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

[11] **رقم البراءة:** ٢١١٨
[45] **تاريخ المنح:** ١٤٢٩/١١/٢٠ هـ
الموافـــق: ٢٠٠٨/١١/١٨ م

[12] براءة اختراع

[72] **اسم المختـــرع:** د. مارك نازار، د. مايكـــل واجنـــر، د. فولكمار وينير، د. هانز ماتير، د. ماثياز اورمان، د. كورت ريتر

[73] **مالك البراءة:** سانوفي – افنتيس دوتشلاند جي ام بي اتش

عنوانه: فرانكفورت، المانيا

جنسيته: المانية

[74] **الوكيل:** سليمان ابراهيم العمار

[21] **رقم الطلب:** ٠٤٢٥٠١٩٦

[22] **تاريخ الإيداع:** ١٤٢٥/٠٥/١٢ هـ
الموافق: ٢٠٠٤/٠٦/٣٠ م

[51] **التصنيف الدولي(IPC[8]):** C07D 413/14

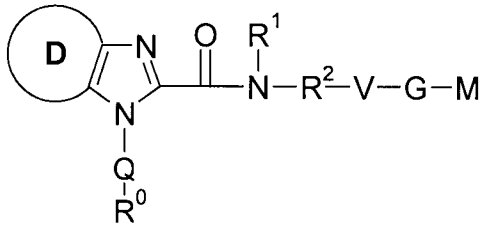
[56] **المراجع:**
براءة امريكية ٦٥٦٢٨٢٨ ٢٠٠٣/٠٥/١٣م

اسم الفاحص: محمد بن ناصر الذروي

[54] **اسم الاختراع:** مشتقات بنزيميدازول كمثبطات للعامل Xa

benzimidazole-derivatives as factor inhbitors Xa

[57] **الملخص:** يتعلق الاختراع بمركبات الصيغة I،



(I)

حيث فيها R^0، R^1، R^2، Q، V، G و M لها المعـــاني المذكورة في عناصر الحماية. ومركبات الصيغة I هـــي مركبات فعالة دوائيا ذات تـــأثير قـــوي مضـــاد للـــتجلط antithrombotic وتناسب مثلا الاستخدام فـــي عـــلاج والوقاية من أمراض القلب والأوعية cardiovascular disorders مثل جلطات الأوعيـــة أو ضـــيق الأوعيـــة thromboembolic diseases vascular restenosis or. وهي مثبطات عكسية لعوامل تجلط الـــدم الإنزيميـــة Xa (FXa) و /أو VIIa (F VIIa)، ويمكن اســـتخدامها بوجه عام في حالات يحدث فيها نشاط غيـــر مرغـــوب للعامل FXa و/ أو FVIIa أو العلاج أو الوقايـــة التـــي تتطلب تثبيط هذا النشاط. وهذا الاختراع يتعلـــق كـــذلك بطرق لتحضير مركبات الصيغة I، استخدامها، وبالتحديد كمكونات فعالة في عقاقير صيدلية، ومستحضرات صيدلية تشتمل عليها.

عدد عناصر الحماية (١٢)

مشتقات بنزيميدازول كمثبطات للعامل Xa

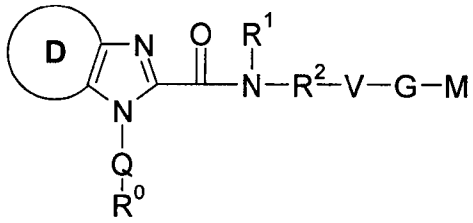
benzimidazole-derivatives as factor inhbitors Xa

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق مركبات الاختراع بمركبات الصيغة I:

(I)



وفيها R^0، R^1، R^2، Q، V، G و M لها التعريفات الموضحة في هذا الوصف. وتفيد مركبات الصيغة I كمركبات فعالة دوائيا. وهي لها تأثير مضاد للتجلط antithrombotic قوي وتناسب مثلا لعلاج والوقاية من أمراض القلب والأوعية cardiovascular disorders مثل الجلطات وضيق الأوعية vascular restenosis . وهي مثبطات قابلة للانعكاس لإنزيمات تجلط (تخثر) الدم العامل Xa (Fxa) و/ أو العامل VIIa (F VIIa)، وبوجه عام يمكن استخدامها في الحالات التي يوجد بها نشاط غير مرغوب للعامل Xa و/ أو VIIa أو لعلاج أو الوقاية من أمراض تتطلب تثبيط العامل Xa و/ أو العامل VIIa. ويتعلق الاختراع كذلك بطرق لتحضير مركبات الصيغة I، استخداماتها، وبالتحديد كمكونات فعالة في عقاقير صيدلية، ومستحضرات صيدلية تشتمل عليها.

ينتج التوزان الذاتي الطبيعي في الدم عن توازن معقد بين عمليات بدء التجلط وتكوين الجلطة وذوبانها. وتحافظ التداخلات المعقدة بين الخلايا الدموية، بروتينات محددة في البلازما وسطح الأوعية، على ميوعة الدم هذا إن لم يحدث جرح للاوعية وفقدان للدم (البراءة الأوروبية ٩٨٧٢٧٤-أ). وترتبط العديد من الأمراض الهامة باضطراب التوازن الدموي abnormal haemeostasis . مثلا، تكون الجلطة الموضعية نتيجة تمزق طبقة الصلبة الدموية rupture of athereoslerotic plaque (بقعة من التصلب داخل الأوعية على جدرانها) هو سبب رئيسي للاحتشاء الحاد acute myocardial infarction في عضلة القلب والذبحة الصدرية angina pectoris الغير مستقرة unstable. وعلاج أمراض إنسداد الشرايين التاجية occlusive coronary thrombus بالجلطات سواء بإذابة الجلطة أو عمليات تغيير الشرايين قد يصاحبها انسداد حاد للوعاء المصاب acute thrombolytic reclosure of the affected vessel .

ولذلك مازالت الحاجة مستمرة لمضادات تجلط فعالة وآمنة للحد من أو الوقاية من تكون الجلطات. ومن المفضل والمطلوب استحداث عوامل تثبيط التجلط بدون تثبيط thrombin (بروتين التجلط) مباشرة ولكن بتثبيط خطوات أخرى في مسار التجلط مثل نشاط العامل Xa و/ أو العامل VIIa. ويعتقد الآن أن مثبطات العامل Xa ذات خطورة نزف أقل من مثبطات thrombin (A. E. P. Adang و J. B. M. Rewinkel، Drugs of the future، ٢٠٠٠، ٢٥، ٣٦٩- ٣٨٣).

مثبطات تجلط الدم الناتج من Fxa ذو الوزن الجزيئي المنخفض الفعالة بدون أن تتسبب في تأثير s جانبية غير مرغوبة، تم وصفها مثلا في البراءة الدولية ٢٩١٨٩ / ٩٥ -أ. ومع ذلك، إلى جانب كونها مثبطات التجلط الدموي blood clotting inhibitors الناتج عن Fxa، فمن المطلوب أن تكون هذه المثبطات ذات خصائص مفضلة أخرى مثل الثبات في البلازما والكبد والانتقائية

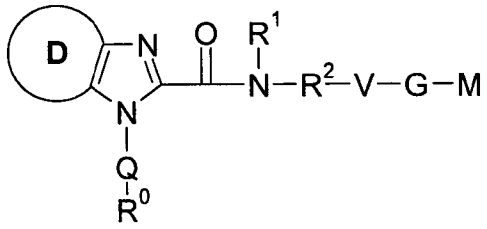
مقابل إنزيمات serine proteases والذي لا يفضل تثبيطها، مثل thrombin . وهناك حاجة ملحة لمثبطات التجلط الدموي blood clotting inhibitors الناتج عن Fxa منخفضة الوزن، والتي تكون فعالة ولها المميزات السابقة كذلك.

والتثبيط المحدد لمتراكب الحفاز للعامل FVIIa / العامل النسيجي باستخدام الأجسام المضادة أحادية الاجسام (البراءة الدولية ٠٦٧١١ / ٩٢ – أ) أو بروتين مثلا العامل VIIa المثبط بواسطة chloromethyl ketone (البراءتين الدوليتين ١٢٨٠٠ / ٩٦ – أ، ٤٧٦٥١ / ٩٧-أ) هو وسيلة فعالة للغاية لمقاومة تكوين الجلطات الناتجة عن إصابات الشرايين الحادة أو مضاعفات الجلطات المرتبطة بالتقيح البكتيري. وهناك أيضا دليل عملي يوضح أن تثبيط نشاط متراكب العامل FVIIa / العامل النسيجي يثبط ضيق الأوعية vascular restenosis بعد عمليات الشرايين التاجية التي تستخدم balloon . وقد أجريت دراسات على النزف الدموي في قرود "الرباح" وتشير إلى ان تثبيط متراكب FVIIa / العامل النسيجي له أكثر معدلات الأمان بالنسبة للفعالية العلاجية وخطورة نزف أي مضاد تجلط آخر ويشمل thrombin ، الصفائح الدموية وتثبيط Fxa. وقد تم وصف بعض مثبطات F VIIa بالفعل، مثلا تصف البراءة الأوروبية ٩٨٧٢٧٤-أ مركبات تحتوي على وحدة ثالث ببتيد tripeptide unit ، والتي تثبط F VIIa. ومع هذا فإن هذه المركبات ليست لها الخصائص المطلوبة بالكامل، وما تزال هناك حاجة ملحة لمثبطات التجلط الدموي blood clotting inhibitors الناتج عن Fxa منخفضة الوزن.

ويرضى هذا الاختراع حاجات توفير مركبات جديدة لها الصيغة I، والتي تثبط Fxa و/ أو FVIIa بشكل أفضل ولذلك تعتبر عوامل مفضلة ذات إتاحية حيوية عالية.

وصف عام للاختراع

يتعلق الاختراع بمركبات الصيغة I،

(I) 

حيث فيها:-R^0 هي

(١) aryl أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٦-١٤ ضلعا، حيث تستبدل aryl أحاديا، ثنائيا، أو ثلاثيا وعلى حدة بواسطة R^8،

(٢) سيكليل مخلط heterocyclyl أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٤-١٥ ضلعاً، مختارة من :

benzimidazolyl, 1,3-benzodioxolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzothiophenyl, cinnolinyl, chromanyl, indazolyl, indolyl, isochromanyl, isoindolyl, isoquinolinyl, phenylpyridyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyridyl, pyridoimidazolyl, pyridopyridinyl, pyridopyrimidinyl, pyrimidinyl, quinazolinyl, quinolyl, quinoxalinyl or 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl

حيث تكون السيكليل المخلط heterocyclyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا، أو ثلاثيا على حدة بواسطة R^8؛ أو

(٣) سيكليل مخلط heterocyclyl أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٤-١٥ ضلعاً، تحتوي على ١، ٢، ٣، او ٤ ذرات مخلطة مختارة من nitrogen ، sulfur ، أو oxygen ، حيث تكون السيكليل المخلط heterocyclyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا وعلى حدة بواسطة R^8، والتي تستبدل كذلك بسكليل مخلط أحادية أو ثنائية الحلقات

monocyclic or bicyclic ذات ٤-١٥ ضلعاً وتحتوي على ١، ٢، ٣، أو ٤ ذرات مخلطة مختارة من nitrogen ، sulfur أو oxygen ، حيث تكون السيكليل المخلط heterocyclyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا، أو ثلاثيا على حدة بواسطة R^8؛R^8 هي

١) halogen

٢) $-NO_2$

٣) $-CN$،

٤) $-C(O)-NH_2$

٥) -OH

٦) $-NH_2$

٧) $-O-CF_3$

٨) aryl أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٦-١٤ ضلعا، حيث تستبدل aryl أحاديا، ثنائيا، أو ثلاثيا وعلى حدة بواسطة halogen أو alkyl $-O-(C_{1-8})$،

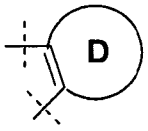
٩) alkyl $(C_{1-8})-$، حيث تكون مستبدلة أو غير مستبدلة أحاديا أو ثنائيا او ثلاثيا على حدة بـ halogen ، NH_2، OH- أو شق methoxy residue ،

١٠) alkyl $-O-(C_{1-8})-$، حيث تكون مستبدلة أو غير مستبدلة أحاديا أو ثنائيا او ثلاثيا على حدة بـ halogen ، NH_2، OH- أو شق methoxy residue ،

١١) $-SO_2-CH_3$ أو

١٢) $-SO_2-CF_3$،

بشرط أن تكون R^8 هي واحدة على الأقل من halogen ، $-C(O)-NH_2$، أو O- alkyl (C_{1-8})، إذا كانت R^0 هي aryl أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٦-١٤ ضلعا أو بشرط أن لا تكون R^8 هي شق alkyl $-O-(C_{1-8})$، إذا كانت R^0 و V هما aryl أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٦-١٤ ضلعا،



التركيب

في الصيغة I هو مجموعة حلقية ذات ٤-٨ أضلاع مشبعة، غير مشبعة جزئيا أو aromatic تحتوي على صفر، ١، ٢، ٣ أو ٤ ذرات مخلطة مختارة من nitrogen او sulfur أو oxygen وتكون غير مستبدلة أو مستبدلة بواحد إلى ٦ بدائل مختارة من R^3 أو مستبدلة بواحد أو اثنين من بدائل مختارة من O=؛

Q هي رابطة مباشرة، $-(C_{0-2})$ alkylene $-(O)-NR^{10}$،

$-(C_{1-6})$ alkylene ،$-SO_2-$ ،$-NR^{10}-C(O)$ ،$-NR^{10}-C(O)-NR^{10}$،

$-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n$ ،$-(CH_2)_m-NR^{10}-(O)-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n$ ،$-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(C_{2-3})$ alkylene $-O-(C_{0-3})$ alkylene-،

$-(C_{2-3})$ alkylene $-S(O)-$، $-(C_{2-3})$ alkylene $-S(O)_2-$،

$-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$،

$-(C_{2-3})$ alkylene $-N(R^{10})$، $-(C_{2-3})$ alkylene $-S(O)_2-NH-(R^{10})$،

أو $-(C_{0-3})$ alkylene $-C(O)-O-(CH_2)_m-$،

حيث R^{10} هي كما تم تعريفها، وفيها n و m كل على حدة متماثلين أو مختلفين وهما صفر إلى ٦،

حيث تتكون شقوق alkylene بواسطة $-(CH_2)_m-$ أو $-(CH_2)_n-$ وتكون هذه الشقوق غير مستبدلة أو مستبدلة احاديا، ثنائيا أو ثلاثيا وعلى حدة بـ halogen ، $-NH_2$ أو $-OH$؛ أو

alkylene حلقي (C_{3-6}) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا وعلى حدة بـ halogen ، $-NH_2$، أو $-OH$،

R^1 هي ذرة هيدروجين hydrogen atom ، (C_{1-4}) alkyl، حيث alkyl غير مستبدلة أو مستبدلة بواحد أو ثلاث بدائل هي R^{13}؛

$-(C_{1-3})$ alkylene -C(O)-NH-R^0، $-(C_{1-3})$ alkylene -C(O)-O-R^0، aryl أحاديـــة أو ثنائيـــة الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٦-١٤ أضلاع، وفيها aryl مستبدلة أحاديـــا، ثنائيـــا أو ثلاثيا وعلى حدة بواسطة R^8، حيث R^8 هي كما سبق تعريفها بسكليل مخلط heterocyclyl أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٤-١٥ ضلعاً وتحتـــوي علـــى ١، ٢، ٣، أو ٤ ذرات مخلطة مختارة من nitrogen ، sulfur أو oxygen ؛ (C_{1-3}) perfluoroalkylene،

$-(C_{1-3})$ alkylene $-S(O)-(C_{1-4})$ alkyl،

$-(C_{1-3})$ alkylene $-S(O)_2-(C_{1-3})$ alkyl،

$-(C_{1-3})$ alkylene $-S(O)_2-N(R^{4'})-R^{5'}$،

$-(C_{1-3})$ alkylene $-O-(C_{1-4})$ alkyl،

$-(C_{0-3})$ alkylene $-(C_{3-8})$ cycloalkyl، أو $-(C_{0-3})$ alkylene $-$het، حيث het هي شق حلقي ذو ٣-٧ أضلاع يحتوي على ١، ٢، ٣ أو ٤ ذرات مخلطة مختارة مـــن nitrogen ، sulfur أو oxygen ، حيث لا يستبدل الشق الحلقي أو يستبدل أحاديا أو ثنائيا أو ثلاثيا وعلى حدة بواســـطة R^{14}،

$R^{4'}$ و $R^{5'}$ كل على حدة متماثلين أو مختلفين، هما hydrogen أو alkyl (C_{1-4})-،

R^2 هي رابطة مباشرة،

R^1-N-R^2-V تقوم بتكوين حلقة ذات ٤-٨ أضلاع تحتوي على ١-٣ ذرات مخلطة مختارة مـــن nitrogen ، sulfur أو oxygen حيث تكون المجموعة الحلقية غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا على حدة بواسطة R^{14}،

R^{14} هـــي hydrogen، =O، –OH، (C_{1-8}) alkyl، (C_{1-4}) alkoxy، $-NO_2$، -C(O)-OH، -CN، - perfluoroalkyl (C_{1-3})، $-(C_{0-8})$ alkyl $-SO_2-$ (C_{1-4}) alkyl، $-C(O)-O-(C_{1-4})$ alkyl، NH_2، (C_{0-8}) alkyl $-SO_2$،

$-C(O)-NH-(C_{1-8})$ alkyl، $-(C_{0-8})$ alkyl $-SO_2-N(R^{18})-R^{21}$،

$-NR^{18}-C(O)-NH-(C_{1-8})$ alkyl، $-C(O)-N-[(C_{1-8})]_2$alkyl

$-NR^{18}-C(O)-NH-[(C_{1-8})]_2$alkyl ، أو $-S-R^{18}$، $-C(O)-NH_2$-.

