ID Business Solutions Limited, Guildford, UK). جميع قيم EC50 و IC50 تم الإبلاغ عنها على أنها وسائط حسابية، والخطأ القياسي الخاص بالاختبارات غير المستقلة n. باستخدام الاختبارات المذكورة قبل ذلك، فإن قيم IC50 و EC50 تجاه مستقبلات hM1, ratM1, hM3 ,hM5 البشرية الخاصة بأغلب المركبات تم قياسها بحيث تكون في مدى -١ أكبر من ٣٠٠٠٠٠ نانو مولار. و E_{max} (التأثير الأقصى، أو مثبطات العامل المساعد أو العامل المضاد) تجاه مستقبلات hM1, ratM1, hM3 ,hM5 البشرية لأغلب المركبات تم قياسها في مدى يتراوح من صفر - ١١٠ ٪.

مستقبل hM2 لربط GTPγS

الأغشية الناتجة من خلايا مبيض الهامستر الصيني (CHO) التي تعبر عن مستقبل M2 البشري المستنسخ (النوع الفرعي للمستقبل muscarinic ٢، الدخول إلى بنك الجينات NM_000739) تم الحصول عليه من Perkin-Elmer (RBHM2M). تم إذابة الأغشية عند ٣٧ درجة مئوية، وإمرارها ٣ مرات عبر عداد يتكون من ٢٣ به إبره ذات طرف غير حاد، مع التخفيف في المحلول المنظم للربط GTPγS (٥٠ مل مولار Hepes، ٢٠ مل مولار NaOH، ١٠٠ مل مولار من NaCl، و١ مل مولار من EDTA، و٥ مل مولار من $MgCl_2$، برقم هيدروجيني pH يبلغ ٧.٤، ١٠٠ ميكرو لتر DTT). قيم EC_{50} و IC_{50} و E_{max} للمركبات الخاصة بالاختراع الحالي تم تقييمها من منحنيات استجابة الجرعة التي تبلغ ١٠ نقاط (مدى تركيز يبلغ ٣ أضعاف) تم عمله في ٦٠ ميكرو لتر في طبق مكون من ٣٨٤ عينا يحتوي على ما يلي: ١٠ ميكرو جرام من أغشية hM2، و٥٠٠ ميكرو جرام من كريات Flashblue (Perkin-Elmer)، و GDP في حجم مكون من ٢٥ ميكرو لتر. والكمية الإضافية التي تبلغ ١٥ ميكرو لتر تحتوي على ٣.٣ X (٥٥٠٠٠ لفة تحلل في الدقيقة)

من $GTP\gamma^{35}S$ (٠.٤ نانو مولار نهائي) تمت إضافتها إلى العيون الناتجة عن إجمالي حجم عيون يبلغ ٥٠ ميكرو لتر. تم تحديد الربط الأساسي والحد الأقصى منه لـ $[^{35}S]GTP\gamma S$ في غياب ووجود ٣٠ ميكرو مولار من العامل المساعد acetylcholine . خليط الأغشية / الكريات تم تحضينه في البداية لمدة ١٥ دقيقة في درجة حرارة الغرفة باستخدام ٢٥ ميكرو مولار من GDP قبل التوزيع في أطباق (١٢.٥ ميكرو مولار نهائي). تم استخدام عكس محفز acetylcholine المحفز (٢ ميكرو مولار نهائي) من ربط $[^{35}S]GTP\gamma S$ لاختبار خصائص العامل المساعد (IC_{50}) من المركبات. تم تحضين الأطباق لمدة ٦٠ دقيقة في درجة حرارة الغرفة بالرج، ثم تم طردها مركزيا عند ٢٠٠٠ لفة في الدقيقة لمدة ٥ دقائق. تم حساب النشاط الإشعاعي في Trilux (Perkin-Elmer).

تم الحصول على قيم EC_{50}, IC_{50} , E_{max} باستخدام الأجزاء المناسبة من القولون من برنامج تعديل المنحنى غير الخطي (نسخة 5.0.6 XLfit من ID Business Solutions Limited, Guildford, UK، من نسبة $[^{35}S]GTP\gamma S$ في مقابل السجل (مجموعة الربط المولارية).

كل قيم EC50 و IC50 تم الإبلاغ عنها على أنه المتوسط الحسابي ± للخطأ القياسي لمتوسط الاختبار المستقبل n. وبناء على الاختبارات السابقة، فإن EC_{50} في اتجاه مستقبلات M2 البشرية لأغلب مركبات الاختراع الحالي تم قياسها بحيث تكون في مدى يتراوح بين ٢٠٠ وأكبر من ٣٠٠٠٠ نانو مولار.

وE_{max} (وهو الحد الأقصى من تثبيط العامل المساعد أو العامل المضاد) ناحية مستقبلات M2 البشرية لأغلب مركبات الاختراع الحالي تم قياسها بحيث تكون في مدى يبلغ تقريبا ٠ – ١٢٠ ٪. كان IC_{50} هو تركيز مركب الاختراع الحالي الذي عنده كان تثبيط ٥٠ ٪ من acetylcholine لتحفيز ربط $[^{35}S]GTP\gamma S$]، تمت ملاحظته. و IC_{50} في اتجاه مستقبلات M2 البشري لأغلب مركبات الاختراع الحالي تم قياسها بحيث تكون في مدى يتراوح من ٤٠ إلى ٩٠٠٠٠ نانو مولار.

مستقبل HM4 لربط GTPγS

الأغشية الناتجة من خلايا مبيض الهامستر الصيني (CHO) والتي تعبر عن مستقبل M4 البشري المستنسخ (النوع الفرعي ٤ للمستقبل muscarinic البشري، الدخول إلى بنك الجينات NM_000741)، تم الحصول عليه من Perkin-Elmer (RBHM4M). والأغشية تمت إذابتها عند ٣٧ درجة مئوية، وإمرارها ٣ مرات على إبره غير حادة الطرف مكونة من ٢٣ عداد، وتخفيفها في المحلول المنظم لربط GTPγS (٥٠ مل مولار Hepes ، ٢٠ مل مولار من NaOH ، و١٠٠ مل مولار من NaCl و ١ مل مولار من EDTA، و٥ مل مولار من $MgCl_2$ برقم هيدروجيني pH يبلغ ٧.٤ ، ١٠٠ ميكرو لتر DTT). قيم EC_{50} وIC_{50} وE_{max} للمركبات الخاصة بالاختراع الحالي تم تقييمها من منحنيات استجابة الجرعة التي تبلغ ١٠ نقاط (مدى تركيز يبلغ ٣ أضعاف) تم عمله في ٦٠ ميكرو لتر في طبق مكون من ٣٨٤ عينا (Corning). تم نقل ١٠ ميكرو لترات من مستوى منحنيات الاستجابة للجرعة (بتركيز ٥ أضعاف) إلى طبق آخر مكون من ٣٨٤ يحتوي على ما يلي: ١٠ ميكرو جرام من أغشية hM4، و٥٠٠ ميكرو جرام من كريات Flashblue (Perkin-Elmer)، وGDP في حجم مكون من ٢٥ ميكرو لتر. والكمية الإضافية التي تبلغ ١٥ ميكرو لتر تحتوي على ٣.٣ X (٥٥٠٠٠ لفة تحلل في الدقيقة) من $GTP\gamma^{35}S$ (٠.٤ نانو مولار نهائي) تمت إضافتها إلى العيون الناتجة عن إجمالي حجم عيون يبلغ ٥٠ ميكرو لتر. تم تحديد الربط الأساسي والحد الأقصى منه لـ $[^{35}S]GTP\gamma S$ في غياب ووجود ٣٠ ميكرو مولار من العامل المساعد acetylcholine . خليط الأغشية / الكريات تم تحضينه في البداية لمدة ١٥ دقيقة في درجة حرارة الغرفة باستخدام ٤٠ ميكرو مولار من GDP قبل التوزيع في أطباق (٢٠ ميكرو مولار نهائي). تم استخدام عكس محفز acetylcholine المحفز (١٠ ميكرو مولار نهائي) من ربط $[^{35}S]GTP\gamma S$ لاختبار خصائص العامل المساعد (IC_{50}) من المركبات. تم تحضين الأطباق لمدة ٦٠ دقيقة في درجة حرارة الغرفة بالرج، ثم تم طردها مركزيا عند ٢٠٠٠ لفة في الدقيقة لمدة ٥ دقائق. تم حساب النشاط الإشعاعي في Trilux (Perkin-Elmer).

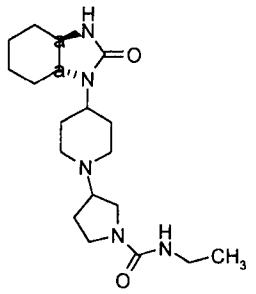
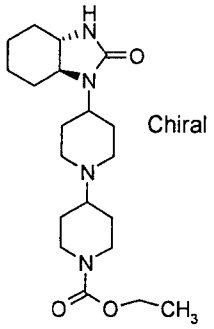
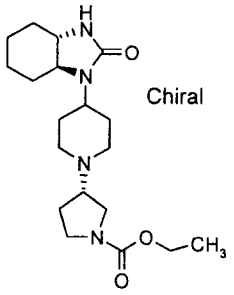
تم الحصول على قيم EC_{50}, IC_{50} , E_{max} باستخدام الأجزاء المناسبة من القولون من برنامج تعديل المنحنى غير الخطي (نسخة XLfit 5.0.6 من ID Business Solutions Limited, Guildford, UK، من نسبة [^{35}S]GTPγS في مقابل السجل (مجموعة الربط المولارية).

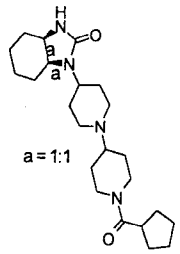
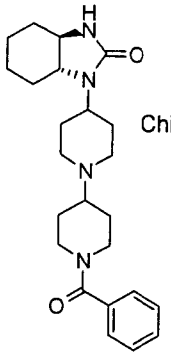
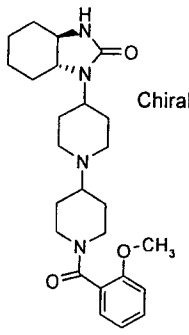
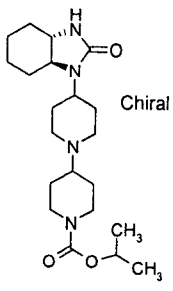
كل قيم EC50 و IC50 تم الإبلاغ عنها على أناه المتوسط الحسابي ± للخطأ القياسي لمتوسط الاختبار المستقبل n. وبناء على الاختبارات السابقة، فإن EC_{50} في اتجاه مستقبلات M4 البشرية لأغلب مركبات الاختراع الحالي تم قياسها بحيث تكون في مدى يتراوح بين ٣٠٠ وأكبر من ٣٠٠٠٠ نانو مولار. وE_{max} (وهو الحد الأقصى من تثبيط العامل المساعد أو العامل المضاد) ناحية مستقبلات M4 البشرية لأغلب مركبات الاختراع الحالي تم قياسها بحيث تكون في مدى يبلغ تقريبا ٠ – ١٢٠ ٪. كان IC_{50} هو تركيز مركب الاختراع الحالي الذي عنده كان تثبيط ٥٠ ٪ من acetylcholine لتحفيز ربط [^{35}S]GTPγS، تمت ملاحظته. و IC_{50} في اتجاه مستقبلات M4 البشري لأغلب مركبات الاختراع الحالي تم قياسها بحيث تكون في مدى يتراوح من ٣٠٠٠ إلى ٣٠٠٠٠ نانو مولار.

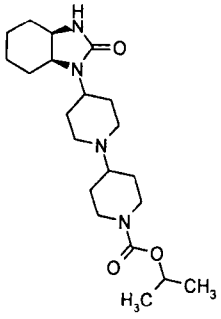
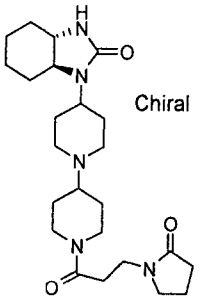
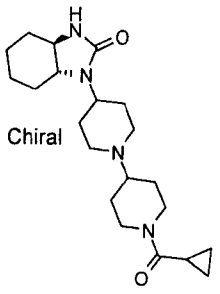
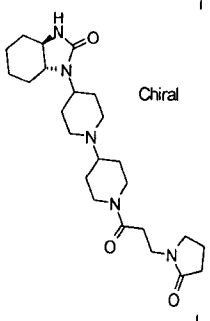
بعض الخصائص البيولوجية لبعض المركبات على وجه التحديد الواردة في الاختراع الحالي تم قياسها باستخدام واحدة أو أكثر من الاختبارات المذكورة في الجدول ١ أدناه.

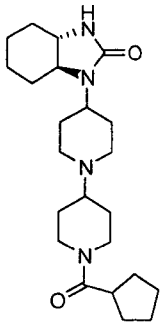
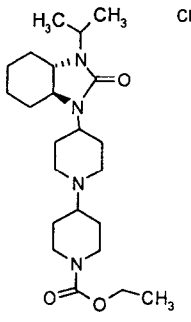
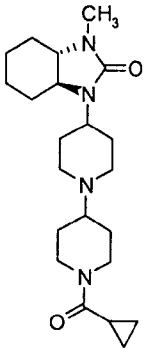
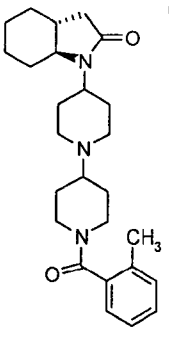
الجدول ١ بعض الخصائص البيولوجية المحددة لبعض المركبات من الاختراع الحالي

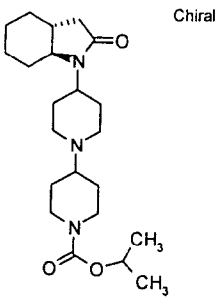
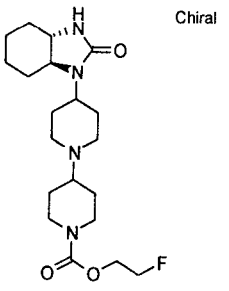
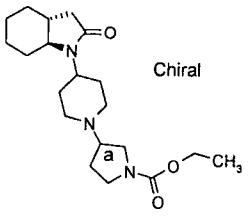
hM5 EC50	hM4 EC50	hM3 EC50	hM2 EC50	hM1 EC50	Compound Structure

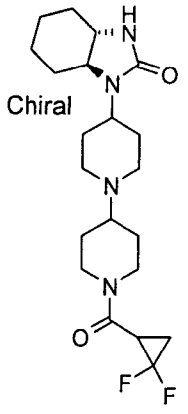
((nM	((nM	((nM	((nM	((nM	
				١٠٠٠	 a = relative mixture
٢٢٠	٣٣٠	٢٥٠٠	١٢٠	١.١	 Chiral
٣٩٠٠	٩٤٠٠	٤٠٠٠٠<	٧٣٠٠	٥	 Chiral
				٣٠٠	

					
				٦٠٠	
٤٠٠٠٠<	٣٠٠٠٠<	٤٠٠٠٠<	٣٠٠٠٠<	٢٠٠	
٣٦	١٣٠٠	٤٠٠٠٠<	٧٦٠	٤.٦	

	١٥	٢٥٠٠	٤٠٠٠٠<	٤٥٠٠	٧٢
	٦.٨	٥٠٠	٤٠٠٠٠<	٥١٠٠	١٦٠٠
	٤٦	٣٠٠٠٠<	٤٠٠٠٠<	٣٠٠٠٠<	٤٠٠٠٠<
	٩.٢	١٠٠٠	٥٤٠٠	٣٠٠٠٠<	٢٤٠٠

<٤٠٠٠٠	<٣٠٠٠٠	<٤٠٠٠٠	٢٦٠٠	٩٥	 Chiral
<٤٠٠٠٠		<٤٠٠٠٠		١٢٠٠	 Chiral
<٤٠٠٠٠	<٣٠٠٠٠	<٤٠٠٠٠	<٣٠٠٠٠	٩٤	 Chiral
<٤٠٠٠٠		<٤٠٠٠٠		٩٣	 Chiral

 Chiral	١٤	١٢٠٠	٤٠٠٠٠<	٤٢٠٠	٤٠٠٠٠<
 Chiral	٢.٥	٣٨٠		١١٠٠	
٥٩  Chiral a = unknown absolute ISOMER 2					

	٨١				

نموذج فرط التألم من الحرارة المستحث بـ FCA عند الجرذان

قبل الاختبار بمدة تبلغ ٢٤ ساعة تم إحضار الجرذان إلى معمل الاختبار. تم وضع الجرذان في غرفة من زجاج البلكسي مع ٢ ٪ isoflurane بمعدل تدفق يبلغ ٠.٨ – ١ لتر / ساعة مع oxygen ، لفترة تبلغ تقريبا ٦٠ – ٩٠ ثانية، حتى تم الوصول إلى حالة من التخدير خفيفة إلى متوسطة. الحجم البالغ ٢٥ ميكرو لتر من FCA تم الحقن به في مسافة تحت الجلد من الجانب البطني لباطن القدم الخلفي في مركز القدم. يؤدي ذلك إلى حدوث التهاب، مع وذمة وإحمرار مصاحب لذلك، بالإضافة إلى حدوث تألم شديد، ويحدث له تطور على مدار ٢٤ ساعة، ويبلغ ثابتا لمدة أسابيع. وحتى يمكن تقييم درجة الإحساس بالألم، تم وضع الحيوانات على سطح الزجاج، مع تركيز مصدر للحرارة على السطح الأخمصي للقدم المتأثرة. تم تسجيل الزمن من أول بدء الحرارة إلى سحب الحيوان لقدمه. والنقص في فترة سحب القدم (PWL) بالنسبة إلى الحيوان الذي تم وضعه لأول مرة يشير إلى حالة التألم.

وبوجه عام فإن التجربة تكونت من ٥ مجموعات. لم يتم استخدام إحدى المجموعات في أي من التجارب المسبقة وكانت كعينة أساسية للتحكم. أما المجموعات الأربع الأخرى فقد حصلت على

عدوى FCA. وتعمل واحدة من المجموعات الأربع الأخرى كعينة مقارنة للمادة الناقلة وتعمل الأخرى على استقبال العلاج الدوائي.

يتم إعطاء العقار أو المادة الناقلة على مدار ٢٤ ساعة بعد إعطاء FCA. تم وضع الجرذان مرة أخرى في القفص الأصلي الخاص بها لمدة ٣٠ دقيقة، وبعد ذلك، تم وضعاه على الجهاز الأخمصي لفترة تبلغ ٣٠ أخرى وذلك لتعتاد عليه. إجمالي زمن الاختبار بعد إعطاء العقار اعتمد على Tmax. ودرجة التأثير العكسي (التألم من الحرارة) تم قياسه بقدرة العقار على العودة إلى المستويات العادية (PWL الأصلي).

تم تحديد الأهمية الإحصائية باستخدام ANOVA بمسار واحد على البيانات الأصلية ثم تبع ذلك اختبار t Sidak – Holm بعد ذلك. ومستوى الأهمية الإحصائية يتم ضبطه عندما تكون $p \leq$ ٠.٠٠٥. البيانات الأصلية تمت معادلتها باستخدام الصيغة التالية: نسبة مضاد فرط التألم = (PWL (جرعة) – PWI (الناقل)) / (PWI (الأصلي) – PWI (للناقل)) X ١٠٠. تم التعبير عن البيانات كمتوسط ± SEM.

التوليفة التي تحتوي على مركب من الاختراع الحالي ومورفين بنسبة محددة قبل ذلك (على سبيل المثال ٠.٦٤ : ١) يمكن اختباره باستخدام النموذج الفوري. يمكن إعطاء العقاقير التوليفية إلى الجرذان تحت الجلد، أو عن طريق الفم، أو كتوليفة من ذلك، سواء في نفس الوقت أو بالتتابع. النتائج (التي تم التعبير عنها بـ ED_{50}) والخاصة بالتوليفة يمكن مقارنتها بالنتائج التي يتم الحصول عليها بشكل فردي والخاصة بالمركب الوارد في الاختراع الحالي والمورفين في نفس مدى الجرعة أو بجرعة مشابهة. وإذا كانت ED_{50} الخاصة بالتوليفة أقل بوضوح من ED_{50} النظري المحسوب باء على ED_{50} الذي تم قياسه باستخدام مركب من الاختراع الحالي والمورفين بشكل فردي، تتم الإشارة إلى التآزر الخاص بالتوليفة.

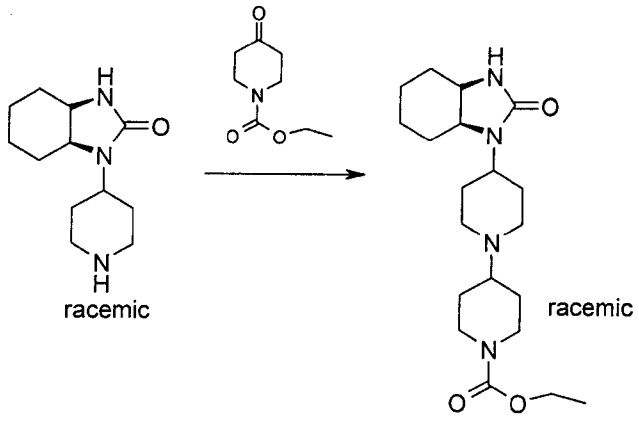
الوصف التفصيلي

الأمثلة

سوف يتم شرح الاختراع الحالي بمزيد من التفصيل عن طريق الأمثلة التالية والتي تصف الطرق التي يمكن عن طريقها تحضير المركبات الخاصة بالاختراع الحالي وتنقيتها وتحليلها واختبارها بيولوجيا، والتي لا تعتبر مقيدة للاختراع الحالي.

مثال ١ :

Ethyl 4-[(*cis* (+/-))-2-oxooctahydro-1*H*-benzimidazol-1-yl]-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate

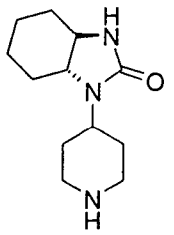


إلى محلول من ملح راسمي من (cis)-1-piperidin-4-yloctahydro-2H-benzimidazol-2-one TFA (١٣٠ مجم، ٠.٤٠ ملي مول) في dichloromethane (٤ مل) تمت إضافة acetic acid (١٢٠ ميكرو لتر) ثم تبع ذلك ethyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (١٢٠ ميكرو لتر) و NaBH(OAc)3 (٢٥٠ مجم) ، و تم تقليب الخليط عند ٤٥ درجة مئوية على مدار الليل . تم بعد ذلك إخماد الخليط بمحلول مشبع من NaHCO3 ثم تخفيفه في dichloromethane . ١عيار من NaOH تمت إضافته وتم استخلاص الطور المائي أكثر من مرة باستخدام dichloromethane . تم

تجفيف الطور العضوي المجمع وتركيزه في وسط مفرغ . تمت تنقية المركب باستخدام LCMS التحضيري مرتفع الرقم الهيدروجيني pH لتوفير المركب الوارد في العنوان (٢٥ مجم)

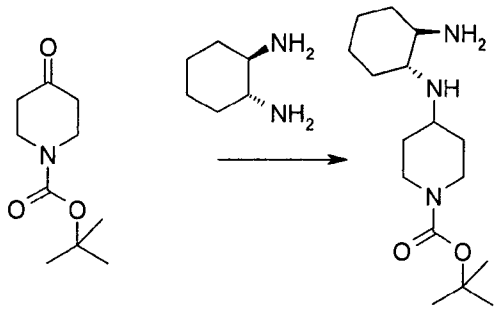
1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D): δ ppm 1.09 - 1.19 (m, 1 H), 1.23 (t, J=7.16 Hz, 3 H), 1.29 - 1.46 (m, 3 H), 1.45 - 1.91 (m, 12 H), 2.13 - 2.32 (m, 2 H), 2.33 - 2.46 (m, 1 H), 2.62 - 2.77 (m, 2 H), 2.88 (d, J=12.69 Hz, 1 H), 2.93 (d, J=11.13 Hz, 1 H), 3.45 - 3.60 (m, 2 H), 3.60 - 3.74 (m, 1 H), 4.09 (q, J=7.16 Hz, 2 H), 4.12 - 4.30 (m, 2 H). 13C NMR (101 MHz, CHLOROFORM-D): δ ppm 14.57 (s, 1 C), 19.63 (s, 1 C), 20.56 (s, 1 C), 26.26 (s, 1 C), 27.30 (s, 1 C), 42.38 (s, 1 C), 48.43 (s, 1 C), 51.86 (s, 1 C), 61.77 (s, 1 C), 63.92 (s, 1 C), 154.92 (s, 1 C), 162.48 (s, 1 C). MS: (M+1) 379.3

المركب الوسيط ١: (3aR,7aR)-1-piperidin-4-yloctahydro-2H-benzimidazol-2-one



الخطوة أ : تحضير :

tert-butyl 4-{[(1*R*,2*R*)-2-aminocyclohexyl]amino}piperidine-1-carboxylate



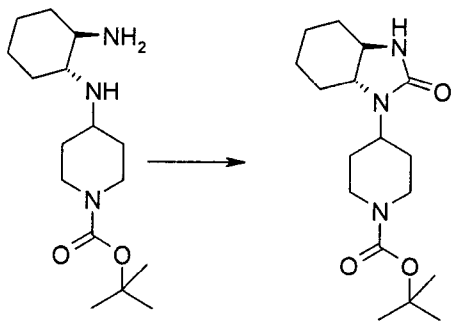
خليط من (1R,2R)-cyclohexane diamine (٢٠جرام ١٧٥ ملي مول) و تمت إضافة sodium triacetoxyborohydride (٢٥جرام ١٢٠ ملي مول) في dichloromethane (٥٥٠مل) مع محلول من tert-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (١٨.٤جرام ٩٢ ملي مول) في dichloromethane (٨٠٠ مل) بالتنقيط على فترة زمنية تبلغ ٤٥ دقيقة مع التقليب عند درجة حرارة الغرفة على مدار الليل .

محلول مائي من sodium bicarbonate (٥٪، ٢٠٠مل) تمت إضافته إلى خليط التفاعل ، تم فصل الطبقات ، وتم استخلاص الطبقة المائية باستخدام dichloromethane (٢x١٥٠مل). تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة على MgSo4، والترشيح والتركيز في وسط مفرغ لتوفير المنتج الخام الذي تمت تنقيته باستخدام عمود الكروماتوجراف الفراغي الجاف لتوفير المركب الوارد في العنوان كزيت أصفر شاحب (١٨.٠جرام ٦٦٪).

1H NMR (300 MHz, METHANOL-D4): δ ppm 3.99 (td, J=13.3, 3.3Hz, 2H), 2.95–2.70 (m, 3H), 2.40–2.15 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.85-1.65 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.95-1,35 (m, 6H)

الخطوة ب :

tert-butyl 4-[(3aR,7aR)-2-oxooctahydro-1H-benzimidazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate



محلول من triphosgene (٧.٢جرام ٢٤.٢ ملي مول) في dichloromethane (٣٠٠مل) تمت إضافته مع محلول من :

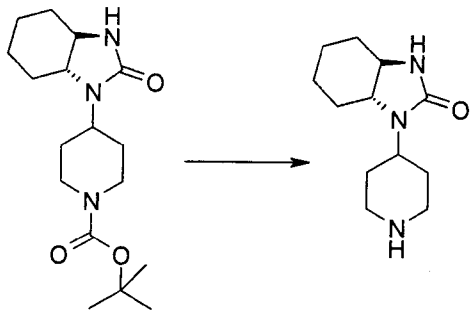
tert-butyl 4-{[(1R,2R)-2-aminocyclohexyl]amino}piperidine-1-carboxylate (١٨جرام ٦٠ ملي مول) و triethylamine في dichloromethane (٦٠٠مل) بالتنقيط على فترة تبلغ ساعة مع التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٢ ساعة . كمية أخرى من triphosgene (٨ جرام) و triethylamine (١٣مل) تمت إضافتها مع التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٢ ساعة أخرى .

محلول مائي من sodium hydroxide (٠.٥ عيار ٢٠٠مل) تمت إضافته إلى خليط التفاعل ، تم فصل الطبقات ، وتم استخلاص الطبقة المائية باستخدام dichloromethane (٢x١٠٠مل). تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة على Na2SO4، والترشيح والتركيز في وسط مفرغ لتوفير المركب الخام الذي تم سحقه باستخدام diethylether (٨٠ مل) لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة بيضاء (١١.١جرام ٥٦٪).

1H NMR (300 MHz, METHANOL-D4): δ ppm 4.25-4.05 (m, 2H), 3.80-3.65 (m, 1H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.85-2.65 (m, 2H), 2.20-1.90 (m, 2H), 1.90-1.55 (m, 4H), 1.55-1.30

(m, 11H)

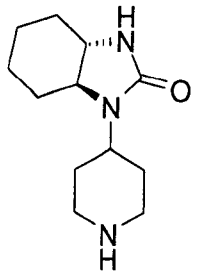
الخطوة ج : تحضير (3aR,7aR)-1-piperidin-4-yloctahydro-2H-benzimidazol-2-one



محلول من (3aR,7aR)-1-piperidin-4-yloctahydro-2H-benzimidazol-2-one (١١.١جرام ٣٤.٣ ملي مول) في HCl (٧٠مل، ٥ عيار في isopropanol) وفي methanol (١٥٠مل) مع التقليب عند درجة حرارة الغرفة على مدار الليل . تم تركيز الخليط في وسط مفرغ لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة صفراء (٨.٩ جرام ١٠٠٪).

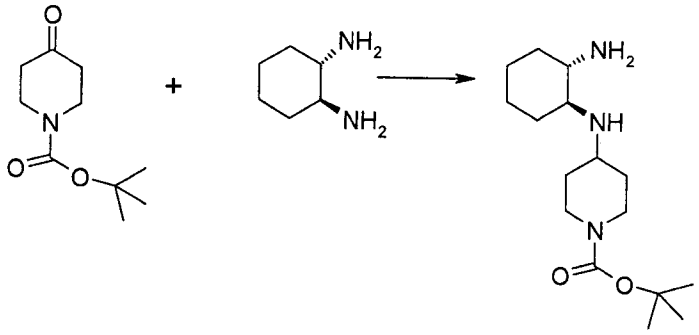
1H NMR (300 MHz, METHANOL-D4): δ ppm 3.73 (tt, J=12.3, 4.1Hz, 1H), 3.55-3.40 (m, 2H), 3.15-2.95 (m, 4H), 2.40-1.70 (m, 8H), 1.50-1.30 (m, 4H).

المركب الوسيط ٢: (3a*S*,7a*S*)-1-piperidin-4-yloctahydro-2*H*-benzimidazol-2-one



الخطوة أ : تحضير :

ert-butyl 4-{[(1*S*,2*S*)-2-aminocyclohexyl]amino}piperidine-1-carboxylate



إلى محلول من (1S,2S)-cyclohexane-1,2-diamine (٤ جم، ٣٥.٠٨ ملي مول) في dichloromethane (٨٠ مل) تمت إضافة tert-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (٣.٤٩ جم، ١٧.٥٤ ملي مول) ثم تبع ذلك sodium triacetoxy borohyrdide (١١.١٥ جم، ٥٢.٦٠ ملي مول) مع التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ ساعات .

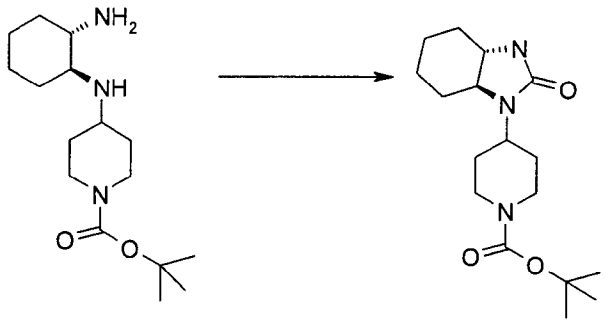
محلول مشبع من sodium carbonate hydrogen (١٠ مل) تمت إضافته وتخفيف التفاعل في dichloromethane (١٠٠ مل).

تم فصل الأطوار وتم استخلاص الطور المائي باستخدام dichloromethane (٢x٦٠ مل). الطبقات العضوية المجمعة تم غسلها باستخدام محلول ملحي ، وتم تجفيفها وتركيزها في وسط مفرغ .

تمت تنقية المركب الخام باستخدام كروماتوجراف وميضي لتوفير المركب الوارد في العنوان كزيت أصفر (٣.٥ جم).

الخطوة ب : تحضير :

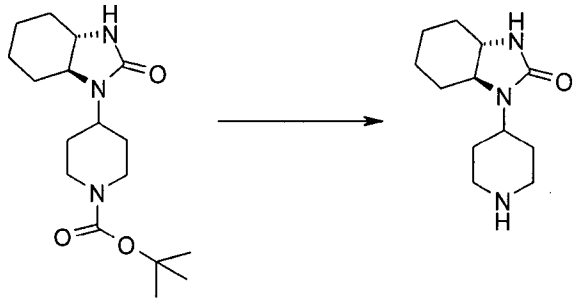
tert-butyl 4-(2-oxooctahydro-1*H*-benzimidazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate



محلول من tert-butyl 4-{[(1S,2S)-2-aminocyclohexyl]amino}piperidine-1-carboxylate (٣.٥ جم، ١١.٧٨ ملي مول) في acetonitrile (٧٠ مل) تمت إضافته مع :

1,1-carbonyldiimidazole (٢.٢ جم، ١٣.٥٨ ملي مول) مع التقليب عند درجة حرارة الغرفة على مدار الليل . تمت إزالة الذوابة في ضغط منخفض ، وأخذها في dichloromethane (٢٠٠ مل) وغسلها باستخدام ١ عيار من NaOH (١٠ مل). تم تجفيف الطور العضوي وتركيزه في وسط مفرغ . المادة المتبقية تم غسلها باستخدام diethylether (١٥ مل)، ثم تجفيفها واستخدامها في الخطوة التالية بدون مزيد من بدون مزيد من التنقية(٣.٣ جم). MS (M+1): 324.24 .

الخطوة ج : تحضير (3a*S*,7a*S*)-1-piperidin-4-yloctahydro-2*H*-benzimidazol-2-one

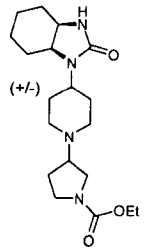
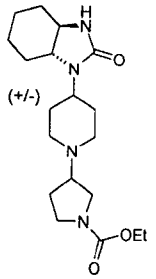


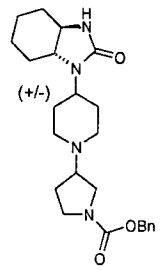
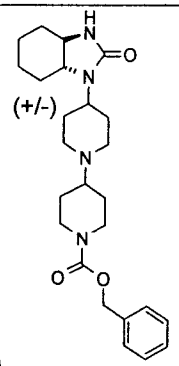
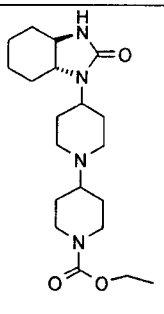
محلول tert-butyl 4-(2-oxooctahydro-1H-benzimidazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate (١ جم) في dichloromethane (٢٠ مل) تمت إضافته مع TFA(٥ مل) مع التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة . تمت إزالة الذوابة في ضغط منخفض لتوفير المركب الوارد في العنوان كملح TFA الخاص بها .

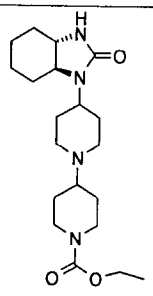
تم بعد ذلك تحويل الملح إلى قاعدة حرة باستخدام MP – كربونات ثم استخدامه بدون مزيد من

التنقية. MS (M+1): 224.25 .