حيث R^{18} و R^{21} كل على حدة هي hydrogen ، perfluoroalkyl (C_{1-3}) أو alkyl (C_{1-6})،

V هي :

(١) aryl ذات ٦-١٤ ضلع فيها غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواســطة R^{14}، أو

(٢) :

acridinyl, 8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl, azaindole (1H-pyrrolopyridine), azabenzimidazolyl, azaspirodecanyl, azepinyl, azetidinyl, aziridinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydrochinolinyl, 1,4-diazepane, 4,5-dihydrooxa-zolinyl, dioxazolyl, dioxazinyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dioxolenyl, 6H-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, furanyl,

furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, isothiazolidinyl, isothiazolinyl, isoxazolyl, isoxazolinyl, isoxazolidinyl, 2-isoxazolinyl, ketopiperazinyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2-oxa-thiepanyl, 1,2-oxathiolanyl, 1,4-oxazepanyl, 1,2-oxazinyl, 1,3-oxazinyl, 1,4-oxazinyl, oxazolidinyl, oxazolinyl, oxazolyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisochinolinyl, tetrahydrochinolinyl, 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrazinyl, tetrazolyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, 1,2-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazolyl, thiazolyl, thiazolidinyl, thiazolinyl, thienyl, thietanyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thietanyl, thiomorpholinyl, 1λ6-thiomorpholinyl, thiophenyl, thiopyranyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl and xanthenyl,

حيث السيكليل المخلط heterocyclyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا أو ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

G هي رابطة مباشرة، $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$، $-(CH_2)_m$،

$-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$، $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-SO_2-(CH_2)_n-$، $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$، $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)-S-(CH_2)_n-$، $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$، $-(CH_2)_m-NR^{10}-$،

$-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$، أو

$-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$، $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$، $-(CH_2)_m-NR^{10}-$،

$-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$،

و n و m كل على حدة، متماثلتين أو مختلفتين = صفر – ٦،

M هي

١) ذرة هيدروجين hydrogen atom

٢) C_{1-8} alkyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

٣) $-C(O)-N(R^{11})-R^{12}$

٤) $-(CH_2)_m-NR^{10}$

٥) aryl ذات ٦-١٤ غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

٦) سيكليل مخلطة heterocyclyl أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٤-١٥ ضلعا غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا أو ثنائيا أو ثلاثيا على حدة بواسطة R^{14}،

٧) cycloalkyl (C_{3-8}) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}، أو

٨) شق حلقي cyclic residue ذو ٣-٧ أضلاع يحتوي على ١-٤ ذرات مخلطة مختارة من nitrogen ، sulfur أو oxygen ، حيث لا يستبدل هذا الشق الحلقي أو يستبدل أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا وعلى حدة بواسطة R^{14}، حيث R^{14} هي كما سبق تعريفها،

R^3 مختارة من

١) hydrogen

٢) halogen

٣) C_{1-4} alkyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

٤) perfluoroalkyl (C_{1-3})-،

٥) phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

٦) alkylene $-O-R^{19}$ حيث R^{19} هي:-

أ) hydrogen

ب) alkyl (C_{1-4}) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

ج) phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

د) $-CF_3$

هـ) CHF_2

٧) $-NO_2$

٨) $-CN$

٩) $-SO_s-R^{11}$، حيث s = ١ أو ٢،

١٠) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$، حيث t = ١ او ٢،

١١) alkylene $-C(O)-R^{11}$ (C_{0-4})،

١٢) alkylene $-C(O)-O-R^{11}$ (C_{0-4})،

١٣) alkylene $-C(O)-N(R^{11})-R^{12}$ (C_{0-4})،

١٤) (C_{0-4}) alkylene $-N(R^{11})-R^{12}$،

١٥) (C_{0-4}) alkylene $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$،

١٦) $-S-R^{10}$،

١٧) (C_{1-4}) alkyl $-(C_{0-2})$ alkylene $-C(O)-O-(C_{2-4})-$ alkylene $-O-C(O)-$،

١٨) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-R^{17}$،

١٩) (C_{1-6}) alkyl $-O-(C_{0-2})$ alkylene $-C(O)-O-(C_{2-4})-$ alkylene $-O-C(O)-$،

٢٠) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$،

٢١) (C_{0-14}) aryl $-(C_{0-4})$ alkylene، حيث تستبدل aryl أحادية ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

٢٢) سيكليل مخلط (C_{4-15}) heterocyclyl $-(C_{0-4})$ alkylene، حيث لاتستبدل السيكليل المخلط heterocyclyl أو تستبدل أحادية ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

٢٣) (C_{3-8}) cycloalkyl $-(C_{0-4})$ alkylene، حيث cycloalkyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

٢٤) het $-(C_{0-4})$ alkylene، حيث het غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

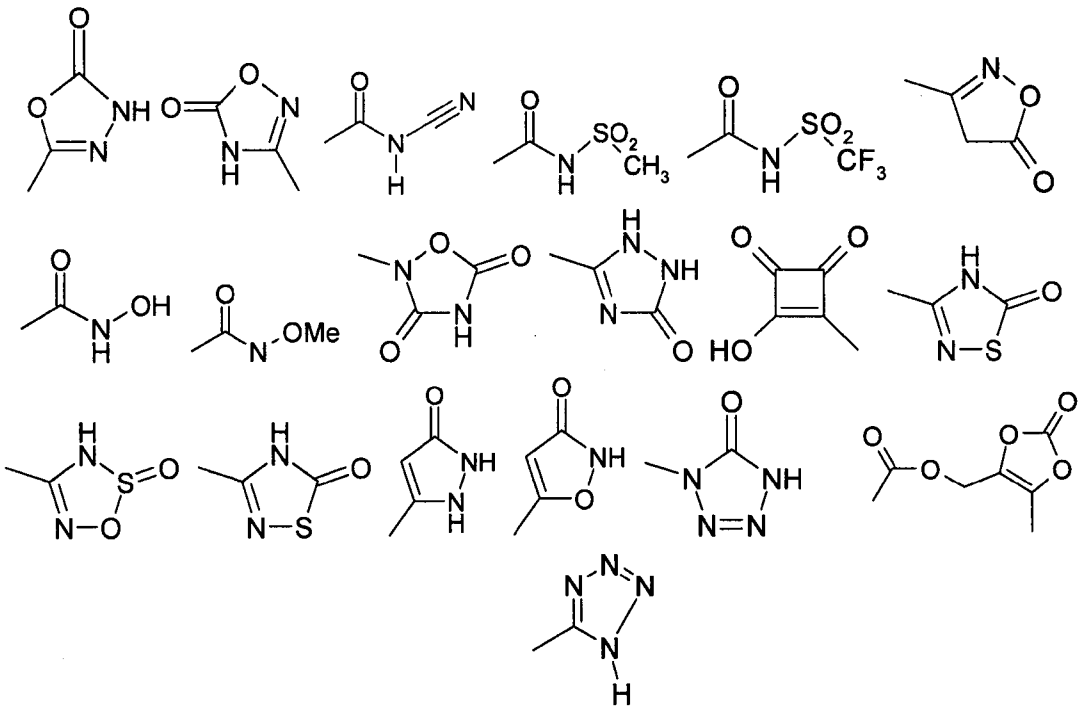
٢٥) (C_{0-4}) alkylene perfluoroalkylene $-O-CH_2(C_{1-3})-CH_2-O-$ (C_{0-4}) alkyl،

٢٦) $R^{13} - (SO_w-N(R^{11})-$، حيث w هي ١ أو ٢)

٢٧) $-(C_{0-4})$ alkylene $-C(O)-N(R^{11})-R^{13}$،

٢٨) $-(C_{0-4})$ alkylene $-N(R^{11})-R^{13}$،

٢٩) شق مختار من القائمة



حيث Me هي methyl

إذا اتصل شقي $-OR^{19}$ مع الذرات المجاورة فيمكنها تكوين حلقة خماسية أو سداسية الاضـــلاع والتي لا تستبدل أو تستبدل بواحد إلى ٤ بدائل من R^{13}،

R^{11}، R^{12} كل على حدة، متماثلين أو مختلفين وهما:-

١) hydrogen ،

٢) alkyl (C_{1-6}) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

٣) $-(C_{0-6})$ alkyl $-(C_{3-8})$ cycloalkyl،

٤) $-SO_t-R^{10}$، حيث t = ١ أو ٢،

٥) $-(C_{6-14})$ aryl $-(C_{0-6})$ alkyl حيث alkyl و aryl كل على حدة غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

٦) $-(C_{1-3})$ perfluoroalkyl،

٧) $-O-R^{17}$، أو

٨) سيكليل مخلط (C_{4-15}) heterocyclyl $-(C_{0-6})$ alkyl، حيث السيكليل المخلط heterocyclyl وalkyl كل على حدة غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}، أو

R^{11}، R^{12} معا ومع ذرة nitrogen تقوم بتكوين حلقة مخلطة أحادية ذات ٤-٨ أضلاع والتي بالإضافة لذرة nitrogen قد تحتوي على واحدة أو اثنتين من ذرات مخلطة متماثلة أو مختلفة مختارة من oxygen ، sulfur و nitrogen ، حيث الحلقة المخلطة غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

R^{13} هي halogen ، $-NO_2$، $-CN$، $-C(O)-O-R^{10}$، $=O$، $-OH$، $-CF_3$،

$-(C_{0-3})$ alkylene $-O-R^{10}$، (C_{3-8}) cycloalkyl، $-N(R^{10})-R^{20}$، $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$،

$-N(R^{10})-S(O)_n-R^{10}$، $Si(CH_3)_3$

حيث u هي ١ أو ٢، $-S-R^{10}$، $-SD_r-R^{10}$، حيث r = ١ أو ٢،

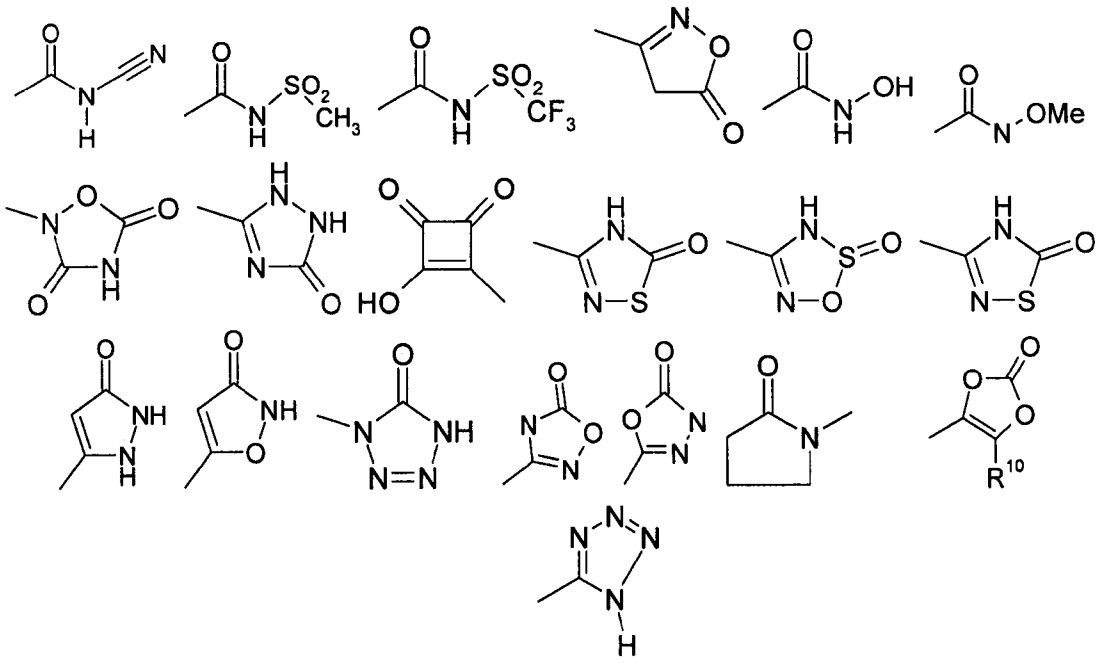
، phenyl ،alkoxy (C_{1-8}) ،$-(C_{1-8})$ alkyl ،$C(O)-R^{10}$ ،٢ أو ١ = v حيث ،$S(O)_v-N(R^{10})-R^{20}$

،$-O-CF_3$ ،$-$alkoxy-phenyl

،alkoxy-phenyl (C_{1-4}) ،$-(C_{0-4})$ alkyl $-C(O)-O-C(R^{15},R^{16})-O-C(O)-R^{17}$

،perfluoroalkyl (C_{1-3}) ،$-(C_{0-4})$ alkyl $-C(O)-O-C(R^{15},R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$

٥ $-O-R^{15}$، $-NH-C(O)-NHR^{10}$، $-NH-C(O)-O-R^{10}$، أو شق مما يلي:-



١٠ وحيث Me هي methyl ، أو

R^{10} و R^{20} كل على حدة هي hydrogen ، (C_{1-6}) alkyl،

(C_{0-4}) alkyl -OH، (C_{1-4}) alkyl $-O-(C_{1-4})$ alkyl، أو (C_{1-3}) perfluoroalkyl،

R^{15} و R^{16} كل على حدة هي hydrogen ، (C_{1-6}) alkyl، أو معا ومع ذرة الكربون المتصلة بهما تقوم بتكوين حلقة كربونية ذات ٣-٦ أضلاع والتي تكون غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{10}، أو

R^{17} هي $-(C_{1-6})$ alkyl، $-(C_{1-6})$ alkyl -OH، $-(C_{1-6})$ alkyl $-O-(C_{1-6})$ alkyl، $-(C_{1-6})$ alkyl $-(C_{3-8})$ cycloalkyl، $-(C_{1-6})-O-(C_{1-8})$ alkyl $-(C_{3-8})$ cycloalkyl، حيث حلقة cycloalkyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة OH-، $-O-(C_{1-4})$ alkyl، أو R^{10}،

في كل صورها الأيزوميرية المجسمة stereoisomeric وخليط منها بأي نسبة، وأملاحها المقبولة صيدليا.

٢) ولذلك يتعلق الاختراع كذلك بمركبات الصيغة I وفيها:-

R^0 هي :

(١) aryl أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٦-١٤ ضلعا، حيث تستبدل aryl أحاديا، ثنائيا، أو ثلاثيا وعلى حدة بواسطة R^8،

(٢) سيكليل مخلط heterocyclyl أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٤-١٥ ضلعاً، مختارة من :

benzimidazolyl, 1,3-benzodioxolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzothiophenyl, cinnolinyl, chromanyl, indazolyl, indolyl, isochromanyl, isoindolyl, isoquinolinyl, phenylpyridyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyridyl, pyridoimidazolyl,

pyridopyridinyl, pyridopyrimidinyl, pyrimidinyl, quinazolinyl, quinolyl, quinoxalinyl or 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl,

حيث تكون السيكليل المخلط heterocyclyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائي، أو ثلاثيا على حدة بواسطة R^8؛ أو

(٣) سيكليل مخلطة heterocyclyl مختارة من :

acridinyl, azabenzimidazolyl, azaspirodecanyl, azepinyl, azetidinyl, aziridinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydrochinolinyl, 4,5-dihydrooxa-zolinyl, dioxazolyl, dioxazinyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dioxolenyl, 6H-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, isothiazolidinyl, isothiazolinyl, isoxazolyl, isoxazolinyl, isoxazolidinyl, 2-isoxazolinyl, ketopiperazinyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2-oxa-thiepanyl, 1,2-oxathiolanyl, 1,4-oxazepanyl, 1,2-oxazinyl, 1,3-oxazinyl, 1,4-oxazinyl, oxazolidinyl, oxazolinyl, oxazolyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl,

pyridazinyl, pyridooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrazinyl, tetrazolyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, 1,2-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazolyl, thiazolyl, thiazolidinyl, thiazolinyl, thienyl, thietanyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thietanyl, thiomorpholinyl, thiophenolyl, thiophenyl, thiopyranyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl and xanthenyl,

حيث السيكليل المخلطة heterocyclyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائي، أو ثلاثيا على حدة بواسطة R^8؛ أو

تستبدل اختياريا بسيكليل مخلط heterocyclyl مختار من :

acridinyl, azabenzimidazolyl, azaspirodecanyl, azepinyl, azetidinyl, aziridinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydrochinolinyl, 4,5-dihydrooxa-zolinyl, dioxazolyl, dioxazinyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dioxolenyl, 6H-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl,

imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, isothiazolidinyl, isothiazolinyl, isoxazolyl, isoxazolinyl, isoxazolidinyl, 2-isoxazolinyl, ketopiperazinyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2-oxa-thiepanyl, 1,2-oxathiolanyl, 1,4-oxazepanyl, 1,2-oxazinyl, 1,3-oxazinyl, 1,4-oxazinyl, oxazolidinyl, oxazolinyl, oxazolyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrazinyl, tetrazolyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, 1,2-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazolyl, thiazolyl, thiazolidinyl, thiazolinyl, thienyl, thietanyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thietanyl, thiomorpholinyl, thiophenolyl, thiophenyl, thiopyranyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl and xanthenyl,

R^8 هي

١) halogen

٢) $-NO_2$

٣) -CN

٤) $-C(O)-NH_2$

٥) -OH

٦) $-NH_2$

٧) $-O-CF_3$

٨) aryl أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٦-١٤ ضلعا، حيث تستبدل aryl أحاديا، ثنائيا، أو ثلاثيا وعلى حدة بواسطة halogen أو alkyl $-O-(C_{1-8})$،

٩) alkyl $-(C_{1-8})$-، حيث تكون مستبدلة أو غير مستبدلة أحاديا أو ثنائيا او ثلاثيا على حدة بـ halogen ، NH_2، OH- أو شق methoxy residue ،

١٠) alkyl $-O-(C_{1-8})$-، حيث تكون مستبدلة أو غير مستبدلة أحاديا أو ثنائيا او ثلاثيا على حدة بـ halogen ، NH_2، OH- أو شق methoxy residue ،

١١) $-SO_2-CH_3$ أو

١٢) $-SO_2-CF_3$،

بشرط أن تكون R^8 هي واحدة على الأقل من halogen ، $-C(O)-NH_2$، أو alkyl $O-(C_{1-8})$، إذا كانت R^0 هي aryl أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٦-١٤ ضلعا،

التركيب D هو شق مختار من:-

azetidine, azetine, azocane, azocane-2-one, cyclobutyl, cyclooctane, cyclooctene, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, [1,4]diazocane, [1,2]diazocan-3-one, [1,3]diazocan-2-one, dioxazole, dioxazine, dioxole, 1,3-dioxolene, 1,3-dioxolane, furan, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, 1,2-oxa-thiepane, 1,2-oxathiolan, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, oxazole, [1,4]oxazocane, [1,3]oxazocan-2-one, oxetan, oxocane, oxocan-2-one, piperazine, piperidine, phenyl, pyran, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, 5,6,7,8-tetrahydro-1H-azocin-2-one, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, tetrahydropyridine, tetrazine, thiadiazine, thiadiazole, 1,2-thiazine, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, 1,3-thiazole, thiazole, thiazolidine, thiazoline, thietan, thiocane, thiocane-1,1-dioxide, thiocane-1-oxide, thiocan-2-one, thiomorpholine, thiophene, thiopyran, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole

وتكون غير مستبدلة أو مستبدلة بواحد إلى ٦ بدائل من R^3 أو واحد إلى اثنين من بدائل هي =O

Q هي رابطة مباشرة، $-(C_{0-2})$ alkylene -(O)-NR^{10}،

$-NR^{10}-C(O)-NR^{10}$، $-NR^{10}-C(O)$، $-SO_2-$، methylene ،

$-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-NR^{10}-(O)-(CH_2)_n-$، $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n$،

$-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$، $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n$،

$-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$، ٥

$-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(C_{2-3})$ alkylene $-O-(C_{0-3})$ alkylene–،

$-(C_{2-3})$ alkylene $-S(O)-$، $-(C_{2-3})$ alkylene $-S(O)_2-$،

$-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$، ١٠

$-(C_{2-3})$ alkylene $-N(R^{10})$، $-(C_{2-3})$ alkylene $-S(O)_2-NH-(R^{10})$،

أو $-(C_{0-3})$ alkylene $-C(O)-O-$،

حيث R^{10} هي كما تم تعريفها، وفيها n و m كل على حدة متماثلين أو مختلفين وهما صفر إلـــى ٦،

١٥ حيث تتكون شقوق alkylene بواسطة $-(CH_2)_m-$ أو $-(CH_2)_n-$ وتكون هذه الشقوق غير مستبدلة أو مستبدلة احاديا، ثنائيا أو ثلاثيا وعلى حدة بـــ halogen ، $-NH_2$ أو $-OH$؛ أو

alkylene حلقي (C_{3-6}) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا وعلى حدة بـ halogen ، $-NH_2$-، أو OH-،

R^1 هي ذرة هيدروجين hydrogen atom ، alkyl (C_{1-4})، حيث alkyl غير مستبدلة أو مستبدلة بواحد أو ثلاث بدائل هي R^{13}؛

$-(C_{1-3})$ alkylene $-C(O)-NH-R^0$، $-(C_{1-3})$ alkylene $-C(O)-O-R^0$، aryl أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٦-١٤ أضلاع، وفيها aryl مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا وعلى حدة بواسطة R^8، حيث R^8 هي كما سبق تعريفها؛ perfluoroalkylene (C_{1-3})،

$-(C_{1-3})$ alkylene $-S(O)-(C_{1-4})$ alkyl،

$-(C_{1-3})$ alkylene $-S(O)_2-(C_{1-3})$ alkyl،

$-(C_{1-3})$ alkylene $-S(O)_2-N(R^{4'})-R^{5'}$،

$-(C_{1-3})$ alkylene $-O-(C_{1-4})$ alkyl،

$-(C_{3-8})$ cycloalkyl، $-(C_{0-3})$ alkylene $-(C_{0-3})$ alkylene $-$het، het هو شق مختار من :

azepine, azetidine, aziridine, azirine, 1,4-diazapane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, diaziridine, diazirine, dioxazole, dioxazine, dioxole, 1,3-dioxolene, 1,3-dioxolane, furan, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, 1,4-oxazepane, 1,2-oxa-thiepane, 1,2-oxathiolane, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine,

1,4-oxazine, oxazole, oxaziridine, oxirane, piperazine, piperidine, pyran, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiadiazine thiadiazole, 1,2-thiazine, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, 1,3-thiazole, thiazole, thiazolidine, thiazoline, thienyl, thietan, thiomorpholine, thiopyran, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, ٥
1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole

و het غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا على حدة بواسطة R^{14}،

$R^{4'}$ و $R^{5'}$ كل على حدة متماثلين أو مختلفين، هما hydrogen أو (C_{1-4}) alkyl-،

R^2 هي رابطة مباشرة

R^1-N-R^2-V هي حلقة ذات ٤-٨ أضلاع مختارة من : ١٠

azepine, azetidine, dioxazole, dioxazine, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, oxazole, piperazine, piperidine, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, ١٥
tetrazine, tetrazole, thiazole, thiadiazole, thiazolidine, thiazoline, thiomorpholine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole

حيث الحلقة غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائي، أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

R^{14} هـــي fluorine ، chlorine ، bromine ، iodine ، –OH ، =O ، (C_{1-8}) alkyl ، alkoxy $(C_{1-}$
$-NO_2$ ، $_4)$ alkyl $-SO_2-$ (C_{1-4}) alkyl ، $-C(O)-O-(C_{1-4})$ alkyl ، $-NH_2$ ، -CN ، -C(O)-OH
، (C_{0-8}) alkyl $-SO_2$ –perfluoroalkyl (C_{1-3}) ، $-(C_{0-8})$

، $-C(O)$ $-NH$ $-(C_{1-8})$ alkyl ، $-(C_{0-8})$ alkyl $-SO_2-N(R^{18})-R^{21}$

، $-NR^{18}-C(O)-NH$ $-(C_{1-8})$ alkyl ، $-C(O)$ $-N$ $-[(C_{1-8})$ $]_2$alkyl

.$-NR^{18}$ $-C(O)-NH-[(C_{1-8})$ $]_2$alkyl أو ، $-S-R^{18}$ ، $-C(O)-NH_2-$

حيث R^{18} و R^{21} كل على حدة هي hydrogen ، perfluoroalkyl (C_{1-3}) أو alkyl (C_{1-6})،

V هي :

(١) aryl أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٦-١٤ ضلع مختـــارة مـــن:
phenyl ، naphthyl ، biphenylyl ، anthryl أو fluorenyl ، حيـــث aryl غيـــر مـــستبدلة أو
مستبدلة أحاديا أو ثنائيا أو ثلاثيا على حدة بواسطة R^{14}،

(٢) سيكليل مخلطة heterocyclyl مختارة من:

acridinyl, 8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl, azaindole (1H-pyrrolopyridine), azabenzimidazolyl, azaspirodecanyl, azepinyl, azetidinyl, aziridinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydrochinolinyl, 1,4-diazepane, 4,5-dihydrooxa-zolinyl, dioxazolyl, dioxazinyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-

dioxolenyl, 6H-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, isothiazolidinyl, isothiazolinyl, isoxazolyl, isoxazolinyl, isoxazolidinyl, 2-isoxazolinyl, ketopiperazinyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2-oxa-thiepanyl, 1,2-oxathiolanyl, 1,4-oxazepanyl, 1,2-oxazinyl, 1,3-oxazinyl, 1,4-oxazinyl, oxazolidinyl, oxazolinyl, oxazolyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisochinolinyl, tetrahydrochinolinyl, 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrazinyl, tetrazolyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, 1,2-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazolyl, thiazolyl, thiazolidinyl, thiazolinyl, thienyl, thietanyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thietanyl, thiomorpholinyl, 1λ6-thiomorpholinyl, thiophenyl, thiopyranyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl and xanthenyl,

حيث السيكليل المخلطة heterocyclyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا أو ثنائيا أو ثلاثيا على حدة بواسطة R^{14}،

(٣) سيكليل مخلطة heterocyclyl أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٤ - ١٥ ضلعا غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا أو ثنائيا أو ثلاثيا على حدة بواسطة R^{14}،

G هي رابطة مباشرة، $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m$، $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$، $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-SO_2-(CH_2)_n-$، $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$، $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)-S-(CH_2)_n-$، $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$، $-(CH_2)_m-NR^{10}-$،

$-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$، أو

$-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$، $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$، $-(CH_2)_m-NR^{10}-$،

$-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$،

و n و m كل على حدة، متماثلتين أو مختلفتين = صفر – ٦،

M هي

١) ذرة هيدروجين hydrogen atom

٢) C_{1-8} alkyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

٣) $-C(O)-N(R^{11})-R^{12}$

٤) $-(CH_2)_m-NR^{10}$

٥) aryl ذات ٦–١٤ غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

٦) سيكليل مخلطة heterocyclyl أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٤–١٥ ضلعا غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا أو ثنائيا أو ثلاثيا على حدة بواسطة R^{14}،

٧) (C_{3-8}) cycloalkyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

R^3 مختارة من

١) hydrogen

٢) halogen

٣) (C_{1-4}) alkyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

٤) (C_{1-3}) perfluoroalkyl–،

٥) phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

٦) alkylene $-O-R^{19}$ حيث R^{19} هي:-

أ) hydrogen

ب) alkyl (C_{1-4}) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

ج) phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

د) $-CF_3$

هـ) CHF_2

٧) $-NO_2$

٨) $-CN$

٩) $-SO_s-R^{11}$، حيث s = ١ أو ٢،

١٠) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$، حيث t = ١ او ٢،

١١) alkylene $-C(O)-R^{11}$ (C_{0-4})،

١٢) alkylene $-C(O)-O-R^{11}$ (C_{0-4})،

١٣) alkylene $-C(O)-N(R^{11})-R^{12}$ (C_{0-4})،

١٤) alkylene $-N(R^{11})-R^{12}$ (C_{0-4})،

١٥) (C_{0-4}) alkylene $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$،

١٦) $-S-R^{10}$،

١٧) $-(C_{0-2})$ alkylene $-C(O)-O-(C_{2-4})-$ alkylene $-O-C(O)-(C_{1-4})$ alkyl،

١٨) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-R^{17}$،

١٩) $-(C_{0-2})$ alkylene $-C(O)-O-(C_{2-4})-$ alkylene $-O-C(O)-O-(C_{1-6})$ alkyl،

٢٠) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$،

٢١) (C_{0-4}) alkylene $-(C_{0-14})$ aryl، حيث تستبدل aryl أحادية ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

٢٢) سيكليل مخلط (C_{0-4}) alkylene $-$heterocyclyl (C_{4-15})، حيث لاتستبدل السيكليل المخلط heterocyclyl أو تستبدل أحادية ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

٢٣) (C_{0-4}) alkylene $-(C_{3-8})$ cycloalkyl، حيث cycloalkyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

٢٤) (C_{0-4}) alkylene $-$het، حيث het غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

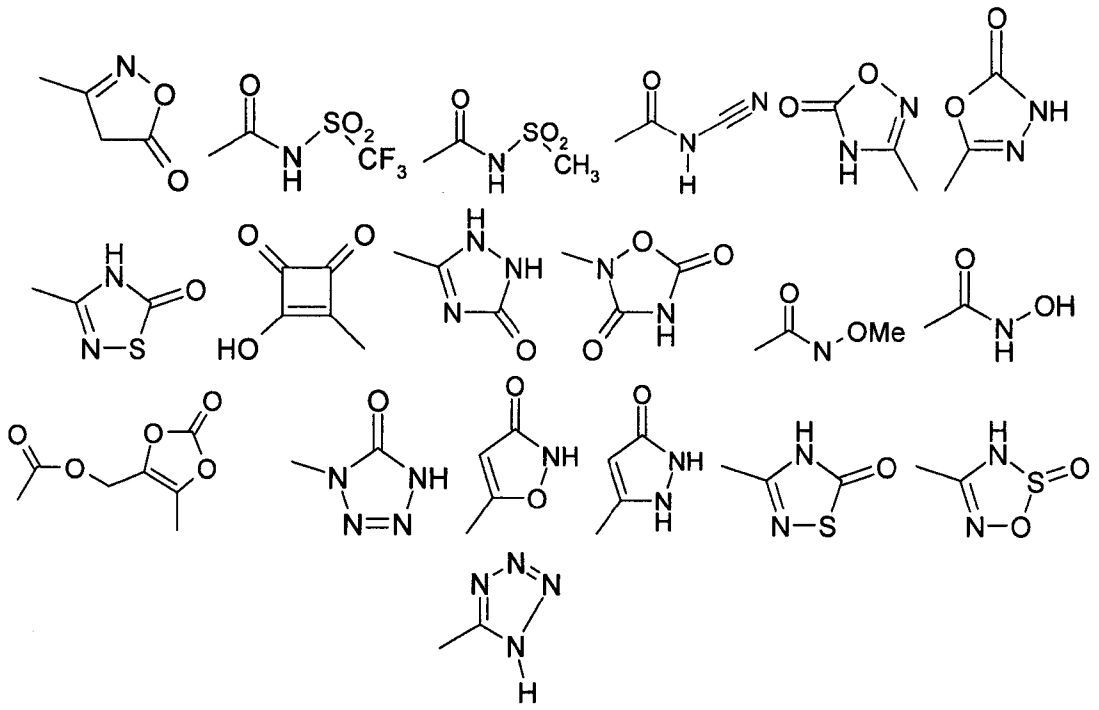
٢٥) (C_{0-4}) alkylene perfluoroalkylene $-O-CH_2(C_{1-3})-CH_2-O-(C_{0-4})$ alkyl،

٢٦) $-SO_w-N(R^{11})-R^{13}$، حيث w هي ١ أو ٢)

٢٧) $-(C_{0-4})$ alkylene $-C(O)-N(R^{11})-R^{13}$،

٢٨) $-(C_{0-4})$ alkylene $-N(R^{11})-R^{13}$،

٢٩) شق مختار من القائمة



وحيث Me هي methyl

إذا اتصل شقي $-OR^{19}$ مع الذرات المجاورة فيمكنها تكوين حلقة خماسية أو سداسية الاضـــلاع والتي لا تستبدل أو تستبدل بواحد إلى ٤ بدائل من R^{13}،

١٠ R^{11}، R^{12} كل على حدة، متماثلين أو مختلفين وهما:- ١) hydrogen ،

٢) alkyl (C_{1-6}) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

٣) $-(C_{0-6})$ alkyl $-(C_{3-8})$ cycloalkyl $-$،

٤) $-SO_t-R^{10}$، حيث t = ١ أو ٢،

٥) (C_{6-14}) aryl $-(C_{0-6})$ alkyl حيث alkyl و aryl كل على حدة غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

٦) (C_{1-3}) perfluoroalkyl-،

٧) $-O-R^{17}$، أو

٨) سيكليل مخلط (C_{4-15}) heterocyclyl $-(C_{0-6})$ alkyl، حيث السيكليل المخلط heterocyclyl وalkyl كل على حدة غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}، أو

R^{11}، R^{12} معا ومع ذرة nitrogen المتصلة بهما بتكوين حلقة مختارة من :

azepine, azetidine, dioxazole, dioxazine, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, [1,4]oxazepane, oxazole, piperazine, piperidine, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiazole, thiadiazole, thiazolidine, thiazoline, thiomorpholine, thiophene, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole

حيث الحلقة غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائي، أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

R^{13} هي halogen ، $-NO_2$، -CN، $-C(O)-O-R^{10}$، =O، -OH، $-CF_3$، $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$، - $N(R^{10})-R^{20}$، (C_{3-8}) cycloalkyl، $-(C_{0-8})$ $-O-R^{10}$،

$-N(R^{10})-S(O)_n-R^{10}$

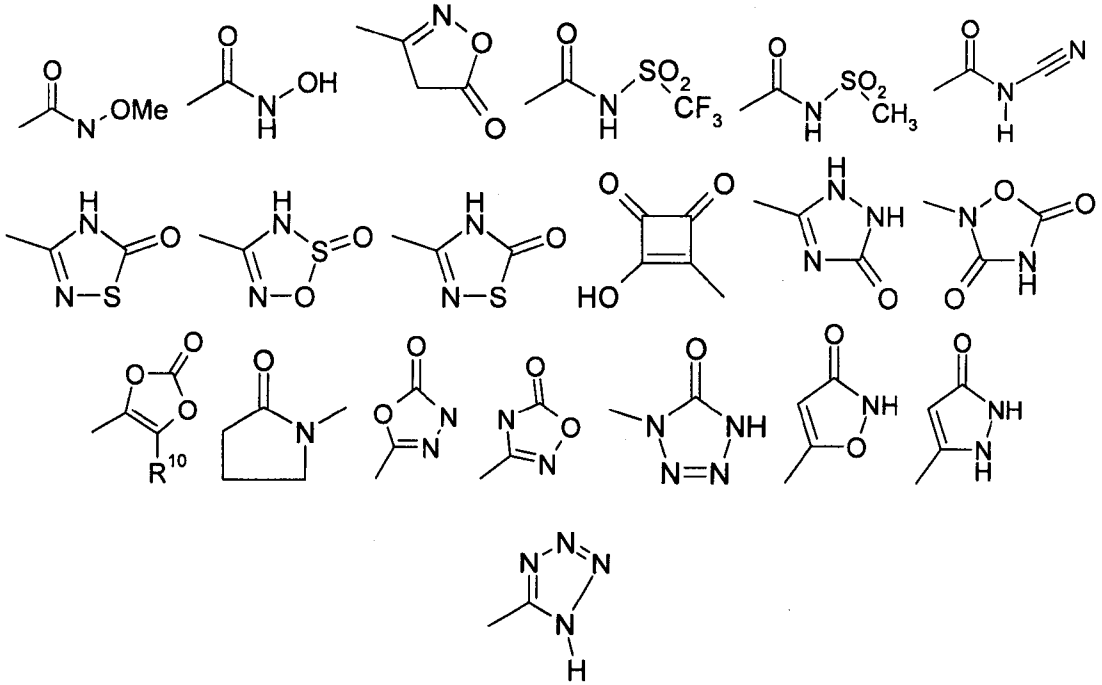
حيث u هي ١ أو ٢، $-S-R^{10}$، $-SD_r-R^{10}$، حيث r = ١ أو ٢،

$S(O)v-N(R^{10})-R^{20}$، حيث v = ١ أو ٢،

$-C(O)-O-C(R^{15},R^{16})-O-C(O)-R^{17}$ alkyl $-(C_{0-4})$، alkoxy-phenyl (C_{1-4})

$-C(O)-O-C(R^{15},R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$ alkyl $-(C_{0-4})$، perfluoroalkyl (C_{1-3})

$-O-R^{15}$، $-NH-C(O)-NHR^{10}$، $-NH-C(O)-O-R^{10}$، أو شق مما يلي:-



وحيث Me هي methyl

R^{10} و R^{20} كل على حدة هي hydrogen ، alkyl (C_{1-6})،

$-OH$ alkyl (C_{0-4})، $-O-$ alkyl (C_{1-4}) alkyl (C_{1-4})، أو perfluoroalkyl (C_{1-3})،

R^{15} و R^{16} كل على حدة هي hydrogen ، (C_{1-6}) alkyl، أو معا ومع ذرة الكربون المتصلة بهما تقوم بتكوين حلقة كربونية ذات ٣-٦ أضلاع والتي تكون غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{10}، أو

R^{17} هي (C_{1-6}) alkyl-، (C_{1-6}) alkyl -OH-، (C_{1-6}) alkyl $-O-(C_{1-6})$ alkyl-، (C_{1-6}) alkyl $-(C_{3-8})$ cycloalkyl-، (C_{1-6}) alkyl $-(C_{3-8})$ alkyl $-O-(C_{1-8})$ alkyl-، حيث حلقة cycloalkyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة OH-، alkyl $(C_{1-4})-O-$، أو R^{10}،

في كل صورها stereoisomeric وخليط منها بأي نسبة، وأملاحها المقبولة صيدليا.

٣) ولذلك، يتعلق هذا الاختراع بمركبات الصيغة I، وفيها R^0 هي

(١) aryl أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٦-١٤ ضلع مختارة من: phenyl ، naphthyl ، biphenylyl ، anthryl أو fluorenyl ، حيث aryl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا أو ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^8،

(٢) سيكليل مخلطة heterocyclyl مختارة من:

benzimidazolyl, 1,3-benzodioxolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzothiophenyl, cinnolinyl, chromanyl, indazolyl, indolyl, isochromanyl, isoindolyl, isoquinolinyl, phenylpyridyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyridyl, pyridoimidazolyl, pyridopyridinyl, pyridopyrimidinyl, pyrimidinyl, quinazolinyl, quinolyl, quinoxalinyl or 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl,

حيث تكون السيكليل المخلط heterocyclyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائي، أو ثلاثيا على حدة بواسطة R^8؛ أو

٣) سيكليل مخلط heterocyclyl مختارة من:

azabenzimidazolyl, benzimidazolyl, 1,3-benzodioxolyl, benzofuranyl, benzothiazolyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, chromanyl, cinnolinyl, 2-furyl, 3-furyl; imidazolyl, indolyl, indazolyl, isochromanyl, isoindolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridoimidazolyl, pyridopyridinyl, pyridopyrimidinyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolyl; 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, quinolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, thiazolyl, 2-thienyl or 3-thienyl,

وتستبدل كذلك إضافية بسيكليل مخلطة heterocyclyl مختارة من :

acridinyl, azabenzimidazolyl, azaspirodecanyl, azepinyl, azetidinyl, aziridinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydrochinolinyl, 4,5-dihydrooxa-zolinyl, dioxazolyl, dioxazinyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dioxolenyl, 6H-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl (benzimidazolyl), isothiazolyl, isothiazolidinyl, isothiazolinyl, isoxazolyl, isoxazolinyl,

isoxazolidinyl, 2-isoxazolinyl, ketopiperazinyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2-oxa-thiepanyl, 1,2-oxathiolanyl, 1,4-oxazepanyl, 1,2-oxazinyl, 1,3-oxazinyl, 1,4-oxazinyl, oxazolidinyl, oxazolinyl, oxazolyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisochinolinyl, tetrahydrochinolinyl, 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrazinyl, tetrazolyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, 1,2-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazolyl, thiazolyl, thiazolidinyl, thiazolinyl, thienyl, thietanyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thietanyl, thiomorpholinyl, thiophenyl, thiopyranyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl and xanthenyl,

حيث السيكليل المخلطة heterocyclyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائي، أو ثلاثيا على حدة بواسطة R^8؛ أو

R^8 هي

١) fluorine ، chlorine ، أو bromine .

٢) $-NO_2$

٣) -CN

٤) $-C(O)-NH_2$

٥) -OH

٦) $-NH_2$

٧) $-O-CF_3$

٨) aryl أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٦-١٤ ضلعا، حيث تستبدل aryl أحاديا، ثنائيا، أو ثلاثيا وعلى حدة بواسطة halogen أو alkyl (C_{1-8})-O-،

٩) alkyl (C_{1-8})-، حيث تكون مستبدلة أو غير مستبدلة أحاديا أو ثنائيا او ثلاثيا على حدة بـــ halogen ، NH_2، OH- أو شق methoxy residue ،

١٠) alkyl (C_{1-8})-O-، حيث تكون مستبدلة أو غير مستبدلة أحاديا أو ثنائيا او ثلاثيا على حدة بـــ halogen ، NH_2، OH- أو شق methoxy residue ،

١١) $-SO_2-CH_3$ أو

١٢) $-SO_2-CF_3$،

بشرط أن تكون R^8 هي واحدة على الأقل من halogen ، $-C(O)-NH_2$، أو alkyl (C_{1-8})-O-، إذا كانت R^0 هي aryl أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٦-١٤ ضلعا،

التركيب D هو شق مختار من:-

phenyl, pyridyl, pyridyl-N-oxide pyridyl, pyrrolyl, furyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, triazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl

وتكون غير مستبدلة أو مستبدلة بواحد إلى ٤ مرات بواسطة R^3 أو مستبدلة مرة أو مرتين بواسطة O=.