الجدول ١ : الأمثلة ٢-٧ تم تحضيرها عبر تفاعلات المعالجة بالأمين الاختزالية المشابهة للمثال رقم ١، بدءا من النظير cis- or trans- 1-piperidin-4-yloctahydro-2H-benzimidazol-2-one (سواء من المركبات الوسيطة النقية التشاكلية أو الراسمية ، والمركب الوسيط ١ والمركب الوسيط ٢)

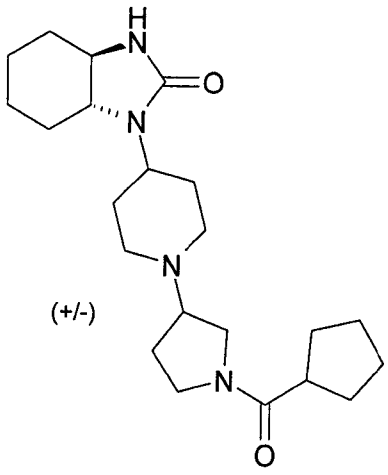
البنية (مثال)	الاسم	البيانات
 (٢)	Ethyl 3-{4-[(*cis* (+/-))-2-oxooctahydro-1*H*-benzimidazol-1-yl]piperidin-1-yl}pyrrolidine-1-carboxylate (mixture)	،1H NMR (400 MHz CHLOROFORM-D): ،3 H) ،J=7.13 Hz ،δ ppm 1.22 (t 1.29 - 1.43 ،1 H) ،1.10-1.30 (m ،10 H) ،1.44 - 1.95 (m ،1 H) ،(m 2.63 - 2.95 ،3 H) ،1.95 - 2.19 (m ،2 H) ،2.93 - 3.15 (m ،2 H) ،(m 3.40 - 3.74 ،1 H) ،3.20 - 3.35 (m 2 ،J=7.10 Hz ،4.09 (q ،5 H) ،(m 4.20 - ،1H) ،4.13-4.20 (m ،H) 1 H). ،4.35 (m MS: 365.3 (M+1).
 (٣)	Ethyl 3-{4-[(*trans* (+/-))-2-oxooctahydro-1*H*-benzimidazol-1-yl]piperidin-1-yl}pyrrolidine-1-carboxylate (mixture)	،1H NMR (400 MHz CHLOROFORM-D): δ ppm 1.23 1.28 - 1.49 ،3 H) ،J=7.03 Hz ،(t ،7 H) ،1.58 - 1.89 (m ،4h) ،(m 1.99 - 2.14 ،1 H) ،1.90 - 1.99 (m ،1 H) ،2.23 - 2.33 (m ،3 H) ،(m 3.20 - 3.36 ،6 H) ،2.65 - 3.16 (m ،3 H) ،3.45 - 3.86 (m ،1 H) ،(m 4.44 - ،2 H) ،J=7.03 Hz ،4.10 (q

1 H). ‹4.60 (m MS: 365.3 (M+1).		
‹1H NMR (400 MHz CHLOROFORM-D): 1.31 ‹1 H) ‹δ ppm 1.08 - 1.28 (m ‹1.30 - 1.73 (m ‹1 H) ‹- 1.45 (m ‹3 H) ‹1.73 - 1.88 (m ‹10 H) 2.09 - 2.33 ‹2 H) ‹1.88 - 2.08 (m ‹6 H) ‹3.28 - 3.89 (m ‹2 H) ‹(m 1 ‹4.00 - 4.24 (m ‹1 H) ‹4.14 (bs 7.24 - 7.44 ‹2 H) ‹5.12 (s ‹H) 5 H). ‹(m MS: (M+1) 427.2.	Benzyl 3-{4-[(*trans* (+/-))-2-oxooctahydro-1*H*-benzimidazol-1-yl]piperidin-1-yl}pyrrolidine-1-carboxylate (mixture)	 (٤)
‹1H NMR (400 MHz CHLOROFORM-D): 1.29 ‹1 H) ‹δ ppm 1.07 - 1.26 (m ‹1.46 - 1.92 (m ‹3 H) ‹- 1.47 (m ‹2 H) ‹2.15 - 2.33 (m ‹12 H) 2.66 - 2.82 ‹1 H) ‹2.35 - 2.49 (m ‹*J*=20.41 ‹2.91 (dd ‹2 H) ‹(m ‹3.52 - 3.60 (m ‹2 H) ‹11.23 Hz ‹1 H) ‹3.52 – 3.70 (m ‹2 H) 1 ‹4.12 (s ‹2 H) ‹4.10-4.35 (m 2 H) 7.27 - 7.38 ‹5.10 (bs ‹H) 5 H). ‹(m MS: (M+1) 441.3.	Benzyl 4-[-[(*trans* (+/-))-2-oxooctahydro-1*H*-benzimidazol-1-yl]-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate	 (٥)
Methanol - ‹1H NMR (400 MHz D4): 3 H) ‹*J*=7.13 Hz ‹δ ppm 1.25 (t 4h) 1.74 - 2.03 ‹1.32 - 1.50 (m 2 ‹*J*=11.72 Hz ‹5 H) 2.13 (d ‹(m	Ethyl 4-[(3a*R*,7a*R*)-2-oxooctahydro-1*H*-benzimidazol-1-yl]-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate	 (٦)

1 H) 2.36 - ،H) 2.19 - 2.35 (m 2 ،1 H) 2.77 - 2.94 (m ،2.51 (m 2 H) 3.06 - ،H) 2.93 - 3.07 (m 1 ،2 H) 3.35 - 3.49 (m ،3.22 (m 4h) 3.60 - ،H) 3.53 - 3.69 (m 1 ،1 H) 3.69 - 3.85 (m ،3.67 (m 2 H) ،*J*=7.16 Hz ،H) 4.11 (q 2 H). ،*J*=13.28 Hz ،4.29 (d MS: (M+1) 379.3.		
Methanol - ،1H NMR (400 MHz D4): 3 H) ،*J*=7.13 Hz ،δ ppm 1.25 (t 4h) 1.74 - 2.03 ،1.32 - 1.50 (m 2 ،*J*=11.72 Hz ،5 H) 2.13 (d ،(m 1 H) 2.36 - ،H) 2.19 - 2.35 (m 2 ،1 H) 2.77 - 2.94 (m ،2.51 (m 2 H) 3.06 - ،H) 2.93 - 3.07 (m 1 ،2 H) 3.35 - 3.49 (m ،3.22 (m 4h) 3.60 - ،H) 3.53 - 3.69 (m 1 ،1 H) 3.69 - 3.85 (m ،3.67 (m 2 H) ،*J*=7.16 Hz ،H) 4.11 (q 2 H). ،*J*=13.28 Hz ،4.29 (d MS: (M+1) 379.3.	Ethyl 4-[(3a*S*,7a*S*)-2-oxooctahydro-1*H*-benzimidazol-1-yl]-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate	(٧) 

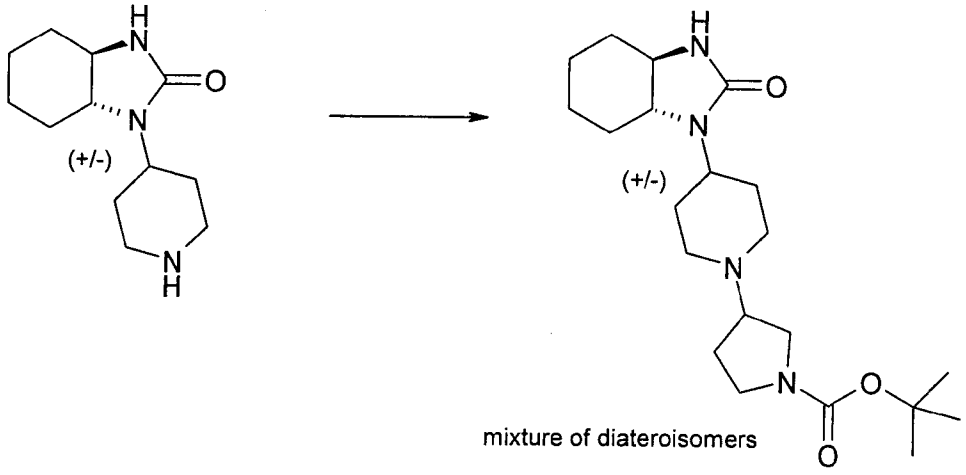
مثال ٨:

(*trans* (+/-))-1-{1-[1-(cyclopentylcarbonyl)pyrrolidin-3-yl]piperidin-4-yl}octahydro-2*H*-benzimidazol-2-one



الخطوة ١ : تحضير :

tert-butyl 3-{4-[(*trans* (+/-))-2-oxooctahydro-1*H*-benzimidazol-1-yl]piperidin-1-yl}pyrrolidine-1-carboxylate



٥

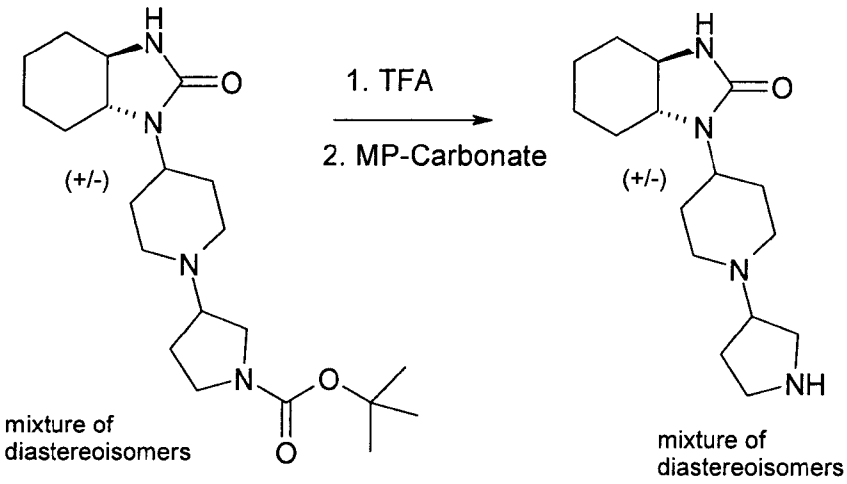
باتباع إجراء مشابه لذلك المذكور في مثال ١ :

t-Butyl 3-{4-[(trans (+/-) -2-oxooctahydro-1H-benzimidazol-1-yl]piperidin-1-yl}pyrrolidine-1-carboxylate

(٢.٤٠ جم) تم تحضيره كخليط من مزدوجات تجاسم disastereomers .

الخطوة ٢:

3-{4-[(*trans* (+/-))-2-oxooctahydro-1*H*-benzimidazol-1-yl]piperidin-1-yl}pyrrolidine

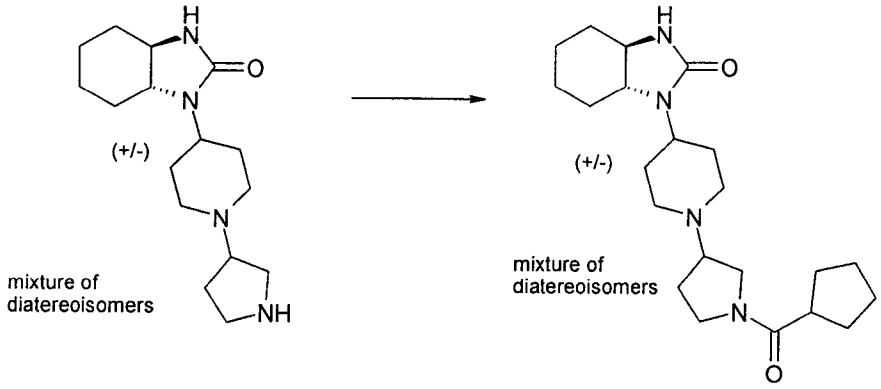


المركب الوسيط الخام (٢.٤ جم) من الخطوة ١ تمت إذابته في dichloromethane (١٠ مل)، تمت إضافة (٥ مل) TFA . تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة على مدار الليل . أدت إزالة المذيب والكمية الإضافية من TFA إلى إنتاج ملح TFA (٤.٢ جم)من المركب الوارد في العنوان.

ملح TFA تم تحويله إلى قاعدة حرة باستخدام كربونات MP - ، وتمت تنقيته على كروماتوجراف وميضي (dichloromethane /MeOH) لتوفير المركب الوارد في العنوان (٠.٧٠ جم).

الخطوة ٣: تحضير :

(*trans* (+/-))-1-{1-[1-(cyclopentylcarbonyl)pyrrolidin-3-yl]piperidin-4-yl}octahydro-2*H*-benzimidazol-2-one



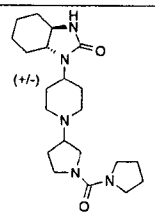
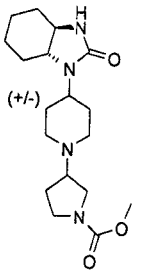
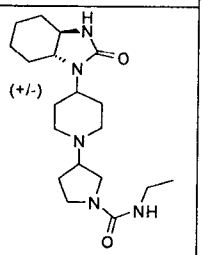
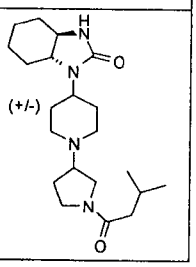
إلى محلول من :

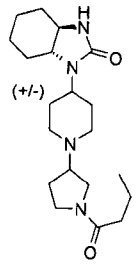
3-{4-[(*trans* (+/-))-2-oxooctahydro-1*H*-benzimidazol-1-yl]piperidin-1-yl}pyrrolidine (خليط من مزدوجات التجاسم) (١٠٠ مجم، ٠.٣٤ ملي مول) في DMF تمت إضافة diisopropylethylamine (٠.١٦ ملي مول)، cyclopentylcarboxyl chloride (٥٠ ميكرو لتر) عند درجة حرارة الغرفة . تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة على مدار الليل والتركيز في وسط مفرغ . تمت إذابة المادة المتبقية في dichloromethane وغسلها باستخدام محلول ملحي . أدت إزالة المذيب إلى توفير المنتج الخام ، الذي تمت تنقيته على HPLC تحضيري برقم هيدروجيني pH مرتفع مع تحويله إلى ملح HCl لتوفير المركب الوارد في العنوان كخليط من مزدوجات تجاسم disastereomers) (٣٦ مجم)

1H NMR (400 MHz, METHANOL-D4): δ ppm 1.27 - 1.52 (m, 4 H), 1.55 - 2.05 (m, 13 H), 2.23 - 2.38 (m, 3 H), 2.38 - 2.61 (m, 2 H), 2.83 - 3.08 (m, 3 H), 3.08 - 3.26 (m, 2 H), 3.32-3.37 (m, 1 H), 3.52 - 4.02 (m, 6 H), 3.65 (s, 1 H), 4.08 - 4.23 (m, 1 H). MS: (M+1) 389.3.

جدول ٢: الأمثلة ٩-١٣ بنفس الإجراء المذكورة في في مثال ٨، الخطوة ٣

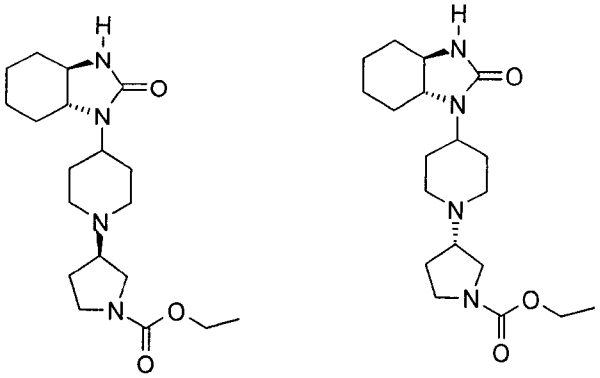
البنية (مثال)	الاسم	البيانات
	(*trans* (+/-))-1-{1-[1-	Methanol -،1H NMR (400 MHz

D4): 4h) 1.68 - ،δ ppm 1.28 - 1.50 (m 3 H) ، 10 H) 2.11 - 2.35 (m،2.06 (m ، 2 H) 2.92 - 3.08 (m،2.36 - 2.53 (m 2 H) 3.32 - ،2 H) 3.12 - 3.25 (m 1 H) 3.76 - ، 12 H) 3.65 (s،3.75 (m 3 H). ،3.91 (m MS: (M+1).	(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)pyrrolidin-3-yl]piperidin-4-yl}octahydro-2*H*-benzimidazol-2-one (mixture of diastereoisomers)	 (٩)
Methanol -،1H NMR (400 MHz HCl : δ ppm 1.29 - 1.52 ملحD4) 2.10-، 8 H)، 1.58 - 2.07 (m، 4h)،(m ، 4h)، 2.87 - 3.06 (m، 4h)،2.35 (m 3.23 - 3.40 ، 2 H)،3.07 - 3.21 (m ، 1 H)، J=9.77 Hz، 3.57 (t، 1 H)،(m 3 H). ، 3.67 (s،3.59 - 3.75 (m 2 H) MS: (M+1).	methyl 3-{4-[(*trans (+/-)*)-2-oxooctahydro-1*H*-benzimidazol-1-yl]piperidin-1-yl}pyrrolidine-1-carboxylate (mixture of diastereoisomers)	 (١٠)
Methanol - ،1H NMR (400 MHz D4): ،3 H) ،J=7.13 Hz ،δ ppm 1.13 (t ،1.73 - 2.06 (m ،4h) ،1.31 - 1.52 (m 2.40 - ،3 H) ،2.24 - 2.41 (m ،5 H) 2 ،2.93 - 3.10 (m ،2 H) ،2.57 (m ،3.22 (q ،2 H) ،3.12 - 3.28 (m ،H) 1 ،3.33 - 3.46 (m ،2 H) ،J=7.23 Hz 3.77 - ،5 H) ،3.50 - 3.77 (m ،H) 3 H). ،4.03 (m MS: (M+1) 364.3.	*N*-ethyl-3-[4-[(-[(*trans* (+/-))-(2-oxooctahydro-1*H*-benzimidazol-1-yl)piperidin-1-yl]pyrrolidine-1-carboxamide (mixture of diastereoisomers)	 (١١)
1H NMR (400 MHZ ،METHANOL -D4) ملحHCL : Δ PPM 0.87 - 1.03 (M ،6 H) ،1.25 - 1.51 (M ،4H) ، 1.69 - 2.04 (M ،5 H) ،2.02 - 2.18	(*trans* (+/-))-1-{1-[1-(3-methylbutanoyl)pyrrolidin-3-yl]piperidin-4-yl}octahydro-2*H*-benzimidazol-2-one	

(M ،1 H) ،2.17 - 2.40 (M ،5 H) ، 2.38 - 2.58 (M ،2 H) ،2.89 - 3.07 (M ،2 H) ،3.08 - 3.25 (M ،2 H) ، 3.34 (S ،1 H) ،3.51 - 3.92 (M ،4H) ، 3.65 (S ،1 H) ،3.93 - 4.14 (M ،1 H). MS: (M+1) 377.3.	(mixture of diastereoisomers)	(١٢)
1H NMR (400 MHZ، METHANOL -D4): δ PPM 0.81 - 1.05 (M، 3 H)، 1.27 - 1.51 (M، 4H)، 1.55 - 1.71 (M، 2 H)، 1.73 - 2.06 (M، 5 H)، 2.17 - 2.64 (M، 6 H)، 2.90 - 3.10 (M، 2 H)، 3.09 - 3.28 (M، 2 H)، 3.52 - 4.16 (M، 9 H)، 3.65 (S، 1 H). MS (M+1): 363.3.	(*trans* (+/-))-1-[1-(1-butyrylpyrrolidin-3-yl)piperidin-4-yl]octahydro-2*H*-benzimidazol-2-one (mixture of diastereoisomers)	 (١٣)

مثال ١٤ ومثال ١٥:

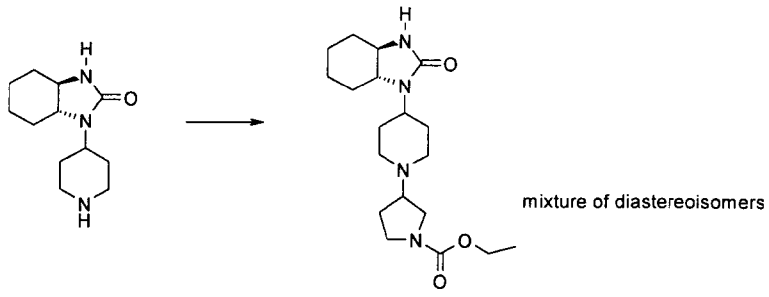
Ethyl (3R)- 3-[4-[(3aR,7aR)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-1-yl]-1-piperidyl]pyrrolidine-1-carboxylate and ethyl (3S)-3-[4-[(3aR,7aR)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-1-yl]-1-piperidyl]pyrrolidine-1-carboxylate



٥

الخطوة أ : تحضير :

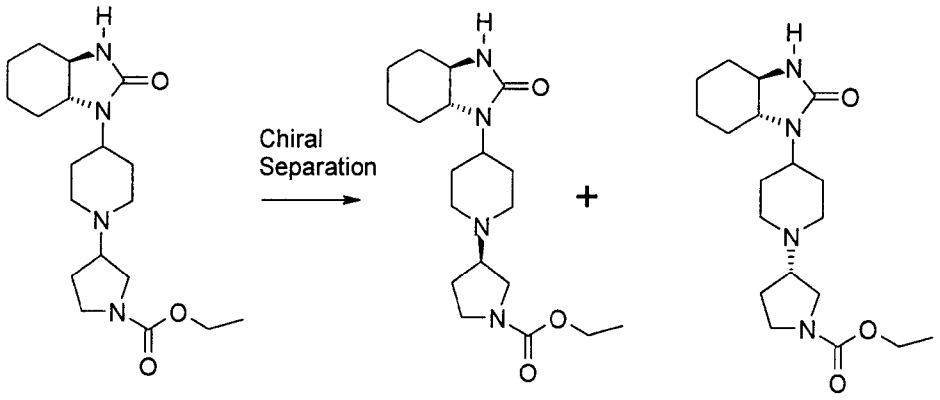
Ethyl 3-[4-[(3aR,7aR)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-1-yl]-1-piperidyl]pyrrolidine-1-carboxylate



إلى محلول يتم تقليبه من :

(3a*R*,7a*R*)-1-piperidin-4-yloctahydro-2*H*-benzimidazol-2-one TFA ملح (٤٠٠ مجم، ١.٢٤ ملي مول) في dichloromethane (١٠ مل) تمت إضافة acetic acid (٠.٣٥ مل، ٦.١٢ ملي مول)، ethyl 3-oxopyrrolidine-1-carboxylate (٠.٣٥ مل، ٢.٢٣ ملي مول). sodium triacetoxy borohyrdide (٠.٨ جم، ٣.٧٧ ملي مول) تمت إضافته وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة على مدار الليل . تم اخماد الخليط بالماء المثلج ، ثم تم تخفيفه باستخدام dichloromethane (٢٠٠ مل) وتم إخماده بعد ذلك باستخدام ١ عيار من NaOH (١٠ مل)، ماء (١٠ مل) ومحلول ملحي . تمت إزالة الذوابة في ضغط منخفض والمادة المتبقية تمت تنقيتها باستخدام LCMS التحضيري برقم هيدروجيني pH مرتفع (acetonitrile / ماء) لتوفير خليط من ٢ من مزدوجات التجاسم (٢٦٠ مجم، ٥٨٪).

الخطوة ب : فصل مزدوجات التجاسم



٢ مـن مزدوجـات التجاسـم مـن الخطـوة أ تـم فصـلهما بـ HPLC الكيرالـي (عمـود OD، ٤٠٪ Isopropanol / ٦٠٪ hexane) لتوفير المركبات الواردة في العنوان كمتشاكلات enantiomers نقية (isomer ١ و isomer ٢).

٥ isomer ١ (٧٢مجم): زمن احتجاز HPLC = ٦.٣٣ دقيقة ، K': ٠.٥٢ (Chiralpak عمود OD، ٤.٦ x ٢٥٠ ملم ، ٤٠٪ Isopropanol / ٦٠٪ hexane).

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D): δ ppm 1.21 (t, J=7.03 Hz, 3 H), 1.26 - 1.46 (m, 4 H), 1.52 - 1.86 (m, 6 H), 1.93 (d, J=10.74 Hz, 1 H), 1.96 - 2.13 (m, 4 H), 2.25 (d, J=10.74 Hz, 1 H), 2.60 - 2.80 (m, 1 H), 2.80 - 2.91 (m, 1 H), 2.90 - 3.03 (m, 3 H), 3.06 (q, J=9.57 Hz, 1 H), 3.17 - 3.34 (m, 1 H), 3.49 (t, J=9.67 Hz, 1 H), 3.52 - 3.64 (m, 1 H), ١٠ 3.63 - 3.81 (m, 1 H), 4.08 (q, J=7.03 Hz, 2 H), 4.66 - 4.91 (m, 1 H). MS (M+1): 365.3.

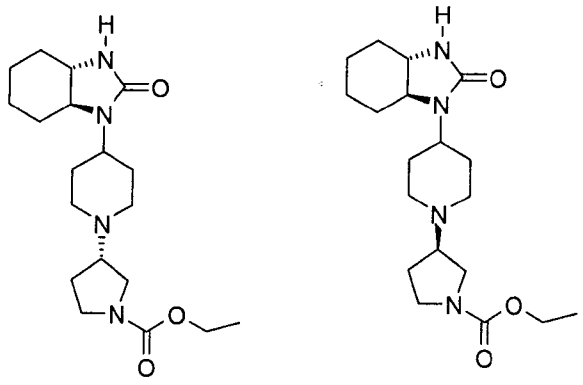
isomer ٢ (٣٢ مجم) : زمن احتجاز HPLC = ٦.٩٩ دقيقة ، K': ٠.٦٨ (Chiralpak عمود OD، ٤.٦ x ٢٥٠ ملم ، ٤٠٪ Isopropanol / ٦٠٪ hexane).

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D): δ ppm 1.21 (t, J=7.03 Hz, 3 H), 1.26 - 1.46

(m, 4 H), 1.52 - 1.86 (m, 6 H), 1.93 (d, J=10.74 Hz, 1 H), 1.96 - 2.13 (m, 4 H), 2.25 (d, J=10.74 Hz, 1 H), 2.60 - 2.80 (m, 1 H), 2.80 - 2.91 (m, 1 H), 2.90 - 3.03 (m, 3 H), 3.06 (q, J=9.57 Hz, 1 H), 3.17 - 3.34 (m, 1 H), 3.49 (t, J=9.67 Hz, 1 H), 3.52 - 3.64 (m, 1 H), 3.63 - 3.81 (m, 1 H), 4.08 (q, J=7.03 Hz, 2 H), 4.66 - 4.91 (m, 1 H). MS (M+1): 365.3.

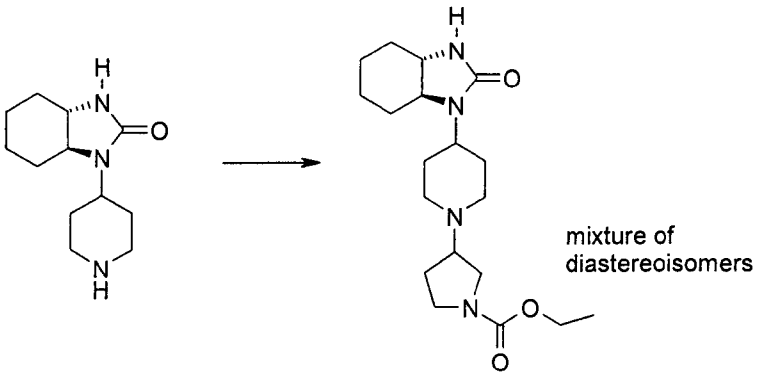
٥ مثال ١٦ ومثال ١٧:

Ethyl (3R)-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-1-yl]-1-piperidyl]pyrrolidine-1-carboxylate and Ethyl (3S)-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-1-yl]-1-piperidyl]pyrrolidine-1-carboxylate



١٠ الخطوة أ : تحضير :

ethyl 3-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-1-yl]-1-piperidyl]pyrrolidine-1-carboxylate

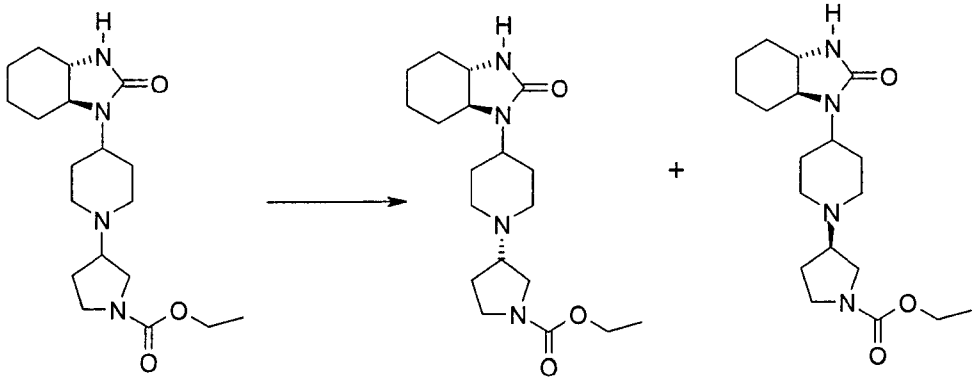


باتباع إجراء مشابهة لذلك الوارد في الخطوة أ من مثال ١٤ ومثال ١٥ :

ethyl 3-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-1-yl]-1-piperidyl]pyrrolidine-1-carboxylate

٥ تحضيره كخليط من اثنين من مزدوجات التجاسم .

الخطوة ب : فصل مزدوجات تجاسم disastereomers



٢ من مزدوجات التجاسم من الخطوة أ تم فصلهما بـ HPLC الكيرالي (عمود OD، ٣٠٪ Isopropanol / ٧٠٪ hexane) لتوفير المركبات الواردة في العنوان كمتشاكلات enantiomers نقية ١٠ (isomer ١ و isomer ٢).

isomer ١: زمن احتجاز HPLC = ٩.٠٥min، K': ٢.٣٤ (Chiralpak AD عمود ، ٤.٦ x ٢٥٠ ملم ، ٣٠٪ Isopropanol /٧٠٪ hexane).

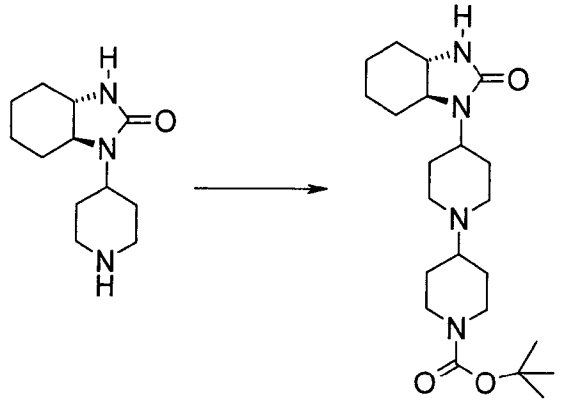
1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D): δ ppm 1.21 (t, J=7.13 Hz, 3 H), 1.26 - 1.48 (m, 4 H), 1.58 - 1.87 (m, 7 H), 1.93 (d, J=10.55 Hz, 1 H), 1.99 - 2.13 (m, 3 H), 2.25 (d, J=10.94 Hz, 1 H), 2.65 - 2.79 (m, 1 H), 2.79 - 2.89 (m, 1 H), 2.91 - 3.13 (m, 4 H), 3.16 - 3.34 (m, 1 H), 3.49 (t, J=10.45 Hz, 1 H), 3.53 - 3.64 (m, 1 H), 3.65 - 3.83 (m, 1 H), 4.08 (q, J=7.10 Hz, 2 H), 4.77 (s, 1 H). MS (M+1): 365.3

isomer ٢: زمن احتجاز HPLC = ١٤.٤١ دقيقة ، K': ١.١٨ (Chiralpak عمود OD، ٤.٦ x ٢٥٠ ملم ، عمود ٣٠٪ Isopropanol /٧٠٪ hexane)

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D): δ ppm 1.22 (t, J=7.13 Hz, 3 H), 1.25 - 1.47 (m, 4 H), 1.56 - 1.87 (m, 7 H), 1.93 (d, J=10.74 Hz, 1 H), 1.97 - 2.16 (m, 3 H), 2.26 (d, J=10.74 Hz, 1 H), 2.65 - 2.81 (m, 1 H), 2.82 - 2.91 (m, 1 H), 2.91 - 3.02 (m, 3 H), 3.07 (q, J=9.57 Hz, 1 H), 3.21 - 3.35 (m, 1 H), 3.39 - 3.64 (m, 1 H), 3.65 - 3.85 (m, 2 H), 4.09 (q, J=7.10 Hz, 2 H), 4.74 (s, 1 H). MS (M+1): 365.3

مثال ١٨:

Tert-butyl 4-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-1-yl]-1-piperidyl]piperidine-1-carboxylate



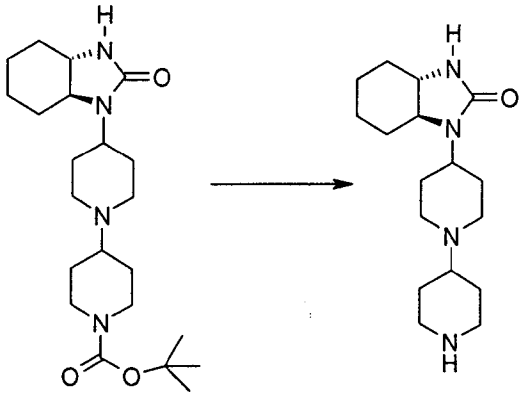
ملح HCl من (3a*S*,7a*S*)-1-piperidin-4-yloctahydro-2*H*-benzimidazol-2-one (٢ جم، ٧.٧٢ ملي مول) تمت إذابته في MeOH (٣٠ مل) و MP كربونات (١٢ جم) تمت إضافته. خليط تم تقليبه لمدة ساعة في درجة حرارة الغرفة ثم تم الترشيح والتركيز في وسط مفرغ لتوفير مادة صلبة بيضاء . إلى محلول يتم تقليبه من القاعدة الحرة السابقة و-tert-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (١.٨ جم، ٩.٠٤ ملي مول) في MeOH (٤٠ مل) تمت إضافة محلول من cyanoborohydride (١ جم، ١٤.٤٩ ملي مول) و zinc chloride (٠.٧٣ جم، ٥.٣٦ ملي مول) في MeOH (٢٠ مل). تم تقليب المحلول الناتج عند درجة حرارة الغرفة على مدار الليل ثم تم تركيزه في وسط مفرغ . محلول من ١ عيار NaOH تمت إضافته وتم استخلاص الطور المائي أكثر من مرة باستخدام dichloromethane . تم غسل الأطوار العضوية المجمعة باستخدام محلول ملحي تم التجفيف ثم التركيز في وسط مفرغ . تمت تنقية المادة المتبقية باستخدام كروماتوجراف وميضي (التدريج الخطي بدأ من ١-١٢٪ methanol في dichloromethane) لتوفير المركب المطلوب كمادة صلبة بيضاء (٢ جم، ٨٨٪).

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D): δ ppm 1.21 - 1.49 (m, 4 H), 1.41 (s, 9 H), 1.57 - 1.67 (m, 1 H), 1.66 - 1.84 (m, 7 H), 1.93 (d, *J*=11.13 Hz, 1 H), 2.05 - 2.32 (m, 5

H), 2.29 - 2.43 (m, 1 H), 2.53 - 2.71 (m, 2 H), 2.76 - 3.05 (m, 4 H), 3.56 - 3.79 (m, 1 H), 3.90 - 4.24 (m, 2 H), 4.76 (s, 1 H). MS (M+1): 407.3

مثال ١٩:

(3aS,7aS)-1-[1-(4-piperidyl)-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one



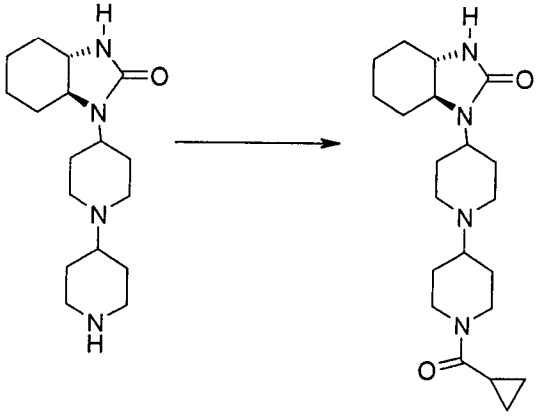
tert-butyl 4-(2-oxooctahydro-1H-benzimidazol-1-yl)-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate

(١.٢ جم، ٢.٩٥ ملي مول) تمت إذابته في خليط من ٤ مولار HCl في dioxane (١٥ مل) و ماء (٥ مل). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة ثم تم تركيزه في وسط مفرغ لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة بيضاء (٠.٧ جم).

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) free base: δ ppm 1.22 - 1.53 (m, 5 H), 1.49 - 1.69 (m, 1 H), 1.69 - 1.88 (m, 7 H), 1.94 (m, 1 H), 2.04 - 2.52 (m, 6 H), 2.60 (t, J=11.33 Hz, 2 H), 2.82 - 3.09 (m, 4 H), 3.17 (d, J=12.89 Hz, 2 H), 3.59 - 3.88 (m, 1 H), 4.47 - 4.68 (m, 1 H). MS (M+1): 307.3.

مثال ٢٠:

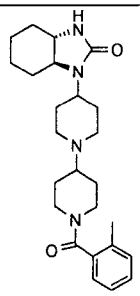
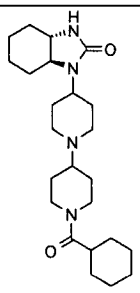
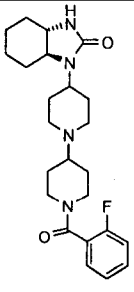
(3aS,7aS)-1-[1-[1-(cyclopropanecarbonyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one

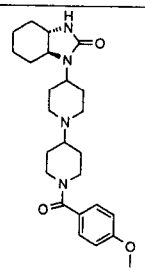
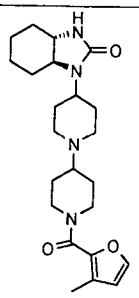
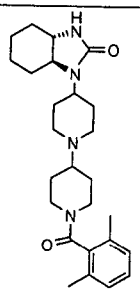
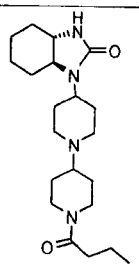


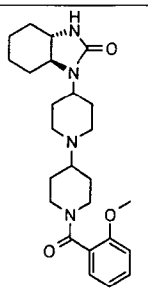
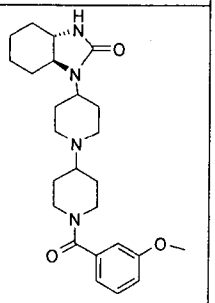
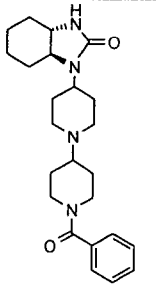
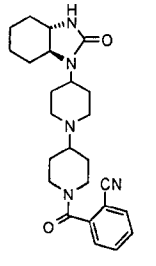
إلى خليط من : (3aS,7aS)-1-(1,4'-bipiperidin-4-yl)octahydro-2H-benzimidazol-2-one . ٢ HCl (٠.٢ جم، ٠.٥٣ ملي مول) في DMF (١٠ مل) تمت إضافة diisopropylethylamine (٠.٢٨ مل، ١.٦١ ملي مول) و cyclopropanecarboxylic acid (٠.٠٦ مل، ٠.٧٥ ملي مول) عند درجة حرارة الغرفة . تمت معالجة الخليط بعد ذلك بالموجات فوق الصوتية للمساعدة على إذابة مادة البدء . HATU (٠.٢ جم، ٠.٥٣ ملي مول) تمت إضافته، وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة . تمت إزالة الذوابة في ضغط منخفض . تمت إذابة المادة المتبقية في dichloromethane (٨٠ مل) وتم غسل الخليط باستخدام ١ عيار من NaOH (١٠ مل)، محلول ملحي (٥ مل) والتركيز في وسط مفرغ .