Q هي رابطة مباشرة، $-(C_{0-2})$ alkylene -(O)-NR^{10}،

أو methylene ،$-SO_2-$ ،$-NR^{10}-C(O)$ ،$-NR^{10}-C(O)-NR^{10}$

(C_{0-3}) alkylene -C(O)-O $-(C_{0-2})$ alkylene

R^1 هي hydrogen ، (C_{1-4}) alkyl غير مستبدلة أو مستبدلة مرة إلى ثلاث مرات على حدة بواسطة R^{13}؛ $-(C_{1-3})$ alkylene $-C(O)$ -NH-R^0،

perfluoroalkylene (C_{1-3}) ،$-(C_{1-3})$ alkylene $-C(O)$ -O-R^{15}،

$-(C_{1-3})$ alkylene $-S(O)$ $-(C_{1-4})$ alkyl،

$-(C_{1-3})$ alkylene $-S(O)_2$ $-(C_{1-3})$ alkyl،

$-(C_{1-3})$ alkylene $-S(O)_2$- $N(R^{4'})$ $-R^{5'}$،

$-(C_{1-3})$ alkylene $-O$ $-(C_{1-4})$ alkyl،

و$-(C_{0-3})$ alkylene $-$het أو ،$-(C_{0-3})$ alkylene $-(C_{3-8})$ cycloalkyl

azepine, azetidine, aziridine, azirine, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, diaziridine, diazirine, dioxazole, dioxazine, dioxole, 1,3-dioxolene, 1,3-dioxolane, furan, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, 1,2-oxa-thiepane, 1,2-oxathiolane, 1,4-oxazepane, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, oxazole, oxaziridine, oxirane, piperazine, piperidine, pyran, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiadiazine thiadiazole, 1,2-thiazine, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, 1,3-thiazole, thiazole, thiazolidine, thiazoline, thienyl, thietan, thiomorpholine, thiopyran, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole

حيث het غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائي، أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

R^2 هي رابطة مباشرة

R^1-N-R^2-V تقوم بتكوين حلقة ذات ٤-٨ أضلاع مختارة من:

azepine, azetidine, 1,4-diazepane, dioxazole, dioxazine, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, 1,4-oxazepane, oxazole, piperazine, piperidine, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiazole, thiadiazole,

thiazolidine, thiomorpholine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole,

حيث السيكليل المخلطة heterocyclyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

R^{14} هي fluorine ، chlorine ، bromine ، iodine ، –OH ، =O ، (C_{1-8}) alkyl ، alkoxy (C_{1-4}) ، $-NO_2$ ، $-C(O)-OH$ ، $-CN$ ، $-NH_2$ ، $-C(O)-O-(C_{1-4})$ alkyl ، $-SO_2-(C_{1-4})$ alkyl ، $-(C_{0-8})$ ، $-SO_2$ perfluoroalkyl (C_{1-3}) ، (C_{0-8}) alkyl

$-C(O)-NH-(C_{1-8})$ alkyl ، $-(C_{0-8})$ alkyl $-SO_2-N(R^{18})-R^{21}$ ،

$-C(O)-N-[(C_{1-8})]_2$alkyl ، $-NR^{18}-C(O)-NH-(C_{1-8})$ alkyl ،

$-NR^{18}-C(O)-NH-[(C_{1-8})]_2$alkyl أو ، $-S-R^{18}$ ، $-C(O)-NH_2-$.

حيث R^{18} و R^{21} كل على حدة هي hydrogen ، perfluoroalkyl (C_{1-3}) أو alkyl (C_{1-6})،

V هي (١) شق het مختارة من :

8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl, azaindole (1H-pyrrolopyridine), azepine, azetidine, aziridine, azirine, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, diaziridine, diazirine, dioxazole, dioxazine, dioxole, 1,3-dioxolene, 1,3-dioxolane, furan, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, 1,2-oxa-thiepane, 1,2-oxathiolane, 1,4-oxazepane, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, oxazole,

oxaziridine, oxirane, piperazine, piperidine, pyran, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiadiazine, thiadiazole, 1,2-thiazine, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, 1,3-thiazole, thiazole, thiazolidine, thiazoline, thienyl, thietan, thiomorpholine, thiopyran, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole,

حيث het غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائي، أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

(٢) phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائي، أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

G هي رابطة مباشرة، $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m$ ،$-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$

$-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ ،$-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-SO_2-(CH_2)_n-$ ،$-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$ ،$-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)-S-(CH_2)_n-$ ،$-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$ ،$-(CH_2)_m-NR^{10}-$،

أو $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ ، $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-NR^{10}-$ ، $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$،

و n و m كل على حدة، متماثلتين أو مختلفتين = صفر – ٦،

M هي

١) ذرة هيدروجين hydrogen atom

٢) C_{1-8} alkyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

٣) $-C(O)-N(R^{11})-R^{12}$

٤) $-(CH_2)_m-NR^{10}-$

٥) phenyl أو naphthyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

٦) سيكليل مخلطة heterocyclyl مختارة من:-

azepane, azepine, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, imidazole, isothiazole, isoxazole, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketomorpholine, ketopiperazine, morpholine, oxazole, [1,4]-oxazepane, piperazine, piperazinone, piperidine, piperidinone, pyrazine, pyridazine, pyridazinone, pyridine, pyridone, pyrimidine, pyrrolidine, pyrrolidinone, tetrahydropyran, 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, tetrazine,

tetrazole, thiadiazole, thiazole, thiomorpholine, 1λ6-thiomorpholinyl, thiophene, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole,

٧) cycloalkyl (C_{3-8}) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

R^3 مختارة من

١) hydrogen

٢) halogen

٣) alkyl (C_{1-4}) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

٤) perfluoroalkyl (C_{1-3})-،

٥) phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

٦) alkylene $-O-R^{19}$ حيث R^{19} هي:-

أ) hydrogen

ب) alkyl (C_{1-4}) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

ج) phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

د) $-CF_3$ أو

هـ) CHF_2

٧) $-CN$

٨) سيكليل مخلط (C_{4-15}) heterocyclyl– (C_{0-4}) alkylene، حيث لاتستبدل السيكليل المخلط heterocyclyl أو تستبدل أحادية ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

٩) $-SO_s-R^{11}$، حيث s = ١ أو ٢،

١٠) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$، حيث t = ١ او ٢،

١١) $-C(O)-R^{11}$ (C_{0-4}) alkylene،

١٢) $-C(O)-O-R^{11}$ (C_{0-4}) alkylene،

١٣) $-C(O)-N(R^{11})-R^{12}$ (C_{0-4}) alkylene،

١٤) $-N(R^{11})-R^{12}$ (C_{0-4}) alkylene،

١٥) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$ (C_{0-4}) alkylene،

١٦) $-S-R^{10}$،

١٧) $-(C_{0-2})$ alkylene $-C(O)-O-(C_{2-4})-$ alkylene $-O-C(O)-(C_{1-4})$ alkyl،

١٨) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-R^{17}$،

١٩) $-(C_{0-2})$ alkylene $-C(O)-O-(C_{2-4})-$ alkylene $-O-C(O)-O-(C_{1-6})$ alkyl،

٢٠) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$،

٢١) (C_{0-4}) alkylene $-(C_{0-14})$ aryl، حيث تستبدل aryl أحادية ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

٢٢) سيكليل مخلط (C_{0-4}) alkylene –heterocyclyl (C_{4-15})، حيث لاتستبدل السيكليل المخلط heterocyclyl أو تستبدل أحادية ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

٢٣) (C_{0-4}) alkylene – (C_{3-8}) cycloalkyl، حيث cycloalkyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

٢٤) (C_{0-4}) alkylene –het، حيث het غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

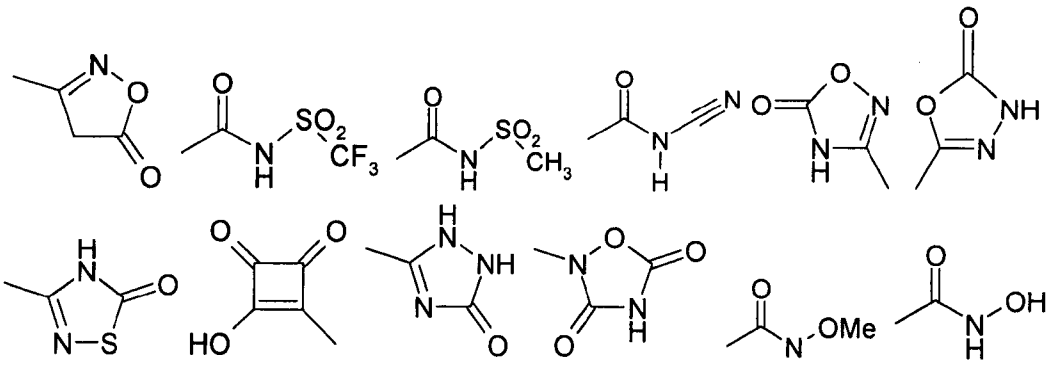
٢٥) (C_{0-4}) alkylene perfluoroalkylene $-O-CH_2(C_{1-3})-CH_2-O-$ (C_{0-4}) alkyl،

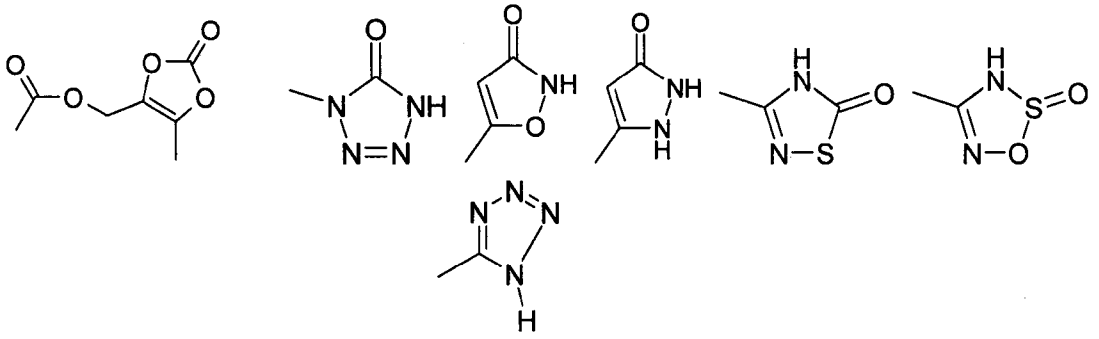
٢٦) $-SO_w-N(R^{11})-R^{13}$، حيث w هي ١ أو ٢)

٢٧) $-(C_{0-4})$ alkylene $-C(O)-N(R^{11})-R^{13}$،

٢٨) $-(C_{0-4})$ alkylene $-N(R^{11})-R^{13}$،

٢٩) شق مختار من القائمة





حيث Me هي methyl

إذا اتصل شقي $-OR^{19}$ مع الذرات المجاورة فيمكنها تكوين حلقة خماسية أو سداسية الاضـــلاع والتي لا تستبدل أو تستبدل بواحد إلى ٤ بدائل من R^{13}،

R^{11}، R^{12} كل على حدة، متماثلين أو مختلفين هما:-

١) hydrogen ،

٢) alkyl (C_{1-6}) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

٣) aryl (C_{6-14})- alkyl (C_{0-6})-، حيث aryl هي كما سبق تعريفها، وaryl وalkyl كل على حدة غير مستبدلتان او مستبدلتان أحاديا أو ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13} ،

٤) $-O-R^{17}$،

٥) سيكليل مخلط heterocyclyl (C_{4-15})- alkyl (C_{0-6}) حيـــث alkyl والـــسيكليل المخلطـــة heterocyclyl هي كما سبق تعريفها، وتكونان كل على حدة غير مستبدلتان أو مستبدلتان أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}، أو

R^{11}، R^{12} معا ومع ذرة nitrogen المتصلة بهما تقوم بتكوين حلقة مختارة من:-

azepine, azetidine, 1,4-diazepane, dioxazole, dioxazine, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, [1,4]oxazepane, oxazole, piperazine, piperidine, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiazole, thiadiazole, thiazolidine, thiazoline, thiomorpholine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole,

حيث الحلقة غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائي، أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

R^{13} هي halogen ، $-NO_2$، $-CN$، $-C(O)-O-R^{10}$، $=O$، $-OH$، $-CF_3$،

$-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$، $-N(R^{10})-R^{20}$، (C_{3-8}) cycloalkyl، $-(C_{0-3})$ alkylene $-O-R^{10}$،

$-N(R^{10})-S(O)_n-R^{10}$، $Si(CH_3)_3$

حيث u هي ١ أو ٢، $-S-R^{10}$، $-SD_r-R^{10}$، حيث r = ١ أو ٢،

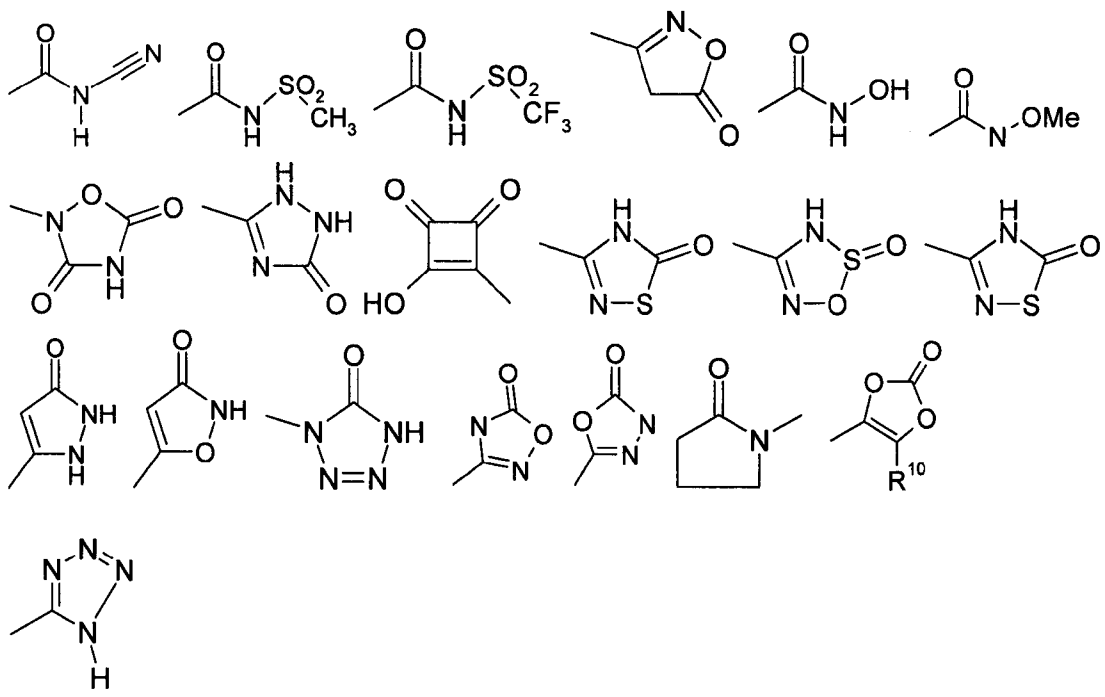
$S(O)_v-N(R^{10})-R^{20}$، حيث v = ١ أو ٢، $C(O)-R^{10}$، $-(C_{1-8})$ alkyl، (C_{1-8}) alkoxy، phenyl،

$-O-CF_3$، $-$alkoxy-phenyl

alkoxy-phenyl (C_{1-4})، $-(C_{0-4})$ alkyl $-C(O)-O-C(R^{15},R^{16})-O-C(O)-R^{17}$،

perfluoroalkyl (C_{1-3})، $-(C_{0-4})$ alkyl $-C(O)-O-C(R^{15},R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$،

$-O-R^{15}$، $-NH-C(O)-NHR^{10}$، $-NH-C(O)-O-R^{10}$، أو شق مما يلي:-



حيث Me هي methyl ٥

R^{10} و R^{20} كل على حدة هي hydrogen ، (C_{1-6}) alkyl،

(C_{0-4}) alkyl -OH، (C_{1-4}) alkyl –O-(C_{1-4}) alkyl، او (C_{1-3}) perfluoroalkyl،

R^{15} و R^{16} كل على حدة هي hydrogen ، (C_{1-6}) alkyl، أو معا ومع ذرة الكربون المتصلة بهما تقوم بتكوين حلقة كربونية ذات ٣-٦ أضلاع والتي تكون غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{10}، أو ١٠

R^{17} هي (C_{1-6}) alkyl-، (C_{1-6}) alkyl -OH-، (C_{1-6}) alkyl –O– (C_{1-6}) alkyl-، (C_{1-6}) alkyl (C_{3-8})– cycloalkyl (C_{3-8})–(C_{1-8}) O– (C_{1-6})-، حيث حلقة cycloalkyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة OH–، (C_{1-4}) alkyl –O– أو R^{10}، ١٥

في كل صورها stereoisomeric وخليط منها بأي نسبة، وأملاحها المقبولة صيدليا.

٤) يتعلق مركبات الاختراع بمركبات الصيغة I التي فيها:-

R^0 هي

(١) phenyl، R^8

(٢) سيكليل مخلط heterocyclyl مختارة من :

benzimidazolyl, 1,3-benzodioxolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzothiophenyl, cinnolinyl, chromanyl, indazolyl, indolyl, isochromanyl, isoindolyl, isoquinolinyl, phenylpyridyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyridyl, pyridoimidazolyl, pyridopyridinyl, pyridopyrimidinyl, pyrimidinyl, quinazolinyl, quinolyl, quinoxalinyl or 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl,

حيث تكون السيكليل المخلط heterocyclyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائي، أو ثلاثيا على حدة بواسطة R^8؛ أو

(٣) سيكليل مخلط heterocyclyl مختارة من:-

pyridyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, furyl, 2-furyl, 3-furyl; thienyl, 2-thienyl, 3-thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridazinyl and pyrazinyl,

حيث السيكليل المخلطة heterocyclyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائي، أو ثلاثيا على حدة بواسطة R^8؛ وبالإضافة لذلك تستبدل كذلك بمجموعة مختارة من :

pyridyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, furyl, 2-furyl, 3-furyl; thienyl, 2-thienyl, 3-thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridazinyl and pyrazinyl,

حيث السيكليل المخلطة heterocyclyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائي، أو ثلاثيا على حدة بواسطة R^8؛

R^8 هي

١) fluorine ، chlorine ، bromine أو iodine

٢) $-C(O)-NH_2$

٣) alkyl (C_{1-4})، غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائي، أو ثلاثيا على حدة بواسطة OH– أو methoxy ،

٤) alkyl (C_{1-4}) -O– غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائي، أو ثلاثيا على حدة بواسطة OH أو methoxy ،

بشرط أن تكون R^8 هي واحدة على الأقل من halogen ، $-C(O)-NH_2$، أو alkyl $-O-(C_{1-8})$، إذا كانت R^0 هي aryl أو سيكليل مخلط heterocyclyl كما سبق تعريفهما،

التركيب D هو شق مختار من:

phenyl, pyridyl, pyridyl-N-oxide, pyrrolyl, furyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, triazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl

وتكون غير مستبدلة أو مستبدلة بواحد إلى ٤ مرات بواسطة R^3 أو مستبدلة مرة أو مرتين بواسطة O=.

Q هي رابطة مباشرة، -C(O)- ، $-SO_2-$، methylene،

$-(C_{0-3})$ alkylene –C(O)-O-(C_{0-2}) alkylene أو ،$-(C_{0-2})$ alkylene ،$-C(O)-NR^{10}$،

perfluoroalkylene ،$-(C_{1-3})$ alkylene -C(O)-NH-R^0 ،(C_{1-2}) alkyl ، hydrogen هي R^1 ٥
(C_{1-3}) alkylene –C(O)-O- R^{15} ،(C_{1-3})، أو
(C_{1-3}) alkylene $-S(O)_2$-(C_{1-3}) alkyl

$-R^{5'}$ $N(R^{4'})$ $-S(O)_2$- $(C_{1-3})-$، حيث $R^{4'}$ و $R^{5'}$ كل على حدة متماثلين أو مختلفين، هي ذرة هيدروجين hydrogen atom أو alkyl $(C_{1-4})-$،

R^2 هي رابطة مباشرة،

R^1-N-R^2-V تقوم بتكوين حلقة ذات ٤-٧ أضلاع مختارة من: ١٠

azetidine, azetidinone, piperidine, piperazine, pyridine, pyrimidine, pyrrolidine, pyrrolidinone, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, tetrazine, tetrazole, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, azepine, ketopiperazine, 1,4-oxazepane, oxazole, isoxazole, isoxazolidine, 2-isoxazoline, morpholine, thiazole, isothiazole, thiadiazole or thiomorpholine, ١٥

حيث المجموعة الحلقية غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا، أو ثلاثيا بواسطة R^{14}.

R^{14} هي fluorine ، chlorine ، –OH ، =O ، (C_{1-8}) alkyl ، (C_{1-4}) alkoxy ، $-NO_2$ ، -C(O)-OH ، perfluoroalkyl ، $-(C_{0-8})$ alkyl $-SO_2-$ (C_{1-4}) alkyl ، $-C(O)-O-(C_{1-4})$ alkyl ، $-NH_2$ ، -CN ، (C_{0-8}) alkyl $-SO_2-(C_{1-3})$

، $-C(O)-NH-(C_{1-8})$ alkyl ، $-(C_{0-8})$ alkyl $-SO_2-N(R^{18})-R^{21}$

، $-NR^{18}-C(O)-NH-(C_{1-8})$ alkyl ، $-C(O)-N-[(C_{1-8})]_2$alkyl

.$-NR^{18}-C(O)-NH-[(C_{1-8})]_2$alkyl أو ، $-S-R^{18}$ ، $-C(O)-NH_2$-

حيث R^{18} و R^{21} كل على حدة هي hydrogen ، perfluoroalkyl (C_{1-3}) أو alkyl (C_{1-4})،

V هي :

(١) شق حلقي مختار من:

8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl, azaindole (1H-pyrrolopyridine), aziridine, azirine, azetidine, azetidinone, 1,4-diazepane, pyrrole, pyrrolidine, pyridonyl, imidazole, pyrazole, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, tetrazole, pyridine, pyrimidine, pyrazine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, tetrazine, tetrazole, azepine, diazirine, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, pyridazine, piperidine, piperazine, pyrrolidinone, ketopiperazine, furan, pyran, dioxole, 1,4-oxazepane, oxazole, isoxazole, 2-isoxazoline, isoxazolidine, morpholine, oxirane, oxaziridine, 1,3-dioxolene, 1,3-dioxolane, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, oxaziridine, thiophene, thiopyran, thietan, thiazole, isothiazole, isothiazoline, isothiazolidine,

1,2-oxathiolan, thiodiazole, thiopyran, 1,2-thiazine, 1,3-thiazole, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, thiadiazine or thiomorpholine,

(٢) phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائي، أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

G هي رابطة مباشرة،

-$(CH_2)_n$-، أو -$(CH_2)_m$-NR^{10}-، حيث m = صفر، ١، ٢، ٣ أو ٤،

M هي

١) hydrogen

٢) سيكليل مخلط heterocyclyl مختار من:

azepane, azepine, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, imidazole, isothiazole, isoxazole, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketomorpholine, ketopiperazine, morpholine, oxazole, [1,4]-oxazepane, piperazine, piperazinone, piperidine, piperidinone, pyrazine, pyridazine, pyridazinone, pyridine, pyridone, pyrimidine, pyrrolidine, pyrrolidinone, tetrahydropyran, 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, tetrazine, tetrazole, thiadiazole, thiazole, thiomorpholine, 1λ6-thiomorpholinyl, thiophene, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole,

حيث السيكليل المخلطة heterocyclyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

٣) alkyl (C_{1-6})– غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا او ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

٤) cycloalkyl (C_{3-6}) أو

٥) $-C(O)-N(R^{11})-R^{12}$،

R^3 هي

١) hydrogen

٢) halogen

٣) alkyl (C_{1-4}) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

٤) perfluoroalkyl (C_{1-3})–،

٥) phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

٦) $-O-R^{19}$ حيث R^{19} هي:- alkylene (C_{0-4}) –

أ) hydrogen

ب) alkyl (C_{1-4}) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

ج) phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

د) $-CF_3$

هـ) $-CHF_2$

٧) -CN

٨) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$

٩) $-SO_S-R^{11}$، حيث s = ١ أو ٢،

١٠) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$، حيث t = ١ او ٢،

١١) $-(C_{0-4})$ alkylene $-C(O)-R^{11}$،

١٢) $-(C_{0-4})$ alkylene $-C(O)-O-R^{11}$،

١٣) $-(C_{0-4})$ alkylene $-N(R^{11})-R^{12}$،

١٤) $-(C_{0-4})$ alkylene $-C(O)-N(R^{11})-R^{12}$،

١٥) $-(C_{0-2})$ alkylene $-C(O)-O-(C_{2-4})$ alkylene $-O-C(O)-(C_{1-4})$ alkyl،

١٦) $-(C_{0-2})$ alkylene $-C(O)-O-(C_{2-4})$ alkylene $-O-C(O)-O-(C_{1-6})$ alkyl،

١٧) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-R^{17}$،

١٨) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$،

١٩) $-(C_{0-3})$ alkylene $-O-CH_2-CF_2-CH_2-O-(C_{0-3})$ alkyl،

٢٠) $-(C_{0-3})$ alkylene $-O-CH_2-CF_2-CF_2-CH_2-O-(C_{0-3})$ alkyl،

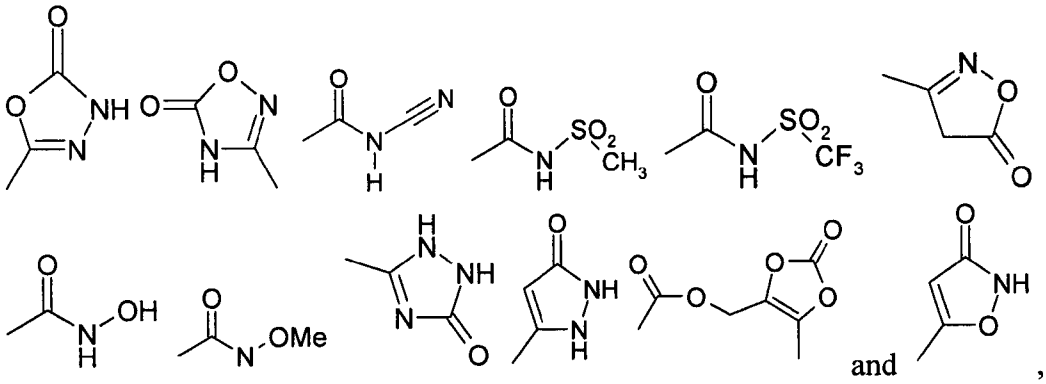
٢١) $-(C_{0-3})$ alkylene $-O-CH_2-$perfluoroalkylene $(C_{1-3})-CH_2-OH$،

٢٢) $-SO_w-N(R^{11})-R^{13}$، حيث w = ١ أو ٢.

٢٣) $-(C_{0-4})$ alkylene $-N(R^{11})-R^{13}$،

٢٤) $-(C_{0-4})$ alkylene $C(O)-N(R^{11})-R^{13}$، أو

٢٥) شق مختار من القائمة التالية:-



and ,

حيث فيها Me هي methyl ،

إذا اتصل شقي $-OR^{19}$ مع الذرات المجاورة فيمكنها تكوين حلقة خماسية أو سداسية الاضلاع والتي لا تستبدل أو تستبدل بواحد إلى ٤ بدائل من R^{13}،

R^{11}، R^{12} معا ومع nitrogen المتصلة بها تقوم بتكوين حلقة مختارة من:

azepine, azetidine, 1,4-diazepane, dioxazole, dioxazine, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, [1,4]-oxazepane, oxazole, piperazine, piperidine, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiazole, thiadiazole,

thiazolidine, thiazoline, thiomorpholine, thiophene, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole,

حيث الحلقة غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائي، أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

R^{13} هي halogen ، $-NO_2$، -CN، $-C(O)-O-R^{10}$، =O، -OH، $-CF_3$،

$-(C_{0-3})$ alkylene $-O-R^{10}$، (C_{3-8}) cycloalkyl، $-N(R^{10})-R^{20}$، $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$، $Si(CH_3)_3$،

$-N(R^{10})-S(O)_n-R^{10}$

حيث u هي ١ أو ٢، $-S-R^{10}$، $-SD_r-R^{10}$، حيث r = ١ أو ٢،

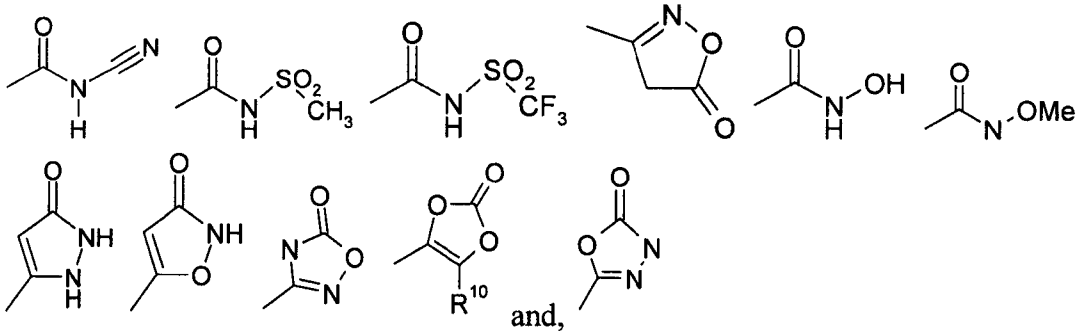
$S(O)_v-N(R^{10})-R^{20}$، حيث v = ١ أو ٢، $C(O)-R^{10}$، $-(C_{1-8})$ alkyl، (C_{1-8}) alkoxy، phenyl ،

$-O-CF_3$، $-$alkoxy-phenyl،

$-(C_{0-4})$ alkyl $-C(O)-O-C(R^{15},R^{16})-O-C(O)-R^{17}$، (C_{1-4}) alkoxy-phenyl،

$-(C_{0-4})$ alkyl $-C(O)-O-C(R^{15},R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$، (C_{1-3}) perfluoroalkyl،

$-O-R^{15}$، $-NH-C(O)-NHR^{10}$، $-NH-C(O)-O-R^{10}$، أو شق مما يلي:-



and,

حيث فيها Me هي methyl ،

R^{10} و R^{20} كل على حدة هي hydrogen ، (C_{1-6}) alkyl،

(C_{0-4}) alkyl -OH، (C_{1-4}) alkyl –O-(C_{1-4}) alkyl، أو perfluoroalkyl (C_{1-3})،

R^{15} و R^{16} كل على حدة هي hydrogen ، (C_{1-6}) alkyl، أو معا ومع ذرة الكربون المتصلة بهما تقوم بتكوين حلقة cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl والتي تكون غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{10}، أو

R^{17} هي (C_{1-6}) alkyl–، (C_{1-6}) alkyl -OH–، (C_{1-6}) alkyl –O– (C_{1-6}) alkyl–، (C_{1-6}) alkyl –(C_{3-8}) cycloalkyl، (C_{1-6}) –O– (C_{1-8}) alkyl –(C_{3-8}) alkyl–، حيث حلقة cycloalkyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة OH–، (C_{1-4}) alkyl –O– أو R^{10}،

في كل صورها الأيزوميرية المجسمة stereoisomeric وخليط منها بأي نسبة، وأملاحها المقبولة صيدليا.

٥) ويتعلق الاختراع كذلك بمركبات الصيغة I وفيها:–

R^0 هي

(١) phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^8،

(٢) سيكليل مخلطة heterocyclyl مختارة من:

indolyl, isoindolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, 1,3-benzodioxolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, chromanyl,

isochromanyl, cinnolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, pyridoimidazolyl, pyridopyridinyl, pyridopyrimidinyl, pyridyl, purinyl and pteridinyl,

وحيث السيكليل المخلطة heterocyclyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائي، أو ثلاثيا على حدة بواسطة R^8؛ أو

٣) سيكليل مخلط heterocyclyl مختارة من:

pyridyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, furyl, 2-furyl, 3-furyl; thienyl, 2-thienyl, 3-thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridazinyl and pyrazinyl,

حيث السيكليل المخلطة heterocyclyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائي، أو ثلاثيا على حدة بواسطة R^8؛ وعلاوة على ذلك تستبدل كذلك بشق مختار من :

pyridyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, furyl, 2-furyl, 3-furyl; thienyl, 2-thienyl, 3-thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridazinyl and pyrazinyl,

حيث السيكليل المخلطة heterocyclyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا، أو ثلاثيا بواسطة R^8؛

R^8 هي

(١) fluorine ، chlorine ، bromine أو iodine

(٢) $-C(O)-NH_2$

(٣) (C_{1-4}) alkyl– غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا، أو ثلاثيا بواسطة halogen ، OH-، او methoxy ، أو

(٤) (C_{1-4}) alkyl–O– غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا، أو ثلاثيا بواسطة halogen ، methoxy ،

بشرط أن تكون R^8 هي واحدة على الأقل من halogen ، $–C(O)-NH_2$، أو $–O-(C_{1-8})$ alkyl–، إذا كانت R^0 هي aryl ، أو سيكليل مخلط heterocyclyl ، كما سبق تعريفهما،

التركيب D هو شق مختار من:

phenyl, pyridyl, pyridyl-N-oxide, pyrrolyl, furyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, triazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl

وتكون غير مستبدلة أو مستبدلة بواحد إلى ٤ مرات بواسطة R^3 أو مستبدلة مرة أو مرتين بواسطة =O.

Q هي رابطة مباشرة، -C(O)-، $-SO_2-$ أو $–(C_{1-6})$ alkylene ، $-C(O)-NR^{10}$ – (C_{0-2}) alkylene،

R^1 هي hydrogen أو alkyl أو (C_{1-2}) alkyl،

R^2 هي رابطة مباشرة أو (C_{1-2}) alkylene، أو

R^1-N-R^2-V تقوم بتكوين حلقة ذات ٤–٧ أضلاع مختارة من: –

piperidine, piperazine, pyridine, pyrimidine, pyrrolidine, pyrrolidinone, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, tetrazine, tetrazole, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, azepine, ketopiperazine, oxazole, isoxazole, isoxazolidine, 2-isoxazoline, morpholine, thiazole, isothiazole, thiadiazole or thiomorpholine,

حيث المجموعة الحلقية غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا، أو ثلاثيا بواسطة R^{14}.

R^{14} هي fluorine ، chlorine ، alkyl (C_{1-4})، أو $-NH_2$،

V هي

(١) شق حلقي مختار من:

8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl, azaindolyl (1H-pyrrolopyridyl), azetidine, azepine, aziridine, azirine, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, diazirine, 1,3-dioxolane, dioxazole, furan, imidazole, isoquinoline, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, 2-isoxazoline, isoxazolidine, ketopiperazine, morpholine, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, oxazole, 1,2-oxathiolan, piperidine, pyran, pyrazine, pyrazole, pyridazine, piperazine, pyridine, pyridone, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, quinazoline, quinoline, tetrazine, tetrazole, thiadiazine, 1,2-thiazine, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, 1,3-thiazole, thietan, thiomorpholine, thiophene, thiopyran, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole,

حيث الشق الحلقي غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا، أو ثلاثيا بواسطة R^{14}، أو

(٢) phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا، أو ثلاثيا بواسطة R^{14}.

G هي رابطة، $-(CH_2)_m$-، أو $-(CH_2)_m-NR^{10}$- حيث m = ١-٤،

M هي

(١) hydrogen

(٢) سكيليل مخلطة مختارة من:

1,4-diazepane, ketomorpholine, thiophene, pyridazone, piperidine, piperazine, pyridine, pyrimidine, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyridonyl, imidazole, pyridazine, pyrazine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, tetrazine, tetrazole, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, azepine, ketopiperazine, oxazole, isoxazole, isoxazolidine, 2-isoxazoline, morpholine, thiazole, isothiazole, tetrahydropyran, 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, thiadiazole, 1λ6-thiomorpholinyl or thiomorpholine,

حيث السيكليل المخلطة heterocyclyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا، أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

(٣) $-(C_{1-6})$ alkyl- غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا، أو ثلاثيا بواسطة R^{14}، أو

(٤) $-(C_{3-6})$ cycloalkyl

R^3 هي:

١) hydrogen

٢) halogen

٣) alkyl (C_{1-4}) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

٤) perfluoroalkyl (C_{1-3})–،

٥) phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

٦) alkylene (C_{0-4}) – R^{19} حيث R^{19} هي:–

أ) hydrogen

ب) alkyl (C_{1-4}) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

ج) phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

د) $-CF_3$

هـ) $-CHF_2$

٧) -CN

٨) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$

٩) $-SO_s-R^{11}$، حيث s = ١ أو ٢،

١٠) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$، حيث t = ١ او ٢،

١١) $-(C_{0-4})$ alkylene $-C(O)-R^{11}$،

١٢) $-(C_{0-4})$ alkylene $-C(O)-O-R^{11}$،

١٣) $-(C_{0-4})$ alkylene $-N(R^{11})-R^{12}$،

١٤) $-(C_{0-4})$ alkylene $-C(O)-N(R^{11})-R^{12}$،

١٥ ٥) $-(C_{0-2})$ alkylene $-C(O)-O-(C_{2-4})$ alkylene $-O-C(O)-(C_{1-4})$ alkyl،

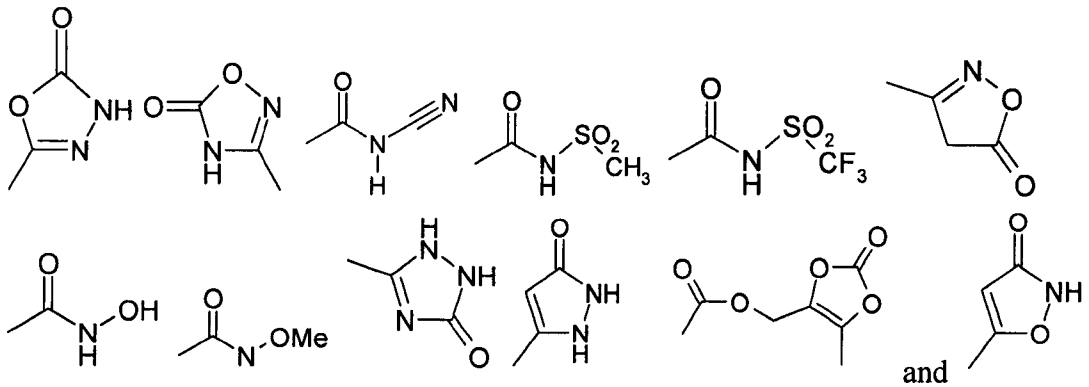
١٦) $-(C_{0-2})$ alkylene $-C(O)-O-(C_{2-4})$ alkylene $-O-C(O)-O-(C_{1-6})$ alkyl،

١٧) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-R^{17}$،

١٨) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$،

١٩) شق مختار من القائمة التالية:-

١٠



and

حيث Me هي methyl

R^{11} و R^{12} كل على حدة متماثلتين أو مختلفتين، هما:-

(١) hydrogen ،

(٢) (C_{1-4}) alkyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

(٣) $-(C_{0-6})$ alkyl $-(C_{3-6})$ cycloalkyl-، أو

(٤) $-O-R^{17}$-، أو

(٥) سيكليل مخلطة heterocyclyl $-(C_{4-15})$ alkyl $-(C_{0-6})$، حيث alkyl والسيكليل المخلط heterocyclyl كل على حدة غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}، والسيكليل المخلطة heterocyclyl مختارة من:-

azetidine, cyclopropyl, cyclobutyl, 4,5-dihydro-oxazole, imidazolidine, morpholine, (1,4)-oxazepane, oxazolidine, piperidine, piperazine, pyrrolidine, tetrahydrothiophene, thiazolidine or thiomorpholine,

أو

R^{11}، R^{12} معا ومع nitrogen المتصلة بهما تقوم بتكوين حلقة مختارة من:-

azetidine, cyclopropyl, cyclobutyl, 4,5-dihydro-oxazole, imidazolidine, morpholine, (1,4)-oxazepane, oxazolidine, piperidine, piperazine, pyrrolidine, tetrahydrothiophene, thiazolidine or thiomorpholine,

حيث الحلقة غير مستبدلة أو مستبدلة

أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

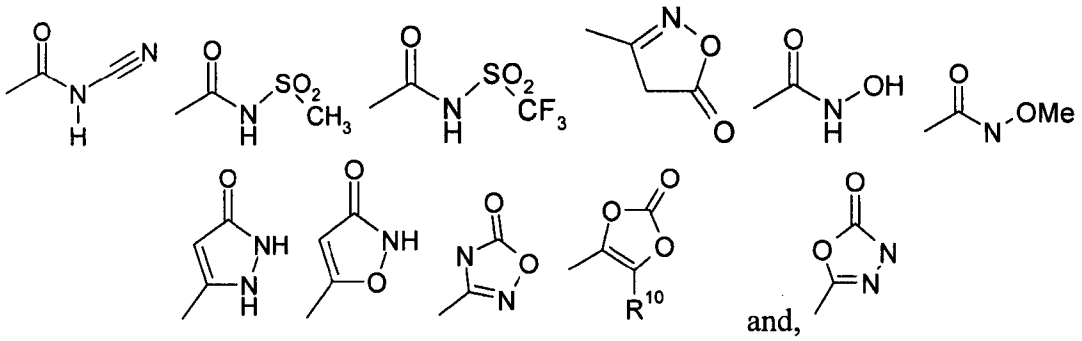
R^{13} هي fluorine ، -CN، =O، -OH، $-CF_3$، $-C(O)-O-R^{10}$-،

$-(C_{3-6})$ cycloalkyl ،$-N(R^{10})-R^{20}$ ،$-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$

،$-SO_2-R^{10}$ ،$-S-R^{10}$ ،$-Si-(CH_3)_3$ ،$-(C_{0-3})$ alkylene $-O-R^{10}$

،$-$perfluoroalkyl (C_{1-3})

أو شق مختار من القائمة التالية:-



and,

و Me فيها هي methyl ،

R^{10} و R^{20} كل على حدة هي halogen ، alkyl (C_{1-6})،

أو perfluoroalkyl (C_{1-3})،

R^{15} و R^{16} كل على حدة هي hydrogen ، alkyl (C_{1-6})، أو معا تقومان بتكوين حلقة مختارة من cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl ، حيث كل حلقة غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائي، أو ثلاثيا بواسطة R^{10}، و

R^{17} هي :

$(C_{3-}$ cycloalkyl ،$-(C_{1-6})$ alkyl $-O-(C_{1-6})$ alkyl ،$-(C_{1-6})$ alkyl -OH ،$-(C_{1-6})$ alkyl

(C_{1-6}) alkyl $-(C_{3-8})$ alkyl ،$-(C_{1-6})-O-(C_{1-8})$ alkyl $-_8)$، حيث حلقة cycloalkyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة OH–، (C_{1-4}) alkyl $-O-$ أو R^{10}،

في كل صورها الأيزوميرية المجسمة stereoisomeric وخليط منها بأي نسبة، وأملاحها المقبولة صيدليا.