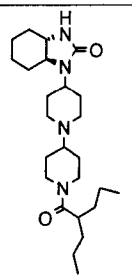
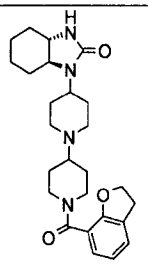
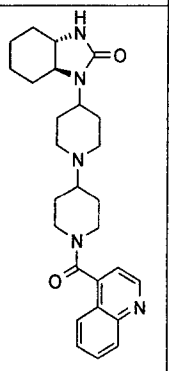
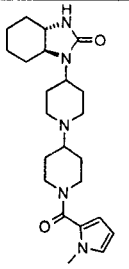
تمت تنقية المنتج الخام بـ LCMS تحضيري مرتفع الرقم الهيدروجيني pH لتوفير المركب الوارد في العنوان ، الذي تم تحويله إلى ملح HCl (٠.١٥ جم، ٦٩٪).

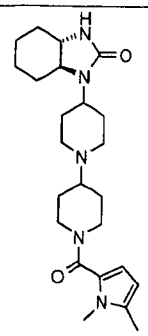
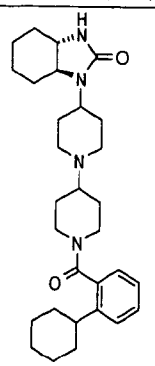
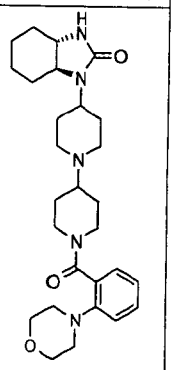
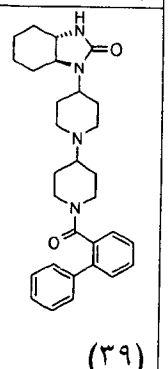
مثال ٢١-٤٧: الأمثلة ٢١-٤٧ تم تحضيرها باستخدام طريقة اقتران HATU المشابهة للمثال رقم ٢٠ بدءا من : (3aS,7aS)-1-(1,4'-bipiperidin-4-yl)octahydro-2H-benzimidazol-2-one (سواء في شكل قاعدة حرة أو صورة ملح) و carboxylic acid و مناظر

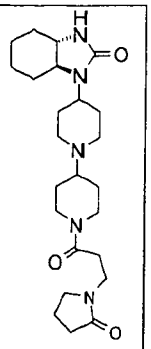
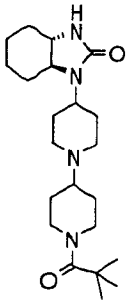
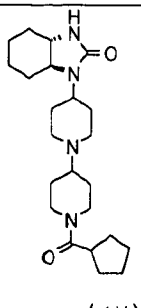
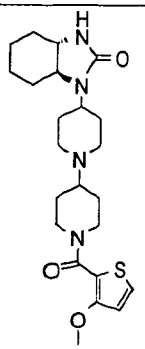
البنية (مثال)	الاسم	البيانات
 (٢١)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-methylbenzoyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D): δ ppm 1.19 - 1.51 (m, 6 H), 1.53 - 1.80 (m, 7 H), 1.79 - 1.94 (m, 2 H), 2.06 - 2.31 (m, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.32 - 2.53 (m, 1 H), 2.68 (t, J=12.30 Hz, 1 H), 2.77 - 3.00 (m, 5 H), 3.42 (d, J=13.87 Hz, 1 H), 3.55 - 3.75 (m, 1 H), 4.76 (d, J=12.11 Hz, 1 H), 5.11 (s, 1 H), 6.98 - 7.24 (m, 4 H). MS (M+1): 425.3
 (٢٢)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(cyclohexanecarbonyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D): δ ppm 1.16 - 1.56 (m, 11 H), 1.59 - 1.99 (m, 14 H), 2.12 - 2.33 (m, 3 H), 2.38 - 2.53 (m, 3 H), 2.83 - 3.05 (m, 5 H), 3.65 - 3.79 (m, 1 H), 3.94 (d, J=15.43 Hz, 1 H), 4.58 (s, 1 H), 4.65 (d, J=13.48 Hz, 1 H). MS (M+1): 417.3.
 (٢٣)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-fluorobenzoyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D): δ ppm 1.18 - 1.45 (m, 5 H), 1.45 - 1.58 (m, 1 H), 1.59 - 1.83 (m, 7 H), 1.85 - 1.97 (m, 2 H), 2.14 - 2.32 (m, 3 H), 2.48 (t, J=11.03 Hz, 1 H), 2.73 (t, J=12.21, 1 H), 2.82 - 3.10 (m, 5 H), 3.56 (d, J=13.48 Hz, 1 H), 3.64 - 3.78 (m, 1 H), 4.64 - 4.87 (m, 2 H), 6.93 - 7.10 (m, 1 H), 7.11 - 7.21 (m, 1 H), 7.27 - 7.43 (m, 2 H). MS (M+1): 429.3

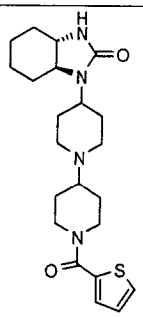
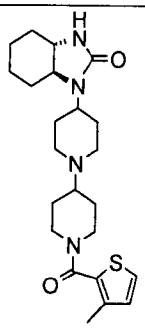
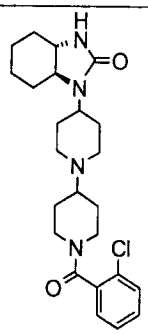
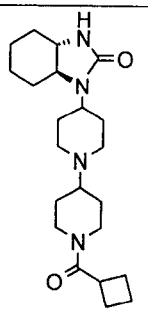
1H NMR (400 MHz, METHANOL-D4): δ ppm 1.24 - 1.57 (m, 5 H), 1.57 - 2.04 (m, 11 H), 2.19 - 2.42 (m, 3 H), 2.65 (t, J=11.52 Hz, 1 H), 2.80 - 3.18 (m, 7 H), 3.55 - 3.71 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.53 - 4.72 (m, 1 H), 6.98 (d, J=7.42 Hz, 2 H), 7.37 (d, J=7.42 Hz, 2 H). MS (M+1): 441.3.	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(4-methoxybenzoyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one	 (٢٤)
1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D): δ ppm 1.17 - 1.56 (m, 5 H), 1.56 - 1.88 (m, 9 H), 1.92 (d, J=10.55 Hz, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 2.19 - 2.34 (m, 3 H), 2.41 - 2.56 (m, 1 H), 2.60 - 3.02 (m, 7 H), 3.60 - 3.77 (m, 1 H), 4.15 - 4.63 (m, 1 H), 4.89 (s, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 7.24 - 7.35 (m, 1 H). MS (M+1): 415.3	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(3-methylfuran-2-carbonyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one	 (٢٥)
1H NMR (400 MHz, METHANOL-D4)-HCl salt: δ ppm 1.27 - 1.57 (m, 6 H), 1.56 - 1.67 (m, 1 H), 1.67 - 1.75 (m, 1 H), 1.74 - 2.02 (m, 6 H), 2.06 (d, J=12.50 Hz, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 2.21 - 2.36 (m, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.55 - 2.66 (m, 1 H), 2.77 - 2.90 (m, 1 H), 2.88 - 3.14 (m, 5 H), 3.36 - 3.46 (m, 1 H), 3.54 - 3.71 (m, 1 H), 4.81 (d, J=15.23 Hz, 1 H), 6.96 - 7.14 (m, 2 H), 7.13 - 7.24 (m, 1 H). MS (M+1): 439.1.	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2,6-dimethylbenzoyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one	 (٢٦)
1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D): δ ppm 0.94 (t, J=7.32 Hz, 3 H), 1.24 - 1.49 (m, 6 H), 1.52 - 1.68 (m, 3 H), 1.68 - 1.86 (m, 7 H), 1.94 (d, J=10.94 Hz, 1 H), 2.14 - 2.35 (m, 5 H), 2.39 - 2.56 (m, 2 H), 2.82 - 3.05 (m, 5 H), 3.62 - 3.78 (m, 1 H), 3.88 (d, J=13.28 Hz, 1 H), 4.61 (m, 2 H). MS (M+1): 377.3.	(3aS,7aS)-1-[1-(1-butanoyl-4-piperidyl)-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one	 (٢٧)

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D): δ ppm 1.17 - 1.57 (m, 5 H), 1.56 - 2.02 (m, 9 H), 2.11 - 2.34 (m, 3 H), 2.41 - 2.53 (m, 1 H), 2.59 - 2.78 (m, 1 H) 2.77 - 3.07 (m, 5 H), 3.32 - 3.44 (m, 1 H), 3.49 (d, J=13.48 Hz, 1 H), 3.59 - 3.75 (m, 1 H), 3.78 (d, J=7.62 Hz, 3 H), 4.69 - 4.88 (m, 2 H), 6.87 (d, J=8.40 Hz, 1 H), 6.91 - 6.98 (m, 1 H), 7.17 (d, J=16.70 Hz, 1 H), 7.26 - 7.36 (m, 1 H). MS (M+1): 441.1.	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-methoxybenzoyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one	 (٢٨)
1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D): δ ppm 1.26 - 1.58 (m, 5 H), 1.58 - 2.01 (m, 9 H), 2.11 - 2.35 (m, 3 H), 2.42 - 2.56 (m, 1 H), 2.63 - 2.83 (m, 1 H), 2.86 - 3.09 (m, 5 H), 3.63 - 3.95 (m, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 4.47 - 4.64 (m, 1 H), 4.66 - 4.83 (m, 1 H), 6.83 - 7.00 (m, 3 H), 7.18 - 7.34 (m, 1 H). MS (M+1): 441.3.	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(3-methoxybenzoyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one	) (٢٩
HCl salt-1H NMR (400 MHz, METHANOL-D4): δ ppm 1.28 - 1.57 (m, 5 H), 1.62 - 1.89 (m, 4 H), 1.89 - 2.13 (m, 4 H), 2.13 - 2.34 (m, 3 H), 2.35 - 2.53 (m, 1 H), 2.84 - 3.09 (m, 3 H), 3.09 - 3.25 (m, 3 H), 3.47 - 3.70 (m, 4 H), 3.69 - 3.83 (m, 1 H), 3.84 - 3.99 (m, 1 H), 7.27 - 7.58 (m, 5 H). MS (M+1): 411.2.	(3aS,7aS)-1-[1-(1-benzoyl-4-piperidyl)-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one	 (٣٠)
HCl salt-1H NMR (400 MHz, METHANOL-D4): δ ppm 1.30 - 1.54 (m, 5 H), 1.71 - 2.04 (m, 7 H), 2.05 - 2.47 (m, 5 H), 2.78 - 3.21 (m, 6 H), 3.40 - 3.68 (m, 4 H), 3.67 - 3.85 (m, 1 H), 7.43 - 7.98 (m, 4 H). MS (M+1): 436.3	2-[4-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-1-yl]-1-piperidyl]piperidine-1-carbonyl]benzonitrile	 (٣١)

1H NMR (400 MHz, METHANOL-D4): δ ppm 0.80 - 1.00 (m, 6 H), 1.11 - 1.35 (m, 4 H), 1.32 - 1.48 (m, 6 H), 1.48 - 1.67 (m, 5 H), 1.75 - 1.89 (m, 2 H), 1.89 - 2.08 (m, 3 H), 2.13 - 2.33 (m, 4 H), 2.33 - 2.52 (m, 1 H), 2.64 (t, J=12.30 Hz, 1 H), 2.78 - 2.93 (m, 1 H), 2.91 - 3.06 (m, 2 H), 3.07 - 3.24 (m, 3 H), 3.40 - 3.54 (m, 1 H), 3.56 - 3.71 (m, 2 H), 3.70 - 3.85 (m, 1 H), 4.36 (d, J=13.67 Hz, 1 H), 4.79 (d, J=14.06 Hz, 1 H). MS (M+1): 433.5.	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-propylpentanoyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one	 (٣٢)
1H NMR (400 MHz, METHANOL-D4): δ ppm 1.31 - 1.51 (m, 5 H), 1.65 - 2.30 (m, 11 H), 2.34 - 2.48 (m, 1 H), 2.75 - 2.90 (m, 1 H), 2.96 - 3.06 (m, 2 H), 3.06 - 3.20 (m, 2 H), 3.25 (t, J=8.79 Hz, 2 H), 3.40 - 3.54 (m, 1 H), 3.55 - 3.69 (m, 3 H), 3.68 - 3.87 (m, 2 H), 4.62 (t, J=9.37 Hz, 2 H), 4.82 (d, J=12.89 Hz, 1 H), 6.92 (t, J=7.62 Hz, 1 H), 7.12 (d, J=7.03 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=7.42 Hz, 1 H). MS (M+1): 453.3.	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2,3-dihydrobenzofuran-7-carbonyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one	 (٣٣)
1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D): δ ppm 1.15 - 1.52 (m, 6 H), 1.55 - 1.87 (m, 10 H), 1.89 - 2.11 (m, 2 H), 2.40 - 2.62 (m, 1 H), 2.77 - 3.11 (m, 6 H), 3.38 (d, J=13.28 Hz, 1 H), 3.73 (s, 1 H), 4.47 (s, 1 H), 4.93 (t, J=11.72 Hz, 1 H), 7.27 - 7.36 (m, 1 H), 7.59 (q, J=7.81 Hz, 1 H), 7.71 - 7.90 (m, 2 H), 8.15 (d, J=7.81 Hz, 1 H), 8.95 (s, 1 H). MS (M+1): 462.3.	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(quinoline-4-carbonyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one	 (٣٤)
1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D): δ ppm 1.25 - 1.55 (m, 5 H), 1.57 - 1.72 (m, 3 H), 1.72 - 2.00 (m, 7 H), 2.12 - 2.36 (m, 3 H), 2.53 (t, J=11.33 Hz, 1 H), 2.79 - 3.10 (m, 6 H), 3.69 - 3.83 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 4.43 (s, 1 H), 4.56 (d, J=12.50 Hz, 2 H), 6.04 - 6.10 (m, 1 H), 6.28 - 6.36 (m, 1 H), 6.68 (s, 1 H). MS (M+1): 414.2.	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(1-methylpyrrole-2-carbonyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one	 (٣٥)

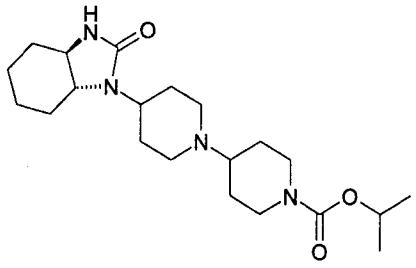
1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D): δ ppm 1.11 - 1.57 (m, 6 H), 1.62 - 2.01 (m, 10 H), 2.23 (s, 3 H), 2.31 (d, J=10.16 Hz, 2 H), 2.52 (s, 1 H), 2.74 - 3.16 (m, 6 H), 3.63 (s, 3 H), 3.78 (s, 1 H), 4.48 (s, 1 H), 4.58 (d, J=12.89 Hz, 2 H), 5.85 (d, J=3.52 Hz, 1 H), 6.23 (d, J=3.52 Hz, 1 H). MS (M+1): 428.3.	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(1,5-dimethylpyrrole-2-carbonyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one	 (٣٦)
1H NMR (400 MHz, METHANOL-D4): δ ppm 1.18 - 1.46 (m, 10 H), 1.46 - 1.67 (m, 3 H), 1.67 - 2.08 (m, 12 H), 2.20 - 2.46 (m, 3 H), 2.53 (t, J=10.55 Hz, 1 H), 2.59 - 2.75 (m, 1 H), 2.82 (t, J=13.28 Hz, 1 H), 2.89 - 3.16 (m, 5 H), 3.48 (t, J=12.50 Hz, 1 H), 3.62 (t, J=12.11 Hz, 1 H), 4.77 (t, J=13.67 Hz, 1 H), 7.06 (d, J=7.03 Hz, 1 H), 7.11 - 7.18 (m, 1 H), 7.17 - 7.27 (m, J=7.42, 7.42 Hz, 1 H), 7.31 - 7.41 (m, 1 H). MS (M+1): 493.3.	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-cyclohexylbenzoyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one	 (٣٧)
1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D): δ ppm 1.14 - 1.61 (m, 4 H), 1.61 - 1.89 (m, 8 H), 1.89 - 2.03 (m, 2 H), 2.18 - 2.41 (m, 3 H), 2.44 - 2.64 (m, 1 H), 2.66 - 2.87 (m, 4 H), 2.88 - 3.14 (m, 4 H), 3.16 - 3.26 (m, 1H), 3.28 - 3.38 (m, 1 H), 3.38 - 3.50 (m, 1 H), 3.67 - 3.92 (m, 5 H), 4.47 (s, 1 H), 4.85 (t, J=11.72 Hz, 1 H), 6.95 - 7.12 (m, 2 H), 7.16 - 7.20 (7.26 - 7.30) (m, 1 H), 7.35 (t, J=7.81 Hz, 1 H) MS (M+1): 496.3.	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-morpholin-4-ylbenzoyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one	 (٣٨)
1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D): δ ppm 0.82 - 0.99 (m, 1 H), 1.01 - 1.19 (m, 1 H), 1.21 - 1.46 (m, 4 H), 1.48 - 1.84 (m, 7 H), 1.84 - 1.96 (m, 1 H), 1.98 - 2.13 (m, 2 H), 2.16 - 2.34 (m, 3 H), 2.34 - 2.54 (m, 2 H), 2.60 (t, J=11.91 Hz, 1 H), 2.72 - 2.87 (m, 1 H), 2.87 - 3.03 (m, 2 H), 3.12 - 3.29 (m, 1 H), 3.54 - 3.74 (m, 1 H), 4.66 - 4.82 (m, 2 H), 7.19 - 7.46 (m, 8 H), 7.52 (d, J=7.81 Hz, 1 H). MS (M+1): 487.3.	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-phenylbenzoyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one	 (٣٩)

HCl salt-1H NMR (400 MHz, METHANOL-D4): δ ppm 1.32 - 1.52 (m, 5 H), 1.54 - 1.73 (m, 1 H), 1.73 - 2.03 (m, 6 H), 2.04 - 2.14 (m, 2 H), 2.14 - 2.27 (m, 2 H), 2.28 - 2.56 (m, 5 H), 2.57 - 2.84 (m, 3 H), 2.94 - 3.09 (m, 2 H), 3.10 - 3.25 (m, 3 H), 3.46 - 3.75 (m, 7 H), 3.77 - 3.93 (m, 1 H), 4.14 (d, J=13.67 Hz, 1 H), 4.67 (d, J=13.28 Hz, 1 H). MS (M+1): 446.3.	(3aS,7aS)-1-[1-[1-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoyl]-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one	 (٤٠)
1H NMR (400 MHz, METHANOL-D4): δ ppm 1.19 - 1.30 (m, 1 H), 1.28 (s, 9 H), 1.33 - 1.50 (m, 4 H), 1.52 - 1.73 (m, 2 H), 1.75 - 1.90 (m, 2 H), 1.88 - 2.10 (m, 3 H), 2.13 - 2.34 (m, 4 H), 2.35 - 2.52 (m, 1 H), 2.82 - 2.95 (m, 2 H), 2.96 - 3.07 (m, 2 H), 3.06 - 3.22 (m, 2 H), 3.39 - 3.54 (m, 1 H), 3.55 - 3.70 (m, 2 H), 3.69 - 3.86 (m, 1 H), 4.60 (d, J=11.72 Hz, 2 H). MS (M+1): 391.2.	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2,2-dimethylpropanoyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one	 (٤١)
1H NMR (400 MHz, METHANOL-D4) HCl salt: δ ppm 1.28 - 1.47 (m, 5 H), 1.51 - 2.04 (m, 13 H), 2.08 - 2.34 (m, 4 H), 2.34 - 2.51 (m, 1 H), 2.63 (t, J=12.89 Hz, 1 H), 2.94 - 3.22 (m, 7 H), 3.40 - 3.53 (m, 1 H), 3.56 - 3.67 (m, 2 H), 3.68 - 3.83 (m, 1 H), 4.28 (d, J=14.06 Hz, 1 H), 4.72 (d, J=15.62 Hz, 1 H). MS (M+1): 403.3	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(cyclopentanecarbonyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one	 (٤٢)
1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D): δ ppm 1.27 - 1.57 (m, 6 H), 1.61 - 1.71 (m, 1 H), 1.69 - 1.89 (m, 8 H), 1.94 (d, J=10.55 Hz, 1 H), 2.17 - 2.35 (m, 3 H), 2.42 - 2.56 (m, 1 H), 2.77 - 3.09 (m, 6 H), 3.61 - 3.81 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 4.13 – 4.43 (m, 1 H), 4.55 (s, 1 H), 6.75 (d, J=5.27 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=5.47 Hz, 1 H). MS (M+1): 447.3	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(3-methoxythiophene-2-carbonyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one	 (٤٣)

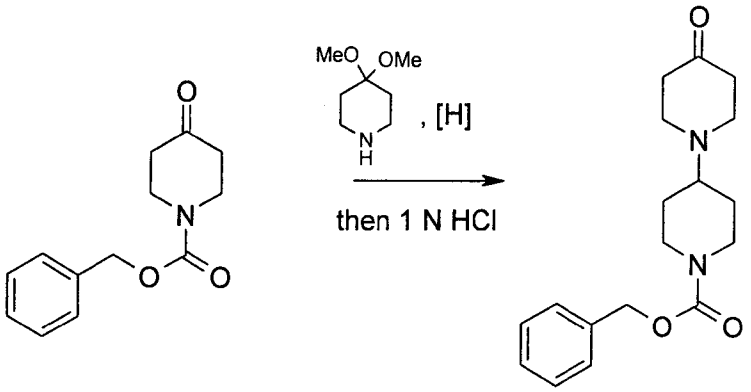
1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D): δ ppm 1.25 - 1.60 (m, 6 H), 1.60 - 2.05 (m, 9 H), 2.11 - 2.33 (m, 3 H), 2.48-2.60 (m, 1 H), 2.88 - 3.10 (m, 6 H), 3.64 - 3.80 (m, 1 H), 4.25 - 4.62 (m, 2 H), 4.52 (s, 1 H), 7.02 (d, J=4.98 Hz, 1 H), 7.13 - 7.32 (m, 1 H), 7.41 (d, J=5.08 Hz, 1 H). MS (M+1): 417.3	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(thiophene-2-carbonyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one	 (٤٤)
1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D): δ ppm 1.19 - 1.52 (m, 5 H), 1.57 - 1.66 (m, 1 H), 1.66 - 1.87 (m, 7 H), 1.84 - 2.02 (m, 1 H), 2.12 - 2.32 (m, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.46 (t, J=11.13 Hz, 1 H), 2.74 - 3.04 (m, 6 H), 3.40 (s, 1 H), 3.62 - 3.78 (m, 1 H), 4.00 - 4.51 (m, 2 H), 4.74 - 4.91 (m, 1 H), 6.78 (d, J=5.08 Hz, 1 H), 7.22 (d, J=4.69 Hz, 1 H). MS (M+1): 431.3	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(3-methylthiophene-2-carbonyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one	 (٤٥)
1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D): δ ppm 1.24 - 1.49 (m, 4 H), 1.51 - 1.87 (m, 7 H), 1.88 - 2.01 (m, 2 H), 2.18 - 2.36 (m, 3 H), 2.44 - 2.60 (m, 1 H), 2.70 - 2.86 (m, 1 H), 2.88 - 3.03 (m, 5 H), 3.03 - 3.16 (m, 1 H), 3.44 (s, 1 H), 3.41 - 3.55 (m, 1 H), 3.66 - 3.83 (m, 1 H), 4.82 (t, J=15.04 Hz, 1 H), 5.04 (s, 1 H), 7.19 - 7.36 (m, 3 H), 7.37 - 7.46 (m, 1 H). MS (M+1): 445.3, 446.3	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-chlorobenzoyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one	 (٤٦)
HCl salt-1H NMR (400 MHz, METHANOL-D4) δ ppm 1.30 - 1.50 (m, 5 H), 1.53 - 1.71 (m, 2 H), 1.74 - 2.08 (m, 6 H), 2.11 - 2.37 (m, 6 H), 2.36 - 2.51 (m, 1 H), 2.65 (t, J=12.70 Hz, 1 H), 2.93 - 3.20 (m, 6 H), 3.36 - 3.53 (m, 2 H), 3.53 - 3.70 (m, 3 H), 3.70 - 3.89 (m, 1 H), 3.97 (d, J=14.45 Hz, 1 H), 4.67 (d, J=12.89 Hz, 1 H). MS (M+1): 389.2	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(cyclobutanecarbonyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one	 (٤٧)

مثال ٤٨:

Isopropyl 4-[(3aR,7aR)-2-oxooctahydro-1H-benzimidazol-1-yl]-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate



الخطوة أ : تحضير benzyl 4-oxo-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate



Benzyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (٢٩.٥ جم، ١٢٦ ملي مول) :

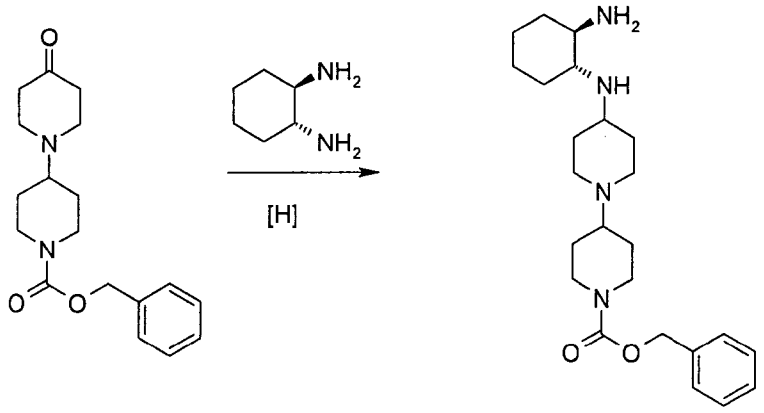
4,4-dimethoxypiperidine hydrochloride (٢٠ جم، ١١٠ ملي مول)، و triethylamine (١٦.٩ مل، ١١٢١ ملي مول) تم تقليبها في 1,2-dichloroethane (٦٠٠ مل). sodium triacetoxyborohydride (٣٠.٤، ١٤٣ ملي مول) تمت إضافة عند صفر °م (على مدار ٣٠ دقيقة) ثم تبع ذلك acetic acid (٨.٢ مل، ١٤٣ ملي مول) ثم تم تقليب المحلول عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٤ ساعة . ١ عيار من NaOH (١٠٠ مل) تمت إضافته إلى خليط المحلول تم

استخلاصه باستخدام dichloromethane (٣ x ١٠٠ مل). المواد المستخلصة العضوية المجمعة تم تجفيفها باستخدام sodium sulfate اللامائية ، تم الترشيح والتركيز في ضغط منخفض . تمت إذابة المادة المتبقية في acetone (٣٠٠ مل) وتمت إضافة HCl (٥٠ مل ، ٥ عيار إلى ٦ عيار في 2-propanol) مع التسخين إلى درجة حرارة الارتجاع على مدار الليل . تم تركيز الخليط في وسط مفرغ ، وتخفيفه باستخدام dichloromethane (١٠٠مل) واستخلاصه باستخدام ١HCl عيار (٤ x ١٠٠مل). المادة المستخلصة المائية تم تجميعها وجعلها قاعدية باستخدام كريات NaOH . ثم تم استخلاص المحلول باستخدام dichloromethane (٣ x ١٠٠ مل)، المستخلصات العضوية المجمعة تم تجفيفها باستخدام sodium sulfate اللامائية ، والترشيح والتركيز في وسط مفرغ لتوفير المركب الوارد في العنوان (٢٣ جم، ٦٦٪) :

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.30 (5H, m), 5.10 (2H, s) 4.21 (2H, d, J = 13.5 Hz) 2.87 (4H, t, J = 6.2 Hz), 2.77-2.70 (1H, m) 2.62-2.58 (2H, m), 2.40 (2H, t, J = 6.2 Hz) 1.86 (2H, d, J = 12.0 Hz), 1.75 (2H, t, J = 5.6 Hz) 1.42 (2H, m).

الخطوة ب :

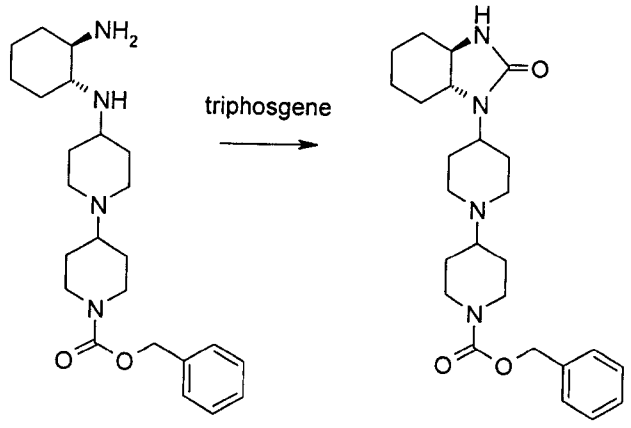
4-((R,R)-2-amino-cyclohexylamino)-[1, 4']bipiperidinyl-1' carboxylic acid benzyl ester



(R,R)-1,2-diaminocyclohexane (٧.٢ جم، ٦٣.٢ ملي مول)، acetic acid (٢.٧١ مل، ٤٧.٤ ملي مول)، sodium triacetoxyborohydride (٨.٧١ جم، ٤١.١ ملي مول) تم تقليبها في خليط من محلول 1,2-dichloroethane (١٢٥ مل). N-CBZ-piperidinylpiperidone (١٠.٠ جم، ٣١.٦ ملي مول) في dichloromethane (١٢٥مل) تمت إضافة عند صفر °م (على مدار ٣ ساعات) ثم تم تقليب المحلول عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ أيام . ١ عيار من محلول NaOH (١٠٠ مل) تمت إضافته إلى خليط وتم استخلاصه باستخدام dichloromethane (٣ x ١٠٠ مل). المستخلصات العضوية المجمعة تم تجفيفها باستخدام sodium sulfate اللامائية ، تم الترشيح والتركيز في ضغط منخفض لتوفير المركب الوارد في العنوان (١٤.٢٢ جم)، التي تم استخدامها في الخطوة التالية بدون المزيد من التنقية .

الخطوة ج : تحضير :

4-((3aR,7aR-2-Oxo-octahydro-benzimidazol-1-yl)-[1,4']-bipiperidinyl-1'-carboxylic acid benzyl ester



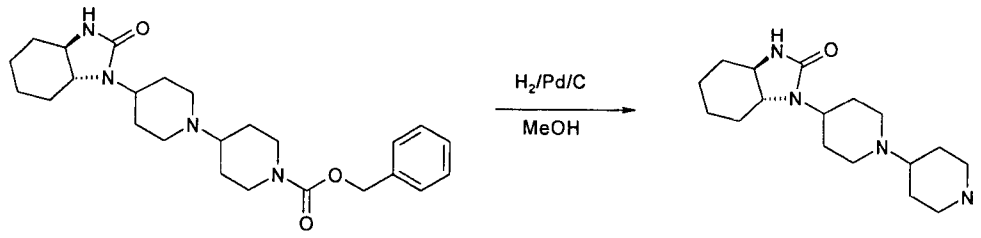
محلول من triphosgene (٤.٧ جم، ١٥.٨ ملي مول) وtriethylamine (٨.٨ مل، ٦٣.٢ ملي مول) في dichloromethane لا مائي (٣٠٠ مل) تمت إضافته مع محلول من :

N-CBZ-4-(R,R)-(2-oxo-octahydro-benzoimidazol-1-yl)-piperidine (٥.٨٠ جـــم، ١٩.٨ ملي مول) في dichloromethane (١٠٠ مل) بالتنقيط وتم تقليبه عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٤ ساعة . ٥ ٪ من sodium bicarbonate المائية (١٠٠ مل) تمت إضافتها إلى خليط ، تم فصل الطبقات وتم استخلاص الطبقة المائية باستخدام dichloromethane (٣ x ١٠٠ مل). الأجزاء العضوية المجمعة تم غسلها باستخدام ٥٪ من sodium bicarbonate المائية (١٠٠ مل)، وتجفيفها باستخدام sodium sulfate اللامائية ، والترشيح والتركيز في وسط مفرغ . تمت تنقية المادة المتبقية باستخدام كروماتوجراف الفلاش باستخدام ٠-٤٠٪ methanol في cOEt وتمت تنقيتها مرة أخرى بإعادة التبلر في acetonitrile لتوفير المركب الوارد في العنوان (٢.٠٥ جم، ١٤٪ في خطوتين)،

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.3 (5H, m), 5.1 (2H, s) 4.77 (1H, m) 4.21 (2H, m) 3.72 (1H, m) 2.96 (4H, m), 2.74 (2H, t, J = 11.4 Hz) 2.41 (1H, t, J = 11.2 Hz) 2.17-2.29 (3H, m), 1.92-1.98 (1H, m) 1.62-1.77 (8H, m), 1.30-1.41 (6H, m). ^{13}C-NMR (75 MHz, CD_3OD): δ 163.9, 155.4, 137.1, 128.7, 128.2, 128.1, 67.3, 62.3, 62.1, 58.9, 51.3, 49.4, 49.1, 43.9, 32.4, 30.7, 29.8, 29.0, 28.4, 28.2, 24.4, 24.0

الخطوة د : تحضير :

(3aR,7aR)-1-(1,4'-bipiperidin-4-yl)octahydro-2H-benzimidazol-2-one



(٤١)	(٢، ٢- داي ميثيل بروبان ويل)-٤-بيريديل]-٤-بيريديل]-٣a، ٤، ٥، ٦، ٧، ٧a- هكسا هيدرو -H٣- بنزو إيميدازول -٢-أون	1H NMR (400 MHZ، Mإيثانول-D4): δ PPM 1.19 - 1.30 (M، 1 H)، 1.28 (S، 9 H)، 1.33 - 1.50 (M، 4H)، 1.52 - 1.73 (M، 2 H)، 1.75 - 1.90 (M، 2 H)، 1.88 - 2.10 (M، 3 H)، 2.13 - 2.34 (M، 4H)، 2.35 - 2.52 (M، 1 H)، 2.82 - 2.95 (M، 2 H)، 2.96 - 3.07 (M، 2 H)، 3.06 - 3.22 (M، 2 H)، 3.39 - 3.54 (M، 1 H)، 3.55 - 3.70 (M، 2 H)، 3.69 - 3.86 (M، 1 H)، 4.60 (D، J=11.72 HZ، 2 H). MS (M+1): 391.2.
(٤٢)	(٣aS، ٧aS)-١-[١-[١-(سيكلو بنتيلين كربونيل)-٤-بيريديل]-٤-بيريديل]-٣a، ٤، ٥، ٦، ٧، ٧a- هكسا هيدرو -H٣- بنزو إيميدازول -٢-أون	1H NMR (400 MHZ، Mإيثانول-D4) ملح حمض الهيدروكلوريك : δ PPM 1.28 - 1.47 (M، 5 H)، 1.51 - 2.04 (M، 13 H)، 2.08 - 2.34 (M، 4H)، 2.34 - 2.51 (M، 1 H)، 2.63 (T، J=12.89 HZ، 1 H)، 2.94 - 3.22 (M، 7 H)، 3.40 - 3.53 (M، 1 H)، 3.56 - 3.67 (M، 2 H)، 3.68 - 3.83 (M، 1 H)، 4.28 (D، J=14.06 HZ، 1 H)، 4.72 (D، J=15.62 HZ، 1 H). MS (M+1): 403.3

٠.١ عيار isopropyl chloroformate في dichloromethane (٢.٢ مل، ٠.٩ مكافئ.) تمت إضافته بالتنقيط وتم تقليب خليط التفاعل عند -٢٠ درجة مئوية لمدة ١٠ دقائق .NaHCO3 المشبع (٥ مل) تمت إضافته ثم تبع ذلك dichloromethane (٢٠ مل)، تم فصل الأطوار تم استخلاص الطور المائي باستخدام dichloromethane (٢x١٠مل).

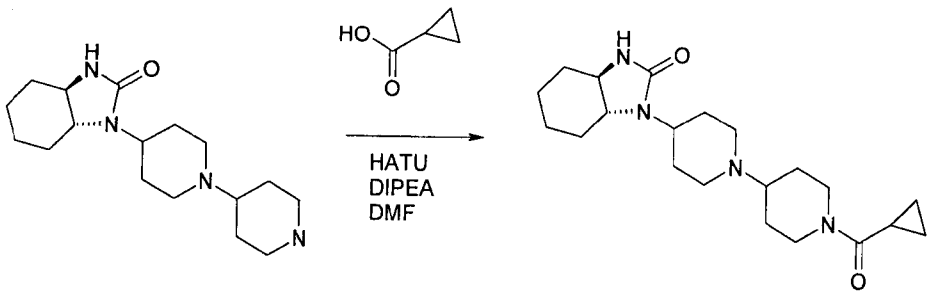
تم غسل الأطوار العضوية المجمعة باستخدام محلول ملحي ، وتجفيفها على Na2SO4 ، والترشيح والتركيز في وسط مفرغ .

تمت تنقية المادة الخام باستخدام LCMS التحضيري مرتفع الرقم الهيدروجيني pH لتوفير المركب الوارد في العنوان (٤٢ مجم، ٤٣٪).