٦) ويتعلق الاختراع كذلك بمركبات الصيغة I وفيها:-

R^0 هي :

(١) phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^8،

(٢) pyridyl or 1H-indazolyl ، حيث كلاهما غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^8،

(٣) سيكليل مخلطة heterocyclyl مختارة من:-

heterocyclyl المخلطة السيكليل حيث ،thienyl, thiadiazolyl, isoxazolyl and thiazolyl, مستبدلة بشق مختار من thienyl, 2-thienyl and 3-thienyl حيث هذا الشق غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^8،

R^8 هي fluorine ، chlorine ، bromine ، $-OCH_3$ ،$-C(O)-NH_2$،

بشرط ألا تكون R^8 هي شق $-O-(C_{1-8})$ alkyl، إذا كانت R^0، V هما phenyl ،

التركيب D هو شق مختار من:

phenyl, pyridyl, pyridyl-N-oxide, pyrrolyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyridazinyl or pyrazinyl

وتكون غير مستبدلة أو مستبدلة بواحد إلى ٤ مرات بواسطة R^3 أو مستبدلة مرة أو مرتين بواسطة O=.

Q هي رابطة مباشرة، -C(O)-، $-SO_2-$، -C(O)-O-، $-CH_2-C(O)-NH-$، أو methylene،

R^1 هي hydrogen

R^2 هي رابطة مباشرة،

R^1-N-R^2-V تقوم بتكوين حلقة ذات ٤-٨ أضلاع مختارة من: -

azetidine, pyrrolidine, piperidine and piperazine

R^{14} هي fluorine ، chlorine ، methyl ، ethyl أو NH2-،

V هي

(١) هي شق مختار من مركبات مشتقة من:-

8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl, azaindolyl (1H-pyrrolopyridyl), azetidine, 1,4-diazepane, isoxazole, isoquinoline, piperazine, piperidine, pyrazine, pyridazine, pyrimidine, pyrrolidine, quinazoline, quinoline or tetrahydropyrane

حيث الشق الحلقي غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

(٢) phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

G هي رابطة مباشرة، $-(CH_2)_m-$، أو $-(CH_2)_m-NR^{10}-$،

حيث m = ١ أو ٢،

M هي ذرة هيدروجين hydrogen atom و

(C_2-C_4)-alkyl, azepanyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, imidazolyl, ketomorpholinyl, morpholinyl, [1,4]Oxazepanyl, piperazinyl, piperidinyl, piperidonyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrrolidinyl, 1λ6-thiomorpholinyl, 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, or tetrahydropyranyl,

حيث الشقوق غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

R^3 هي:

١) halogen

٢) halogen

٣) alkyl (C_{1-4}) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

٤) perfluoroalkyl (C_{1-3})-،

٥) phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

٦) alkylene (C_{0-4}) – O-R^{19} – حيث R^{19} هي:-

أ) halogen

ب) alkyl (C_{1-4}) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

ج) phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

د) $-CF_3$

هـ) $-CHF_2$

٧) -CN

٨) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$

٩) $-SO_s-R^{11}$، حيث s = ١ أو ٢،

١٠) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$، حيث t = ١ او ٢،

١١) $-$ (C_{0-4}) alkylene $-C(O)-R^{11}$،

١٢) $-$ (C_{0-4}) alkylene $-C(O)-O-R^{11}$،

١٣) $-$ (C_{0-4}) alkylene $-N(R^{11})-R^{12}$،

١٤) $-$ (C_{0-4}) alkylene $-C(O)-N(R^{11})-R^{12}$،

١٥) $-$ (C_{0-2}) alkylene $-C(O)-O-$ (C_{2-4}) alkylene $-O-C(O)-$ (C_{1-4}) alkyl،

١٦) $-$ (C_{0-2}) alkylene $-C(O)-O-$ (C_{2-4}) alkylene $-O-C(O)-O-$ (C_{1-6}) alkyl،

١٧) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-R^{17}$،

(١٨) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$،

R^{11} و R^{12} كل على حدة متماثلتين أو مختلفتين، هما:-

(١) hydrogen،

(٢) (C_{1-4}) alkyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

(٣) $-(C_{0-6})$ alkyl $-(C_{3-6})$ cycloalkyl-،

(٤) $-O-R^{17}$-، أو

(٥) سيكليل مخلطة heterocyclyl - (C_{0-6}) alkyl- حيث alkyl و السيكليل كل على حدة غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}، ويتم اختيار السيكليل المخلطة heterocyclyl من: -

azetidine, imidazolidine, morpholine, (1,4)-oxazepane or pyrrolidine ، أو

R^{11} و R^{12} معا ومع ذرة nitrogen المتصلة بهما بتكوين حلقة مختارة من :

azetidine, imidazolidine, morpholine, (1,4)-oxazepane piperazine, piperidine, pyrrolidine or thiomorpholine,

حيث الحلقة غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا أو ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}

R^{13} هي fluorine ، -CN، =O، $-C(O)-O-R^{10}-CF_3-OH$، $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$، $-N(R^{10})-R^{20}$، $-SO_2-$، $-S-R^{10}$، $-Si-(CH_3)_3$، (C_{0-3}) alkylene $-O-R^{10}-$، (C_{3-6}) cycloalkyl، (C_{1-3}) alkyl، R^{10}، $-SO_2-NH$-، أو (C_{1-3}) perfluoroalkyl،

R^{10} و R^{20} كل علي حدة هي hydrogen ، alkyl أو perfluoroalkyl (C_{1-3})-،

R^{15} و R^{16} كل على حدة هي hydrogen ، alkyl (C_{1-6})، أو معا تقومان بتكوين حلقة مختـــارة من cyclopropyl ، cyclobutyl ، cyclopentyl أو cyclohexyl ، حيث كل حلقة غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائي، أو ثلاثيا بواسطة R^{10}، و

R^{17} هـــــــــــي (C_{1-6}) alkyl-، (C_{1-6}) alkyl -OH-، (C_{1-6}) alkyl $-O-(C_{1-6})$ alkyl-، (C_{1-6}) alkyl $-(C_{3-8})$ cycloalkyl-، (C_{1-6}) alkyl $-(C_{3-8})$ alkyl $-(C_{1-6})-O-(C_{1-8})$ alkyl-، حيث حلقة cycloalkyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة OH-، (C_{1-4}) alkyl $-O-$ أو R^{10}،

في كل صورها الأيزوميرية المجسمة stereoisomeric وخليط منها بأي نسبة، وأملاحها المقبولة صيدليا.

٧) ويتعلق هذا الاختراع أيضاً بمركبات الصيغة I التي فيها:

R^0 هي (١) phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^8،

(٢) بيريديل أو إندازوليل 1H-، حيث كلاهما غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^8،

(٣) سيكليل مخلطة heterocyclyl مختارة من:

thienyl, حيث تستبدل السيليكل المخلطة بشق مختار من thiadiazolyl, isoxazolyl and thiazolyl 2-thienyl and 3-thienyl ، حيث هذا الشق غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^8

بشرط أن لا تكون R^8 هي alkyl $-O-(C_{1-8})$ عندما تكون R^0 و V هما phenyl ،

التركيب D هو شق مختار من: phenyl, pyridyl, thienyl or pyrimidinyl وهو غير مستبدل أو مستبدل من ١ – ٤ مرات بواسطة R^3 أو مستبدلة مرة أو مرتان بواسطة O=،

(١) هي $-CH_2-C(O)-NH-$ أو methylene،

R^1 هي hydrogen،

R^2 هي رابطة مباشرة،

R^{14} هي fluorine أو O=،

V هي piperidinyl أو phenyl ، حيث phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

G هي رابطة مباشرة أو $-C(O)-$،

M هي :

hydrogen atom, (C_2-C_4)-alkyl, isopropyl, cyclopropyl, morpholinyl, piperazinyl, piperidinyl, pyrazinyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrrolidinyl or 1λ6-thiomorpholinyl,

حيث هذه الشقوق غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

R^3 هي (١) hydrogen atom ،

(٢) fluorine ، chlorine ،

(٣) alkyl (C_{1-4}) بديل R^{13}،

(٤) R^{19} –O– alkylene (C_{0-z})، حيث R^{19} هي

(أ) hydrogen atom

(ب) alkyl (C_{1-4}) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}، أو

(ج) $-CF_3$.

(٥) $-SO_2-R^{11}$،

(٦) $-(C_{0-4})$ alkylene $-C(O)-O-R^{11}$،

(٧) $-(C_{0-4})$ alkylene $-N(R^{11})-R^{12}$،

(٨) alkyl (C_{1-6}) -O-C(O)-O- alkylene (C_{2-4})-O-C(O)- alkylene $(C_{0-2})-$، أو

(٩) $-C(O)-O-(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$،

R^{11} و R^{12} كل علي حدة، متماثلين أو مختلفين هما:-

(أ) halogen ،

(٢) alkyl (C_{1-4}) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}، أو

(٣) cycloalkyl (C_{3-6}) alkyl $-(C_{0-6})-$، أو

R^{11} و R^{12} معاً ومع nitrogen المتصلة بهما تقوم بتكوين حلقة مختارة من:

azetidine, morpholine, (1,4)-oxazepane or piperidine ، حيث الحلقة غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

R^{13} هي fluorine ، =O، -OH، $-CF_3$، $-C(O)-O-R^{10}$، (C_{1-3}) alkyl، (C_{3-6}) cycloalkyl، أو $-(C_{0-3})$ alkylene $-O-R^{10}$،

R^{10} هي halogen أو (C_{1-4}) alkyl،

R^{15} و R^{16} كل علي حدة هي hydrogen atom أو (C_{1-4}) alkyl، و

R^{17} هي $-(C_{1-6})$ alkyl، $-(C_{1-6})$ alkyl -OH، أو $-(C_{3-8})$ cycloalkyl $-(C_{0-4})$ alkyl،

في كل صورها الأيزوميرية المجسمة stereoisomeric وخليط منها بأي نسبة، وأملاحها المقبولة صيدليا.

(٨) ويتعلق الاختراع كذلك بمركبات الصيغة I، وهي:

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide,

1-[(4-Chloro-phenylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl- piperidin-4-yl)-amide,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidine-4-yl)-amide,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-pyrimidine-4-yl-piperidine-4-yl)-amide,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester,

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid,

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid,

1-[2-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-thiazol-5-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)- 1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester,

3-[2-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-thiazol-5-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)- 3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester,

1-[2-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-thiazol-5-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)- 1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid,

3-[2-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-thiazol-5-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)- 3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester,

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid,

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-4-carboxylic acid,

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b] pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H- benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H- benzoimidazole-4-carboxylic acid,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H- benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester,

3-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H- benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H- benzoimidazole-5-carboxylic acid,

3-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H- benzoimidazole-5-carboxylic acid,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid 1-ethoxycarbonyloxy-ethyl ester,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid 1-cyclohexyloxycarbonyloxy-ethyl ester,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2,4-dicarboxylic acid 4-[(2-hydroxy-ethyl)-amide] 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide],

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-4-(3-hydroxy-azetidine-1-carbonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2,4-dicarboxylic acid 4-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amide] 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide],

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2,5-dicarboxylic acid 5-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amide] 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide],

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-(3-hydroxy-azetidine-1-carbonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid 1-ethoxycarbonyloxy-ethyl ester,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid 1-cyclohexyloxycarbonyloxy-ethyl ester,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-(2-hydroxy-ethanesulfonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-6-(2-hydroxy-ethanesulfonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2,4-dicarboxylic acid 4- [(2-hydroxy-ethyl)-amide] 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide],

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2,4-dicarboxylic acid 4- [(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amide] 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide],

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(3-hydroxy-azetidine-1-carbonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H- benzoimidazole-4-carboxylic acid 1-ethoxycarbonyloxy-ethyl ester,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H- benzoimidazole-4-carboxylic acid 1-cyclohexyloxycarbonyloxy-ethyl ester,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(3- oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amide,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]- H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(4-oxo-4H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide,

1-(3-Methoxy-benzyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(4-oxo-4H-pyridin-1-yl)- phenyl]-amide,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(4-oxo-4H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-amide,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-phenyl]-amide,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-phenyl]-amide,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-phenyl]-amide,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-phenyl]-amide,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(4-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-amide,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(1,1-dioxo-1l6-thiomorpholin-4-yl)-phenyl]-amide,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(1,1-dioxo-1l6-thiomorpholin-4-yl)-phenyl]-amide,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amide,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(2- oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amide,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(2-oxo-piperazin-1-yl)-phenyl]-amide,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(2- oxo-piperazin-1-yl)-phenyl]-amide,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(2-methoxy-ethoxy)-1H-benzoimidazole-2- carboxylic acid [4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amide,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]- 1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-5-(3-hydroxy-azetidine-1-carbonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-6-(3-hydroxy-azetidine-1-carbonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2,5-dicarboxylic acid 5- [(2-hydroxy-ethyl)-amide] 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide],

3-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-3H-benzoimidazole-2,5-dicarboxylic acid 5- [(2-hydroxy-ethyl)-amide] 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide],

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2,5-dicarboxylic acid 5- [(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amide] 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide],

3-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-3H-benzoimidazole-2,5-dicarboxylic acid 5- [(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amide] 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide],

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H- benzoimidazole-5-carboxylic acid 1-cyclohexyloxycarbonyloxy-ethyl ester,

3-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H- benzoimidazole-5-carboxylic acid 1-cyclohexyloxycarbonyloxy-ethyl ester,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H- benzoimidazole-5-carboxylic acid 1-ethoxycarbonyloxy-ethyl ester,

3-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H- benzoimidazole-5-carboxylic acid 1-ethoxycarbonyloxy-ethyl ester,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid 2-hydroxy-ethyl ester,

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid 2-hydroxy-ethyl ester,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid carboxymethyl ester,

1-(3-Methoxy-benzyl)-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-1H-benzoimidazole-4- carboxylic acid,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-5-(2-hydroxy-ethanesulfonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-6-(2-hydroxy-ethanesulfonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid cyclopropylmethyl ester,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid 2-methoxy-ethyl ester,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-hydroxymethyl-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(2-methoxy-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(morpholine-4-carbonyl)-1H-benzoimidazole- 2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-([1,4]oxazepane-4-carbonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(2,6-dimethyl-piperidine-1-carbonyl)-1H- benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(4,4-difluoro-piperidine-1-carbonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-5-([1,4]oxazepane-4-carbonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid 2-hydroxy-ethyl ester,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid carboxymethyl ester,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-4-(3-methoxy-azetidine-1-carbonyl)- 1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide,

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid,

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3-(3-methoxy-benzyl)-3H-benzoimidazole-4-carboxylic acid,

1-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole- 4-carboxylic acid,

3-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole- 4-carboxylic acid,

4-(3-Hydroxy-azetidine-1-carbonyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide,

1-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-4-(3-hydroxy-azetidine-1-carbonyl)-1H-benzoimidazole-2- carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide,

1-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-4-(3-methoxy-azetidine-1-carbonyl)-1H-benzoimidazole-2- carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide,

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester,

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3-(3-methoxy-benzyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester,

1-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole- 5-carboxylic acid methyl ester,

3-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole- 5-carboxylic acid methyl ester,

1-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole- 5-carboxylic acid,

1-(5-Chloro-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid,

3-(5-Chloro-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-4-carboxylic acid,

1-(5-Chloro-1H-indazol-3-ylmethyl)-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-4-(4-hydroxy-piperidine-1-carbonyl)- 1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide,

7-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-8-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester,

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid,

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid,

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-4-carboxylic acid,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)- 1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)- 1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)- 1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid cyclopropylmethyl ester,

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-6-carboxylic acid,

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-4-carboxylic acid,

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-6-carboxylic acid,

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-4-carboxylic acid,

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-3H-thieno[3,4-d]imidazole-2,6-dicarboxylic acid 6-[(2-hydroxy-ethyl)-amide] 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)- amide],

3-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H- thieno[3,4-d]imidazole-6-carboxylic acid,

3-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-4-carboxylic acid,

3-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-6-([1,4]oxazepane-4-carbonyl)-3H-thieno[3,4- d]imidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide,

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-6-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-4-carboxylic acid methyl ester,

1-[3-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-5-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid,

3-[3-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-5-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid,

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(2-methoxy-ethoxy)-1H-benzoimidazole-2- carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(2-ethoxy-ethoxy)-1H-benzoimidazole-2- carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(2-hydroxy-ethoxy)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-[2-fluoro-4-(pyrrolidine-1-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-7-methyl-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid,

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-7-methyl-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-fluoro-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-5-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid or

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-4-(3-hydroxy-azetidine-1-carbonyl)-5- (2,2,2-trifluoro-ethoxy)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

وعبارة alkyl في هذا الوصف تعني شقوق هيدروكربونية خطية (مستقيمة السلسلة) أو متفرعة، حلقية أو غير حلقية أو تشتمل علي أي اتحاد من وحدات حلقية وغير حلقية. وكذلك تشمل عبارة alkyl في هذا الوصف مجموعات مشبعة وغير مشبعة حيث تحتوي الأخيرة علي واحدة أو أكثر (مثلاً ٢ أو ٣) من روابط مزدوجة و/أو روابط ثلاثية، بشرط ألا توجد الروابط في مجموعة cycloalkyl بطريقة تتسبب في إنتاج نظام أروماتي aromatic system . وكل هذه العبارات تنطبق كذلك علي alkyl البديلة لشق أخر، مثلاً في شق alkyloxy ، alkyloxycarbonyl أو alkyl aryl وأمثلة "alkyl (C_{1-8})"، أو "alkylene (C_{1-8})" هي شقوق alkyl تحتوي علي ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧ أو ٨ ذرات كربون وهي:

، pentyl ، butylene ، butyl ، propylene ،propyl ،ethylene ، ethyl ،methylene ، methyl isopropyl ، isomers ،n-isomers لكل هذه الشقوق، isobutyl ، pentylene ، hexyl ، heptyl ، octyl و

1-methylbutyl, isopentyl, neopentyl, 2,2-dimethylbutyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl, isohexyl, sec-butyl, tBu, tert-pentyl, sec-butyl, tert-butyl or tert-pentyl.