1H NMR (400 MHz, METHANOL-D4): δ ppm 1.21 (d, J=6.25 Hz, 6 H), 1.30 - 1.49 (m, 6 H), 1.53 - 1.73 (m, 2 H), 1.74 - 2.04 (m, 7 H), 2.17 - 2.37 (m, 3 H), 2.43 - 2.57 (m, 1 H), 2.64 - 2.85 (m, 2 H), 2.87 - 3.11 (m, 4 H), 3.50 - 3.73 (m, 1 H), 4.10 - 4.21 (m, 2 H), 4.74 - 4.84 (m, 1 H). MS (M+1): 393.2

مثال ٤٩:

(3aR,7aR)-1-[1'-(cyclopropylcarbonyl)-1,4'-bipiperidin-4-yl]octahydro-2H-benzimidazol-2-one

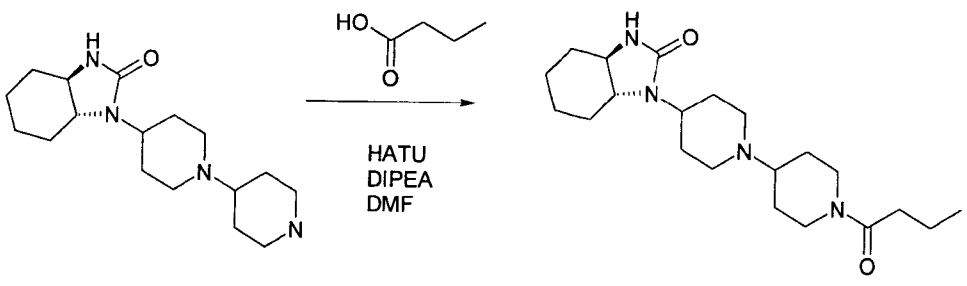


إلى محلول من (3aR,7aR)-1-(1,4'-bipiperidin-4-yl)octahydro-2H-benzimidazol-2-one ، ٠.٢٥ ملي مول) في DMF جاف (٣ مل) تمت إضافة cyclopropanecarboxylic acid (٢٦ مجم، ٠.٣ ملي مول) ثم تبع ذلك HATU (١١٤ مجم، ٠.٣ ملي مول) و diisopropylethylamine (٠.١٠ مل، ٠.٥ ملي مول) وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة . تم إخماد التفاعل باستخدام ماء (٥ مل) وتمت إزالة المذيب في وسط مفرغ . تمت إضافة dichloromethane (١٥ مل) وغسله باستخدام NaHCO3 المشبع (١٠ مل) ومحلول ملحي (١٠ مل) ثم التجفيف على Na2SO4 . المنتج الخام تمت تنقيته باستخدام LCMS التحضيري مرتفع الرقم الهيدروجيني pH لتوفير المركب الوارد في العنوان (٤٨ مجم، ٥١٪) كمسحوق أبيض .

1H NMR (400 MHz, METHANOL-D4): δ ppm 0.61 - 0.81 (m, 4 H), 1.16 - 1.43 (m, 6 H), 1.50 - 1.67 (m, 2 H), 1.68 - 1.98 (m, 8 H), 2.13 - 2.29 (m, 3 H), 2.44 - 2.62 (m, 2 H), 2.80 - 3.10 (m, 5 H), 3.48 - 3.66 (m, 1 H), 4.31 (d, J=13.28 Hz, 1 H), 4.47 (d, J=13.28 Hz, 1 H). MS (M+1): 375.2

مثال ٥٠ :

(3aR,7aR)-1-[1'-(propylcarbonyl)-1,4'-bipiperidin-4-yl]octahydro-2H-benzimidazol-2-one

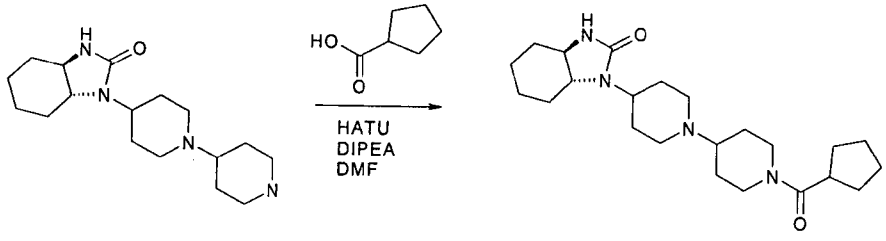


إلى محلول من (3aR,7aR)-1-(1,4'-bipiperidin-4-yl)octahydro-2H-benzimidazol-2-one ، (٠.٢٥ ملي مول) في DMF جاف (٣ مل) تمت إضافة butyric acid (٢٦ مجم، ٠.٣ ملي مول) ثم تبع ذلك HATU (١١٤ مجم، ٠.٣ ملي مول) و diisopropylethylamine (٠.١٠ مل، ٠.٥ ملي مول) وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة . تم إخماد التفاعل باستخدام ماء (٥ مل) وتمت إزالة المذيب في وسط مفرغ . تمت إضافة dichloromethane (١٥ مل) وغسله باستخدام NaHCO3 المشبع (١٠ مل) ومحلول ملحي (١٠ مل)، ثم التجفيف على Na2SO4 . المنتج الخام تمت تنقيته باستخدام LCMS التحضيري مرتفع الرقم الهيدروجيني pH لتوفير المركب الوارد في العنوان (٥٣ مجم، ٥٦٪) كمسحوق أبيض.

1H NMR (400 MHz, METHANOL-D4): δ ppm 0.94 (t, J=7.42 Hz, 3 H), 1.25 - 1.48 (m, 6 H), 1.51 - 1.65 (m, 3 H), 1.68 (d, J=11.72 Hz, 1 H), 1.74 - 2.01 (m, 7 H), 2.19 - 2.32 (m, 3 H), 2.35 (t, J=7.62 Hz, 2 H), 2.55 (t, J=12.11 Hz, 2 H), 2.89 - 3.11 (m, 5 H), 3.56 - 3.69 (m, 1 H), 4.01 (d, J=13.28 Hz, 1 H), 4.57 (d, J=13.28 Hz, 1 H). MS (M+1): 377.2

مثال ٥١ :

(3aR,7aR)-1-[1'-(cyclopentylcarbonyl)-1,4'-bipiperidin-4-yl]octahydro-2H-benzimidazol-2-one



إلى محلول من (3aR,7aR)-1-(1,4'-bipiperidin-4-yl)octahydro-2H-benzimidazol-2-one ، (٠.٢٥ ملي مول) فيDMF جاف (٣ مل) تمت إضافة cyclopentanecarboxylic acid (٣٤ مجم، ٠.٣ ملي مول) ثم تبع ذلك HATU (١١٤ مجم، ٠.٣ ملي مول) وdiisopropylethylamine (٠.١٠ مل، ٠.٥ ملي مول) وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة . تم إخماد التفاعل باستخدام ماء (٥ مل) وتمت إزالة المذيب في وسط مفرغ . تمت إضافة dichloromethane (١٥ مل) وغسله باستخدام NaHCO3 المشبع (١٠ مل) ومحلول ملحي (١٠ مل) ثم التجفيف على Na2SO4 . المنتج الخام تمت تنقيته باستخدام LCMS التحضيري مرتفع الرقم الهيدروجيني pH لتوفير :

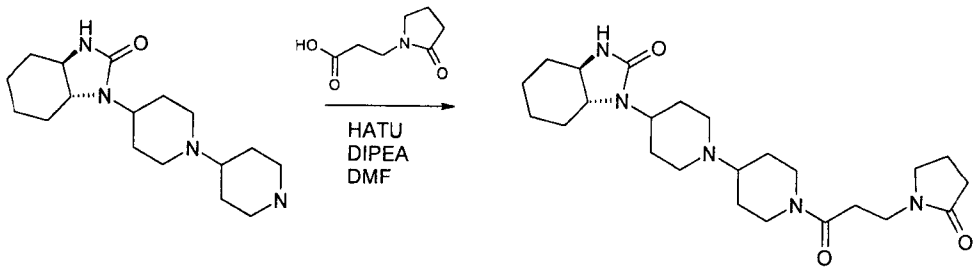
(3aR,7aR)-1-[1'-(cyclopentylcarbonyl)-1,4'-bipiperidin-4-yl]octahydro-2H-benzimidazol-2-one

(٦٤ مجم، ٦٣٪) كمسحوق أبيض .

1H NMR (400 MHz, METHANOL-D4): δ ppm 1.25 - 1.49 (m, 6 H), 1.53 - 1.73 (m, 8 H), 1.76 - 2.03 (m, 9 H), 2.18 - 2.36 (m, 3 H), 2.51 - 2.62 (m, 2 H), 2.91 - 3.11 (m, 6 H), 3.56 - 3.68 (m, 1 H), 4.13 (d, J=13.28 Hz, 1 H), 4.58 (d, J=13.28 Hz, 1 H). MS (M+1): 403.3.

مثال ٥٢ :

(3aR,7aR)-1-{1'-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoyl]-1,4'-bipiperidin-4-yl}octahydro-2H-benzimidazol-2-one



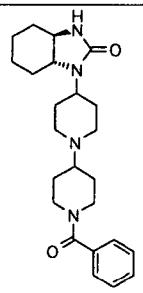
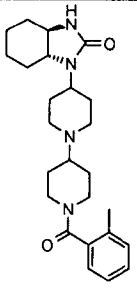
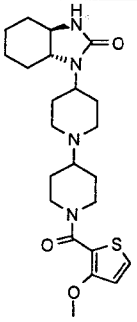
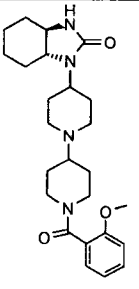
إلى محلول من :

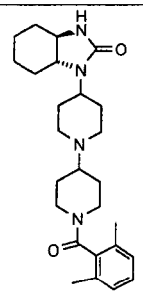
(3aR,7aR)-1-(1,4'-bipiperidin-4-yl)octahydro-2H-benzimidazol-2-one (٠.٢٥ ملي مول) في DMF جاف (٣ مل) تمت إضافة 3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoic acid (٤٧ مجم، ٠.٣ ملي مول) ثم تبع ذلك HATU (١١٤ مجم، ٠.٣ ملي مول) و diisopropylethylamine (٠.١٠ مل، ٠.٥ ملي مول). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة ، وتم إخماد التفاعل باستخدام ماء (٥ مل) وتمت إزالة المذيب في وسط مفرغ . تمت إضافة dichloromethane (١٥ مل) وغسله باستخدام NaHCO3 المشبع (١٠ مل) ومحلول ملحي (١٠ مل) ثم التجفيف على Na2SO4 . المنتج الخام تمت تنقيته باستخدام LCMS التحضيري مرتفع الرقم الهيدروجيني pH لتوفير المركب الوارد في العنوان (٥٣ مجم، ٤٧٪) كمسحوق أبيض :

1H NMR (400 MHz, METHANOL-D4): δ ppm 1.26 - 1.51 (m, 6 H), 1.55 - 1.73 (m, 2 H), 1.75 - 2.08 (m, 9 H), 2.19 - 2.37 (m, 5 H), 2.56 (t, J=11.91 Hz, 2 H), 2.64 (t, J=7.03 Hz, 2 H), 2.87 - 3.14 (m, 5 H), 3.43 - 3.55 (m, 4 H), 3.55 - 3.69 (m, 1 H), 3.99 (d, J=13.28 Hz, 1 H), 4.54 (d, J=13.28 Hz, 1 H). MS (M+1): 446.3

مثال ٥٣-٥٧: تم تحضير الأمثلة الواردة في الجدول من :

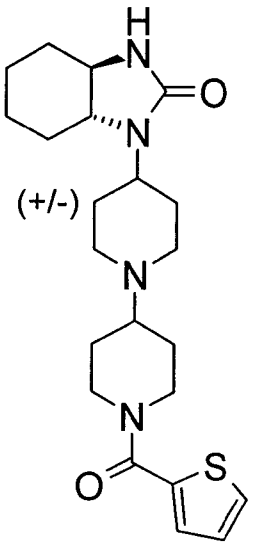
(3aR,7aR)-1-(1,4'-bipiperidin-4-yl)octahydro-2H-benzimidazol-2-one أو أملاحه والحمض المناظر باتباع نفس الإجراء الموضح في مثال ٥٢

البيانات	الاسم	البنية (مثال)
1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D): δ ppm 1.25 - 1.61 (m, 5 H), 1.62-1.99 (m, 10 H), 2.15 - 2.35 (m, 3 H), 2.44 - 2.59 (m, 1 H), 2.65 - 2.84 (m, 1 H), 2.87 - 3.08 (m, 5 H), 3.53 - 3.95 (m, 2 H), 4.51 (s, 1 H), 4.61 - 4.87 (m, 1 H), 7.30 - 7.50 (m, 5 H). MS (M+1): 411.2	(3aR,7aR)-1-[1-(1-benzoyl-4-piperidyl)-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one	 (٥٣)
1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D): δ ppm 1.21 - 1.58 (m, 6 H), 1.58 - 1.86 (m, 7 H), 1.87 - 1.99 (m, 2 H), 2.07 - 2.37 (m, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.40 - 2.56 (m, 1 H), 2.73 (t, J=12.11 Hz, 1 H), 2.84 - 3.07 (m, 5 H), 3.49 (d, J=13.87 Hz, 1 H), 3.64 - 3.84 (m, 1 H), 4.55 (s, 1 H), 4.82 (d, J=11.91 Hz, 1 H), 7.04 - 7.27 (m, 4 H). MS (M+1): 425.3	(3aR,7aR)-1-[1-[1-(2-methylbenzoyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one	 (٥٤)
1H NMR (400 MHz, METHANOL-D4) – HCl salt-δ ppm 1.27 - 1.57 (m, 5 H), 1.63 (d, J=12.89 Hz, 1 H), 1.72 (d, J=14.45 Hz, 1 H), 1.75 - 2.06 (m, 7 H), 2.19 - 2.38 (m, 4 H), 2.51 - 2.69 (m, 1 H), 2.85 - 3.17 (m, 8 H), 3.54 - 3.73 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 6.95 (d, J=5.47 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=6.64 Hz, 1 H). MS (M+1): 447.0	(3aR,7aR)-1-[1-[1-(3-methoxythiophene-2-carbonyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one	 (٥٥)
1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.17 - 1.57 (m, 5 H), 1.56 - 2.02 (m, 9 H), 2.11 - 2.34 (m, 3 H), 2.41 - 2.53 (m, 1 H), 2.59 - 2.78 (m, 1 H) 2.77 - 3.07 (m, 5 H), 3.32 - 3.44 (m, 1 H), 3.49 (d, J=13.48 Hz, 1 H), 3.59 - 3.75 (m, 1 H), 3.78 (d, J=7.62 Hz, 3 H), 4.69 - 4.88 (m, 2 H), 6.87 (d, J=8.40 Hz, 1 H), 6.91 - 6.98 (m, 1 H), 7.17 (d, J=16.70 Hz, 1 H), 7.26 - 7.36 (m, 1 H). MS (M+1): 441.1	(3aR,7aR)-1-[1-[1-(2-methoxybenzoyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one	 (٥٦)

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.19 - 1.55 (m, 5 H), 1.56 - 2.02 (m, 10 H), 2.12 - 2.33 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.38 - 2.52 (m, 1 H), 2.74 (t, J=12.60 Hz, 1 H), 2.83 - 3.06 (m, 5 H), 3.34 - 3.47 (m, 1 H), 3.63 - 3.80 (m, 1 H), 4.49 - 4.69 (m, 2 H), 4.87 (d, J=13.67 Hz, 1 H), 6.92 - 7.05 (m, 2 H), 7.07 - 7.20 (m, 1 H). MS (M+1): 439.1	(3aR,7aR)-1-[1-[1-(2,6-dimethylbenzoyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one	 (٥٧)

مثال ٥٨:

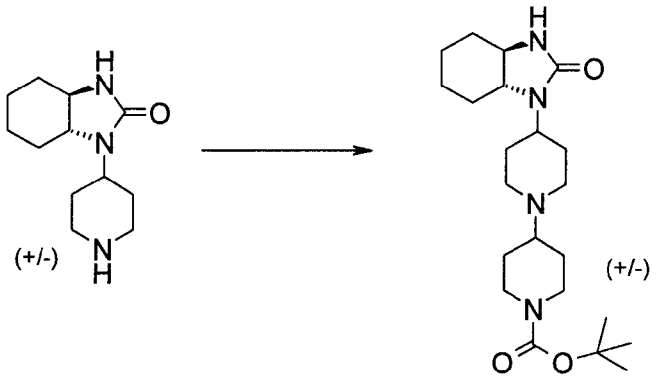
(trans (+/-))-1-[1-[1-(thiophene-2-carbonyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one



٥

الخطوة أ : تحضير :

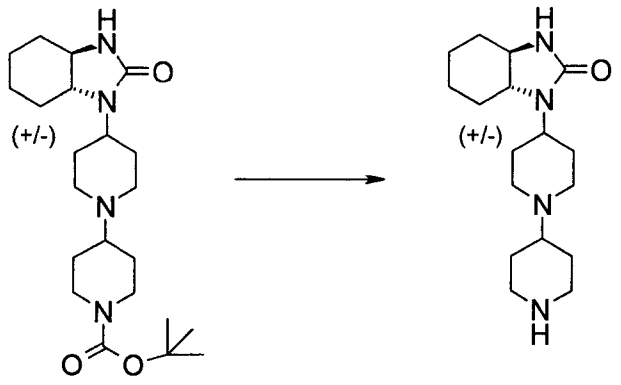
tert-butyl 4-[(trans (+/-))-2-oxooctahydro-1H-benzimidazol-1-yl]-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate



إلـى محلـول مـن (±)-(trans)-1-piperidin-4-yloctahydro-2H-benzimidazol-2-one . HCl (١.٥٤ جم، ٥.٩٥ ملي مول) في dichloromethane (٣٠ مل) تمت إضافة acetic acid (٢ مل) و tert-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (٢.٧٥ جم، ١٣.٨٢ ملي مول). إلى هذا الخليط تمت إضافته مع sodium triacetoxy borohyrdide (٤.٤ جم، ٢٠.٧٥ ملي مول) مع التقليب عند درجة حرارة الغرفة على مدار الليل .تمت إضافة المزيد من sodium triacetoxy borohyrdide (٠.٦ جم، ٢.٨٣ ملي مول) وتقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة على مدار الليل . تم بعد ذلك إخماد الخليط باستخدام الماء ، تم التخفيف في dichloromethane (٢٠٠ مل)، وتم الغسل باستخدام ١ عيار من NaOH (٧ مل) ومحلول ملحي (٥ مل)، وتم تجفيفها وتركيزها في وسط مفرغ . المنتج الخام تمت تنقيته بعد ذلك على silica gel (dichloromethane / ethylactate ثم dichloromethane / MeOH بالتدريج) لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة بيضاء (١ جم). MS (M+1): 407.21 .

الخطوة ب : تحضير :

(trans (+/-))-1-(1,4'-bipiperidin-4-yl)octahydro-2H-benzimidazol-2-one



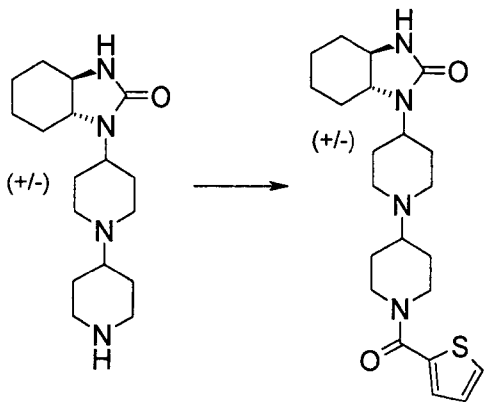
إلى محلول من :

tert-butyl 4-[(trans (+/-))-2-oxooctahydro-1H-benzimidazol-1-yl]-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate

(١جرام) في dichloromethane (٢٠ مل) تمت إضافة TFA(٢ مل) وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة على مدار الليل . تمت إضافة المزيد من TFA(٢ مل) وتم تقليب الخليط لمدة ساعتين إضافيتين ثم تم تركيزه في وسط مفرغ لتوفير المركب الوارد في العنوان . MS (M+1): 307.19.

الخطوة ب : تحضير :

(trans (+/-))-1-[1-[1-(thiophene-2-carbonyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one



إلى محلول من :

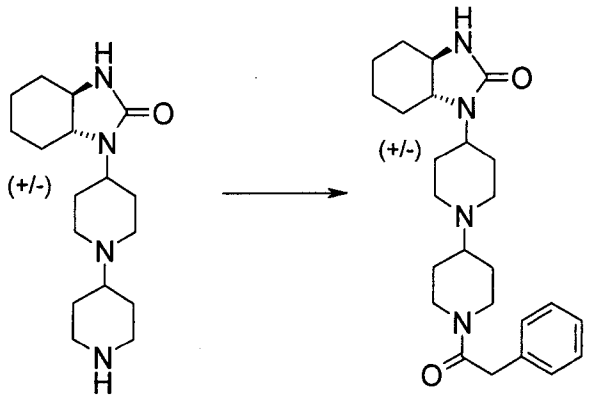
١٨٠) TFA ٢ . (trans (+/-))-1-(1,4'-bipiperidin-4-yl)octahydro-2H-benzimidazol-2-one مجم، ٠.٣١ ملي مول) في خليط من dichloromethane and chloroform (١: ٤) تمت إضافة diisopropylethylamine (٠.٢ مل، ١.١ ملي مول) ثم تبع ذلك thiophene-2-carbonyl chloride (٠.١ مل، ٠.٦ ملي مول) عند درجة حرارة الغرفة . تم تقليب الخليط لمدة ٤٨ ساعة ثم تم إخماده بالماء تم التخفيف في dichloromethane (٦٠ مل) وغسلها باستخدام ١ عيار من NaOH (٥ مل) ومحلول ملحي (٥ مل) والتركيز في وسط مفرغ .

تمت تنقية الناتج الخام بـ LCMS التحضيري مرتفع الرقم الهيدروجيني pH (acetonitrile / ماء) لتوفير ٢٦ مجم من المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة بيضاء .

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D): δ ppm 1.26 - 1.58 (m, 6 H), 1.59 - 2.03 (m, 9 H), 2.12 - 2.34 (m, 3 H), 2.44 - 2.64 (m, 1 H), 2.82 - 3.06 (m, 6 H), 3.62 - 3.84 (m, 1 H), 4.29 - 4.57 (m, 2 H), 4.63 (s, 1 H), 7.01 (d, J=5.08 Hz,1 H), 7.18 - 7.27 (m, 1 H), 7.35 - 7.46 (m, 1 H). MS (M+1): 417.3

مثال ٥٩:

(trans (+/-))-1-[1-[1-(2-phenylacetyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one



إلى محلول من : ٥

(trans (+/-))-1-(1,4'-bipiperidin-4-yl)octahydro-2H-benzimidazol-2-one. ٢ TFA (١٨٠ مجم، ٠.٣١ ملي مول) في خليط من dichloromethane and chloroform (١: ٤) تمت إضافة diisopropylethylamine (٠.٢ مل، ١.١ ملي مول) ثم تبع ذلك phenylacetyl chloride (٠.١ مل، ٠.٦ ملي مول) عند درجة حرارة الغرفة . تم تقليب الخليط لمدة ٤٨ ساعة ثم تم إخماده بالماء . تم تخفيف المادة المتبقية بعد ذلك في dichloromethane (٦٠ مل) وغسلها باستخدام ١ عيار من NaOH (٥ مل) ومحلول ملحي (٥ مل) ثم تم تركيزه في وسط مفرغ . تمت تنقية الناتج الخام بـ LCMS التحضيري مرتفع الرقم الهيدروجيني pH (acetonitrile / ماء) لتوفير ٣٢ مجم من ملح HCl من المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة بيضاء .

١٠

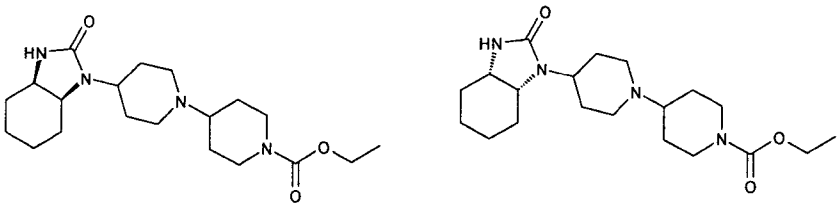
١٥

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.00 - 1.53 (m, 6 H), 1.57 - 1.90 (m, 9 H), 1.97 (d, J=10.74 Hz, 1 H), 2.07 - 2.25 (m, 2 H), 2.29 (d, J=11.33 Hz, 1 H), 2.36 -

2.49 (m, 1 H), 2.49 - 2.64 (m, 1 H), 2.75 - 3.14 (m, 5 H), 3.61 - 3.82 (m, 2 H), 3.91 (d, J=13.09 Hz, 1 H), 4.52 - 4.86 (m, 2 H), 7.25 (s, 5 H). MS (M+1): 425.3

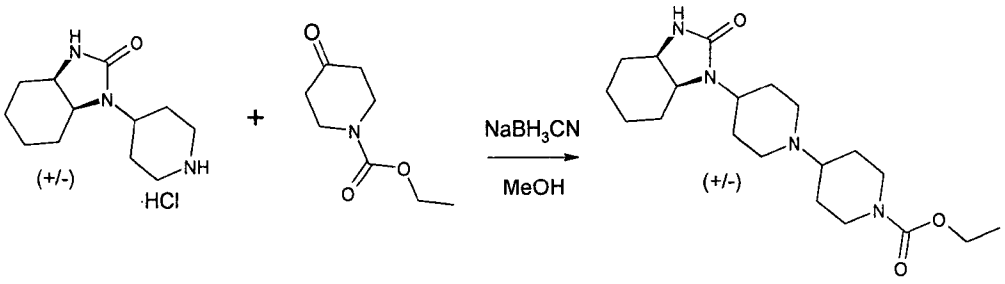
مثال ٦٠ و ٦١:

Ethyl 4-[(3aR,7aS)-2-oxooctahydro-1H-benzimidazol-1-yl]-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate and Ethyl 4-[(3aS,7aR)-2-oxooctahydro-1H-benzimidazol-1-yl]-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate



الخطوة أ :

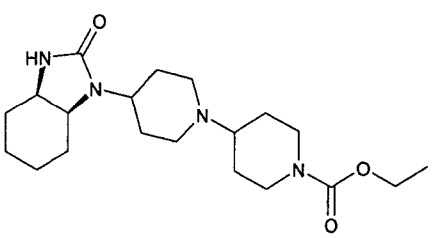
cis (+/-)-ethyl 4-(2-oxooctahydro-1H-benzimidazol-1-yl)-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate

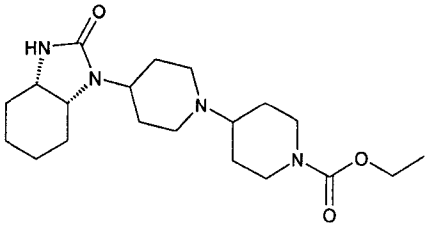


إلى محلول من cis-(+/-)-1-piperidin-4-yloctahydro-2H-benzimidazol-2-one ملح hydrochloride (١٥٠ مجم، ٠.٥٨ ملي مول) في ٥ مل MeOH تمت إضافة : ethyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (١١٩ مجم، ٠.٦٩ ملي مول) و potassium acetate (١ مكافئ). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة و cyanoborohydride (١٨٢

مجم، ٢.٩٠ ملي مول) تمت إضافته. تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة على مدار الليل والتركيز في وسط مفرغ . تمت إذابة المادة المتبقية في ٢٠ مل dichloromethane ، تم الغسل باستخدام ماء .تم تجفيف الطبقة العضوية على MgSo4، والترشيح والتركيز في وسط مفرغ . تمت تنقية المادة الخام بـ LCMS التحضيري برقم هيدروجيني pH مرتفع لتوفير الخليط الراسمي المطلوب كمادة صلبة بيضاء (١٠٢ مجم، ٤٦٪). MS (M+1): 379.3 .

الخطوة ب : الفصل الكيرالي Chiral Separation





الخليط الراسمي من :

cis (+/-)-ethyl 4-(2-oxooctahydro-1H-benzimidazol-1-yl)-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate

(١٠٢ مجم) تم فصله باستخدام عمود AD الكيرالي (٢٠٪EtOH /Hex.) لتوفير كل من المتشاكلات enantiomers ، وisomer ١ (٣٠مجم) وisomer ٢ (٣٥مجم).

isomer ١: زمن احتجاز HPLC = ٥.١٤٦min، K': ٠.٢٤ (Chiralpak AD عمود ، ٤.٦ x ٢٥٠ ملم عمود ٤٠٪ Isopropanol /٦٠٪ hexane) .

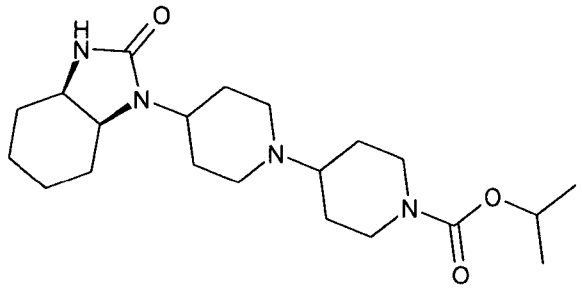
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.12 - 1.22 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.13 Hz, 3H), 1.34 - 1.50 (m, 3H), 1.49 - 1.96 (m, 15H), 2.27 (q, J = 11.72 Hz, 2H), 2.36 - 2.50 (m, 1H), 2.64 - 2.81 (m, 2H), 2.87 - 3.02 (m, 2H), 3.53 - 3.63 (m, 1H), 3.62 - 3.75 (m, 1H), 4.00 (s, 1H), 4.12 (q, J = 7.10 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H). MS (M+1): 379.3

isomer ٢: زمن احتجاز HPLC = ٥.٧٠٦min، K': ٠.٣٧ (Chiralpak AD عمود ، ٤.٦ x ٢٥٠ ملم عمود ٤٠٪ Isopropanol / ٦٠٪ hexane).

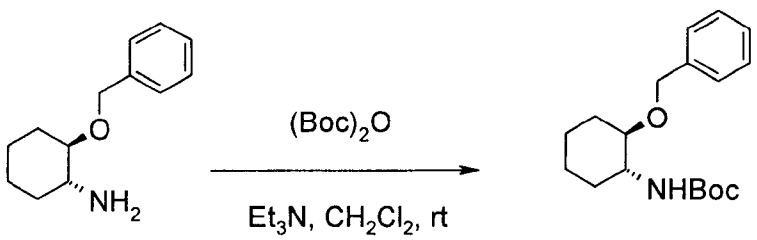
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.12 - 1.23 (m, 1H), 1.25 (t, J=7.03 Hz, 3H), 1.34 - 1.49 (m, 3H), 1.48 - 2.10 (m, 13H), 2.18 - 2.35 (m, 2H), 2.35 - 2.53 (m, 1 H), 2.72 (dd, J=11.82 Hz, 2H), 2.85 - 3.07 (m, 2H), 3.50 - 3.74 (m, 3H), 3.98 - 4.38 (m, 4H). MS (M+1): 379.3

مثال ٦٢:

Isopropyl 4-[(3aR,7aS)-2-oxooctahydro-1H-benzimidazol-1-yl]-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate



الخطوة أ : تحضير : (1R, 2R) (2-benzyloxycyclohexyl) carbamic acid tert-butyl ester

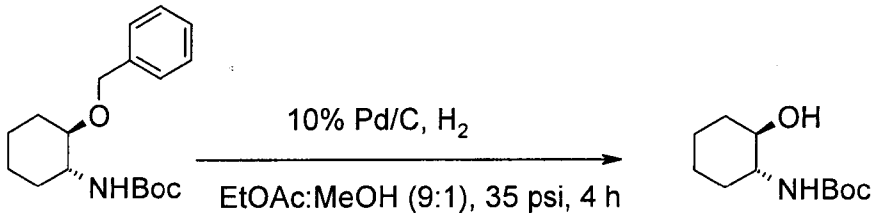


إلى محلول من 2-benzyloxycyclohexylamine (٥ جم، ٢٤.٣٩ ملي مول) في dichloromethane (٦٠ مل)، di-tert-butyldicarbonate (٦.٤ جم، ٢٩.٢٨ ملي مول) تمت

إضافته ثم تبع ذلك إضافة triethylamine (٦.٧٥ مل) عند صفر °C. تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات ، والتخفيف باستخدام dichloromethane (٨٠ مل)، وتم الغسل باستخدام محلول مشبع من sodium bicarbonate (٢ x ١٠٠ مل). تم فصل الطبقة العضوية ، والتجفيف على sodium sulfate اللامائية والتركيز. تمت تنقية المركب الخام الذي تم الحصول عليه باستخدام عمود كروماتوجراف على silica gel باستخدام ٢٪MeOH / dichloromethane لتوفير المركب المطلوب كمادة صلبة (٧جرام ٩٥ ٪).

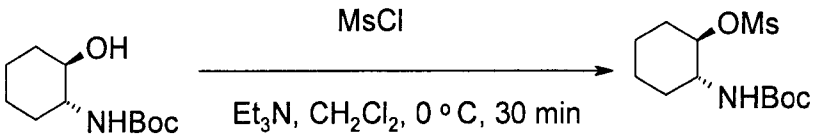
.MS (M+1): 306.07

الخطوة ب : تحضير (1R, 2R) (2-Hydroxycyclohexyl)-carbamic acid tert-butyl ester :



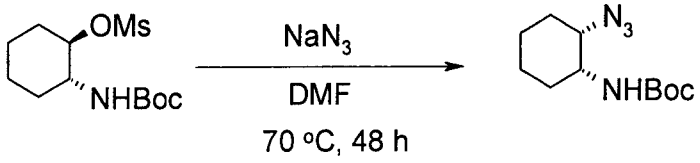
إلى محلول من (1R, 2R) (2-Hydroxycyclohexyl)-carbamic acid tert-butyl ester (٧ جم، ٢٣ ملي مول) في ٩: ١ خليط من ethylactate و methanol (٨٠ مل)، ١٠٪ Pd– C (١.١٣ جم) تمت إضافته مع الهدرجة عند ٣٥ رطل لكل بوصة مربعة لمدة ٤ ساعات . تمت إزالة المحفز باستخدام الترشيح عبر وسادة من celite . تم تركيز المادة المرشحة لتوفير المركب الوارد في العنوان كزيت (٤.٧ جم، ٩٥٪). MS: (M+1): 215.95 .

الخطوة ج : تحضير (1R, 2R) (2-benzyloxycyclohexyl) carbamic acid tert-butyl ester



إلى خليط من (1R, 2R) (2-hydroxy-cyclohexyl)-carbamic acid tert-butyl ester (٤.٧ جم، ٢١.٨٦ ملي مول) و triethylamine (٦.٠٨ مل) في dichloromethane (٨٠ مل)، ميثان سلفونيل كلوريد (٢.٠ مل، ٢٦.٢٣ ملي مول) تمت إضافة عند صفر درجة مئوية . تم تقليب خليط التفاعل عند صفر درجة مئوية لمدة ٣٠ دقيقة وثم تم جعله في درجة حرارة الغرفة . تم تخفيف خليط التفاعل باستخدام dichloromethane (٣٠ مل)، وتم الغسل باستخدام محلول مشبع من sodium bicarbonate (٨٠ مل)، تم فصل الطبقة العضوية وتجفيفها على sodium sulfate اللامائية . تمت إزالة الذوابة في ضغط منخفض وتمت تنقية المنتج باستخدام كروماتوجراف وميضي (MeOH : dichloromethane = ٩٨ : ٢) لتوفير المركب الوارد في العنوان كزيت (٥.٦ جم، ٨٧٪). MS: (M+1): 294.12

الخطوة د : تحضير (1R, 2S) (2-Azidocyclohexyl-carbamic acid) tert-butyl ester



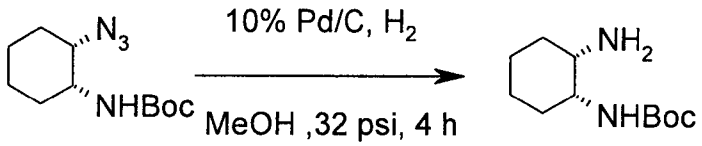
إلى محلول من :

(1R, 2R) methanesulphonic acid (2-tert-butoxycarbonylaamino)cyclohexyl ester (٥.٦ جم، ١٩.١١ ملي مول) في DMF (٦٠ مل)، sodium azide (٧.٤٥ جم، ١١٤.٦٦ ملي مول) تمت إضافة وتم تقليب خليط التفاعل عند ٧٠ درجة مئوية ١٨ ساعة . أشار فحص TLC إلى أن التفاعل غير تام ،ثم تمت إضافة كمية أخرى من ٢.٤٨ جرام من sodium azide ، مع استمرار التقليب لمدة ٢٤ ساعة .

تمت إزالة المذيب في ضغط منخفض ، تمت إذابة المادة المتبقية في ethylactate (١٠٠ مل)، وتم الغسل باستخدام محلول مشبع من sodium bicarbonate (٢ x ٣٥ مل) ومحلول ملحي (٢ x ٤٠ مل). تم تجميع الطبقة العضوية وتجفيفها على sodium sulfate . تمت إزالة الذوابة في ضغط منخفض وتمت تنقية المنتج باستخدام كروماتوجراف وميضي (dichloromethane : MeOH = ٩٩: ١) لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة (١.٨ جم، ٤٠٪).

(1.8 g, 40%). MS (M+1): 241.04

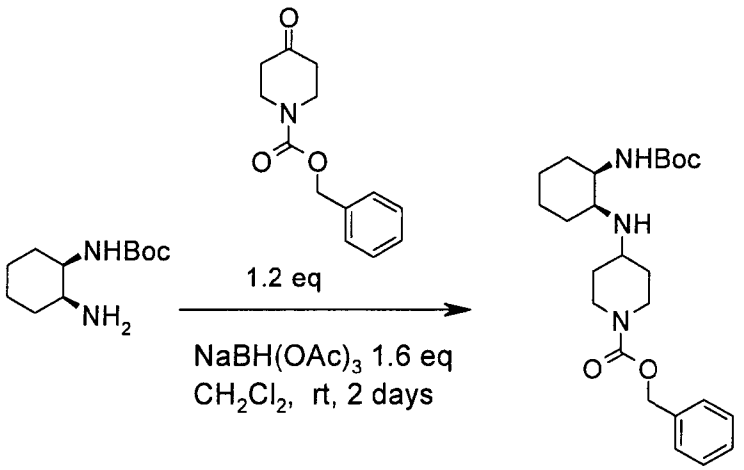
الخطوة هـ : (1R, 2S) (2-amino-cyclohexyl)-carbamic acid tert-butyl ester



إلى محلول من مركب (1R, 2S) (2-Azidocyclohexyl-carbamic acid) tert-butyl ester ر (١.٨ جم، ٧.٥ ملي مول) في methanol (٢٠ مل)، تمت إضافة ١٠٪ Pd - C (٣٦٠ مجم) مع الهدرجة عند ٣٢ رطل لكل بوصة مربعة لمدة ٤ ساعات Parr Hydrogenator . تم ترشيح خليط التفاعل على طبقة من celite تم تركيز المرشح لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة (١.١ جم، ٦٩ ٪)، تم استخدامها بدون المزيد من التنقية. MS:(M+1): 215.07 .

الخطوة و: تحضير :

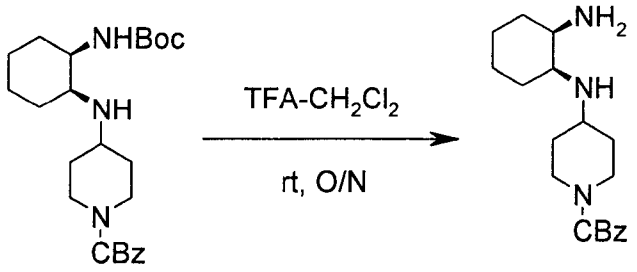
(1S, 2R)-4-(2-tert-butoxycarbonylamino)-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester



إلى خليط من (1R, 2S) (2-amino-cyclohexyl)-carbamic acid tert-butyl ester (١.٠١ جم، ٥.١٤ ملي مول) و N-benzyloxycarbonyl-4-pipeperidone (١.٣٥ جم، ٦.١٦ ملي مول) في dichloromethane (٥٠ مل)، sodium triacetoxyborohydride (١.٧٢ جم، ٨.٢ ملي مول) تمت إضافة وتم تقليب خليط التفاعل لمدة يومين عند درجة حرارة الغرفة . تم غسل خليط التفاعل باستخدام محلول sodium bicarbonate المشبع (٢ x ٣٠ مل)، تم فصل الطبقة العضوية ثم تجفيفها على Na2SO4 وتركيزها في ضغط منخفض لتوفير المنتج الخام الذي تمت تنقيته بعد ذلك عن طريق السحق في diethylether لتوفير المركب الوارد في العنوان (٢ جم، ٩٠٪). MS: (ESI) .(M+1): 432.17

الخطوة ز: تحضير :

{4-(2-aminocyclohexylamino)-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester)}



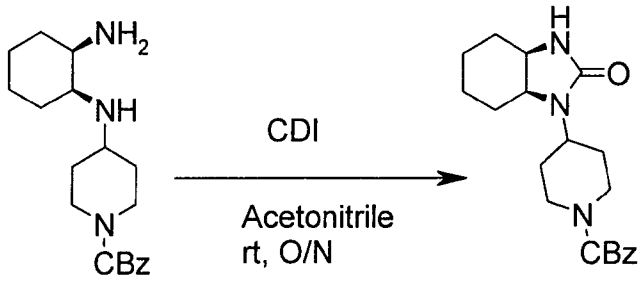
ester)}

إلى محلول من مركب :

٢) (1S, 2R)-4-(2-tert-butoxycarbonylamino)-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester جم، ٤.٦ ملي مول) في dichloromethane (٤٥ مل)، TFA (٥ مل) تمت إضافة مع التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٨ ساعة . تمت إزالة المواد الطيارة في ضغط منخفض . تمت إذابة المنتج في ethylactate (٦٠ مل) وغسلها باستخدام ١٠٪ محلول sodium carbonate (٢ x ٢٠ مل) ومحلول ملحي (٢ x ٢٠ مل) والتجفيف على sodium sulfate اللامائية . تمت إزالة الذوابة في ضغط منخفض لتوفير المركب الوارد في العنوان (١.٤٨ جم، ٩٦٪). MS: (ESI) (M+1): 332.16.

الخطوة ح: تحضير :

4-(2-oxo-octahydro-benzoimidazol-1-yl)-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester

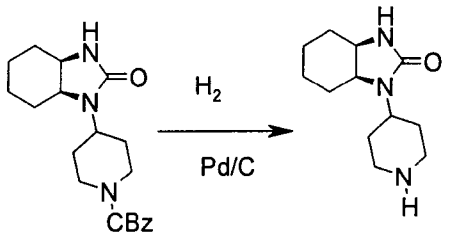


إلى محلول من مركب :

{4-(2-aminocyclohexylamino)-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester}(١.٤٨ جم، ٤.٤٧ ملي مول) في acetonitrile (٥٠ مل)، 1,1'-carbonyldiimidazole (٠.٨٦جرام ٥.٣٦ ملي مول e) تمت إضافة وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٨ ساعة . تم تركيز خليط التفاعل في ضغط منخفض ، وإذابته مرة أخرى في dichloromethane (٦٠ مل)

وتم الغسل باستخدام ماء (٢ x ١٠٠ مل) والتجفيف على sodium sulfate اللامائية . تمت إزالة الذوابة في ضغط منخفض لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة (١.٤٥ جم، ٩٠٪). MS: (M+1): 358.13.

الخطوة ط: تحضير (1-piperidin-4-yl-octahydro)-benzoimidazol-2-one



إلى محلول من مركب :

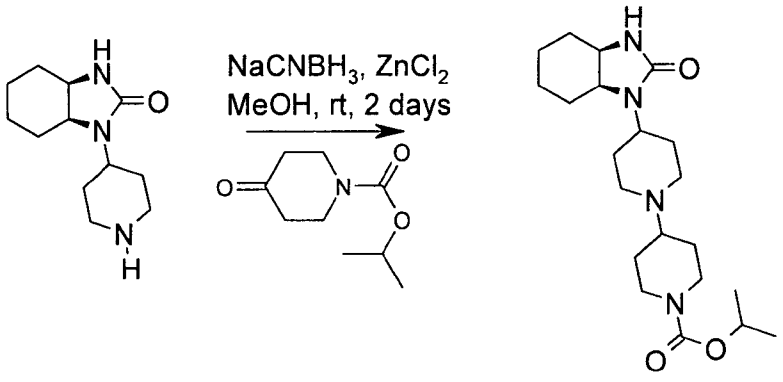
4-(2-oxo-octahydro-benzoimidazol-1-yl)-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester

(١.٤٥جرام ٤.٠٦ ملي مول) في methanol (٢٥ مل)، ١٠٪Pd / C (٢٠٠ مجم) تمت إضافة مع الهدرجة عند ٣٢ رطل لكل بوصة في Parr Hydrogenator لمدة ٤ ساعات . تمت إزالة المحفز بالترشيح على طبقة من celite و تم تركيز المادة المرشحة لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة (٠.٩ جم، ٩٠.٦٪).

MS (M+1): 224.3

الخطوة ي: تحضير :

isopropyl 4-[(3aR,7aS)-2-oxooctahydro-1H-benzimidazol-1-yl]-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate

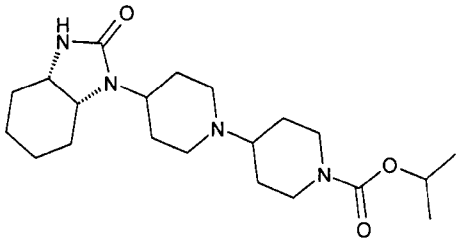


إلى خليط من (1-piperidin-4-yl-octahydro)-benzoimidazol-2-one (٠.٩ جم، ٤ ملي مول) و 4-oxo-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester (١.٢ جم، ٦.٤٨ ملي مول) في methanol (٥٠ مل)، cyanoborohydride (٠.٧٥٠جرام ١٢ ملي مول) ثم تبع ذلك zinc chloride (١.٠٨ جم، ٨ ملي مول) تمت إضافتها وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة يومين . تمت إزالة المذيب في ضغط منخفض ؛ إلى المادة المتبقية تمت إضافة ٣٠ مل من محلول ١ مولار من NaOH . تم استخلاص المنتج باستخدام dichloromethane (٢ x ٥٠ مل). تم تجفيف المستخلصات العضوية المجمعة على MgSo4، تم الترشيح والتركيز في ضغط منخفض لتوفير المادة الخام . تمت تنقية المنتج باستخدام كروماتوجراف وميضي (dichloromethane : MeOH = ٩٥: ٥) لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة بيضاء (٠.٣٩٥جرام ٢٥٪).

. MS: (M+1): 393.23

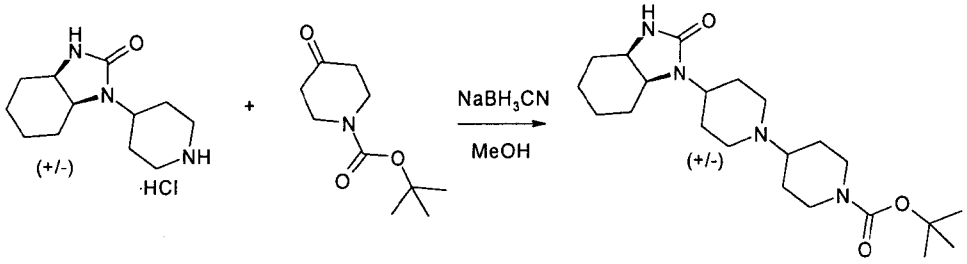
مثال ٦٣:

Isopropyl 4-[(3aS,7aR)-2-oxooctahydro-1H-benzimidazol-1-yl]-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate



الخطوة أ : تحضير :

cis-(+/-)-tert-butyl 4-(2-oxooctahydro-1H-benzimidazol-1-yl)-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate



٥

إلى محلول من cis-(+/-)-1-piperidin-4-yloctahydro-2H-benzimidazol-2-one ملح hydrochloride (٢٦٣ مجم، ١.٠١ ملي مول) في MeOH (٥ مل) تمت إضافة tert-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (٢٤١ مجم، ١.٢١ ملي مول). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة قبل إضافة cyanoborohydride (٩٥ مجم، ١.٥٢ ملي مول). خليط تم تقليبه على مدار الليل عند درجة حرارة الغرفة ، كمية أخرى من :

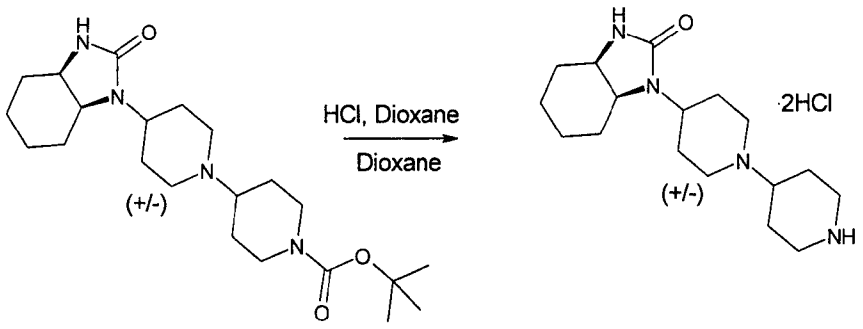
١٠

tert-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate و cyanoborohydride (١ مكافئ) تمت إضافتها مع التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ أيام أخرى . تم تركيز MeOH في وسط مفرغ ، تمت إذابة المادة المتبقية في dichloromethane (٢٠ مل) وغسلها باستخدام ماء . تم تجفيف الطبقة العضوية على MgSo4، والترشيح والتركيز في وسط مفرغ .

لتوفير المركب الوارد في العنوان (٢٤٤ مجم، ٥٩٪)MS (M+1): 407.4 .

الخطوة ب : تحضير :

is-(+/-)-1-(1,4'-bipiperidin-4-yl)octahydro-2H-benzimidazol-2-one hydrochloride salt



محلول ٤ عيار من HCl في dioxane (١.٠ مل، ٤.٠ ملي مول) تمت إضافة إلى محلول من :

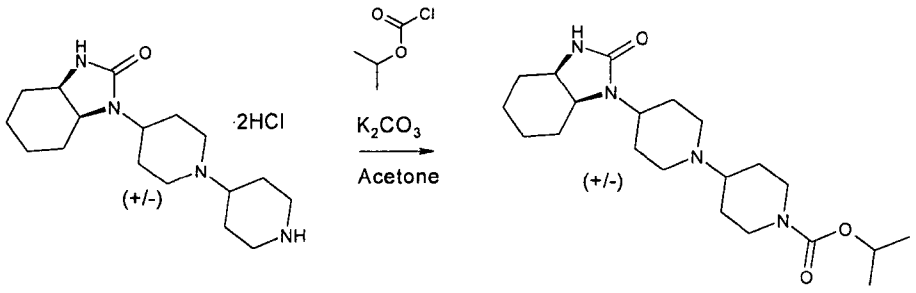
cis-(+/-)-tert-butyl 4-(2-oxooctahydro-1H-benzimidazol-1-yl)-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate

(٢٤٤ مجم، ٠.٦٠ ملي مول) من الخطوة أ في dioxane (٥ مل). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٧ ساعات وتم تركيز الخليط في وسط مفرغ . تم استخدام المنتج (٢٥١ مجم) مباشرة في الخطوة التالية بدون مزيد من التنقية .

MS (M+1): 307.4

الخطوة ج :

cis-(+/-)-isopropyl 4-(2-oxooctahydro-1H-benzimidazol-1-yl)-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate



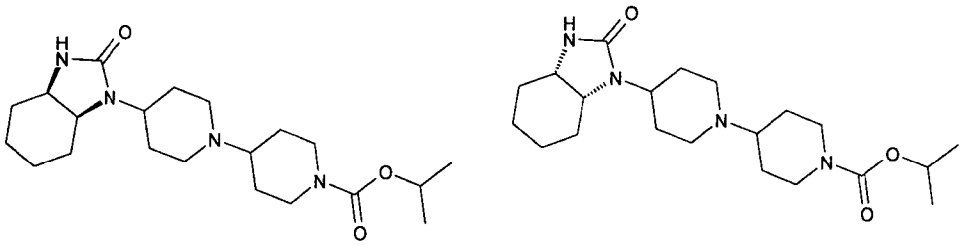
إلى محلول من :

cis-(+/-)-1-(1,4'-bipiperidin-4-yl)octahydro-2H-benzimidazol-2-one hydrochloride salt من الخطوة ب (٧٠ مجم، ٠.١٨ ملي مول) في ٥ مل acetone تمت إضافة :

potassium carbonate (٤٩ مجم، ٠.٣٦ ملي مول) ثم تبع ذلك ١ مولار من isopropyl chloroformate في toluene (٠.٣٦ مل، ٠.٣٦ ملي مول) وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات . أدت إزالة المذيب إلى توفير مادة متبقية ، تمت إذابتها في dichloromethane ، ثم تمت إضافة الماء . تم إمرار الخليط على خرطوشة VARIAN CHEM ELUT™. تم شطف الخرطوشة باستخدام dichloromethane (٢٠x٢ مل). تم تركيز محلول dichloromethane في وسط مفرغ والمنتج الخام تمت تنقيته باستخدام LCMS التحضيري برقم هيدروجيني pH مرتفع لتوفير المركب الوارد في العنوان (٤٠ مجم، ٥٦٪).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.14 - 1.21 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.25 Hz, 6H), 1.33 - 1.48 (m, 3H), 1.48 - 1.67 (m, 6H), 1.66 - 1.95 (m, 8H), 2.43 (t, J = 10.94 Hz, 1H), 2.71 (t, J = 12.21 Hz, 2H), 2.95 (dd, J = 21.09, 10.35 Hz, 2H), 3.52 - 3.63 (m, 2H), 3.68 (t, J = 12.01 Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.80 - 4.98 (m, 1H). MS (M+1): 393.3.

الخطوة د : الفصل الكيرالي Chiral Separation



الخليط الراسمي الذي تم الحصول عليه من الخطوة ج (٣٥ مجم) تم فصله على عمود كيرالي OD (٣٠٪EtOH / hexane) لتوفير متشاكلات enantiomers ، isomer ١ و isomer ٢.

isomer ١ (مثال ٦٣) (١٠ مجم) : (محدد كما في المثال ٦٣ عن طريق مقارنة زمن الاحتجاز مع مثال ٦٢ الذي تم تحضيره بالطريقة المستقلة التي تم ذكرها قبل ذلك) زمن احتجاز

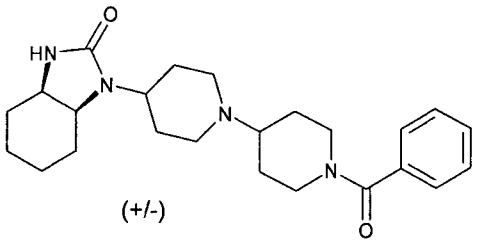
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.24 (d, J = 6.25 Hz, 6H), 1.33 - 1.46 (m, 1H), 1.50 - 1.66 (m, 15H), 1.65 - 1.78 (m, 2H), 1.75 - 2.08 (m, 4H), 2.21 - 2.56 (m, 1H) 2.64 - 3.13 (m, 2H), 3.49 - 3.86 (m, 2H), 4.00 - 4.41 (m, J = 67.57 Hz, 2H), 4.84 - 4.96 (m, 1H). MS (M+1): 393.2.

isomer ٢ (مثال ٦٢) (١٠ مجم) : زمن احتجاز HPLC = ٩.١٦٠ دقيقة (زمن احتجاز مطابق كما هو وارد في مثال ٦٢ الذي تم تحضيره بالطريقة المستقلة التي تم ذكرها قبل ذلك)، K': ١.٢١ (Chiralpakعمود OD، ٤.٦ x ٢٥٠ ملم عمود ٢٠٪ethanol / ٨٠٪ hexane)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.84 - 1.15 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.25 Hz, 6H), 1.30 - 1.51 (m, 5H), 1.48 - 1.78 (m, 11H), 1.78 - 1.97 (m, 2H), 1.96 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.61 (m, 1H), 2.61 - 3.09 (m, 2H), 3.18 - 3.82 (m, 3H), 3.89 - 4.46 (m, 2H), 4.83 - 4.97 (m, 1H). MS (M+1): 393.2.

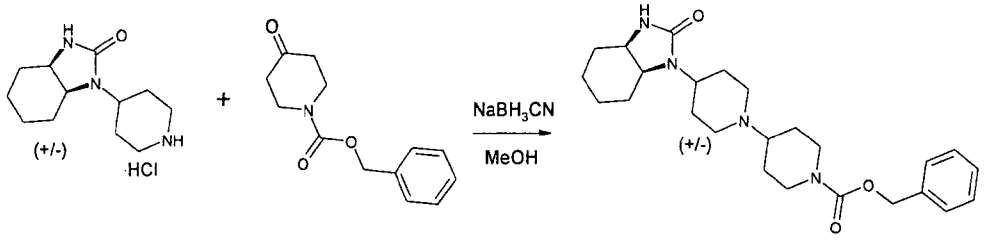
مثال ٦٤:

cis(+/-)-1-(1'-benzoyl-1,4'-bipiperidin-4-yl)octahydro-2H-benzimidazol-2-one



الخطوة أ : تحضير

cis-(+/-)-benzyl-4-(2-oxooctahydro-1H-benzimidazol-1-yl)-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate



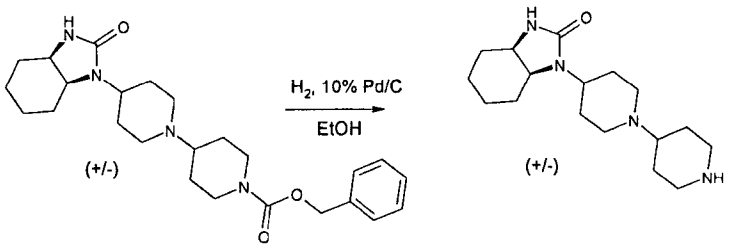
باتباع إجراء مشابه لذلك المذكور في الخطوة أ من مثال ٦٠ و ٦١،

cis-(+/-)-benzyl-4-(2-oxooctahydro-1H-benzimidazol-1-yl)-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate

(٨٠٠ مجم، ٩٤٪) تم الحصول عليه. MS (M+1): 441.4 .

الخطوة ب : تحضير :

cis-(+/-)-1-(1,4'-bipiperidin-4-yl)octahydro-2H-benzimidazol-2-one



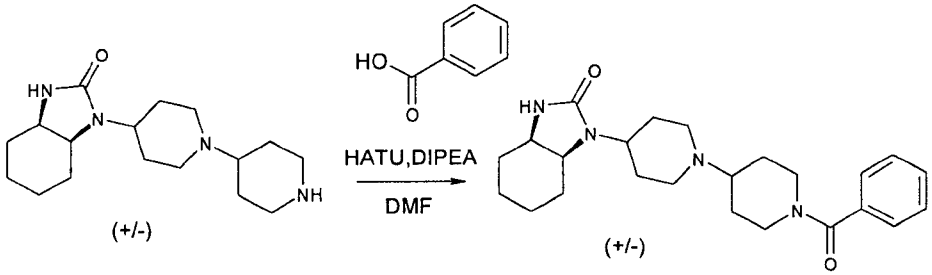
إلى محلول من :

cis-(+/-)-benzyl-4-(2-oxooctahydro-1H-benzimidazol-1-yl)-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate

(٨٠٠ مجم، ١.٨٢ ملي مول) في EtOH (٥٠ مل) تمت إضافة ١٠٪Pd / C(٨٠ مجم) و تمت معالجة الخليط بالـ hydrogen عند ٤٠ رطل لكل بوصة مربعة لمدة ٣ ساعات . ادى ترشيح المحفز على celite وإزالة المذيب إلى توفير المركب الوارد في العنوان (٣٧٢ مجم، ٦٧٪)، تم استخدامه بدون المزيد من التنقية MS (M+1): 306.0.

الخطوة ج : تحضير :

cis(+/-)-1-(1'-benzoyl-1,4'-bipiperidin-4-yl)octahydro-2H-benzimidazol-2-one



محلول من benzoic acid (٢١ مجم، ٠.١٧ ملي مول)، HATU (٦٣ مجم، ٠.١٧ ملي مول) و diisopropylethylamine (٠.٠٦ مل، ٠.٣٤ ملي مول) في DMF جاف (٣ مل) تم تقليبه عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق .

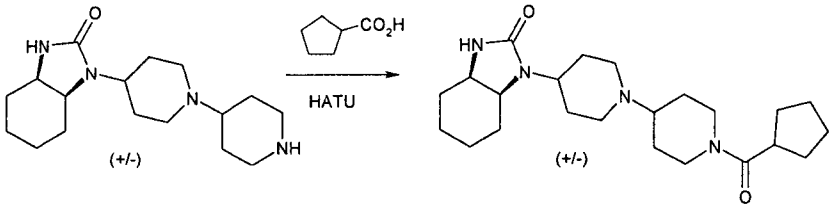
cis-(+/-)-1-(1,4'-bipiperidin-4-yl)octahydro-2H-benzimidazol-2-one الخام من الخطوة ب :

تحضير B(٥١ مجم، ٠.١٧ ملي مول) تم إضافته إلى المحلول وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة على مدار الليل .تمت إزالة المذيب في وسط مفرغ ، تمت إذابة المادة المتبقية في dichloromethane (١٥ مل)، وتم الغسل باستخدام NaHCO3 المشبع ومحلول ملحي ثم التجفيف على Na2SO4 . المنتج الخام تمت تنقيته باستخدام LCMS التحضيري مرتفع الرقم الهيدروجيني pH لتوفير المركب الوارد في العنوان (٢٨ مجم، ٤١٪).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.14 - 1.29 (m, 1H), 1.33 - 1.48 (m, 2H), 1.50 - 2.00 (m, 13H), 2.19 - 2.36 (m, 2H), 2.46 - 2.60 (m, 1H), 2.65 - 2.86 (m, 1H), 2.88 - 3.10 (m, 3H), 3.53 - 3.63 (m, 2H), 3.63 - 3.74 (m, 1H), 3.74 - 3.91 (m, 1H), 4.02 (s, 1H), 4.77 .(d, J = 9.18 Hz, 1H), 7.36 - 7.44 (m, 5H). MS (M+1): 411.2

مثال ٦٥ :

is (+/-)-1-[1'-(cyclopentylcarbonyl)-1,4'-bipiperidin-4-yl]octahydro-2H-benzimidazol-2-one



باتباع الإجراء الوارد في الخطوة ج من مثال ٦٤،

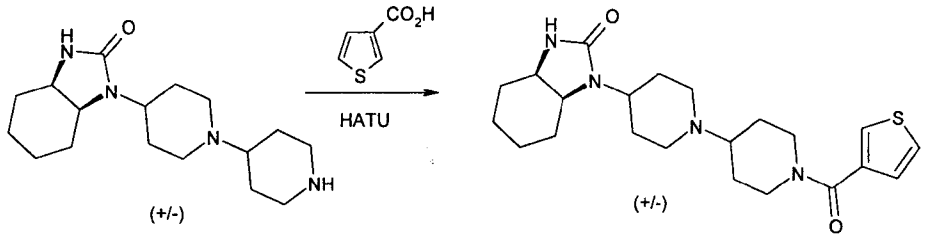
cis (+/-)-1-[1'-(cyclopentylcarbonyl)-1,4'-bipiperidin-4-yl]octahydro-2H-benzimidazol-2-one

(٢٠ مجم، ٢٠٪) تم الحصول عليه .

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.07 - 1.27 (m, 1H), 1.31 - 1.47 (m, 3H), 1.47 - 1.98 (m, 20H), 2.14 - 2.37 (m, 2H), 2.39 - 2.65 (m, 2H), 2.81 - 3.06 (m, 4H), 3.49 - 3.66 (m, 2H), 3.68 (t, *J* = 11.91 Hz, 1H), 3.93 - 4.13 (m, 2H), 4.69 (d, *J* = 13.28 Hz, 1H). MS (M+1): 403.3

مثال ٦٦ :

cis (+/-)-1-[1'-(3-thienylcarbonyl)-1,4'-bipiperidin-4-yl]octahydro-2H-benzimidazol-2-one



باتباع الإجراء الوارد في الخطوة ج من مثال ٦٤،

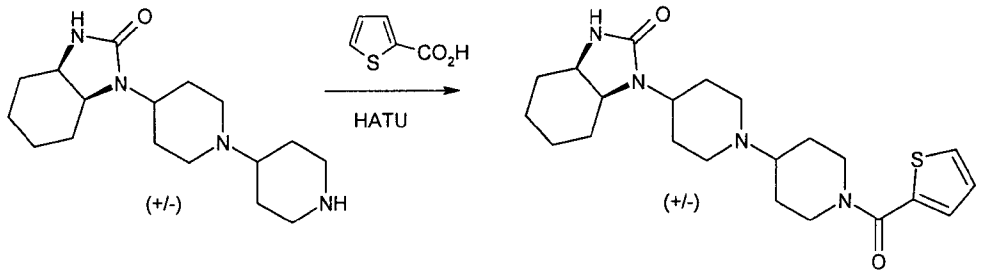
cis (+/-)-1-[1'-(3-thienylcarbonyl)-1,4'-bipiperidin-4-yl]octahydro-2H-benzimidazol-2-one

(١٧ مجم، ١٩٪)تم الحصول عليه.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.13 - 1.30 (m, 1H), 1.31 - 2.04 (m, 17H), 2.14 - 2.40 (m, 2H), 2.46 - 2.62 (m, 1H), 2.65 - 3.16 (m, 3H), 3.53 - 3.63 (m, 2H), 3.63 - 3.75 (m, 1H), 3.94 - 4.12 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 7.17 (dd, *J* = 4.98, 1.07 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 5.08, 2.93 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 2.83, 0.88 Hz, 1H). MS (M+1): 417.3

مثال ٦٧:

cis (+/-)-1-[1'-(2-thienylcarbonyl)-1,4'-bipiperidin-4-yl]octahydro-2H-benzimidazol-2-one



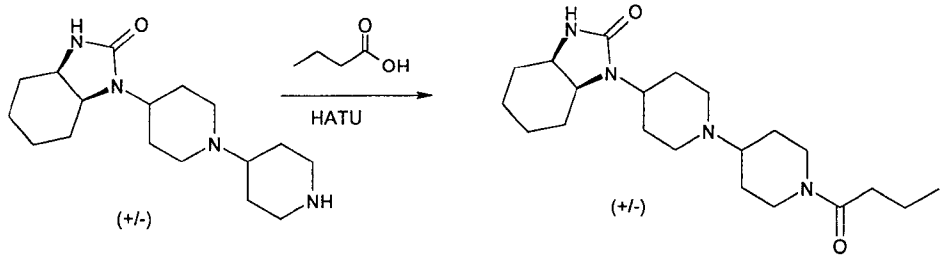
باتباع الإجراء الوارد في الخطوة ج من مثال ٦٤،

cis (+/-)-1-[1'-(2-thienylcarbonyl)-1,4'-bipiperidin-4-yl]octahydro-2H-benzimidazol-2-one

(٣٩ مجم، ٣٣٪) تم الحصول عليه .

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1.13 - 1.28 (m, 1H), 1.33 - 1.45 (m, 1H), 1.45 - 1.98 (m, 15H), 2.19 - 2.35 (m, 2H), 2.45 - 2.62 (m, 1H), 2.85 - 3.08 (m, 4H), 3.53 - 3.63 (m, 2H), 3.63 - 3.76 (m, 1H), 4.03 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 4.98, 3.61 Hz, 1H), 7.25 - 7.30 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 4.98, 0.88 Hz, 1H). MS (M+1): 417.3

مثال ٦٨: cis (+/-)-1-(1'-butyryl-1,4'-bipiperidin-4-yl)octahydro-2H-benzimidazol-2-one



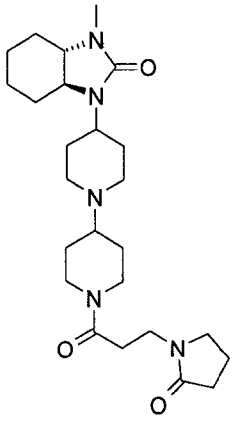
باتباع الإجراء الوارد في الخطوة ج من مثال ٦٤،

cis (+/-)-1-(1'-butyryl-1,4'-bipiperidin-4-yl)octahydro-2H-benzimidazol-2-one (٢٠ مجم، ١٨٪) تم الحصول عليه .

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 0.96 (t, J = 7.32 Hz, 3H), 1.12 - 1.28 (m, 1H), 1.30 - 1.97 (m, 17H), 2.16 - 2.37 (m, 4H), 2.39 - 2.60 (m, 2H), 2.81 - 3.08 (m, 3H), 3.50 - 3.63 (m, 2H), 3.62 - 3.79 (m, 1H), 3.91 (d, J = 12.50 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 4.68 (d, J = 12.89 Hz, 1H). MS (M+1): 377.3

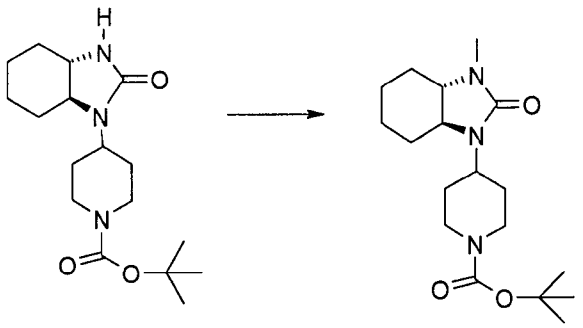
مثال ٦٩:

(3aS,7aS)-1-methyl-3-[1-[1-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoyl]-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydrobenzoimidazol-2-one



الخطوة أ : تحضير :

tert-butyl 4-[(3aS,7aS)-3-methyl-2-oxooctahydro-1H-benzimidazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate



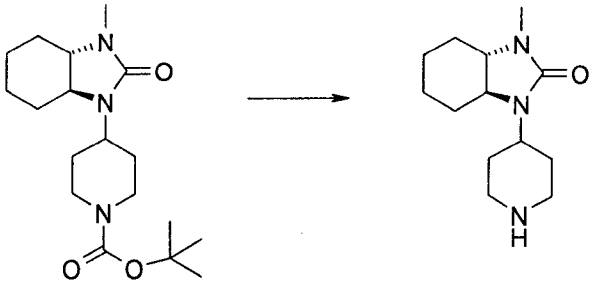
إلى محلول من :

(3aS,7aS)-1-piperidin-4-yloctahydro-2H-benzimidazol-2-one (١.٥ جم، ٤.٦٤ ملي مول) في DMF (٣٠ مل) تمت إضافة NaH (٠.٥٦ جم، ١٤ ملي مول) مع التقليب لمدة ساعة عند درجة حرارة الغرفة . methyl iodide (٠.٣٥ مل، ٥.٦٥ ملي مول) تمت إضافته بالتنقيط مع التقليب لمدة ساعتين عند درجة حرارة الغرفة . تم إخماد التفاعل بالإضافة البطيئة للثلج / ماء و تمت إزالة الذوابة في ضغط منخفض .

تمت إذابة المادة المتبقية في dichloromethane ، وتم الغسل باستخدام NaHCO3 المائي المشبع ثم باستخدام محلول ملحي ، وتم تجفيفه وتركيزه في وسط مفرغ لتوفير المركب الوارد في العنوان ، الذي تم استخدامه في الخطوة التالية بدون المزيد من التنقية . MS (M+1): 338.3 .

الخطوة ب : تحضير :

(3aS,7aS)-1-methyl-3-piperidin-4-yloctahydro-2H-benzimidazol-2-one



tert-butyl 4-[(3aS,7aS)-3-methyl-2-oxooctahydro-1H-benzimidazol-1-yl]piperidine-1-

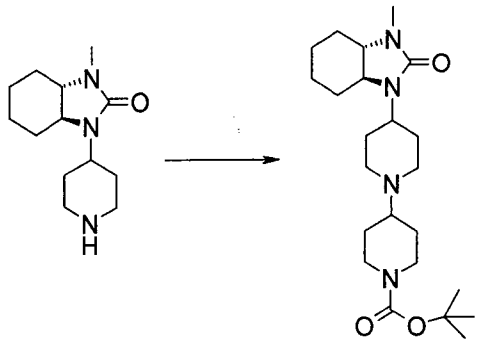
carboxylate

الخام تمت إذابته فيdioxane (١٠ مل) و ٤ مولار HCl (٥ مل) تمت إضافته. تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة ثم تم تركيزه في وسط مفرغ لتوفير مادة صلبة صفراء شاحبة (١.٣٨ جم). تمت معالجة الملح باستخدام كربونات - MP لتوفير القاعدة الحرة من المركب الوارد في العنوان.

MS (M+1): 238.3.

الخطوة ج : تحضير :

tert-butyl 4-[(3aS,7aS)-3-methyl-2-oxooctahydro-1H-benzimidazol-1-yl]-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate



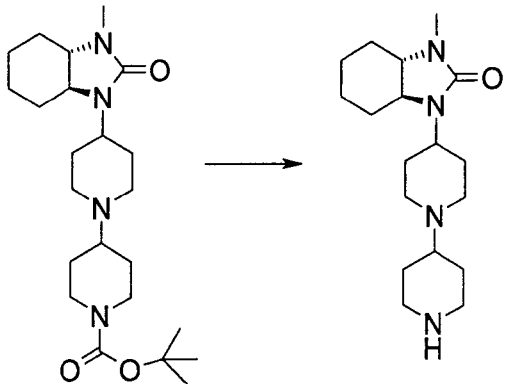
(3aS,7aS)-1-methyl-3-piperidin-4-yloctahydro-2H-benzimidazol-2-one (١.١٣ جم، ٤.٧٥ ملي مول) تمت إذابته في MeOH (١٠ مل) و تمت إضافة tert-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (١جرام ٥.٠٢ ملي مول). تمت إضافة محلول يحتوي على cyanoborohydride (٠.٤٩ جم، ٧.١٠ ملي مول) و$ZnCl_2$ (٠.٣٨ جم، ٢.٧٩ ملي مول) في MeOH (٢ مل) و خليط مع التقليب عند درجة حرارة الغرفة على مدار الليل .تمت إزالة المذيب في ضغط منخفض و تمت إذابة المادة المتبقية في dichloromethane (١٥٠ مل). تم غسل الطبقة العضوية باستخدام ١ عيار من NaOH (١٠ مل) ومحلول ملحي (٥ مل)، وتم تجفيفها وتركيزها في وسط مفرغ . تمت تنقية المادة المتبقية باستخدام عمود كروماتوجراف (MeOH - dichloromethane بالتدريج)

لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة بيضاء (١.٦ جم، ٨٠٪).

. MS (M+1): 421.4

الخطوة د :

(3aS,7aS)-1-(1,4'-bipiperidin-4-yl)-3-methyloctahydro-2H-benzimidazol-2-one



٥

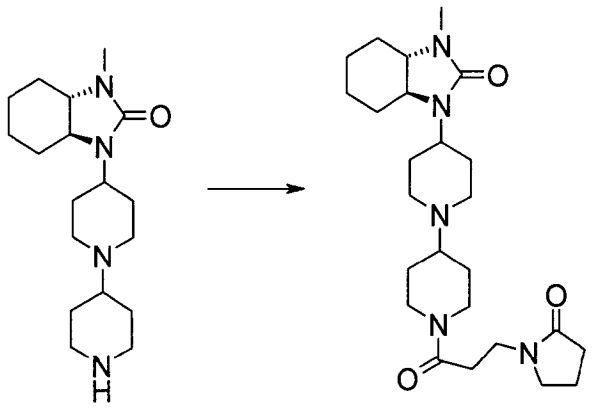
tert-butyl 4-[(3as,7as)-3-methyl-2-oxooctahydro-1h-benzimidazol-1-yl]-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate

(١.٦ جم، ٣.٨٠ ملي مول) تمت إذابته في MeOH (٢٠ مل)، تمت إضافة ٤ مولار HCl في dioxane (٤ مل) وتقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين . تم تركيز الخليط بعد ذلك في وسط مفرغ لتوفير مادة صلبة صفراء شاحبة تم غسلها بعد ذلك باستخدام MeOH لتوفير ملح HCl من المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة بيضاء (١.١جرام ٦٠ ٪ للخطوة ب : تحضير s). . MS (M+1): 321.3

١٠

الخطوة هـ : تحضير :

(3aS,7aS)-1-methyl-3-[1-[1-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoyl]-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydrobenzoimidazol-2-one)



إلى محلول من :

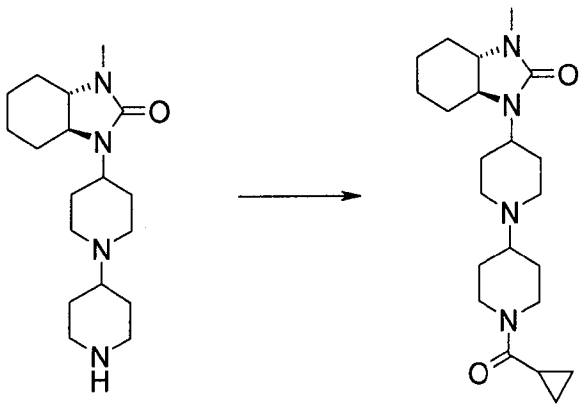
٢ . HCl (3aS,7aS)-1-(1,4'-bipiperidin-4-yl)-3-methyloctahydro-2H-benzimidazol-2-one (٧١ مجم، ٠.١٨ ملي مول) في DMF (٤ مل) تمت إضافة diisopropylethylamine (٠.١ مل، ٠.٥٧ ملي مول) و 3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoic acid (٣٤ مجم، ٠.٢ ملي مول) عند درجة حرارة الغرفة ، تمت معالجة الخليط بالموجات الصوتية لإذابة مواد البدء ثم تمت إضافة HATU (٧٥ مجم، ٠.٢ ملي مول). تمت إزالة الذوابة في ضغط منخفض وتم تخفيف الخليط في dichloromethane (٦٠ مل). تم غسل الخليط باستخدام ١ عيار من NaOH (٥ مل) ومحلول ملحي (٥ مل) والتركيز في وسط مفرغ . تمت تنقية المادة المتبقية باستخدام LCMS التحضيري مرتفع الرقم الهيدروجيني pH لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة بيضاء (٤٤ مجم، ٤٩٪).