وعبارة "alkyl (C_{0-6})" أو "alkylene (C_{0-8})" هتعني شقوق هيدروكربونية تحتوي علي ١، ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧ أو ٨ ذرات كربون. وعبارة "C_0 alkyl" أو "C_0 alkylene"، هي رابطة تساهمية.

وشقوق alkyl الغير مشبعة مثلاً هي شقوق الكينيل مثلاً:

vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl (= allyl), 2-butenyl, 3-butenyl, 2-methyl-2-butenyl, 3-methyl-2-butenyl, 5-hexenyl or 1,3-pentadienyl,

أو شقوق alkynyl مثلاً:

ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl (= propargyl) or 2-butynyl. وقد تكون شقوق alkyl أيضاً غير مشبعة عندما تستبدل.

وأمثلة cycloalkyl (C_{3-8}). هي شقوق cycloalkyl تحتوي هلـــي ٣، ٤، ٥، ٦، ٧ أو ٨ ذرات حلقـــــة مـــــثلاً: cyclopropyl ، cyclobutyl ، cyclopentyl ، cyclohexyl ، cyloheptyl أو cyclooctyl ، والتي يمكن استبدالها و/أو عدم استبدالها. ومجموعات cycloalkyl الغير مـــشبعة مثلاً: cyclopentenyl أو cyclohexenyl يمكنها الارتباط عن طريق أي ذرة كربون.

عبارتا "aryl أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٦ – ١٤ ضـــلعاً" أو "aryl (C_{6-14})" تعني شقوق هيدروكربونية aromatic aromatic hydrocarbon radicals تحتوي علي ٦ – ١٤ ذرة كربون في الحلقة. والأمثلة هي: phenyl ، naphthyl ، مثلاً

1-naphthyl and 2-naphthyl, biphenylyl, for example 2-biphenylyl, 3-biphenylyl and 4-biphenylyl, anthryl or fluorenyl.

وشقوق aryl المفضلة هي biphenylyl ، naphthyl ، وبالتحديد phenyl .

الرموز " mono- or bicyclic 4- to 15-membered heterocyclyl "سيكليل مخلـــط heterocyclyl (C_4-C_{15})" ترمز إلى heterocycles حيث يتم احلال واحد أو أكثر من ٤ إلـــى ١٥ حلقـــة ذرة كربون بواسطة ذرات مخلطه مثل nitrogen ، oxygen أو sulfur .

أمثله مثل :

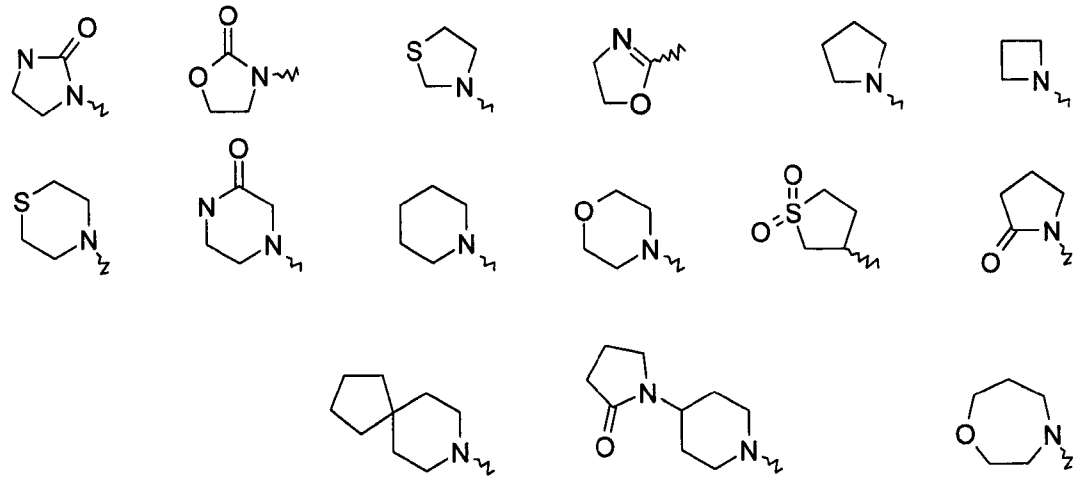
acridinyl, 8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl, azaindole (1H-pyrrolopyridinyl), azabenzimidazolyl, azaspirodecanyl, azepinyl, azetidinyl, aziridinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydrochinolinyl, 4,5-dihydrooxazolinyl, dioxazolyl, dioxazinyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dioxolenyl, 3,3-dioxo[1,3,4]oxathiazinyl, 6H-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl (benzimidazolyl), isothiazolyl, isothiazolidinyl, isothiazolinyl, isoxazolyl, isoxazolinyl, isoxazolidinyl, 2-isoxazolinyl, ketopiperazinyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2-oxa-thiepanyl, 1,2-oxathiolanyl, 1,4-oxazepanyl, 1,2-oxazinyl, 1,3-oxazinyl, 1,4-oxazinyl, oxazolidinyl, oxazolinyl, oxazolyl, oxetanyl, oxocanyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl,

pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrazinyl, tetrazolyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, 1,2-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazolyl, thiazolyl, thiazolidinyl, thiazolinyl, thienyl, thietanyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thietanyl, thiomorpholinyl, thiophenolyl, thiophenyl, thiopyranyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl and xanthenyl.

يفضل حلقات مخلطه من :

benzimidazolyl, 1,3-benzodioxolyl, benzofuranyl, benzothiazolyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, chromanyl, cinnolinyl, 2-furyl, 3-furyl; imidazolyl, indolyl, indazolyl, isochromanyl, isoindolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridoimidazolyl, pyridopyridinyl, pyridopyrimidinyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolyl; 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, quinolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, tetrazolyl, thiazolyl, 2-thienyl and 3-thienyl.

يفضل أيضا



الرموز "het" أو ٣ إلى ٧ أضلاع حلقي مختزل، يحتوي على أكثـر مـن ١، ٢، ٣ أو ٤ ذرات مخلطه يمكن أن يشتق من الأشكال الحلقية المخلطه من المركبات مثل :

azepine, azetidine, aziridine, azirine, 1,4 diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, diaziridine, diazirine, dioxazole, dioxazine, dioxole, 1,3-dioxolene, 1,3-dioxolane, furan, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketomorpholine, ketopiperazine, morpholine, 1,2-oxa-thiepane, 1,2-oxathiolane, 1,4-oxazepane, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, oxazole, oxaziridine, oxetan, oxirane, piperazine, piperidine, pyran, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiadiazine thiadiazole, 1,2-thiazine, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, 1,3-thiazole, thiazole, thiazolidine, thiazoline,

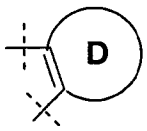
thienyl, thietan, thiomorpholine, thiopyran, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole.

الرمز "R^1-N-R^2-V" يمكن أن تشكل مجموعة من ٤ إلى ٨ أضلاع حلقية" أو "R^{11} و R^{12} سويا مع ذرة nitrogen المرتبطه بهما لتكوين ٤ إلى ٨ أضلاع احادي حلقية أو حلقة مخلطة حلقية حيث عندما تضاف إلى ذرة nitrogen تحتوي على حلقة أو حلقتين متماثلتين أو مختلفتين من الذرات المخلط المختارة من oxygen ، sulfur وnitrogen " يمكن أن يشتق من الأشكال الحلقية المخلطه من المركبات مثل :

azepane, azepine, azetidine, dioxazole, dioxazine, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, 2,3 dihydroindole, imidazole, imidazoline, imidazolidine, indole, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, [1,4]oxazepane, oxazole, piperazine, piperidine, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiazole, thiadiazole, thiazolidine, thiazoline, thiomorpholine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole.

الرمز "R^{15}, R^{16}" سويا مع ذرة الكربون المرتبطه بهما يمكن أن يكونا حلقة carboxyl ية من ٣-٦ أضلاع" تشير إلى التركيبات التي يمكن أن تشتق من المركبات مثل cyclopropyl ، cyclobutyl ، cyclopentyl او cyclohexyl .

عبارة التركيب



مجموعة حلقية مشبعة بها ٤- ٨ أضلاع او غير مشبعة جزئيا أو عطريه محتوية على صفر، ١، ٢، ٣، ٤ مختارة من ذرات مخلطة من nitrogen ، sulfur أو oxygen " وتشير إلى التركيبات التي يمكن أن تشتق من المركبات مثل:

azepane, azetidine, azetine, azocane, azocane-2-one, cyclobutyl, cyclooctane, cyclooctene, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, 1,2-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, [1,4]diazocane, [1,2]diazocan-3-one, [1,3]diazocan-2-one, dioxazole, dioxazine, dioxole, 1,3-dioxolene, 1,3-dioxolane, furan, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, 1,4-oxaazepane, 1,2-oxa-thiepane, 1,2-oxathiolan, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, oxazole, [1,4]oxazocane, [1,3]oxazocan-2-one, oxetan, oxocane, oxocan-2-one, piperazine, piperidine, phenyl, pyran, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, 5,6,7,8-tetrahydro-1H-azocin-2-one, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, tetrahydropyridine, tetrazine, thiadiazine thiadiazole, 1,2-thiazine, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, 1,3-thiazole, thiazole, thiazolidine, thiazoline, thietan, thiocane, thiocane-1,1-dioxide, thiocane-1-oxide, thiocan-2-one, thiomorpholine, thiophen. thiopyran, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole.

وبوجه عام، نجد أن معنى أي مجموعة، راسب، ذرة مخلطة، الرقم، الخ يمكن أن يتواجد أكثر من مرة في المركبات ذات الصيغة I، يكون مستقل عن لمعنى الخاص بهذه المجموعة، الراسب، الذرة المخلطه، الرقم، الخ. في أي تواجد آخر. وجميع المجموعات، الرواسب، الذرات المخلطة، الأرقام، الخ، التي يمكن ان تتواجد أكثر من مرة في المركبات ذات الصيغة I يمنك أن تكون متماثله أو مختلفه.

وعبارة "التركيب D" تعني مجموعة حلقية ذات ٥ – ٦ أضلاع مشبعة، غير مشبعة جزئياً أو aromatic تحتوي علي صفر – ٤ ذرات مخلطة مختارة من sulfur ، nitrogen أو oxygen مشبعة تشير لتركيبات قد تشتق من مركبات مثل:

cyclopentyl, cyclohexyl, dioxazole, dioxazine, dioxole, 1,3-dioxolene, 1,3-dioxolane, furan, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketomorpholine, ketopiperazine, morpholine, 1,2-oxathiolan, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, oxazole, piperazine, piperidine, phenyl, pyran, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyrazine, pyrazinone, pyridazine, pyridazone, pyridine, pyridone, pyrimidine, pyrimidone, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiadiazine thiadiazole, 1,2-thiazine, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, 1,3-thiazole, thiazole, thiazolidine, thiazoline, thiomorpholine, thiophen, thiopyran, tetrazine, tetrazole, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole.

عبارة R^1 و R^3 معاً، مع الذرات المتصلة بهما تقوم بتكوين مجموعة ذات ٦ – ٨ أضلاع، وتحتوي علي ٣,٢,١- أو ٤ ذرات مخلطة مختارة من nitrogen ، sulfur أو oxygen "تشير لحلقات مخلطة مختارة من: أزوكان، أزوكان -٢- ون، cyloheptyl ، cyclohexyl ، أوكتان حلقي، أوكتين حلقي، ٤,١- ثاني أزيبان، مع أو ثيوmorpholine .

azocane, azocane-2-one, cyloheptyl cyclohexyl, cyclooctane, cyclooctene, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, [1,4]diazocane, [1,2]diazocan-3-one, [1,3]diazocan-2-one, dioxazine, [1,4]dioxocane, dioxole, ketopiperazine, morpholine, 1,2-oxa-thiepane, 1,4-oxazepane, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, [1,4]oxazocane, [1,3]oxazocan-2-one, oxocane, oxocan-2-one, phenyl, piperazine, piperidine, pyran, pyrazine, pyridazine, pyrimidine, 5,6,7,8-tetrahydro-1H-azocin-2-one or thiomorpholine.

وعبارة oxo-residue " أو (=O) تعني شقوق مثل carbonyl (-C(O)) أو nitroso (-N=O).

وحقيقة كون العديد من أسماء الحلقات المخلطة السابقة هي الأسماء الكيميائية لحلقات غير مشبعة أو aromatic ليست بالضرورة تعني أن المجموعة أحادية أو المتعددة الحلقات ذات ٤ – ١٥ أضلاع يمكن اشتقاقها فقط مع الحلقة الغير مشبعة المناظرة. حيث الأسماء هاهنا تصف فقط الحلقة فيما يتعلق بحجمها وعدد الذرات المخلطة وأماكنها. وكما سبق التوضيح، قد تكون المجموعة أحادية أو متعددة الحلقات ذات ٤ – ١٥ ضلعاً متشبعة أو غير مشبعة جزئياً أو aromatic ، ولذلك قد تشتق ليس فقط من الحلقات المخلطة سابقة الذكر نفسها ولكن أيضاً من كل المماثلات المهدرجة جزئياً أو كلياً وكذلك من مماثلاتها الغير مشبعة بشكل كبير. وكمثال للمماثلات المهدرجة كلياً أو جزئياً للحلقات المخلطة السابقة تذكر:

pyrroline, pyrrolidine, tetrahydrofuran, tetrahydrothiophene, dihydropyridine, tetrahydropyridine, piperidine, 1,3-dioxolane, 2-imidazoline, imidazolidine, 4,5-dihydro-1,3-oxazol, 1,3-oxazolidine, 4,5-dihydro-1,3-thiazole, 1,3-thiazolidine, perhydro-1,4-dioxane, piperazine, perhydro-1,4-oxazine (= morpholine), perhydro-1,4-thiazine (= thiomorpholine), perhydroazepine, indoline, isoindoline, 1,2,3,4-tetrahydroquinoline, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline .

الخ.

"perfluoroalkyl (C_{1-3})" هي شق alkyl معالج جزئياً او كلياً بـــ fluorine ، والذي قـــد يـــشتق من:-

CF_3 ،$-CHF_2$ ،$-CH_2F$ ،$-CHF-CF_3$ ،$-CHF-CHF_2$ ،$-CHF-CH_2F$ ،$-CH_2-CF_3$ ،$-CH_2-CHF_2$ ،CH_2-CH_2F ،$-CF_2-CF_3$ ،$-CF_2-CHF_2$ ،$-CF_2-CH_2F$ ،$CH_2-CHF-CF_3$ ،$-CH_2-CHF-CHF_2-$ ،$CH_2-CHF-CH_2$ ،$-CH_2-CH_2-CF_3$ ،$-CH_2-CH_2-CHF_2$ ،$CH_2-CH_2-CH_2F$،

$-CH_2-CF_2-CF_3$ ،$-CH_2-CF_2-CHF_2$ ،$-CH_2-CF_2-CH_2F$ ،

$-CHF-CHF-CF_3$ ،$-CHF-CHF-CHF_2$ ،$-CHF-CHF-CH_2F$ ،

$-CHF-CH_2-CF_3$ ،$-CHF-CH_2-CHF_2$ ،$-CHF-CH_2-CH_2F$ ،

$-CHF-CF_2-CF_2$ ،$-CHF-CF_2-CHF_2$ ،$CHF-CF_2-CH_2F$ ،

$-CF_2-CHF-CF_3$ ،$-CF_2-CHF-CHF_2$ ،$CF_2-CHF-CH_2F$ ،

$CF_2-CH_2-CF_3$ ،$-CF_2-CH_2-CHF_2$ ،$-CF_2-CH_2-CH_2F$ ،$CF_2-CF_2-CF_3$ ،

$-CF_2-CF_2-CHF_2$ أو ،$CF_2-CF_2-CH_2F$.

وعبارة "perfluoroalkylene (C_{1-3})" هي شق alkylene معالج جزئياً أو كليـاً بـــ fluorine ، والتي يمكن اشتقاقها من: $-CF_2-$، -CHF-، $-CHF-CHF_2$-،

$CHF-CHF-$ ،CH_2-CF_2- ،$-CH_2-CHF-$ ،$-CF_2-CF_2$ ،$-CF_2-CHF-$ ،

$CH_2-CHF-CF_2-$ ،$CH_2-CHF-CF_2$ ،$CH_2-CHF-CHF$ ،

$CH_2-CH_2-CF_2$ ،CH_2-CH_2-CHF ،$CH_2-CF_2-CF_2$ ،

$-CH_2-CF_2-CHF-$ ،CH_2-CF_2-CHF ،$CHF-CHF-CF_2$ ،

$CHF-CHF-CHF$ ،$CHF-CH_2-CF_2$ ،$CHF-CH_2-CHF-$ ،

$CHF-CF_2-CF_2-$ ،$CHF-CF_2-CHF-$ ،$CF_2-CHF-CF_2-$ ،

$CF_2-CHF-CHF$ ،$CF_2-CH_2-CF_2$ ،CF_2-CH_2-CHF ،$CF_2-CF_2-CF_2$ أو ،CF_2-CF_2-CHF.

"halogen" تعني fluorine ، chlorine ، bromine أو iodine ويفـضل fluorine ، chlorine أو bromine والمفضلة تحديداً هي chlorine أو bromine .

وذرات الكربون النيشطة بصرياً الموجودة في مركبات الصيغة I كل علي حدة قد يكـون لهـا الشكل الفراغي R أو S. وقد تتواجد مركبات الصيغة I فـي صـورة enantiomers نقيـة أو diastereomers نقية أو في خليط من أيهما، مثلاً racemates . ويتعلق هذا الاختراع بكل هـذه الصور وخليط منها. ويشمل الاختراع خليط من إثنين أو أكثر من stereoisomers ذات الصيغة I، ويتضمن كل نسبها في خليط منها. وفي حالة مركبات الـصيغة I الموجـودة فـي صـورة

E isomers أو Z (أو cis isomers(مجاورة) أو trans isomers (مقابلة) فإن الاختراع يشمل كلا isomers وخليط منها بكل النسب. ويشمل الاختراع كذلك كل الصور tautomeric من مركبات الصيغة I.

ويمكن فصل diastereomers وتشمل E / Z الي isomers المنفردة، مثلاً بالفصل الكروماتوجرافي. ويمكن فصل racemates الي enantiomers بالطرق التقليدية مثلاً المكروماتوجرافيا علي أطوار شيرالية أو بالإذابة، مثلاً بلورة الأملاح diastereomeric الناتجة مع أحماض أو قواعد نشيطة بصرياً. ويمكن كذلك للحصول علي مركبات متجانسة الكيمياء الحيوية ذات الصيغة I باستخدام مواد بداية متجانسة من حيث الكيمياء الحيوية أو باستخدام تفاعلات تجسيمية انتقائية.