HCl salt-1H NMR (400 MHz, METHANOL-D4) δ ppm 1.24 - 1.53 (m, 4 H), 1.53 - 1.71 (m, 1 H), 1.76 - 2.11 (m, 7 H), 2.10 - 2.37 (m, 4 H), 2.41 (t, J=8.20 Hz, 3 H), 2.55 - 2.81

(m, 4 H), 2.66 (s, 3 H), 2.87 - 3.01 (m, 1 H), 3.05 - 3.22 (m, 3 H), 3.39 - 3.67 (m, 8 H), 3.74 - 3.89 (m, 1 H), 4.14 (d, J=14.45 Hz, 1 H), 4.67 (d, J=13.67 Hz, 1 H). MS (M+1): 460.2

مثال ٧٠:

(3aS,7aS)-3-[1-[1-(cyclopropanecarbonyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-1-methyl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydrobenzoimidazol-2-one



إلى محلول من :

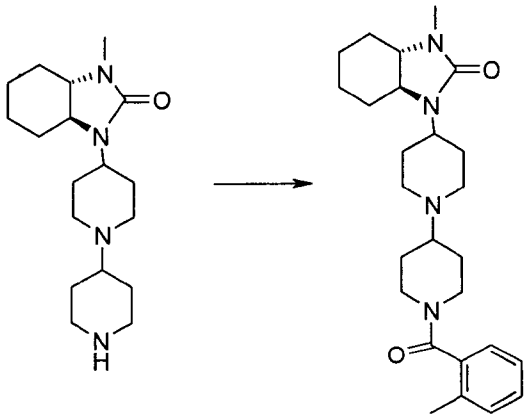
٢ HCl . (3aS,7aS)-1-(1,4'-bipiperidin-4-yl)-3-methyloctahydro-2H-benzimidazol-2-one (٧١ مجم، ٠.١٨ ملي مول) في DMF (٤ مل) تمت إضافة diisopropylethylamine (٠.١ مل، ٠.٥٧ ملي مول) و cyclopropanecarboxylic acid (٣٢ ميكرو لتر ، ٠.٤ ملي مول) عند درجة حرارة الغرفة ، تمت معالجة الخليط بالموجات الصوتية لإذابة مواد البدء و HATU (٧٥ مجم، ٠.٢ ملي مول) تمت إضافته. تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة و تمت إزالة الذوابة في ضغط منخفض . تمت إذابة المادة المتبقية في dichloromethane (٦٠ مل)، تم غسل الخليط باستخدام ١ عيار من NaOH (٥ مل) ومحلول ملحي (٥ مل) ثم تم تركيزه في وسط مفرغ . المنتج

الخام تمت تنقيته باستخدام LCMS التحضيري مرتفع الرقم الهيدروجيني pH لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة بيضاء ، الذي تم تحويله إلى ملح HCl (٦٠ مجم، ٧٨٪).

1H NMR (400 MHz, METHANOL-D4) δ ppm 0.72 - 0.95 (m, 4 H), 1.24 - 1.53 (m, 6 H), 1.61 (d, J=12.50 Hz, 1 H), 1.70 (d, J=14.06 Hz, 1 H), 1.79 - 2.02 (m, 7 H), 2.03 - 2.12 (m, 1 H), 2.21 - 2.38 (m, 3 H), 2.50 - 2.65 (m, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.87 - 2.98 (m, 1 H), 2.99 - 3.12 (m, 2 H), 3.14 (d, J=13.28 Hz, 1 H), 3.34 (s, 1 H), 3.51 - 3.73 (m, 1 H), 4.40 (d, J=13.28 Hz, 1 H), 4.56 (d, J=12.89 Hz, 1 H). MS (M+1): 389.2

مثال ٧١:

(3aS,7aS)-1-methyl-3-[1-[1-(2-methylbenzoyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydrobenzoimidazol-2-one



إلى محلول من :

٢ . (3aS,7aS)-1-(1,4'-bipiperidin-4-yl)-3-methyloctahydro-2H-benzimidazol-2-one HCl (٧١ مجم، ٠.١٨ ملي مول) في DMF (٤ مل) تمت إضافة diisopropylethylamine (٠.١ مل،

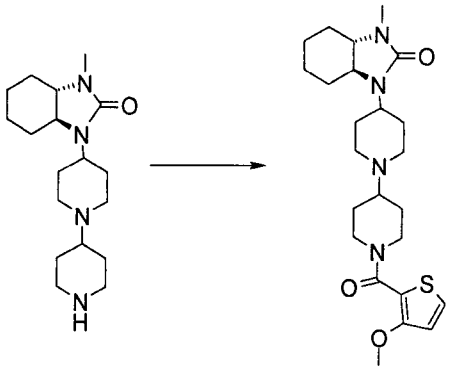
٠.٥٧ ملي مول) و2-methylbenzoic acid (٣٠ مجم، ٠.٢ ملي مول) عند درجة حرارة الغرفة ، تمت معالجة الخليط بالموجات الصوتية لإذابة مواد البدء و HATU (٧٥ مجم، ٠.٢ ملي مول) تمت إضافته. تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة و تمت إزالة الذوابة في ضغط منخفض . خليط تمت إذابته في dichloromethane (٦٠ مل)، وتم الغسل باستخدام ١ عيار من NaOH (٥ مل) ومحلول ملحي (٥ مل) ثم تم تركيزه في وسط مفرغ . تمت تنقية المادة المتبقية باستخدام LCMS التحضيري مرتفع الرقم الهيدروجيني pH لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة بيضاء (٤٤ مجم، ٥١٪). (ملح HCl).

1H NMR (400 MHz, METHANOL-D4) δ ppm 1.23 - 1.56 (m, 5 H), 1.60 (d, J=12.89 Hz, 1 H), 1.69 (d, J=11.72 Hz, 1 H), 1.74 - 1.96 (m, 6 H), 1.97 - 2.11 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.15 - 2.38 (m, 3 H), 2.51 - 2.62 (m, 2 H), 2.64 (s, 3 H), 2.83 (t, J=11.91 Hz, 1 H), 2.94 (t, J=10.16 Hz, 1 H), 3.04 (t, J=11.72 Hz, 3 H), 3.39 - 3.54 (m, 1 H), 3.57 - 3.71 (m, 1 H), 4.74 (d, J=12.89 Hz, 1 H), 7.03 - 7.42 (m, 4 H).

.MS (M+1): 439.3

مثال ٧٢:

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(3-methoxythiophene-2-carbonyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3-methyl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydrobenzoimidazol-2-one



إلى محلول من :

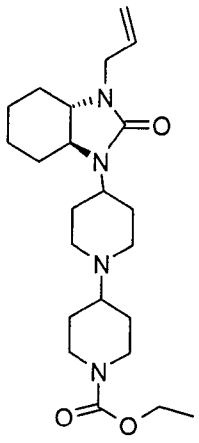
٢. (3aS,7aS)-1-(1,4'-bipiperidin-4-yl)octahydro-2H-benzimidazol-2-one HCl (٧١ مجم، ٠.١٨ ملي مول) في DMF (٤ مل) تمت إضافة diisopropylethylamine (٠.١ مل، ٠.٥٧ ملي مول) و3-methoxythiophene-2-carboxylic acid (٣٥ مجم، ٠.٢ ملي مول) عند درجة حرارة الغرفة ، تمت معالجة الخليط بالموجات الصوتية لإذابة مواد البدء و ثم تمت إضافة HATU (٧٥ مجم، ٠.٢ ملي مول).

تمت إزالة الذوابة في ضغط منخفض وتم تخفيف الخليط في dichloromethane (٦٠ مل). تم غسل الخليط باستخدام ١ عيار من NaOH (٥ مل) ومحلول ملحي (٥ مل) والتركيز في وسط مفرغ . تمت تنقية المادة المتبقية باستخدام LCMS التحضيري مرتفع الرقم الهيدروجيني pH لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة بيضاء (٤٩ مجم، ٥٥٪).

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.21 - 1.41 (m, 4 H), 1.42 - 1.56 (m, 2 H), 1.57 - 1.67 (m, 1 H), 1.67 - 1.88 (m, 7 H), 1.99 (d, J=8.98 Hz, 2 H), 2.15 - 2.34 (m, 3 H), 2.40 - 2.57 (m, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.78 - 2.89 (m, 2 H), 2.93 (t, J=9.96 Hz, 2 H), 3.43 (s, 1 H), 3.64 - 3.81 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 4.11 - 4.47 (m, 1 H), 6.74 (d, J=5.47 .Hz, 1 H), 7.29 (d, J=5.47 Hz, 1 H). MS (M+1): 461.2.

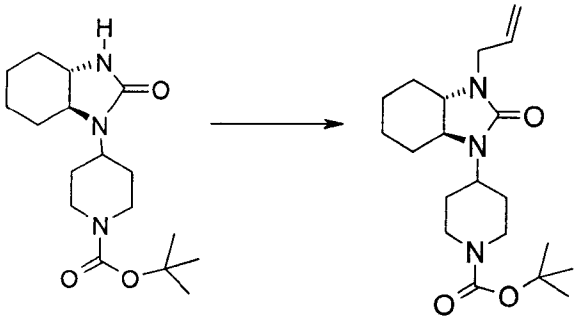
مثال ٧٣:

Ethyl 4-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3-prop-2-enyl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydrobenzoimidazol-1-yl]-1-piperidyl]piperidine-1-carboxylate



الخطوة أ : تحضير :

tert-butyl 4-[(3aS,7aS)-3-allyl-2-oxooctahydro-1H-benzimidazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate



إلى محلول من :

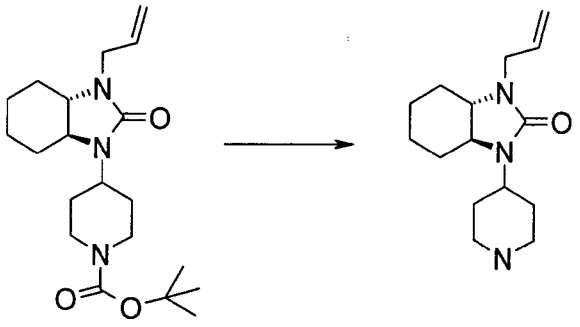
(3aS,7aS)-1-piperidin-4-yloctahydro-2H-benzimidazol-2-one (٠.٤ جم، ١.٢٤ ملي مول) في DMF (١٠ مل) تمت إضافة NaH (١٢٣ مجم، ٣.١ ملي مول). ثم تقليب الخليط لمدة ساعة

عند درجة حرارة الغرفة .allyl iodide (٠.١٣ مل، ١.٣٦ ملي مول) تمت إضافته بالتنقيط مع استمرار التقليب لمدة ساعتين . تم إخماد التفاعل بالإضافة البطيئة للثلج / ماء و تمت إزالة الذوابة في ضغط منخفض . تم تخفيف الطبقة المتبقية في dichloromethane (١٢٠ مل) تم الغسل باستخدام ماء (٥ مل) ثم محلول ملحي ، وتم تجفيفها وتركيزها في وسط مفرغ لتوفير المركب الوارد في العنوان ، والذي تم استخدامه في الخطوة التالية بدون مزيد من التنقية .

. MS (M+1): 364.4

الخطوة ب : تحضير :

(3aS,7aS)-1-allyl-3-piperidin-4-yloctahydro-2H-benzimidazol-2-one



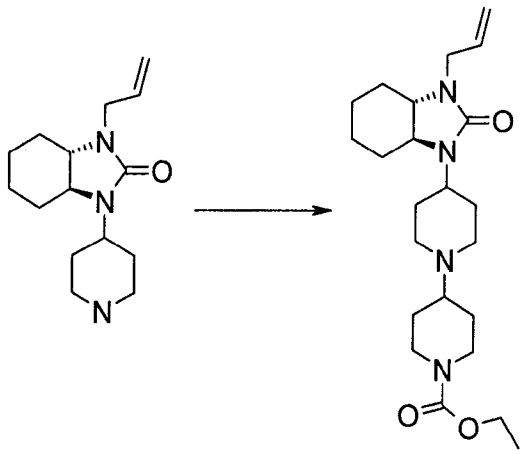
tert-butyl 4-[(3as,7as)-3-allyl-2-oxooctahydro-1h-benzimidazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

تمت إذابته في methanol (٢٠ مل) و ٤ مولار HCl (٧ مل) تمت إضافته. تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة ثم تم تركيزه في وسط مفرغ . تم تحويل الملح إلى قاعدة حرة باستخدام كربونات

. MS (M+1): 264.2. MP -

الخطوة ج :

ethyl 4-[(3aS,7aS)-3-allyl-2-oxooctahydro-1H-benzimidazol-1-yl]-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate

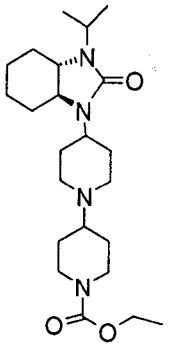


(3aS,7aS)-1-allyl-3-piperidin-4-yloctahydro-2H-benzimidazol-2-one (١٨٣ مجـــم، ٠.٦٩ ملي مول) تمت إذابته في MeOH (٢ مل) و ethyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (١٠٠ ميكرو لتر ٠.٦٦ ملي مول) تمت إضافته. محلول من cyanoborohydride (٨٢ مجم، ١.١٩ ملي مول) و zinc chloride (٤٧ مجم، ٠.٣٤ ملي مول) في MeOH (١ مل) تمت إضافته بالتنقيط عند درجة حرارة الغرفة . ثم تقليب الخليط لمدة ٣ ساعات ثم المزيد من cyanoborohydride (٤٠ مجم) تمت إضافته وتقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة على مدار الليل .تمت إزالة المذيب في ضـغط مـنخفض وتـم تخفيـف المـادة المتبقيـة فـي dichloromethane (٨٠ مـل). وتـم الغسـل باستخدام ١ عيار من NaOH (٥ مل) ومحلول ملحي ، وتم تجفيفها وتركيزها في وسط مفرغ . تمت تنقية المادة المتبقية باستخدام LCMS التحضيري مرتفع الرقم الهيدروجيني pH لتوفير المركب الوارد في العنوان (١٢٠ مجم) .

1H NMR (400 MHz, METHANOL-D4) δppm 1.24 (t, J=7.03 Hz, 3 H), 1.28 - 1.48 (m, 6 H), 1.53 - 1.64 (m, 1 H), 1.65 - 1.74 (m, 1 H), 1.77 - 1.99 (m, 6 H), 1.99 - 2.10 (m, 1 H), 2.22 - 2.36 (m, 3 H), 2.42 - 2.58 (m, 1 H), 2.69 - 2.86 (m, 3 H), 2.89 - 3.11 (m, 3 H), 3.56 - 3.71 (m, 1 H), 3.72 - 3.78 (m, 2 H), 4.09 (q, J=7.16 Hz, 2 H), 4.17 (d, J=13.28 Hz, 2 H), 5.03 - 5.26 (m, 2 H), 5.62 - 5.84 (m, 1 H). MS (M+1): 419.2

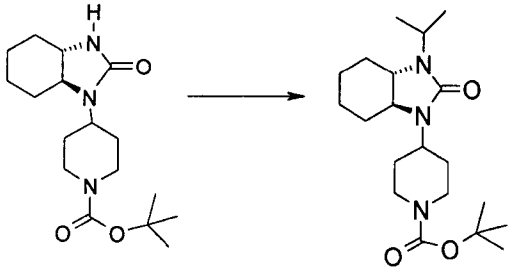
مثال ٧٤:

Ethyl 4-[(3aS,7aS)-3-isopropyl-2-oxooctahydro-1H-benzimidazol-1-yl]-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate



الخطوة أ :

tert-butyl 4-[(3aS,7aS)-3-isopropyl-2-oxooctahydro-1H-benzimidazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate



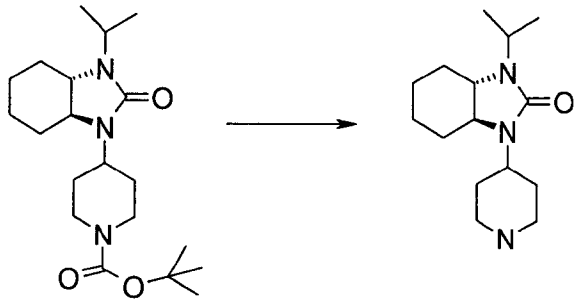
إلى محلول من :

(3aS,7aS)-1-piperidin-4-yloctahydro-2H-benzimidazol-2-one (٠.٤ جم، ١.٢٤ ملي مول) في DMF (١٠ مل) تمت إضافة NaH (١٢٣ مجم، ٣.١ ملي مول) و ثم تقليب الخليط لمدة ساعة عند درجة حرارة الغرفة . isopropyl iodide (٠.١٤ مل، ١.٣٦ ملي مول) تمت إضافته بالتنقيط مع استمرار التقليب لمدة ساعتين . تم إخماد التفاعل بالإضافة البطيئة للثلج / ماء و تمت إزالة الذوابة في ضغط منخفض . تم تخفيف الطبقة المتبقية في dichloromethane (١٢٠ مل) تم الغسل باستخدام ماء (٥ مل) ومحلول ملحي ، وتم تجفيفها وتركيزها في وسط مفرغ لتوفير المركب الوارد في العنوان ، والذي تم استخدامه في الخطوة التالية بدون مزيد من التنقية

. MS (M+1): 366.3

الخطوة ب : تحضير

(3aS,7aS)-1-isopropyl-3-piperidin-4-yloctahydro-2H-benzimidazol-2-one



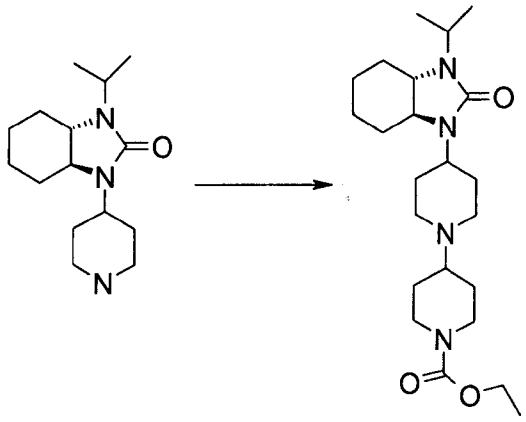
Tert-butyl 4-[(3aS,7aS)-3-isopropyl-2-oxooctahydro-1H-benzimidazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

تمت إذابته في methanol (٢٠ مل) و ٤ مولار HCl (٧ مل) تمت إضافته. تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة ثم تم تركيزه في وسط مفرغ لتوفير من المركب الوارد في العنوان.

MS (M+1): 266.34

الخطوة ج : تحضير :

ethyl 4-[(3aS,7aS)-3-isopropyl-2-oxooctahydro-1H-benzimidazol-1-yl]-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate



(3aS,7aS)-1-isopropyl-3-piperidin-4-yloctahydro-2H-benzimidazol-2-one (٨٥ مجم، ٠.٣ ملي مول) تمت إذابته في MeOH (٢ مل) و ethyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (٤٨ ميكرو لتر ٠.٣٢ ملي مول) تمت إضافته. محلول من cyanoborohydride (٣١ مجم، ٠.٤٥ ملي مول) و zinc chloride (٢٠ مجم، ٠.١٥ ملي مول) في MeOH (١ مل) تمت إضافته بالتنقيط عند درجة حرارة الغرفة .

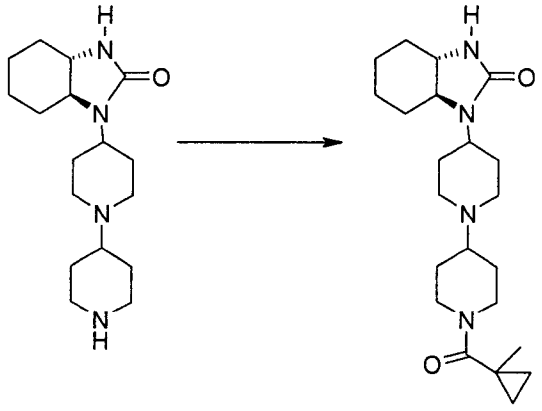
ثم تقليب الخليط لمدة ٣ ساعات ثم المزيد من cyanoborohydride (٤٠ مجم) تمت إضافة وتقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة على مدار الليل . تمت إزالة المذيب في ضغط منخفض وتم تخفيف

المادة المتبقية في dichloromethane (٨٠ مل) ثم الغسل باستخدام ١ عيار من NaOH (٥ مل)، ومحلول ملحي ثم تم تجفيفها وتركيزها في وسط مفرغ . تمت تنقية المادة المتبقية باستخدام LCMS التحضيري مرتفع الرقم الهيدروجيني pH لتوفير المركب الوارد في العنوان (٣٠ مجم) قاعدة حرة .

1H NMR (400 MHz, METHANOL-D4): δ ppm 1.14 (dd, J=6.84, 5.27 Hz, 6 H), 1.20 (t, J=7.23 Hz, 3 H), 1.28 - 1.45 (m, 6 H), 1.54 (d, J=12.50 Hz, 1 H), 1.61 - 1.69 (m, 1 H), 1.75 - 1.92 (m, 6 H), 2.12 - 2.32 (m, 4 H), 2.38 - 2.52 (m, 1 H), 2.64 - 2.81 (m, 2 H), 2.80 - 2.92 (m, 2 H), 2.92 - 3.05 (m, 2 H), 3.52 - 3.65 (m, 1 H), 3.83 - 3.98 (m, 1 H), .4.05 (q, J=7.03 Hz, 2 H), 4.13 (d, J=13.28 Hz, 2 H). MS (M+1): 421.4

مثال ٧٥:

(3aS,7aS)-1-(1'-(1-methylcyclopropanecarbonyl)-1,4'-bipiperidin-4-yl)hexahydro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one



HBTU (٢٨٤ مجم، ٠.٧٥ ملي مول) تمت إضافة إلى محلول من :

1-methylcyclopropanecarboxylic acid (٧٥ مجم، ٠.٧٥ ملي مول)،

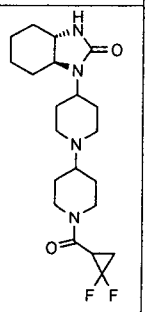
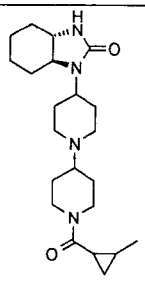
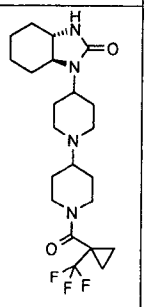
N,N-diisopropylethyl amine (١٩٤ مجم، ١.٥٠ ملي مول) و

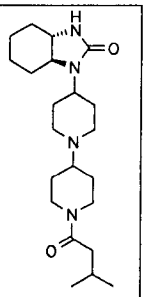
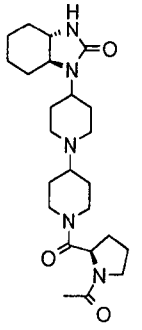
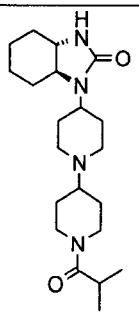
(3aS,7aS)-1-(1,4'-bipiperidin-4-yl)hexahydro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one (١٥٣.٢٢ مجم، ٠.٥٠ ملي مول) في DMA (١٠ مل) مع التقليب عند درجة حرارة الغرفة على مدار الليل. تم التركيز في وسط مفرغ ، ثم تم التخفيف في dichloromethane (٥٠مل) وغسلها باستخدام NaHCO3 مشبع (١٠مل). تم تجفيف الطبقة العضوية على MgSo4، والترشيح والتركيز في وسط مفرغ . المنتج الخام تمت تنقيته باستخدام LCMS التحضيري مرتفع الرقم الهيدروجيني pH لتوفير المركب الوارد في العنوان (٤٠مجم ٢٠.٦٪).

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D):□ δ ppm 0.51 - 0.59 (m, 2 H) 0.86 - 0.94 (m, 2 H) 1.30 (s, 3 H) 1.33 - 1.45 (m, 6 H) 1.68 (s, 1 H) 1.74 - 1.84 (m, 7 H) 1.96 (d, *J*=10.16 Hz, 1 H) 2.21 - 2.32 (m, 3 H) 2.48 (t, *J*=11.13 Hz, 1 H) 2.76 (s, 1 H) 2.92 - 3.03 (m, 4 H) .3.71 - 3.81 (m, 1 H) 4.49 (s, 3 H). MS (M+1): 389.2

مثال ٧٦-٨١: الأمثلة ٧٦-٨١ تم تحضيرها باستخدام طريقة اقتران HBTU المشابهة للمثال رقم ٧٥، بدءا من :(3aS,7aS)-1-(1,4'-bipiperidin-4-yl)octahydro-2H-benzimidazol-2-one ومن carboxylic acid مناظر .

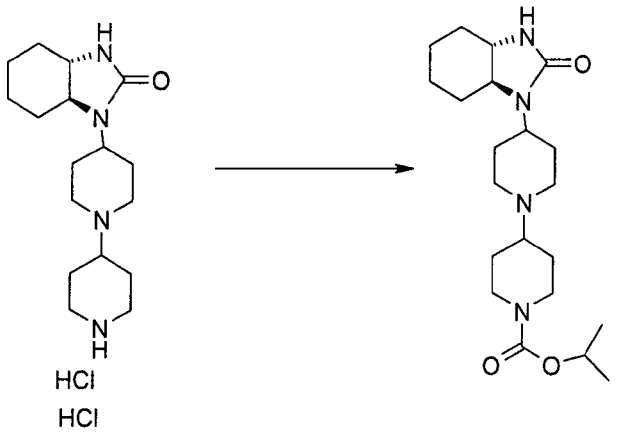
البنية	الاسم	البيانات

		(مثال)
1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D): δ ppm 1.35 - 1.47 (m, 5 H) 1.61 - 1.72 (m, 2 H) 1.80 (dd, J=19.14, 9.37 Hz, 6 H) 1.87 - 1.99 (m, 2 H) 2.09 - 2.17 (m, 1 H) 2.21 - 2.33 (m, 3 H) 2.47 - 2.57 (m, 2 H) 2.62 - 2.69 (m, 1 H) 2.94 (m, 2 H) 2.97 - 3.05 (m, 2 H) 3.11 (td, J=11.72, 6.25 Hz, 1 H) 3.71 - 3.81 (m, 1 H) 4.07 (d, J=12.11 Hz, 1 H) 4.53 (s, 1 H) 4.57 - 4.67 (m, 1 H). MS (M+1) = 411.2	(3aS,7aS)-1-(1'-(2,2-difluorocyclopropanecarbonyl) -1,4'-bipiperidin-4-yl)hexahydro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one (mixture of diastereo isomers)	 (٧٦)
1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D): δ ppm 0.52 - 0.59 (m, 1 H) 1.11 (d, J=5.86 Hz, 3 H) 1.15 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 1.33 - 1.45 (m, 7 H) 1.63 - 1.73 (m, 1 H) 1.77 (s, 2 H) 1.79 (d, J=9.37 Hz, 5 H) 1.96 (d, J=10.55 Hz, 1 H) 2.30 (d, J=10.16 Hz, 3 H) 2.47 - 2.59 (m, 2 H) 2.93 - 3.03 (m, 5 H) 3.71 - 3.81 (m, 1 H) 4.23 (d, J=12.11 Hz, 1 H) 4.59 (s, 1 H) 4.64 (s, 1 H). MS (M+1) = 389.2	(3aS,7aS)-1-(1'-(2-methylcyclopropanecarbonyl)-1,4'-bipiperidin-4-yl)hexahydro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one (mixture of diastereo isomers)	 (٧٧)
1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D): δ ppm 1.12 - 1.16 (m, 2 H) 1.30 - 1.35 (m, 2 H) 1.36 - 1.44 (m, 6 H) 1.60 (s, 1 H) 1.69 (m, 1 H) 1.74 - 1.81 (m, 6 H) 1.83 (s, 2 H) 1.96 (d, J=11.33 Hz, 1 H) 2.20 - 2.31 (m, 3 H) 2.45 - 2.51 (m, 1 H) 2.91 - 3.03 (m, 5 H) 3.71 - 3.80 (m, 1 H) 4.41 (s, 2 H) . MS (M+1) = 443.2	(3aS,7aS)-1-(1'-(1-(trifluoromethyl)cyclopropanec arbonyl)-1,4'-bipiperidin-4-yl)hexahydro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one	 (٧٨)

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D): δ ppm 0.92 (d, J=6.64 Hz, 6 H) 1.29 - 1.41 (m, 6 H) 1.60 - 1.68 (m, 1 H) 1.69 - 1.80 (m, 6 H) 1.92 (d, J=10.94 Hz, 1 H) 2.02 - 2.11 (m, J=13.48, 7.03, 6.74, 6.74 Hz, 1 H) 2.15 - 2.27 (m, 5 H) 2.39 - 2.51 (m, 2 H) 2.87 - 2.99 (m, 6 H) 3.66 - 3.76 (m, 1 H) 3.88 (d, J=12.89 Hz, 1 H) 4.53 (s, 1 H) 4.65 (d, J=12.89 Hz, 1 H). MS (M+1) = 391..2	(3aS,7aS)-1-[1'-(3-methylbutanoyl)-1,4'-bipiperidin-4-yl]octahydro-2H-benzimidazol-2-one	 (٧٩)
1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D): δ ppm 1.11 - 1.49 (m, 5 H), 1.51 - 1.96 (m, 11 H), 1.95 - 2.30 (m, 4 H), 2.01 (s, 3 H), 2.33 - 2.64 (m, 2 H), 2.75 - 2.99 (m, 5 H), 2.98 - 3.19 (m, 1 H), 3.30 - 3.41 (m, 1 H), 3.40 - 3.52 (m, 1 H), 3.52 - 3.75 (m, 2 H), 3.79 - 4.14 (m, 1 H), 4.52 (d, J=12.50 Hz, 1 H), 4.72 - 4.86 (m, 1 H), 4.87 - 5.06 (m, 1 H). MS (M+1): 446.3.	(3aS,7aS)-1-[1'-(1-acetyl-D-prolyl)-1,4'-bipiperidin-4-yl]octahydro-2H-benzimidazol-2-one	 (٨٠)
1H NMR (HCl salt) (400 MHz, METHANOL-D4): δ ppm 0.99 - 1.17 (m, 6 H), 1.30 - 1.50 (m, 4 H), 1.52 - 1.75 (m, 2 H), 1.75 - 1.87 (m, 2 H), 1.92 (d, J=13.67 Hz, 1 H), 1.98 (d, J=8.59 Hz, 2 H), 2.14 - 2.38 (m, 5 H), 2.39 - 2.52 (m, 1 H), 2.64 (t, J=12.50 Hz, 1 H), 2.92 - 3.06 (m, 3 H), 3.08 - 3.25 (m, 3 H), 3.42 - 3.56 (m, 1 H), 3.59 - 3.69 (m, 2 H), 3.83 (t, J=11.52 Hz, 1 H), 4.23 (d, J=14.45 Hz, 1 H), 4.72 (d, J=12.50 Hz, 1 H). MS (M+1): 377.2.	(3aS,7aS)-1-(1'-isobutyryl-1,4'-bipiperidin-4-yl)octahydro-2H-benzimidazol-2-one	 (٨١)

مثال ٨٢:

Isopropyl 4-((3aS,7aS)-2-oxooctahydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate



(3aS,7aS)-1-(1,4'-bipiperidin-4-yl)hexahydro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one dihydrochloride

(٠.٦٨ جم، ١.٧٩ ملي مول) تمت إذابته في dichloromethane (٢٠ مل) و triethylamine (٠.٧٥ مل، ٥.٣٨ ملي مول) تمت إضافته. isopropyl chloroformate (١.٧٩٢ مل، ١.٧٩ ملي مول) (محلول ١ مولار في toluene) تمت إضافته بالتنقيط عند صفر °م . خليط تم تقليبه لمدة ساعتين ثم تم التخفيف في dichloromethane (٦٠ مل) و خليط تم جعله حامضيا باستخدام ١ عيار NaOH. تم فصل الأطوار ووتم استخلاص الطور المائي باستخدام dichloromethane (٢٥x٢ مل). تم غسل الأطوار العضوية المجمعة باستخدام محلول ملحي (٥ مل) وتركيزها في ضغط منخفض . تمت تنقية المادة الخام باستخدام LCMS التحضيري مرتفع الرقم الهيدروجيني pH لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة بيضاء (٥٦٠ مجم، ٨٠٪).

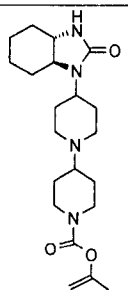
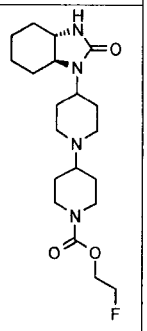
1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D): δ ppm 1.22 (d, *J*=6.25 Hz, 6 H), 1.26 - 1.49

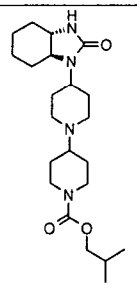
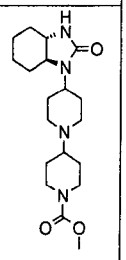
(m, 6 H), 1.58 - 1.70 (m, 2 H), 1.72 - 1.84 (m, 7 H), 1.94 (d, *J*=11.33 Hz, 1 H), 2.14 - 2.32 (m, 3 H), 2.33 - 2.47 (m, 1 H), 2.69 (t, *J*=13.09 Hz, 2 H), 2.84 - 2.96 (m, 2 H), 2.96 - 3.06 (m, 1 H), 3.65 - 3.81 (m, 1 H), 4.07 - 4.28 (m, 2 H), 4.43 (s, 1 H), 4.80 - 4.94 (m, 1 H). MS (M+1): 393.2

٥ مثال ٨٣-٨٦: تم تحضير الأمثلة الواردة في الجدول من :

(3aS,7aS)-1-(1,4'-bipiperidin-4-yl)octahydro-2H-benzimidazol-2-one أو أملاحه مع النظير

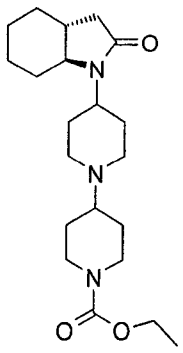
من chloroformate باتباع نفس الطريقة المذكورة في مثال ٨٢

البنية (مثال)	الاسم	البيانات
 (٨٣)	prop-1-en-2-yl 4-((3aS,7aS)-2-oxooctahydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D): δ ppm 1.36 (d, J=10.55 Hz, 1 H) 1.40 - 1.48 (m, 5 H) 1.65 - 1.72 (m, 1 H) 1.74 - 1.85 (m, 7 H) 1.92 - 2.00 (m, 3 H) 2.22 - 2.33 (m, 3 H) 2.45 (ddd, J=11.23, 8.11, 3.32 Hz, 1 H) 2.80 (s, 2 H) 2.92 - 3.04 (m, 4 H) 3.76 (ddd, J=16.60, 12.11, 4.10 Hz, 1 H) 4.22 (s, 2 H) 4.52 (s, 1 H) 4.66 (d, J=5.47 Hz, 2 H). (MS) (M+1) = 391.2
 (٨٤)	2-fluoroethyl 4-[(3aS,7aS)-2-oxooctahydro-1H-benzimidazol-1-yl]-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.34 (s, 2 H) 1.37 - 1.48 (m, 5 H) 1.68 (s, 2 H) 1.76 (s, 3 H) 1.79 (d, J=11.72 Hz, 5 H) 1.94 (s, 1 H) 2.21 - 2.33 (m, 3 H) 2.44 (t, J=10.94 Hz, 1 H) 2.77 (s, 2 H) 2.93 (t, J=11.52 Hz, 2 H) 3.01 (d, J=6.64 Hz, 2 H) 3.71 - 3.80 (m, 1 H) 4.29 (d, J=4.30 Hz, 3 H) 4.36 (s, 1 H) 4.47 (s, 1 H) 4.51 - 4.56 (m, 1 H) 4.64 - 4.68 (m, 1 H). MS (M+1) = 397.2

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 0.87 - 0.96 (m, 6 H) 1.33 - 1.45 (m, 5 H) 1.62 - 1.72 (m, 1 H) 1.72 - 1.83 (m, 7 H) 1.87 - 1.99 (m, J=13.28, 6.64, 6.64, 6.64, 6.64 Hz, 2 H) 2.21 - 2.33 (m, 3 H) 2.43 (ddd, J=11.43, 8.11, 3.52 Hz, 1 H) 2.73 (s, 2 H) 2.93 (t, J=10.94 Hz, 2 H) 2.98 - 3.03 (m, 2 H) 3.71 - 3.80 (m, 1 H) 3.85 (d, J=6.64 Hz, 2 H) 4.20 (s, 2 H) 4.56 (s, 1 H). MS (M+1) = 407.3	isobutyl 4-[(3aS,7aS)-2-oxooctahydro-1H-benzimidazol-1-yl]-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate	 (٨٥)
1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.09 - 1.51 (m, 6 H), 1.55 - 1.84 (m, 8 H), 1.92 (d, J=10.16 Hz, 1 H), 2.09 - 2.31 (m, 3 H), 2.37 (t, J=11.13 Hz, 1 H), 2.58 - 2.78 (m, 2 H), 2.87 (t, J=11.72 Hz, 2 H), 2.92 - 3.05 (m, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 3.53 - 3.77 (m, 1 H), 3.96 - 4.31 (m, 2 H), 4.97 (bs, 1 H). MS (M+1): 365.2.	methyl 4-[(3aS,7aS)-2-oxooctahydro-1H-benzimidazol-1-yl]-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate	 (٨٦)

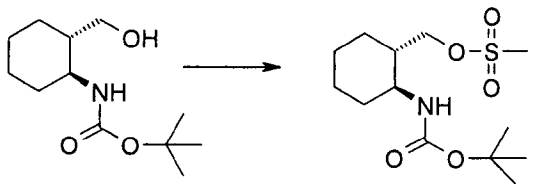
مثال ٨٧:

Ethyl 4-[4-[(3aR,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-indol-1-yl]-1-piperidyl]piperidine-1-carboxylate



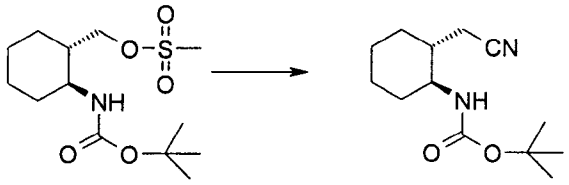
الخطوة أ : تحضير :

{(1S,2S)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclohexyl}methyl methanesulfonate



tert-butyl [(1S,2S)-2-(hydroxymethyl)cyclohexyl]carbamate (١.٣ جم، ٥.٦٨ ملي مول) تمت إذابته في dichloromethane (١٠ مل) و MsCl(٠.٥٢ مل، ٦.٧٥ ملي مول) تمت إضافته بالتنقيط عند صفر درجة مئوية . triethylamine (١ مل) تمت إضافة وتقليب الخليط لمدة ساعتين . تم إخماد خليط التفاعل باستخدام الثلج و تم التخفيف في dichloromethane . وتم الغسل باستخدام محلول مشبع من NaHCO3 ومحلول ملحي ، وتم تجفيفها وتركيزها في وسط مفرغ لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة بنية MS (M+1): 308.16.

الخطوة ب : تحضير tert-butyl [(1S,2R)-2-cyanomethyl)cyclohexyl]carbamate



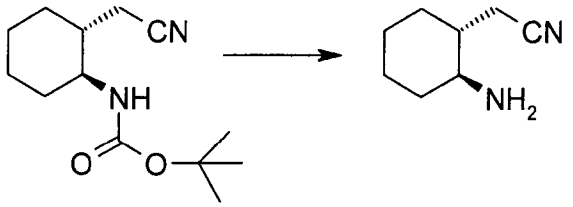
المادة الخام من :

{(1S,2S)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclohexyl}methyl methanesulfonate

(١.٨ جم) تمت إذابتها فيDMSO جاف و potassium cyanide تمت إضافته وثم تم تسخين الخليط ٩٠ درجة مئوية في جو من N2 لمدة ٤ ساعات. تم تبريد الخليط ثم تم صبه على الماء

(٥٠ مل) واستخلاصه باستخدام ether (٣٠مل x٣). تم غسل الأطوار العضوية المجمعة باستخدام محلول ملحي والتركيز في وسط مفرغ لتوفير من المركب الوارد في العنوان.

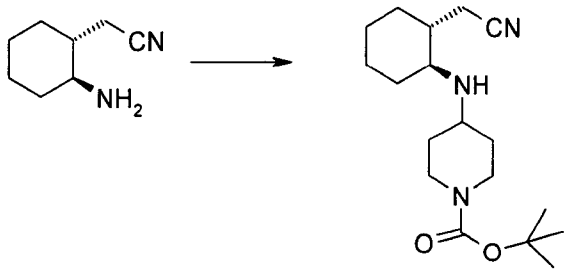
الخطوة ج : تحضير [(1R,2S)-2-aminocyclohexyl]acetonitrile



المادة الخام من tert-butyl [(1S,2R)-2-cyanomethyl)cyclohexyl]carbamate تمت إذابته في dichloromethane (١٠ مل) و trifluoroacetic acid (٢ مل) تمت إضافته. تم تقليب الخليط لمدة ساعتين ثم تركيزه في وسط مفرغ لتوفير المركب الوارد في العنوان كزيت أصفر . تم تحويل الخليط إلى قاعدة حرة باستخدام MP كربونات (١.١ جم).

الخطوة د : تحضير :

tert-butyl 4-{[(1S,2R)-2-(cyanomethyl)cyclohexyl]amino}piperidine-1-carboxylate



[(1R,2S)-2-aminocyclohexyl]acetonitrile (١.١ جم) تمت إذابته في MeOH (١٠ مل) و sodium methoxyde (٠.٤٥ مل) تمت إضافته. خليط تم تقليبه لمدة ١٥ دقيقة ثم :

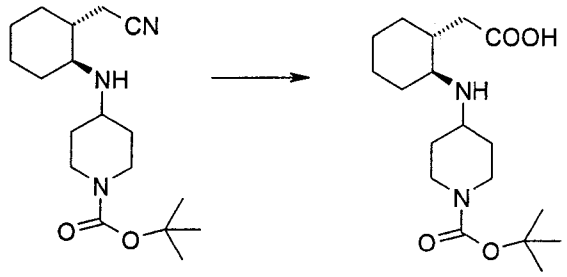
tert-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (٠.٨٥ جم، ٤.٢٧ ملي مول) تمت إضافته.

محلول يحتوي على cyanoborohydride (٠.٣٦ جم، ٥.٢٢ ملي مول) و zinc chloride (٠.٣٥ جم، ٢.٦٠ ملي مول) في MeOH (٢ مل) تمت إضافته بالتنقيط وتقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة .تمت إزالة المذيب في ضغط منخفض وتم تخفيف المادة المتبقية في dichloromethane ثم الغسل باستخدام ١ عيار من NaOH ومحلول ملحي . تمت تنقية الناتج الخام بـ LCMS التحضيري مرتفع الرقم الهيدروجيني pH لتوفير ٠.٦ جرام من المركب الوارد في العنوان.

MS (M+1): 322.27.

الخطوة هـ : تحضير :

((1R,2S)-2-{[1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]amino}cyclohexyl)acetic acid



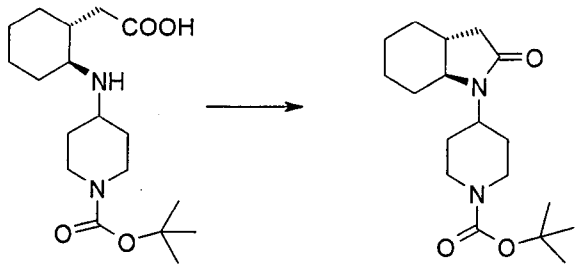
Tert-butyl 4-{[(1S,2R)-2-(cyanomethyl)cyclohexyl]amino}piperidine-1-carboxylate

(٩٠ مجم، ٠.٢٨ ملي مول) تمت إذابته في ethanol (١ مل) و ١ عيار NaOH ثم تمت إضافة مع التسخين عند ٨٠ درجة مئوية لمدة ٣ ساعات . تمت إضافة كمية أخرى من ١ عيار من NaOH (١ مل) وتقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة على مدار الليل . تم تركيز الخليط في وسط مفرغ و إذابته في ماء (١ مل). تم جعله حمضيا إلى رقم هيدروجيني pH ٣ - ٤ باستخدام ٢ عيار من HCl و تم تركيز الخليط بعد ذلك في وسط مفرغ . تمت إضافة methanol تم ترشيح المادة المترسبة و تم تركيز المادة المرشحة في وسط مفرغ لتوفير من المركب الوارد في العنوان.

.MS (M+1): 341.3

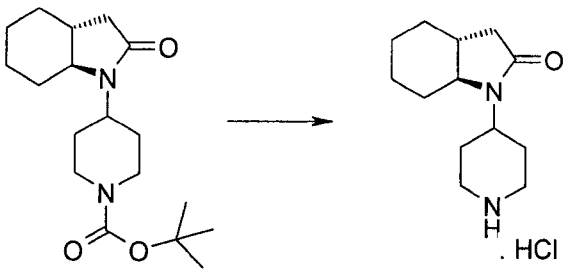
الخطوة و: تحضير :

tert-butyl 4-[(3aR, 7aS)-2-oxooctahydro-1H-indol-1-yl]piperidine-1-carboxylate



تمت ((1R,2S)-2-{[1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]amino}cyclohexyl)acetic acid إذابته في DMF (٣ مل) وdiisopropylethylamine (٥٠ ميكرولتر) و HATU (٠.١ جم، ٠.٢٦ ملي مول) ثم تمت إضافة وتقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة على مدار الليل .تمت إزالة المذيب في ضغط منخفض وتم تخفيف الخليط في dichloromethane . وتم الغسل باستخدام ١ عيار NaOH باستخدام محلول ملحي تمت إزالة المذيب في ضغط منخفض لتوفير المركب الوارد في العنوان .MS (M+1): 323.24

الخطوة ز: تحضير (3aR, 7aS)-1-piperidin-4-yloctahydro-2H-indol-2-one



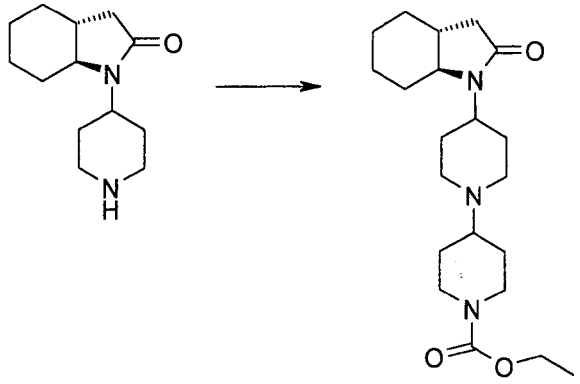
تمت tert-butyl 4-[(3aR, 7aS)-2-oxooctahydro-1H-indol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

إذابته في MeOH (٢٥ مل) و ٤ مولار dioxane/HCl (٥ مل) تمت إضافته. تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة ثم تم تركيزه في وسط مفرغ لتوفير المركب الوارد في العنوان .

. MS (M+1): 223.26

الخطوة ح: تحضير

ethyl 4-[(3aR, 7aS)-2-oxooctahydro-1H-indol-1-yl]-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate



المادة الخام من (3aR)-1-piperidin-4-yloctahydro-2H-indol-2-one(١١٠ مجم) تمت إذابته في MeOH (٣ مل) و sodium methoxide (٢٥ ميكرولتر) تمت إضافته ثم تبع ذلك :

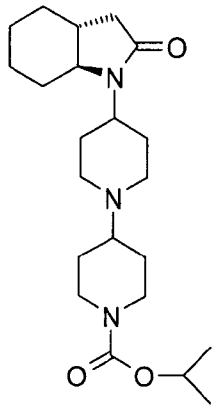
ethyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (٧٧ ميكرو لتر ٠.٥ ملي مول . محلول من cyanoborohydride (٣٥ مجم، ٠.٥ ملي مول) و zinc chloride (٢٩ مجم، ٠.٢٥ ملي مول) في MeOH (١ مل) تمت إضافته بالتنقيط عند درجة حرارة الغرفة وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة على مدار الليل . تمت إزالة المذيب في ضغط منخفض وتمت إذابة المادة المتبقية في dichloromethane (٦٠ مل). وتم الغسل باستخدام ١ عيار من NaOH (٥ مل) ومحلول ملحي ، وتم تجفيفها وتركيزها في وسط مفرغ .

تمت تنقية المادة المتبقية باستخدام LCMS التحضيري مرتفع الرقم الهيدروجيني pH لتوفير من المركب الوارد في العنوان.

1H NMR (400 MHz, METHANOL-D4): δ ppm 1.24 (t, *J*=6.45 Hz, 3 H), 1.27 - 1.49 (m, 6 H), 1.62 (d, *J*=12.50 Hz, 2 H), 1.55 - 1.73 (m, 1 H), 1.78 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H), 1.82 - 2.17 (m, 7 H), 2.18 - 2.33 (m, 3 H), 2.33 - 2.43 (m, 1 H), 2.49 (t, *J*=12.11 Hz, 1 H), 2.69 - 2.86 (m, 2 H), 3.02 (t, *J*=10.94 Hz, 2 H), 3.12 (t, *J*=10.16 Hz, 1 H), 3.72 - 3.85 (m, 1 H), 4.09 (q, *J*=7.03 Hz, 2 H), 4.16 (d, *J*=12.89 Hz, 2 H). MS (M+1): 378.3

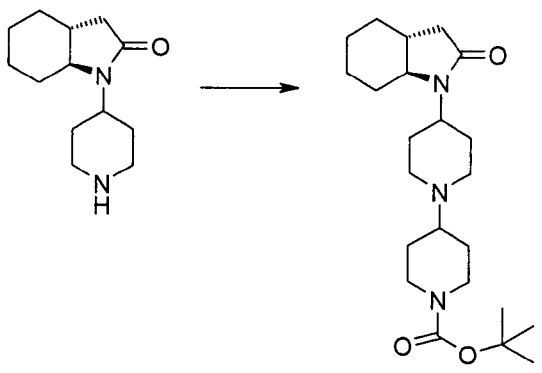
مثال ٨٨:

Isopropyl 4-[(3aR,7aS)-2-oxooctahydro-1H-indol-1-yl]-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate



الخطوة أ : تحضير :

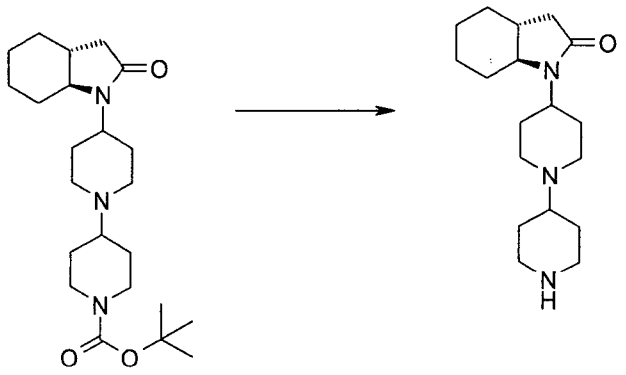
tert-butyl 4-[(3aR,7aS)-2-oxooctahydro-1H-indol-1-yl]-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate



tert-butyl 4-[(3aR,7aS)-2-oxooctahydro-1H-indol-1-yl]-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate

تم تحضيره باستخدام نفس الإجراء الاختزالي للمعالجة بالأمين المذكور في مثال ٨٧، الخطوة ح

لخطوة ب : تحضير (3aR,7aS)-1-(1,4'-bipiperidin-4-yl)octahydro-2H-indol-2-one



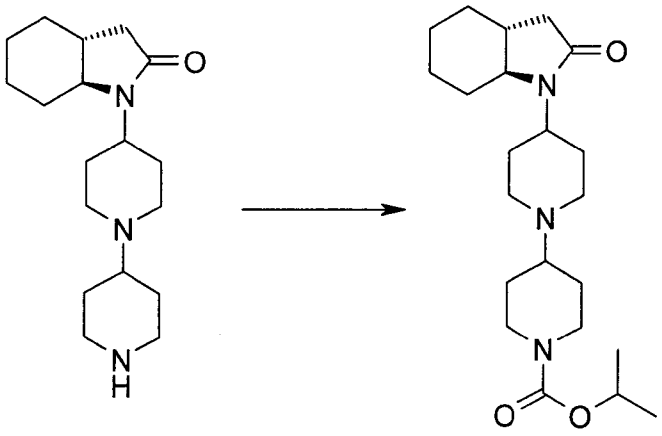
إلى محلول من :

tert-butyl 4-[(3aR,7aS)-2-oxooctahydro-1H-indol-1-yl]-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate

(١٨٠ مجم، ٠.٤٤ ملي مول) في MeOH (٣ مل) تمت إضافة ٤ مولار HCl(١ مل) وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة . تمت إزالة المذيبات في ضغط منخفض لتوفير المركب الوارد في العنوان كزيت أصفر (١٢٠ مجم) Ms (M+1): 306.3 .

الخطوة ج : تحضير

isopropyl 4-[(3aR,7aS)-2-oxooctahydro-1H-indol-1-yl]-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate



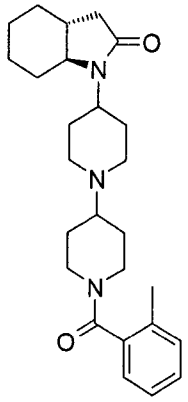
باتباع الإجراء المشابهة للمثال رقم ٨٢، تم تحضير المركب الوارد في العنوان من :

(3aR,7aS)-1-(1,4'-bipiperidin-4-yl)octahydro-2H-indol-2-one and isopropyl chloroformate.

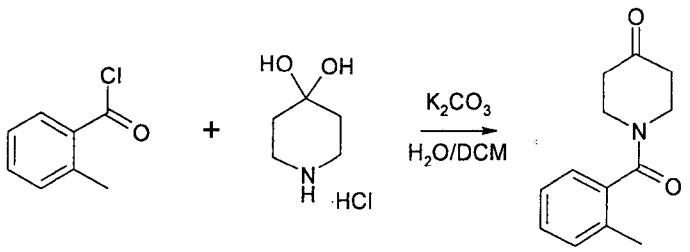
1H NMR (400 MHz, METHANOL-D4) HCl salt: δ ppm 1.24 (d, *J*=5.86 Hz, 6 H), 1.27 - 1.53 (m, 4 H), 1.53 - 1.83 (m, 4 H), 1.84 - 2.00 (m, 4 H), 2.04 - 2.17 (m, 3 H), 2.26 (d, *J*=6.64 Hz, 1 H), 2.28 - 2.37 (m, 1 H), 2.35 - 2.68 (m, 2 H), 2.74 - 2.95 (m, 2 H), 3.03 - 3.23 (m, 3 H), 3.34 - 3.46 (m, 1 H), 3.60 (d, *J*=12.89 Hz, 2 H), 3.78 - 3.94 (m, 1 H), 4.29 (d, *J*=14.06 Hz, 2 H), 4.76 - 4.88 (m, 1 H). MS (M+1): 392.3

مثال ٨٩:

(3aR,7aS)-1-[1'-(2-methylbenzoyl)-1,4'-bipiperidin-4-yl]octahydro-2H-indol-2-one



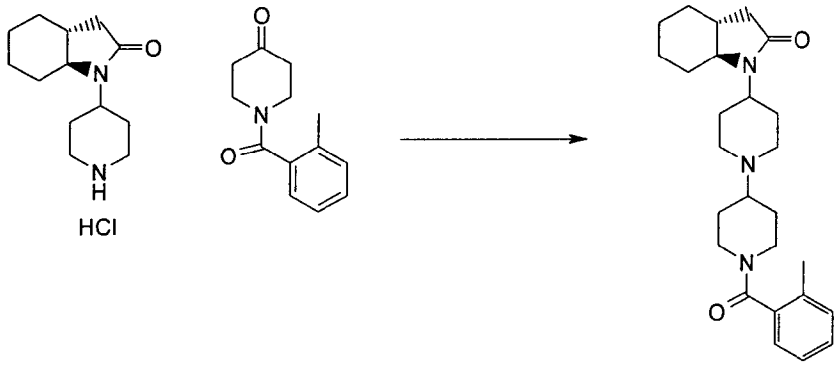
الخطوة أ : تحضير 1-(2-methylbenzoyl)piperidin-4-one



٥ إلى محلول من 2-methylbenzoyl chloride (٨٠٠ مجم، ٥.٢ ملي مول) في ٥ مل من dichloromethane تمت إضافة خليط من piperidine-4,4-diol hydrochloride (٨٠٠ مجم، ٥.٢ ملي مول) و potassium carbonate (٧١٦ مجم، ٥.٢ ملي مول) في ٥ مل H2O مع التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين . تم فصل الطبقات وتم استخلاص الطبقة المائية باستخدام dichloromethane (٣ x ١٠ مل). الطبقات العضوية تم تجميعها وتجفيفها وترشيحها و ١٠ تم تركيز المادة المرشحة في وسط مفرغ لتوفير المركب الوارد في العنوان (١.٢ جم) كزيت أصفر فاتح. MS (M+1): 218.0

الخطوة ب : تحضير :

(3aR,7aS)-1-[1'-(2-methylbenzoyl)-1,4'-bipiperidin-4-yl]octahydro-2H-indol-2-one



إلى محلول من :

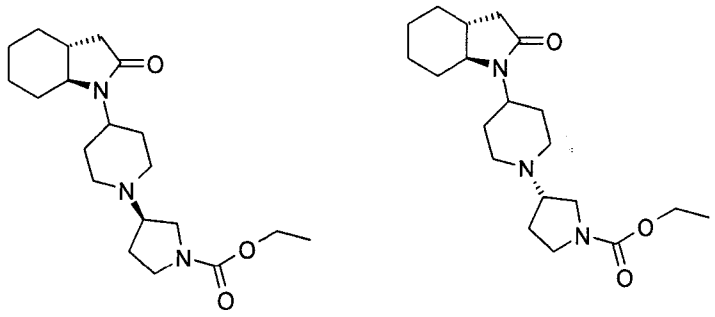
(3aR,7aS)-1-piperidin-4-yloctahydro-2H-indol-2-one hydrochloride (٧٠ مجم، ٠.٢٧ ملي مول) في MeOH (٤ مل) تمت إضافة sodium methoxide (٦٢ ميكرو لتر ٠.٢٧ ملي مول) ثم تبع ذلك 1-(2-methylbenzoyl)piperidin-4-one (٦٠ مجم، ٠.٢٧ ملي مول) وتقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق . محلول يحتوي على cyanoborohydride (٢٨ مجم، ٠.٤١ ملي مول) و zinc chloride (١٨ مجم، ٠.١٣ ملي مول) في MeOH (١ مل) ثم تمت إضافة وتقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة على مدار الليل . تم إخماد التفاعل باستخدام ماء وتمت إزالة المذيبات في جو من الضغط المنخفض . تم تخفيف الخليط في dichloromethane (٣٠ مل) و ١ عيار من NaOH (٧ مل) تمت إضافته. تم فصل الأطوار وتم استخلاص الطور المائي باستخدام dichloromethane (٢٠x٢ مل). تم تجفيف الأطوار العضوية المجمعة وتركيزها في وسط مفرغ . تمت تنقية المركب الخام باستخدام LCMS التحضيري مرتفع الرقم الهيدروجيني pH (٤٠-٦٠٪) لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة بيضاء (٣٧ مجم، ٣٧٪).

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D): δ ppm 1.12 - 1.41 (m, 5 H), 1.42 - 1.54 (m, 1

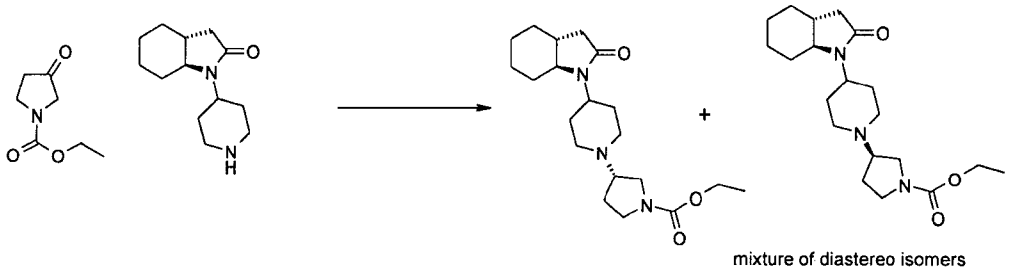
H), 1.54 - 1.70 (m, 4 H), 1.70 - 1.99 (m, 7 H), 2.11 - 2.39 (m, 4 H), 2.23 (s, 3 H), 2.39 - 2.55 (m, 1 H), 2.72 (t, J=12.50 Hz, 1 H), 2.78 - 3.07 (m, 4 H), 3.48 (d, J=12.11 Hz, 1 H), .3.83 - 4.01 (m, 1 H), 4.80 (d, J=12.50 Hz, 1 H), 7.01 - 7.28 (m, 4 H). MS (M+1): 424.2

مثال ٩٠ و ٩١:

Ethyl (3S)-3-{4-[(3aR,7aS)-2-oxooctahydro-1H-indol-1-yl]piperidin-1-yl}pyrrolidine-1-carboxylate and ethyl (3R)-3-{4-[(3aR,7aS)-2-oxooctahydro-1H-indol-1-yl]piperidin-1-yl}pyrrolidine-1-carboxylate



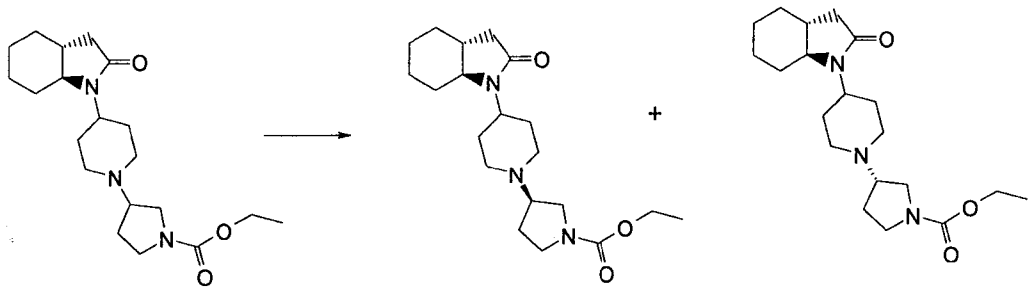
الخطوة أ : تحضير خليط من مزدوجي تجاسم:



(3aR,7aS)-1-(piperidin-4-yl)hexahydro-1H-indol-2(3H)-one (٠.٣٨ جم، ١.٤٤ ملي مول) تمت إذابته في MeOH (٥ مل) و triethylamine (٠.٢٠٠ مل، ١.٤٤ ملي مول) تمت إضافته ثم تبع ذلك 1-N-ethoxycarbonyl-3-pyrrolidinone (٠.٢٢٦ جم، ١.٤٤ ملي مول). بعد ١٥ دقيقة محلول من cyanoborohydride (٠.١٣٥ جم، ٢.١٥ ملي مول) و zinc chloride

(٠.٠٩٨ جم، ٠.٧٢ ملي مول) في methanol (١مل) تمت إضافة بالتنقيط عند درجة حرارة الغرفة . تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة على مدار الليل .تمت إزالة المذيب في ضغط منخفض وتم تخفيف المادة المتبقية في dichloromethane (٦٠ مل) وغسلها باستخدام ١ عيار من NaOH (١٠ مل) ثم تبع ذلك محلول ملحي (٥ مل) وتركيزها في ضغط منخفض . تمت تنقية المادة الخام باستخدام LCMS التحضيري مرتفع الرقم الهيدروجيني pH لتوفير خليط من متشاكلين (٠.١٥ جم).

الخطوة ب : فصل مزدوجات التجاسم باستخدام HPLC الكيرالي



خليط من ٢ من مزدوجات التجاسم تمت تنقيته باستخدام HPLC الكيرالي ٣٠ AD ٪ Isopropanol (ChiralPak AD، ٢١ x ٢٥٠ مم، بحجم جسيمات ٢٠ ميكرو متر) لتوفير مزدوجات التجاسم النقية isomer ١ و isomer ٢ كمواد صلبة بيضاء .

isomer ١: زمن احتجاز HPLC = ٨.٧٥ دقيقة (٤٠٪ Isopropanol ، ChiralPak AD، ٤.٦ x ٢٥٠ مم، بحجم جسيمات ٢٠ ميكرو متر).

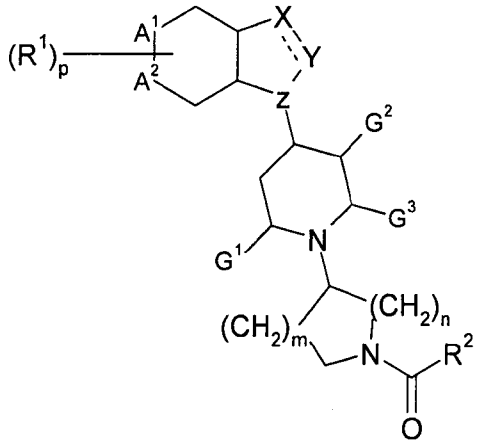
1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.07 - 1.45 (m, 3 H), 1.22 (t, *J*=7.23 Hz, 3 H), 1.50 - 2.17 (m, 13 H), 2.30 (d, *J*=6.64 Hz, 1 H), 2.33 (d, *J*=6.64 Hz, 1 H), 2.62 - 2.88 (m, 2 H), 2.92 - 3.12 (m, 3 H), 3.18 - 3.35 (m, 1 H), 3.50 (t, *J*=9.57 Hz, 1 H), 3.53 - 3.64 (m, 1 H), 3.64 - 3.73 (m, 1 H), 3.87 - 4.02 (m, 1 H), 4.09 (q, *J*=7.03 Hz, 2 H). Ms (M+1): 364.26.

isomer ٢: زمن احتجاز HPLC = ١٥.٥٣ دقيقة (٤٠٪ Isopropanol ، ChiralPak AD، ٤.٦ x٢٥٠ مم، بحجم جسيمات ٢٠ ميكرو متر.

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D): δ ppm 1.12 - 1.46 (m, 3 H), 1.21 (t, *J*=7.23 Hz, 3 H), 1.49 - 2.15 (m, 13 H), 2.29 (d, *J*=6.64 Hz, 1 H), 2.33 (d, *J*=6.25 Hz, 1 H), 2.63 - 2.81 (m, 2 H), 2.80 - 3.02 (m, 2 H), 3.06 (q, *J*=9.11 Hz, 1 H), 3.19 - 3.37 (m, 1 H), 3.49 (t, *J*=9.77 Hz, 1 H), 3.32 - 3.63 (m, 1 H), 3.64 - 3.72 (m, 1 H), 3.85 - 4.00 (m, 1 H), 4.08 (q, *J*=7.03 Hz, 2 H). MS (M+1): 364.26.

عناصر الحماية

١ ١ – مركب له الصيغة (I)، (بما يشمل أى متشاكل فردي single enantiomer ، أو مزدوج
٢ تجاسم فردي single diastereomer ، أوخليط من واحد أو أكثر من متشاكلات
٣ enantiomers و/ أو مزدوجات تجاسم disastereomers لها الصيغة I) أو ملح مقبول
٤ صيدلانيًا منه، حيث:

٥ 

؛I

٦ A^1 وA^2 يتم اختيار كل منهما بشكل مستقل من -CH(R)-؛

٧ بالنسبة لـ G^1، G^2، وG^3 ، إما؛

٨ يتم اختيار كل من G^1، G^2، وG^3 بشكل مستقل من :

٩ hydrogen, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, hydroxy-C_{1-6}alkyl, -CH_2-OR,

١٠ halogenated C_{1-6}alkyl, and -$CONR^2$;

١١ أو

١٢ أي اثنتين من G^1، G^2 و G^3 يتم ربطهما مع بعضهما البعض لتكوين قنطرة C_{1-4}alkylene

١٣ والآخر من G^1، G^2 و G^3 يتم اختيارها بشكل مستقل من :

١٤ hydrogen, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, hydroxy-C_{1-6}alkyl, -CH_2-OR,

١٥ halogenated C_{1-6}alkyl, and -C(=O)NR_2

١٦ R^1 يتم اختيارها بشكل مستقل من :

١٧ hydrogen, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, -CN, -C(=O)-OR, -C(=O)-NR_2,

١٨ hydroxy, and C_{1-6}alkoxy;

١٩ R^2 تم اختيارها من :

٢٠ hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkylamino, di-C_{1-6}alkylamino,

٢١ C_{6-10}aryl, C_{6-10}aryloxy, C_{2-9}heteroaryl, C_{2-9}heteroaryloxy, C_{3-5}heterocycloalkyloxy,

٢٢ C_{3-5}heterocycloalkyl, C_{6-10}aryl-C_{1-3}alkoxy, C_{6-10}aryl-C_{1-3}alkyl, C_{2-9}heteroaryl-

٢٣ C_{1-3}alkoxy, C_{2-9}heteroaryl-C_{1-3}alkyl, C_{3-5}heterocycloalkyl-C_{1-3}alkoxy,

٢٤ C_{3-5}heterocycloalkyl-C_{1-3}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{3-6}cycloalkyloxy, [[and]]

٢٥ C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-3}alkyl, and C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-3}alkoxy,

٢٦ حيث؛

٢٧ C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{1-6}alkyl-carbonyl, C_{1-6}alkylaminocarbonyl, C_{6-10}aryl, C_{2-}

٢٨ $_{9}$heteroaryl, C_{3-5}heterocycloalkyl, C_{6-10}aryl-C_{1-3}alkyl, C_{2-9}heteroaryl-C_{1-3}alkyl,

٢٩ C_{3-5}heterocycloalkyl-C_{1-3}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, and C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-3}alkyl

٣٠ المذكورة يكون بها استبدال اختياري بواحدة أو أكثر من المجموعات التي يتم اختيارها من:

٣١ phenyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{2-5}heterocycloalkyl, C_{2-5}heteroaryl, -CN, -SR, -OR,

٣٢ -$O(CH_2)_p$-OR, R, -C(=O)-R, -CO_2R, -SO_2R, -SO_2NR_2, halogen, -NO_2, -NR_2,

٣٣ -$(CH_2)_pNR_2$, and -C(=O)-NR_2

٣٤ P هي ١ أو ٢ أو ٣ أو ٤؛

٣٥ و m هي صفر أو ١ أو ٢،

٣٦ و n هي ١ أو ٢؛

٣٧ X يتم اختيارها من N-R، و CH2؛

٣٨ Z تكون N؛

٣٩ Y تكون C(=O)؛ و

٤٠ كل R تكون بشكل مستقل hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl or halogenated C_{1-6}alkyl .

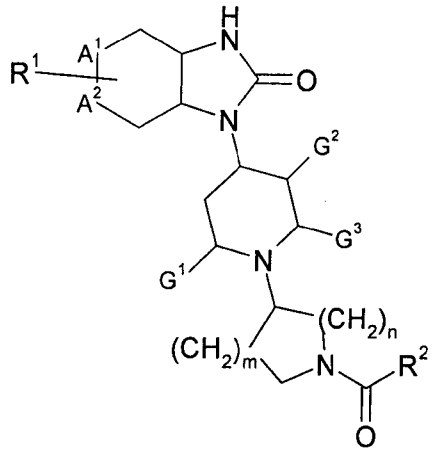
٤١

١ ٢ - مركب أو ملح مقبول صيدلانياً منه طبقا لعنصر الحماية ١، حيث p تكون ١.

١ ٣ - مركب أو ملح مقبول صيدلانياً منه طبقا لعنصر الحماية ١، حيث يناظر المركب

٢ للصيغة II:

٣



II

١ ٤ - مركب أو ملح مقبول صيدلانياً منه طبقا لعنصر الحماية ١ أو ٣، حيث R^2 تم

٢ اختيارها من :

٣ methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, butyl, 4-heptyl, 2-methyl-1-propyl, benzyl,

٤ phenyl, thienyl, furyl, quinolinyl, dihydrobenzofuranyl, pyrrolyl, - methoxy,

٥ ethoxy, benzyloxy, t-butoxy, cyclopentyl, cyclohexyl, pyrrolidinyl, piperdinyl,

٦ azetidinyl, methylamino, and ethylamino

حيث يكون :

methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, butyl, 4-heptyl, 2-methyl-1-propyl, benzyl, phenyl, thienyl, furyl, quinolinyl, dihydrobenzofuranyl, pyrrolyl, cyclopentyl, cyclohexyl, pyrrolidinyl, piperdinyl, and azetidinyl are optionally substituted by one or more groups selected from amino, halogen, phenyl, morpholinyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-6}alkyl, hydroxy, C_{1-6}alkoxy and -CN.

٥ - مركب أو ملح مقبول صيدلانياً منه طبقا لعنصر الحماية ١ أو ٣، حيث R^1 يتم اختيارها من :

hydrogen, halogen, methyl, ethyl, -CN, $-C(=O)-NH_2$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2H$, hydroxy and methoxy.

٦ - مركب أو ملح مقبول صيدلانياً منه طبقا لعنصر الحماية ١ أو ٣، حيث R^1 تكون hydrogen .

٧ - مركب أو ملح مقبول صيدلانياً منه طبقا لعنصر الحماية ١ أو ٣، حيث m، n تكون ١.

٨ - مركب أو ملح مقبول صيدلانياً منه طبقا لعنصر الحماية ١ أو ٣، حيث m تكون ١، و n تكون ٢.

٩ - مركب أو ملح مقبول صيدلانياً منه طبقا لعنصر الحماية ١ أو ٣، حيث A^1 و A^2 تكون هما $-CH_2-$.

١٠ - مركب أو ملح مقبول صيدلانياً منه طبقا لعنصر الحماية ١ أو ٣، حيث

G^1، G^2 و G^3 يتم اختيار كل منهما بشكل مستقل من :

hydrogen, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, hydroxy-C_{1-6}alkyl, $-CH_2-OR$,

halogenated C_{1-6}alkyl, and $-C(=O)NR_2$;

كل R تكون بشكل مستقل hydrogen أو C_{1-6} alkyl .

١١ - مركب أو ملح مقبول صيدلانياً منه طبقا لعنصر الحماية ١ أو ٣، حيث

G^1، G^2 و G^3 يتم اختيار كل منهما بشكل مستقل من :

hydrogen, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, hydroxy-C_{1-6}alkyl, $-CH_2-OR$,

halogenated C_{1-6}alkyl, and $-C(=O)NR_2$

و

كل R تكون بشكل مستقل hydrogen أو C_{1-6}alkyl .

١٢ - مركب أو ملح مقبول صيدلانياً منه طبقا لعنصر الحماية ١ أو ٣، حيث

أي اثنتين من G^1، G^2 و G^3 تم ربطهما مع بعضهما البعض لتكوين قنطرة C_{1-4}alkylene

والأخرى من G^1، G^2 وG^3 تم اختيارها من :

hydrogen, fluoro, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, hydroxy-methyl, $-CH_2-OR$,

trifluoromethyl, and $-C(=O)NR_2$

و

كل R تكون بشكل مستقل hydrogen أو $C_{1-alkyl}$.

١٣ - مركب أو ملح مقبول صيدلانياً منه طبقا لعنصر الحماية ١ أو ٣، حيث

G^1 و G^3 تم ربطهما مع بعضهما البعض لتكوين قنطرة alkylene C_{2-4} وG^2 تم اختيارها من :

hydrogen, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, hydroxy-C_{1-6}alkyl, $-CH_2-OR$,

halogenated C_{1-6}alkyl, and $-C(=O)NR_2$

و

كل R تكون بشكل مستقل hydrogen أو C_{1-6}alkyl.

١٤ - مركب أو ملح مقبول صيدلانياً منه طبقا لعنصر الحماية ١ أو ٣، حيث

G^1 و G^2 يتم ربطهما مع بعضهما البعض لتكوين قنطرة alkylene C_{1-3} ؛

وG^3 تم اختيارها من :

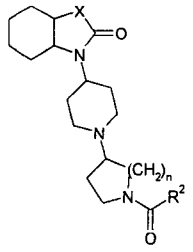
hydrogen, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, hydroxy-C_{1-6}alkyl, $-CH_2-OR$,

halogenated C_{1-6}alkyl, and $-C(=O)NR_2$

و

R تكون بشكل مستقل hydrogen أو C_{1-}alkyl .

١٥ - مركب أو ملح مقبول صيدلانياً منه طبقا لعنصر الحماية ١، حيث يناظر المركب للصيغة IA :



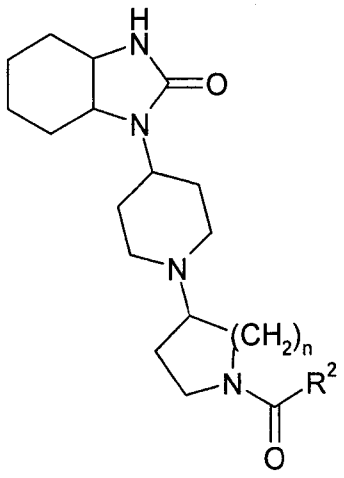
IA

١٦ - مركب أو ملح مقبول صيدلانياً منه طبقا لعنصر الحماية ١ أو ١٥، حيث:

X تكون N-R؛ و

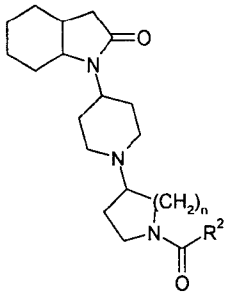
R تكون hydrogen ، alkenyl C_{2-3} أو C_{1-6}alkyl .

١٧ - مركب أو ملح مقبول صيدلانياً منه طبقا لعنصر الحماية ١، حيث يناظر المركب للصيغة IIA:



IIA

١٨ - مركب أو ملح مقبول صيدلانياً منه طبقا لعنصر الحماية ١، حيث يناظر المركب للصيغة X :



X

١٩ - مركب أو ملح مقبول صيدلانياً منه طبقا لعنصر الحماية ١، ٣، ١٥، ١٧، أو ١٨ حيث R^2 يتم اختيارها من :

hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{3-6}cycloalkyloxy, C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-3}alkoxy, C_{3-5}heterocycloalkyl, C_{3-5}heterocycloalkyl-C_{1-3}alkyl, phenyl, benzyl, C_{2-9}heteroaryl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkylamino, di-C_{1-6}alkylamino and benzyloxy,

حيث :

C_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{3-5}heterocycloalkyl, C_{3-5}heterocycloalkyl-C_{1-3}alkyl, phenyl, benzyl, and C_{2-9}heteroaryl,

المذكورة يكون بها استبدال اختياري بواحدة أو أكثر من المجموعات التي يتم اختيارها من :

amino, halogen, phenyl, morpholinyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-6}alkyl, hydroxy, C_{1-6}alkoxy and -CN.

٢٠ - مركب أو ملح مقبول صيدلانياً منه طبقا لعنصر الحماية ١، ٣، ١٥، ١٧، أو ١٨ حيث R^2 يتم اختيارها من :

hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkylamino, di-C_{1-4}alkylamino, C_{3-6}cycloalkyl, pyrrolidinyl, thienyl, furyl, quinolinyl, dihydrobenzofuranyl, pyrrolyl, phenyl, benzyl, piperdinyl, azetidinyl and benzyloxy,

حيث:

C_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, pyrrolidinyl, furyl, quinolinyl, dihydrobenzofuranyl, pyrrolyl, phenyl, benzyl, piperdinyl, and azetidinyl

تكون بها استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من المجموعات التي يتم اختيارها من

amino, halogen, phenyl, morpholinyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-6}alkyl, hydroxy, C_{1-6}alkoxy and -CN.

٢١ - مركب أو ملح مقبول صيدلانياً منه طبقا لعنصر الحماية ١، ٣، ١٥، ١٧، أو ١٨ حيث R^2 تم اختيارها من :

methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tertbutyl, 4-heptyl, 2-methyl-1-propyl, benzyl, phenyl, thienyl, furyl, quinolinyl, dihydrobenzofuranyl, pyrrolyl, methoxy, ethoxy, isopropoxy, propoxy, benzyloxy, t-butoxy, isobutoxy, C_{3-6}cycloylalkoxy, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, pyrrolidinyl, piperdinyl, azetidinyl, methylamino, and ethylamino,

حيث تكون :

المذكورة بها استبدال اختياري بواسطة واحدة أو أكثر من المجموعات التي يتم اختيارها من :

amino, halogen, phenyl, morpholinyl, CF_3,-C(=O) C_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{1-6}alkyl, hydroxy, C_{1-6}alkoxy and -CN.

٢٢ - مركب أو ملح مقبول صيدلانياً منه طبقا لعنصر الحماية ١، ٣، ١٥، ١٧، أو ١٨، حيث n تكون ١.

٢٣ - مركب أو ملح مقبول صيدلانياً منه طبقا لعنصر الحماية ١، ٣، ١٥، ١٧، أو ١٨، حيث n تكون ٢.

١ ٢٤ – مركب أو ملح مقبول صيدلانياً منه، حيث يتم اختيار المركب من:

٢ Ethyl 4-[(*cis* (+/-))-2-oxooctahydro-1*H*-benzimidazol-1-yl]-1,4'-bipiperidine-1'-

٣ carboxylate;

٤ Ethyl 3-{4-[(*cis* (+/-))-2-oxooctahydro-1*H*-benzimidazol-1-yl]piperidin-1-

٥ yl}pyrrolidine-1-carboxylate;

٦ Ethyl 3-{4-[(*trans* (+/-))-2-oxooctahydro-1*H*-benzimidazol-1-yl]piperidin-

٧ 1-yl}pyrrolidine-1-carboxylate;

٨ Benzyl 3-{4-[(*trans* (+/-))-2-oxooctahydro-1*H*-benzimidazol-1-

٩ yl]piperidin-1-yl}pyrrolidine-1-carboxylate;

١٠ Benzyl 4-[-[(*trans* (+/-))-2-oxooctahydro-1*H*-benzimidazol-1-yl]-1,4'-

١١ bipiperidine-1'-carboxylate;

١٢ Ethyl 4-[(3a*R*,7a*R*)-2-oxooctahydro-1*H*-benzimidazol-1-yl]-1,4'-

١٣ bipiperidine-1'-Carboxylate;

١٤ Ethyl 4-[(3a*S*,7a*S*)-2-oxooctahydro-1*H*-benzimidazol-1-yl]-1,4'-

١٥ bipiperidine-1'-Carboxylate;

١٦ (*trans* (+/-))-1-{1-[1-(cyclopentylcarbonyl)pyrrolidin-3-yl]piperidin-4-

١٧ yl}octahydro-2*H*-benzimidazol-2-one;

١٨ (*trans* (+/-))-1-{1-[1-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)pyrrolidin-3-yl]piperidin-4-

١٩ yl}octahydro-2*H*-benzimidazol-2-one;

٢٠ methyl 3-{4-[(*trans (+/-)*)-2-oxooctahydro-1*H*-benzimidazol-1-

٢١ yl]piperidin-1-yl}pyrrolidine-1-carboxylate;

٢٢ *N*-ethyl-3-[4-[(-[(*trans* (+/-))- (2-oxooctahydro-1*H*-benzimidazol-1-

٢٣ yl)piperidin-1-yl]pyrrolidine-1-carboxamide;

(*trans* (+/-))-1-{1-[1-(3-methylbutanoyl)pyrrolidin-3-yl]piperidin-4-yl}octahydro-2*H*-benzimidazol-2-one;

(*trans* (+/-))-1-[1-(1-butyrylpyrrolidin-3-yl)piperidin-4-yl]octahydro-2*H*-benzimidazol-2-one (mixture of diastereoisomers);

Ethyl (3R)- 3-[4-[(3aR,7aR)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-1-yl]-1-piperidyl]pyrrolidine-1-carboxylate;

Ethyl (3S)-3-[4-[(3aR,7aR)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-1-yl]-1-piperidyl]pyrrolidine-1-carboxylate;

Ethyl (3R)-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-1-yl]-1-piperidyl]pyrrolidine-1-carboxylate;

Ethyl (3S)-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-1-yl]-1-piperidyl]pyrrolidine-1-carboxylate;

Tert-butyl 4-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-1-yl]-1-piperidyl]piperidine-1-carboxylate;

(3aS,7aS)-1-[1-(4-piperidyl)-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one;

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(cyclopropanecarbonyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one;

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-methylbenzoyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one;

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(cyclohexanecarbo nyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one;

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-fluorobenzoyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-

٤٧ 3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one;

٤٨ (3aS,7aS)-1-[1-[1-(4-methoxybenzoyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-

٤٩ 3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one;

٥٠ (3aS,7aS)-1-[1-[1-(3-methylfuran-2-carbonyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-

٥١ 3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one;

٥٢ (3aS,7aS)-1-[1-[1-(2,6-dimethylbenzoyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-

٥٣ 3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one;

٥٤ (3aS,7aS)-1-[1-(1-butanoyl-4-piperidyl)-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-

٥٥ hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one;

٥٦ (3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-methoxybenzoyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-

٥٧ 3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one;

٥٨ (3aS,7aS)-1-[1-[1-(3-methoxybenzoyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-

٥٩ 3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one;

٦٠ (3aS,7aS)-1-[1-(1-benzoyl-4-piperidyl)-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-

٦١ hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one;

٦٢ 2-[4-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-1-

٦٣ yl]-1-piperidyl]piperidine-1-carbonyl]benzonitrile;

٦٤ (3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-propylpentanoyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-

٦٥ 3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one;

٦٦ (3aS,7aS)-1-[1-[1-(2,3-dihydrobenzofuran-7-carbonyl)-4-piperidyl]-4-

٦٧ piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one;

٦٨ (3aS,7aS)-1-[1-[1-(quinoline-4-carbonyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-

٦٩ 3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one;

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(1-methylpyrrole-2-carbonyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]- ٧٠

3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one; ٧١

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(1,5-dimethylpyrrole-2-carbonyl)-4-piperidyl]-4- ٧٢

piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one; ٧٣

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-cyclohexylbenzoyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]- ٧٤

3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one; ٧٥

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-morpholin-4-ylbenzoyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]- ٧٦

3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one; ٧٧

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-phenylbenzoyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]- ٧٨

3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one; ٧٩

(3aS,7aS)-1-[1-[1-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoyl]-4-piperidyl]-4- ٨٠

piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one; ٨١

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2,2-dimethylpropanoyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]- ٨٢

3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one; ٨٣

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(cyclopentanecarbonyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]- ٨٤

3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one; ٨٥

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(3-methoxythiophene-2-carbonyl)-4-piperidyl]-4- ٨٦

piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one; ٨٧

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(thiophene-2-carbonyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]- ٨٨

3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one; ٨٩

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(3-methylthiophene-2-carbonyl)-4-piperidyl]-4- ٩٠

piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one; ٩١

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-chlorobenzoyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]- ٩٢

٩٣ 3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one;

٩٤ (3aS,7aS)-1-[1-[1-(cyclobutanecarbonyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-

٩٥ 3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one;

٩٦ Isopropyl 4-[(3a*R*,7a*R*)-2-oxooctahydro-1*H*-benzimidazol-1-yl]-1,4'-

٩٧ bipiperidine-1'-carboxylate;

٩٨ (3a*R*,7a*R*)-1-[1'-(cyclopropylcarbonyl)-1,4'-bipiperidin-4-yl]octahydro-2*H*-

٩٩ benzimidazol-2-one;

١٠٠ (3a*R*,7a*R*)-1-[1'-(propylcarbonyl)-1,4'-bipiperidin-4-yl]octahydro-2*H*-

١٠١ benzimidazol-2-one;

١٠٢ (3a*R*,7a*R*)-1-[1'-(cyclopentylcarbonyl)-1,4'-bipiperidin-4-yl]octahydro-2*H*-

١٠٣ benzimidazol-2-one;

١٠٤ (3a*R*,7a*R*)-1-{1'-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoyl]-1,4'-bipiperidin-4-

١٠٥ yl}octahydro-2*H*-benzimidazol-2-one;

١٠٦ (3aR,7aR)-1-[1-(1-benzoyl-4-piperidyl)-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-

١٠٧ hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one;

١٠٨ (3aR,7aR)-1-[1-[1-(2-methylbenzoyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-

١٠٩ 3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one;

١١٠ (3aR,7aR)-1-[1-[1-(3-methoxythiophene-2-carbonyl)-4-piperidyl]-4-

١١١ piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one;

١١٢ (3aR,7aR)-1-[1-[1-(2-methoxybenzoyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-

١١٣ 3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one;

١١٤ (3aR,7aR)-1-[1-[1-(2,6-dimethylbenzoyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-

١١٥ 3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one;

(*trans* (+/-))-1-[1-[1-(thiophene-2-carbonyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one; ١١٦ ١١٧

(*trans* (+/-))-1-[1-[1-(2-phenylacetyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-benzoimidazol-2-one; ١١٨ ١١٩

Ethyl 4-[(3aR,7aS)-2-oxooctahydro-1H-benzimidazol-1-yl]-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate; ١٢٠ ١٢١

Ethyl 4-[(3aS,7aR)-2-oxooctahydro-1H-benzimidazol-1-yl]-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate; ١٢٢ ١٢٣

Isopropyl 4-[(3aR,7aS)-2-oxooctahydro-1H-benzimidazol-1-yl]-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate; ١٢٤ ١٢٥

Isopropyl 4-[(3aS,7aR)-2-oxooctahydro-1H-benzimidazol-1-yl]-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate; ١٢٦ ١٢٧

cis(+/-)-1-(1'-benzoyl-1,4'-bipiperidin-4-yl)octahydro-2H-benzimidazol-2-one; ١٢٨ ١٢٩

cis (+/-)-1-[1'-(cyclopentylcarbonyl)-1,4'-bipiperidin-4-yl]octahydro-2H-benzimidazol-2-one; ١٣٠ ١٣١

cis (+/-)-1-[1'-(3-thienylcarbonyl)-1,4'-bipiperidin-4-yl]octahydro-2H-benzimidazol-2-one; ١٣٢ ١٣٣

cis (+/-)-1-[1'-(2-thienylcarbonyl)-1,4'-bipiperidin-4-yl]octahydro-2H-benzimidazol-2-one; ١٣٤ ١٣٥

cis (+/-)-1-(1'-butyryl-1,4'-bipiperidin-4-yl)octahydro-2H-benzimidazol-2-one; ١٣٦ ١٣٧

(3aS,7aS)-1-methyl-3-[1-[1-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoyl]-4- ١٣٨

piperidyl]-4-piperidyl]-3a,4,5,6,7,7a-hexahydrobenzoimidazol-2-one; ١٣٩

(3aS,7aS)-3-[1-[1-(cyclopropanecarbonyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]-1- ١٤٠

methyl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydrobenzoimidazol-2-one; ١٤١

(3aS,7aS)-1-methyl-3-[1-[1-(2-methylbenzoyl)-4-piperidyl]-4-piperidyl]- ١٤٢

3a,4,5,6,7,7a-hexahydrobenzoimidazol-2-one; ١٤٣

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(3-methoxythiophene-2-carbonyl)-4-piperidyl]-4- ١٤٤

piperidyl]-3-methyl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydrobenzoimidazol-2-one; ١٤٥

Ethyl 4-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3-prop-2-enyl-3a,4,5,6,7,7a- ١٤٦

hexahydrobenzoimidazol-1-yl]-1-piperidyl]piperidine-1-carboxylate; ١٤٧

Ethyl 4-[(3a*S*,7a*S*)-3-isopropyl-2-oxooctahydro-1*H*-benzimidazol-1-yl]- ١٤٨

1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate; ١٤٩

(3aS,7aS)-1-(1'-(1-methylcyclopropanecarbonyl)-1,4'-bipiperidin-4- ١٥٠

yl)hexahydro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one; ١٥١

(3aS,7aS)-1-(1'-(2,2-difluorocyclopropanecarbonyl)-1,4'-bipiperidin-4- ١٥٢

yl)hexahydro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one; ١٥٣

(3aS,7aS)-1-(1'-(2-methylcyclopropanecarbonyl)-1,4'-bipiperidin-4- ١٥٤

yl)hexahydro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one; ١٥٥

(3aS,7aS)-1-(1'-(1-(trifluoromethyl)cyclopropanecarbonyl)-1,4'-bipiperidin- ١٥٦

4-yl)hexahydro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one; ١٥٧

(3aS,7aS)-1-[1'-(3-methylbutanoyl)-1,4'-bipiperidin-4-yl]octahydro-2H- ١٥٨

benzimidazol-2-one; ١٥٩

(3aS,7aS)-1-[1'-(1-acetyl-D-prolyl)-1,4'-bipiperidin-4-yl]octahydro-2H- ١٦٠

benzimidazol-2-one; ١٦١

(3aS,7aS)-1-(1'-isobutyryl-1,4'-bipiperidin-4-yl)octahydro-2H-benzimidazol-2-one; ١٦٢ ١٦٣

Isopropyl 4-((3aS,7aS)-2-oxooctahydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate; ١٦٤ ١٦٥

Prop-1-en-2-yl 4-((3aS,7aS)-2-oxooctahydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate; ١٦٦ ١٦٧

2-Fluoroethyl 4-[(3aS,7aS)-2-oxooctahydro-1H-benzimidazol-1-yl]-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate; ١٦٨ ١٦٩

Isobutyl 4-[(3aS,7aS)-2-oxooctahydro-1H-benzimidazol-1-yl]-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate; ١٧٠ ١٧١

Methyl 4-[(3aS,7aS)-2-oxooctahydro-1H-benzimidazol-1-yl]-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate; ١٧٢ ١٧٣

Ethyl 4-[4-[(3aR,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3H-indol-1-yl]-1-piperidyl]piperidine-1-carboxylate; ١٧٤ ١٧٥

Isopropyl 4-[(3a*R*,7a*S*)-2-oxooctahydro-1*H*-indol-1-yl]-1,4'-bipiperidine-1'-carboxylate; ١٧٦ ١٧٧

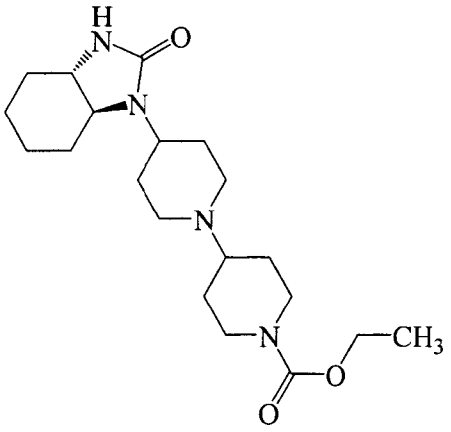
(3a*R*,7a*S*)-1-[1'-(2-methylbenzoyl)-1,4'-bipiperidin-4-yl]octahydro-2*H*-indol-2-one; ١٧٨ ١٧٩

Ethyl (3*S*)-3-{4-[(3a*R*,7a*S*)-2-oxooctahydro-1*H*-indol-1-yl]piperidin-1-yl}pyrrolidine-1-carboxylate; and ١٨٠ ١٨١

Ethyl(3*R*)-3-{4-[(3a*R*,7a*S*)-2-oxooctahydro-1*H*-indol-1-yl]piperidin-1-yl}pyrrolidine-1-carboxylate ١٨٢ ١٨٣

١ ٢٥- مركب أو ملح مقبول صيدلانياً منه طبقا لعنصر الحماية ١، حيث يناظر المركب لـ

:

٢ 

١ ٢٦ - مركب أو ملح مقبول صيدلانياً منه طبقا لأي من عناصر الحماية ١-٢٥ للاستخدام

٢ كدواء.

١ ٢٧ - إستخدام مركب أو ملح مقبول صيدلانياً منه طبقا لأي من عناصر الحماية ١-٢٥

٢ في تصنيع دواء لعلاج الألم .

١ ٢٨ - إستخدام مركب أو ملح مقبول صيدلانياً منه طبقا لأي من عناصر الحماية ١-٢٥

٢ في تصنيع دواء لعلاج مرض الزهايمر Alzheimer's .

١ ٢٩ - إستخدام مركب أو ملح مقبول صيدلانياً منه طبقا لأي من عناصر الحماية ١-٢٥

٢ في تصنيع دواء لعلاج الفصام schizophrenia schizophrenia .

١ ٣٠ - تركيبة صيدلانية، حيث تشتمل التركيبة على:

٢ مركب أو ملح مقبول صيدلانياً منه طبقا لأي من عناصر الحماية ١-٢٥؛ و

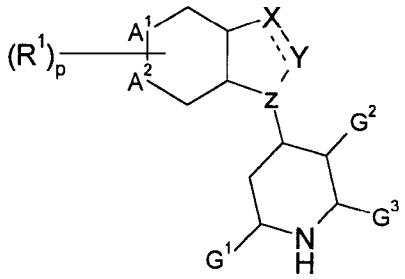
٣ مادة حاملة carrier مقبولة صيدلانياً.

١ ٣١ - عملية لتحضير مركب أو ملح مقبول صيدلانياً منه طبقا لعنصر الحماية ١، حيث:

٢ تشتمل العملية على تفاعل مركب له الصيغة III مع مركب له الصيغة IV؛

٣ وتناظر الصيغة III لـ:

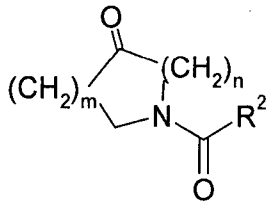
٤



III

٥ وتناظر الصيغة IV لـ:

٦

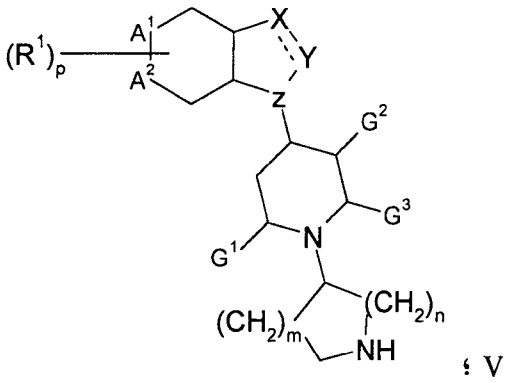


IV

١ ٣٢ - عملية لتحضير مركب أو ملح مقبول صيدلانياً منه طبقا لعنصر الحماية ١، حيث:

٢ تشتمل العملية على تفاعل مركب له الصيغة V مع مركب له الصيغة $Q\text{-}C(=O)\text{-}R^2$؛

٣ وتناظر الصيغة V لـ:



٤

٧ ؛

٥ حيث :

٦ R^2 تم اختيارها من :

٧ ydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkylamino, di-C_{1-6}alkylamino,

٨ C_{6-10}aryl, C_{6-10}aryloxy, C_{2-9}heteroaryl, C_{2-9}heteroaryloxy, C_{3-5}heterocycloalkyloxy,

٩ C_{3-5}heterocycloalkyl, C_{6-10}aryl-C_{1-3}alkoxy, C_{6-10}aryl-C_{1-3}alkyl, C_{2-9}heteroaryl-C_{1-}

١٠ $_3$alkoxy, C_{2-9}heteroaryl-C_{1-3}alkyl, C_{3-5}heterocycloalkyl-C_{1-3}alkoxy, C_{3-}

١١ $_5$heterocycloalkyl-C_{1-3}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{3-6}cycloalkyloxy, and C_{3-6}cycloalkyl-

١٢ C_{1-3}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-3}alkoxy,

١٣ حيث:

١٤ C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{1-6}alkyl-carbonyl, C_{1-6}alkylaminocarbonyl, C_{6-10}aryl, C_{2-}

١٥ $_9$heteroaryl, C_{3-5}heterocycloalkyl, C_{6-10}aryl-C_{1-3}alkyl, C_{2-9}heteroaryl-C_{1-3}alkyl, C_{3-}

١٦ $_5$heterocycloalkyl-C_{1-3}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, and C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-3}alkyl

١٧ المذكورة يحدث بها استبدال اختياري بواحدة أو أكثر من المجموعات التي يتم اختيارها من -

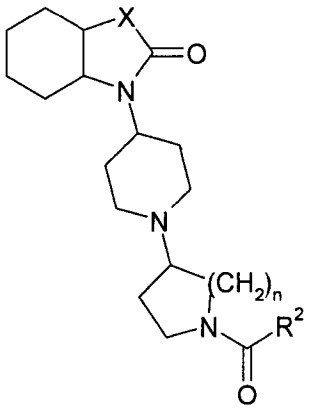
١٨ CN، -SR، -OR، $-O(CH_2)_p$-OR، R، -C(=O)-R، $-CO_2R$، $-SO_2R$، $-SO_2NR_2$،

١٩ هالوجين، $-NO_2$، $-NR_2$، $-(CH_2)_pNR_2$-، و $-C(=O)-NR_2$ ؛ و

٢٠ Q تكون halogen أو OH.

١ ٣٣ - عملية لتحضير مركب له الصيغة IA أو ملح مقبول صيدلانياً منه، حيث:

٢ تناظر الصيغة IA لـ:

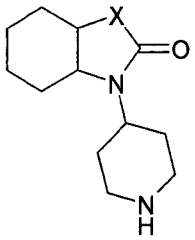


٣

IA

٤ وتشتمل العملية على تفاعل مركب له الصيغة IIIA مع مركب له الصيغة IV؛

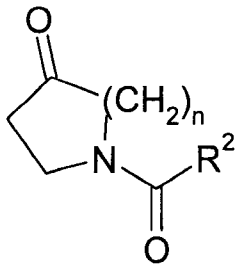
٥ وتناظر الصيغة IIIA لـ:



٦

IIIA

٧ وتناظر الصيغة IV لـ:



٨

IV ؛

٩ R^2 يتم اختيارها من hydrogen ، alkyl C_{1-6} ، alkenyl C_{2-6} ، C_{1-6}alkoxy ، alkyl C_{1-6}

١٠ amine و، دايC_{1-6}- amine و alkyl ، aryl C_{6-10} ، aryl C_{6-10} أوكسي، C_{2-9} غير

١١ متجانس aryl ، C_{2-9} غير متجانس aryl أوكسي، C_{3-5} غير متجانس cycloalkyl

١٢ أوكسي، C_{3-5} غير متجانس cycloalkyl ، C_{1-3}alkoxy- aryl C_{6-10} ، C_{1-3}- aryl C_{6-10}

١٣ alkyl ، C_{2-9} غير متجانس C_{1-3}alkoxy- aryl ، C_{2-9} غير متجانس aryl C_{1-3}- alkyl ،

١٤ C_{3-5} غير متجانس C_{1-3}alkoxy- cycloalkyl ، C_{3-5} غير متجانس cycloalkyl C_{1-3}-

١٥ alkyl ، cycloalkyl C_{3-6} ، cycloalkyl C_{3-6} أوكسي، cycloalkyl C_{3-6} ، alkyl C_{1-3}-

١٦ و cycloalkyl C_{3-6} C_{1-3}alkoxy- ، حيث:

١٧ alkyl C_{1-6} ، alkenyl C_{2-6} ، alkyl C_{1-6} - كربون يل، alkyl amine C_{1-6} وكربونيل، C_{6-}

١٨ aryl $_{10}$ ، C_{2-9} غير متجانس aryl ، C_{3-5} غير متجانس cycloalkyl ، aryl C_{6-10} C_{1-3}-

١٩ alkyl ، C_{2-9} غير متجانس aryl C_{1-3}- alkyl ، C_{3-5} غير متجانس cycloalkyl C_{1-3}-

٢٠ alkyl ، cycloalkyl C_{3-6} ، و C_{3-6}cycloalkyl C_{1-3}- alkyl المذكورة يكون بها استبدال

٢١ اختياري بواحدة أو أكثر من المجموعات التي يتم اختيارها من فينيل، cycloalkyl C_{3-6} ،

٢٢ C_{2-5} غير متجانس cycloalkyl ، C_{2-5} غير متجانس aryl ، -CN، -SR، -OR، -

٢٣ $O(CH_2)_p$-OR، R، -C(=O)-R، $-CO_2R$، $-SO_2R$، $-SO_2NR_2$، هالوجين، $-NO_2$، $-NR_2$، -

٢٤ $(CH_2)_pNR_2$، و $-C(=O)-NR_2$ ؛

٢٥ p تكون ١، ٢، ٣ أو ٤ ;

٢٦ n تكون ١، أو ٢;

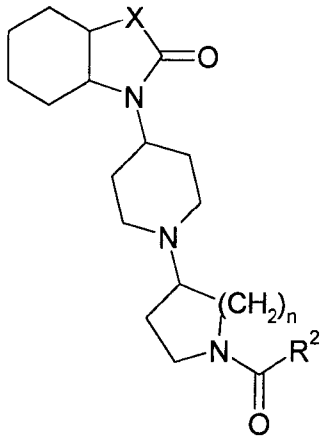
٢٧ X، يتم اختيارها من N-R، و CRR' ؛ و

٢٨ كل R، R' تكون بشكل مستقل hydrogen ، alkyl C_{1-6} ، alkenyl C_{2-6} أو مركب معالج

٢٩ halogen من alkyl C_{1-6} .

١ ٣٤ - عملية لتحضير مركب له الصيغة IA أو ملح مقبول صيدلانياً منه، حيث:

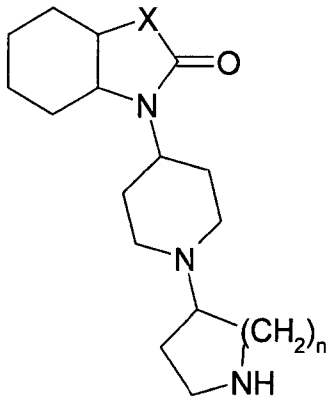
٢ تناظر الصيغة IA لـ:



٣

IA

٤ وتشتمل العملية على تفاعل مركب له الصيغة V مع مركب $Q\text{-}C(=O)\text{-}R^2$؛



٥

؛VA

٦ R^2 يتم اختيارها من :

٧ hydrogen, $C_{1\text{-}6}$alkyl, $C_{2\text{-}6}$alkenyl, $C_{1\text{-}6}$alkoxy, $C_{1\text{-}6}$alkylamino, di-$C_{1\text{-}6}$alkylamino,

٨ $C_{6\text{-}10}$aryl, $C_{6\text{-}10}$aryloxy, $C_{2\text{-}9}$heteroaryl, $C_{2\text{-}9}$heteroaryloxy, $C_{3\text{-}5}$heterocycloalkyloxy,

٩ $C_{3\text{-}5}$heterocycloalkyl, $C_{6\text{-}10}$aryl-$C_{1\text{-}3}$alkoxy, $C_{6\text{-}10}$aryl-$C_{1\text{-}3}$alkyl, $C_{2\text{-}9}$heteroaryl-

١٠ $C_{1\text{-}3}$alkoxy, $C_{2\text{-}9}$heteroaryl-$C_{1\text{-}3}$alkyl, $C_{3\text{-}5}$heterocycloalkyl-$C_{1\text{-}3}$alkoxy,

١١ $C_{3\text{-}5}$heterocycloalkyl-$C_{1\text{-}3}$alkyl, $C_{3\text{-}6}$cycloalkyl, $C_{3\text{-}6}$cycloalkyloxy,

١٢ C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-3}alkyl, and C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-3}alkoxy,

١٣ حيث:

١٤ C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{1-6}alkyl-carbonyl, C_{1-6}alkylaminocarbonyl, C_{6-10}aryl, C_{2-}

١٥ $_{9}$heteroaryl, C_{3-5}heterocycloalkyl, C_{6-10}aryl-C_{1-3}alkyl, C_{2-9}heteroaryl-C_{1-3}alkyl,

١٦ C_{3-5}heterocycloalkyl-C_{1-3}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, and C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-3}alkyl

١٧ المذكورة يكون بها استبدال اختياري بواحدة أو أكثر من المجموعات التي يتم اختيارها من:

١٨ phenyl, C_{3-6}cycloalkyl, C_{2-5}heterocycloalkyl, C_{2-5}heteroaryl, -CN, -SR, -OR,

١٩ $-O(CH_2)_p$-OR, R, -C(=O)-R, $-CO_2R$, $-SO_2R$, $-SO_2NR_2$, halogen, $-NO_2$, $-NR_2$,

٢٠ $-(CH_2)_pNR_2$, and $-C(=O)-NR_2$;

٢١ P تكون ١، ٢، ٣ أو ٤؛

٢٢ n تكون ١، أو ٢؛

٢٣ X، يتم اختيارها من N-R، و CRR'؛ و

٢٤ كل R و R' تكون بشكل مستقل hydrogen ، alkyl C_{1-6} ، alkenyl C_{2-6} أو مركب معالج

٢٥ halogen من alkyl C_{1-6} ؛ و

٢٦ Q تكون halogen أو OH.

٢٧

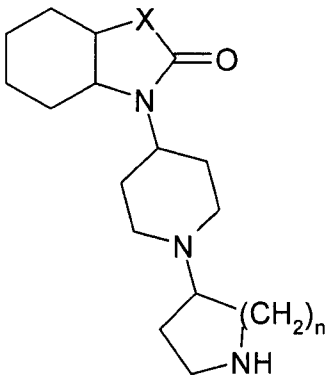
١ ٣٥ - مركب له الصيغة VA (بما يشمل أى متشاكل فردي single enantiomer ، أو مزدوج

٢ تجاسم فردي single diastereomer ، أوخليط من واحد أو أكثر من متشاكلات

٣ enantiomers و/ أو مزدوجات تجاسم disastereomers لها الصيغة VA) أو ملح مقبول

٤ صيدلانيًا منه، حيث:

٥ تناظر الصيغة VA لـ :



VA

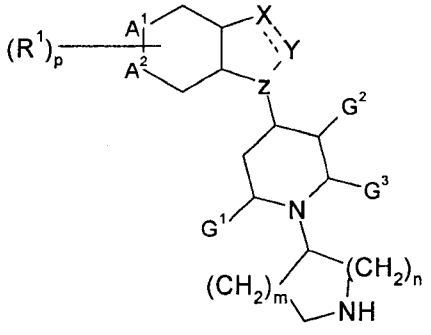
n تكون ١، أو ٢؛

X يتم اختيارها من N-R، و CRR'؛ و

كل R و R' تكون بشكل مستقل hydrogen ، alkyl C_{1-6} ، alkenyl C_{2-6} أو مركب معالج halogen من alkyl C_{1-6} .

٣٦ - مركب له الصيغة V (بما يشمل أى متشاكل فردي single enantiomer ، أو مزدوج تجاسم فردي single diastereomer ، أوخليط من واحد أو أكثر من متشاكلات enantiomers و/ أو مزدوجات تجاسم disastereomers لها الصيغة V) أو ملح مقبول صيدلانيًا منه، حيث:

تناظر الصيغة V لـ:



V

٧ A^1 و A^2 تكون كل منهما بشكل مستقل -CH(R)-؛

٨ بالنسبة لـ G^1، G، وG^3 ، إما؛

٩ يتم اختيار كل من G^1، G، وG^3 بشكل مستقل من

١٠ hydrogen, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, hydroxy-C_{1-6}alkyl, -CH_2-OR,

١١ halogenated C_{1-6}alkyl, and -$CONR^2$;

١٢ أو

١٣ أي اثنتين من G1، G2 و G3 يتم ربطهما مع بعضهما البعض لتكوين قنطرة C_{1-4}alkylene

١٤ والآخر من G1، G2 و G3 يتم اختيارها بشكل مستقل من :

١٥ hydrogen, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, hydroxy-C_{1-6}alkyl, -CH_2-OR,

١٦ halogenated C_{1-6}alkyl, and -C(=O)NR_2

١٧ R^1 يتم اختيارها بشكل مستقل من :

١٨ hydrogen, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, -CN, -C(=O)-OR, -C(=O)-NR_2,

١٩ hydroxy, and C_{1-6}alkoxy;

٢٠ P تكون ١، ٢، ٣ أو ٤ ;

٢١ M تكون ٠، ١، أو ٢ ;

٢٢ N تكون ١، أو ٢;

٢٣ X يتم اختيارها من N-R، و CH2؛

٢٤ Z تكون N؛

٢٥ Y تكون C(=O)؛ و

٢٦ كل R تكون بشكل مستقل hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl or halogenated C_{1-6}alkyl.