والأملاح المقبولة فسيولوجياً من مركبات الصيغة I هي أملاح غير سامة مقبولة فسيولوجياً. وبالتحديد أملاح يمكن استخدامها دوائياً. وأمثلة الأملاح من مركبات الصيغة I المحتوية علي حمضية مثلاً carboxyl ، هي أملاح فلز قلوي alkali metal salts أو فلز قلوي مثلاً أملاح sodium ، potassium ، magnesium ، و calcium ، وكذلك أملاح مع quaternary ammonium ions مقبولة فسيولوجياً مثل tetramethylammonium أو tetraethylammonium ، وأملاح إضافة حمض مع ammonia و organic amines مقبولة فسيولوجياً مثلاً methylamine ، dimethylamine ، trimethylamine ، ethylamine ، triethylamine ، ethanolamine ، أو tris-(2-hydroxyethyl)amine. وتقوم المجموعات القاعدية في مركبات الصيغة I، مثلاً مجموعات amino أو guanidino ، بتكوين أملاح إضافة حمض، مثلاً مع أحماض غير عضوية inorganic acids مثل :

hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid or phosphoric acid

أو مع organic carboxylic acids و sulfonic acids ، مثلاً :

formic acid, acetic acid, oxalic acid, citric acid, lactic acid, malic acid, succinic acid, malonic acid, benzoic acid, maleic acid, fumaric acid, tartaric acid, methanesulfonic acid or p-toluenesulfonic acid.

ومركبات الصيغة I التي تحتوي علي كلاً من المجموعات القاعدية والحمضية، مثلاً مجموعة guanidino وcarboxyl . يمكنها أيضاً أن تتواجد في صور أيونية هجينة (مزدوجة) (betaines) والتي تدخل ضمن مجال الاختراع.

ويمكن الحصول علي أملاح من مركبات الصيغة I بالطرق التقليدية المعروفة في المجال مثلاً اتحاد مركب الصيغة I مع حمض أو قاعدة عضويين أو غير عضويين في مذيب أو عامل انتشار، أو من أملاح أخري بتبادل كاتايوني cation exchange أو تبادل أنايوني anion exchange ويشمل الاختراع كذلك كل أملاح مركبات الصيغة I والتي نظراً لتحملها الفسيولوجي الضعيف، لا تتناسب بشكل مباشر الاستخدام في العقاقير اليدلية ولكنها تناسب مثلاً الاستخدام كمركبات وسيطة لإجراء التعديلات الكيميائية علي مركبات الصيغة I، أو مواد بداية لتحضير أملاح مقبولة صيدلياً.

ويشمل الاختراع كذلك المشتقات من التعديلات علي مركبات الصيغة I مثلاً العقاقير الأولية، الصور ذات الحماية والمشتقات الأخرى المقبولة فسيولوجياً، وكذلك النواتج الأيضية النشيطة ومن مركبات الصيغة I. ويتعلق الاختراع تحديداً بالعقاقير الأولية والصور ذات الحماية من مركبات الصيغة I والتي يمكن تحويلها الي مركبات الصيغة I في الظروف الفسيولوجية. والعقاقير الأولية المناسبة لمركبات الصيغة I، أي المشتقات المعدلة كيميائياً منها والتي لها خصائص محسنة بالطريقة المطلوبة مثلاً فيما يتعلق بالذوبان، الإتاحية الحيوية، أو مدة المفعول،

معروفة تماماً لدي ذوي الخبرة في المجال. وللحصول علي وصف أكثر تفصيلاً عن العقاقير الأولية يمكن الرجوع الي المراجع المعروفة مثلاً Design of Prodruys للمحرر H. Bundgaard، Elservier ١٩٨٥، Fleisher وزملاؤه في Advanced Drug Delivery Reviews ١٩ (١٩٩٦) ١١٥ – ١٣٠، أو H. Bundgaard في Drugs of Future ١٦ (١٩٩١) ٤٤٣ والتي تدخل كلها كمراجع في هذا الوصف. والعقاقير الأولية المناسبة لمركبات الصيغة I هي بالتحديد عقاقير acyl و carbamate الأولية من مجموعات تحتوي علي nitrogen وقابلة لـacylation مثلاً مجموعات guanidino،amino وكذلك عقاقير ester الأولية و amide الأولية من مجموعات carboxylic acid والتي قد توجد في مركبات الصيغة I. وفي عقاقير acyl وcarbamate الأولية تستبدل ذرة أو أكثر (مثلاً ١ أو ٢) من ذرة الهيدروجين hydrogen atoms أو nitrogen في هذه المجموعات بمجموعة acyl أو carbamate ، وتفضل مجموعة alkoxy (C_{1-6}). ومجموعات acyl وcarbamate المفضلة لعقاقير acyl وcarbamate الأولية، مثلاً هي: مجموعات R^{P1}-CO- و R^{P2}-O-CO-، وفيها R^{P1} هي hydrogen، alkyl (C_{1-18})، cycloalkyl (C_{3-8})، alkyl (C_{1-4})، cycloalkyl (C_{3-8})، aryl (C_{6-14})، Hef، alkyl (C_{1-4}) – aryl (C_{6-14})، أو alkyl (C_{1-4})، Het وفيها R^{P2} لها نفس معاني R^{P1} باستثناء hydrogen.

ومركبات الصيغة I المفضلة تحديداً هي التي بها شقين أو اكثر من الشقوق التي لها التعريفات المذكورة سابقاً لمركبات الصيغة I المفضلة، أو شقوق لها تعريفات محددة للشقوق الموضحة في التعريفات العامة أو في تعريفات مركبات الصيغة I المفضلة. وتدخل كل الاتحادات الممكنة من التعريفات المفضلة والتعريفات المحددة للشقوق في مجال الاختراع.

ويهدف الاختراع كذلك الي وصف كل مركبات الصيغة I المفضلة، وكل صورها الستيريوأيزوميرية وخليط منها بأي نسب وأملاحها المقبولة صيدلياً، وكذلك عقاقيرها الأولية.

وبالمثل، في كل مركبات الصيغة I، كل الشقوق الموجودة أكثر من مرة في الجزء غير معتمدة علي بعضها البعض وقد تكون متماثلة أو مختلفة.

ويمكن تحضير مركبات الصيغة I باستخدام طرق، معروفة بذاتها لدي ذوي الخبرة في المجال. ويمكن استخدام مواد البداية أو وحدات البناء في الطرق التخليقية العامة، في تحضير مركبات الصيغة I والتي تتوفر بسهولة في المجال. وفي العديد من الحالات يمكن شراؤها تجارياً أو كما هو موضح في المراجع. وخلاف ذلك فإنه يمكن تحضيرها من مركبات أولية متوفرة بسهولة بطرق مماثلة للموصوفة في المراجع، أو بطرق هذا الوصف أو طرق مماثلة.

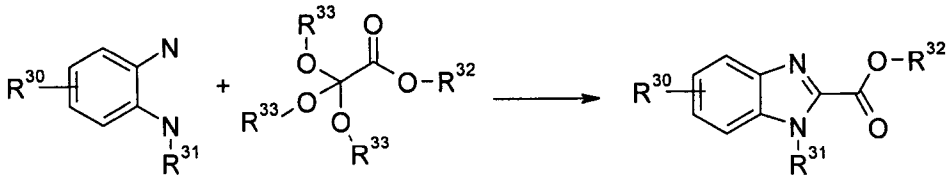
وبوجه عام، يمكن تحضير مركبات الصيغة I مثلاً في مسار تخليق تحويلي، بارتباط اثنين أو أكثر من القطع التي قد تشتق بالتخليق العكسي من الصيغة I. وبالتحديد، تستخدم مشتقات benzoimidazole مستبدلة بشكل مناسب كوحدات بناء في تحضير مركبات الصيغة I. وإذا لم تتوفر تجارياً، يمكن تحضير مشتقات benzoimidazole هذه طبقاً للطرق المعروفة في المجال لتحضير حلقة benzoimidazole وباختيار الجزئيات الأولية المناسبة، يسمح تخليق benzoimidazole هذا بإدخال العديد من البدائل المختلفة في مختلف المواقع في حلقة benzoimidazole والتي يمكن بعد ذلك تعديلها كيميائياً للحصول في النهائية علي جزئ له الصيغة I ذو البدائل المرغوبة. وللحصول علي شرح شامل لكل التفاصيل والمراجع حول كيمياء حلقات benzoimidazole وطرق تحضيرها أنظر:-

J. Backes، B. Heinz، W.G. Ried في Hawben – Weyl، "(طريق الكيمياء العضوية)"، Georg Thiene Verlag، Stuttgart, Germany، ١٩٩٤، العدد الثامن، Hetarene.

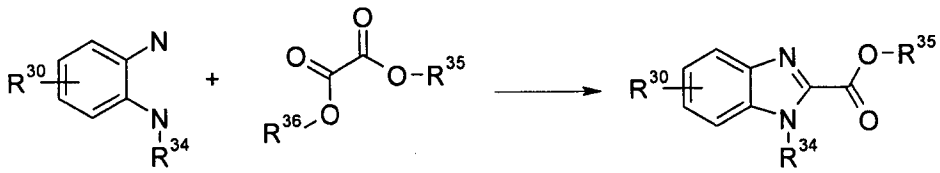
وإذا لم تتوفر مشتقات benzoimidazole البادئة تجارياً، يمكن مثلاً تحضيرها بطرق معروفة في المجال السابق ذكرها. وفي الطرق التالية المفضلة لتجسيم هذا الاختراع والمذكورة باختصار،

مع ذلك، فهي موضحة بشكل أشمل في المراجع ويعرفها جيداً ذو الخبرة في المجال. وبالرغم من أنه غير موضح بشكل معلق، إلا أنه في بعض الحالات قد تظهر isomers هندسية أثناء التحضير ومع ذلك يمكن فصل هذه isomers بالطرق الحديثة مثلاً HPLC التحضيرية.

(١) Synth. Commun، J. H. Musser وزملاؤه، ١٩٨٤، ١٠، ٩٤٧،



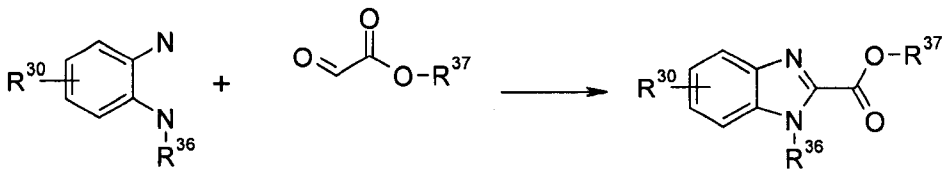
(٢) Chem. Ber.، Reissert وزملاؤه، ١٩٠٥، ٣٨، ٩٣.



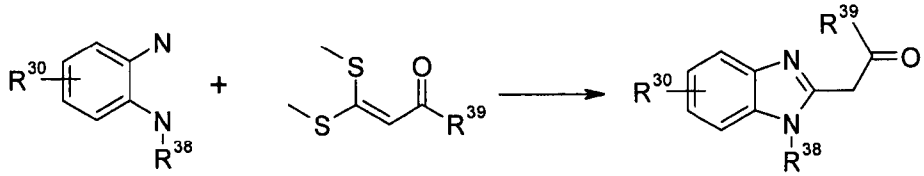
(٣)(أ) J. Chem. Soc.، Usherwoood وزملاؤه، ١٩٢٣، ١٢٣، ١٠٨٢،

(ب) Bioorg. Med. Chem. Lett.، J. R. Yamny، ٢٠٠٢، ١٢، ٨٢٧،

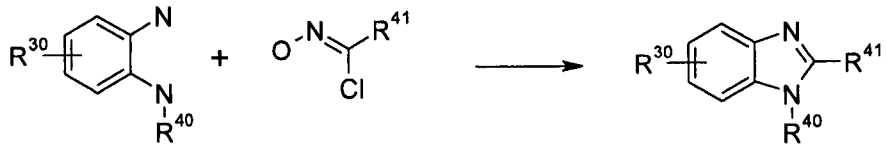
(ج) Bioorg. Med. Chem. Lett.، H. Yukawa، ١٩٩٧، ١٠، ١٢٦٧



(٤) Tetrahedron، Z-T Huang وزملاؤه، ١٩٩٢، ٤٨، ٢٣٢٥



(٥) J. Heterocycl. Chem.، A. O. Abdel Hamid وزملاؤه، ١٩٨٨، ٢٥، ٤٠٣



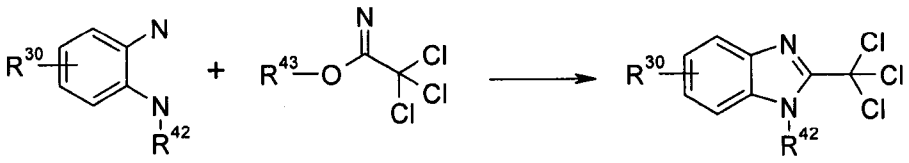
(٦) (أ) J. Chem. Soc.، Hclan وزملاؤه، ١٩٦٧، ٢٠.

(ب) A.ust. J. Chem.، G. Crank وزملاؤه، ١٩٨٢، ٣٥، ٧٧٥.

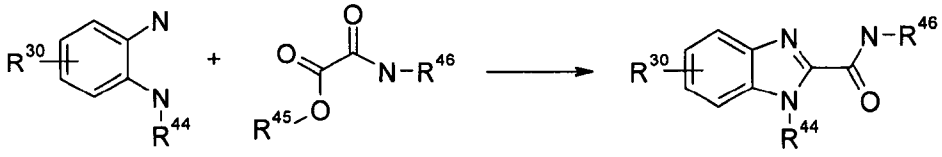
(ج) Arch. Pharm، G. Dannharalt وزملاؤه، ٢٠٠٠، ٣٣٣، ١٢٣.

(د) Eur. J. Med. Chem.، P. Louret وزملاؤه، ١٩٩٣، ٢٨، ٧١.

(هـ) J. Chem. Soc. C، E.L. Samuel وزملاؤه، ١٩٦٧، ٢٥.

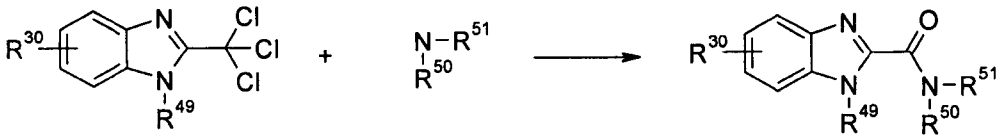


(٧) Khim. Geterosikl. Soedin، P.A. Petyunin وزملاؤه، ١٩٩٨، ٥، ٦٨٤.

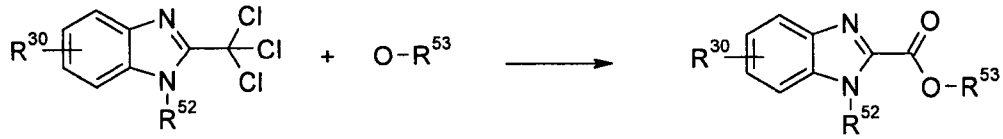


(٨) Tetrahedron Lett.، C.T. Brain وزملاؤه، ٢٠٠٢، ٤٣، ١٨٩٣.

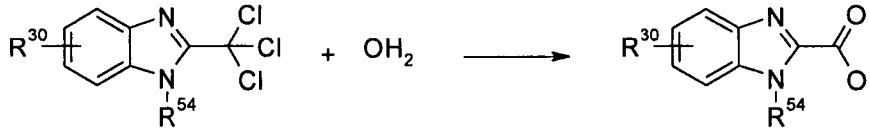
(٩) J. Chem. Soc. C، E.L. Samuel وزملاؤه، ١٩٦٧، ٢٥.



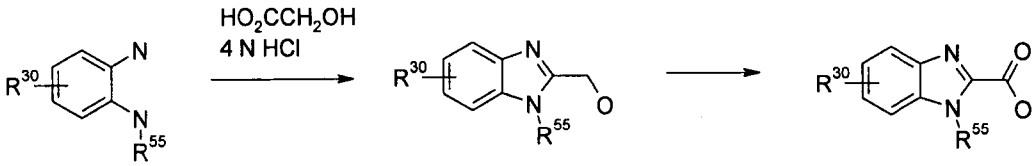
(١٠) J. Chem. Soc. C، E.L. Samuel وزملاؤه، ١٩٦٧، ٢٥.



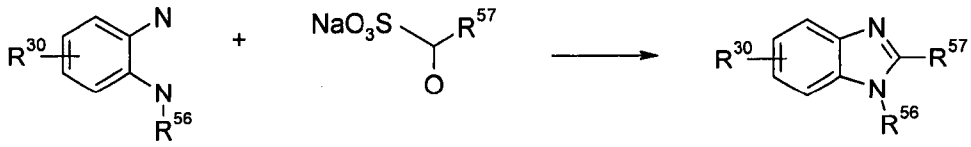
(١١) Arch. Pharm، G. Dannharalt وزملاؤه، ٢٠٠٠، ٣٣٣، ١٢٣.



(١٢) Eur. J. Med. Chem.، A. Orjales وزملاؤه، ١٩٩٩، ٣٤، ٤١٥

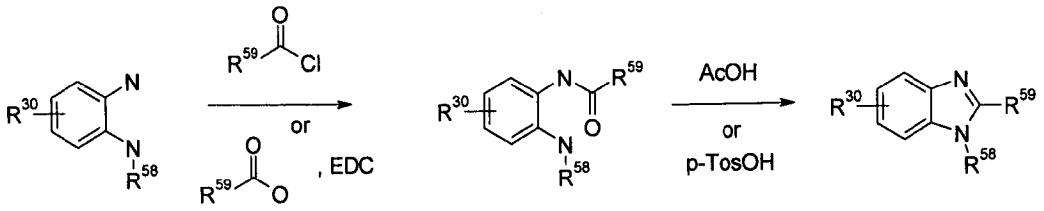


(١٣) Arch. Pharm. Med. Chem.، H. Goker وزملاؤه، ٢٠٠١، ٣٣٤، ١٤٨.

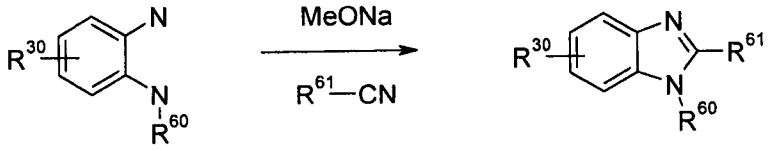


(١٤) أ) J. Med. Chem.، R. B. Boudy وزملاؤه، ١-٢، ٤٤، ١٥١٦.

ب) Synlett، y. k. Yun وزملاؤه، ٢-٢، رقم ٥، ٧٣٩



(١٥) J. Org. Chem. ،R. Gandour ،N. Nabulsi، ١٩٩١، ٥٦، ٢٢٦٠.



وبناءاً علي البدائل في مواد البداية، في بعض تخليقات benzoimidazole يمكن الحصول علي خليط من isomers الهندسية والتي مع ذلك، يمكن فصلها بطرق الفصل الحديثة مثلاً HPLC التحضرية.

وبالإضافة لذلك، وللحصول علي البدائل المطلوبة في حلقة benzoimidazole في الصيغة I، يمكن تعديل المجموعات الوظيفية في الحلقة أثناء benzoimidazole ، كيميائياً. مثلاً يمكن أيضاً الحصول علي benzoimidazole التي تحمل hydrogen في الموقع (٢) بالتحويل الصابوني ثم نزع carboxyl من benzoimidazole التي تحمل مجموعة ester في الموقع المناظر.

ويمكن تحويل Carboxylic acid و acetic acid في الموقع ٢، ٤، ٥، ٦ و ٧ إلى مماثلاتها بالتفاعلات المعتادة لإطالة سلسلة carboxylic acids. ويمكن إدخال ذرات halogen مثلا طبقا للطرق الموصوفة في المراجع كما يلي.

للمعالجة fluorination of benzoimidazoles فإن الكاشف الحفاز هو N-fluoro-2,4,6-trimethylpyridinium triflate (T. Umemoto، S. Fukami، G. Tomizawa، K. Harasawa، K. Kawada، K. Tomita، في J. Am. Chem. Soc. ١١٢ (١٩٩٠) ٨٥٦٣). ولكن ليست فقط هذا الكاشف. و chlorination, bromination, or iodination of benzoimidazoles لمركبات

benzoimidazole يمكن إجراؤها تتفاعل halogens الأساسية أو باستخدام NCS، NBS أو NIS والعديد من الكواشف المعروفة جيدا في المجال. وهذه الطرق مثلا هي المشار إليها فـــي y. Shi وزملاؤه، Synmth. Commun ١٩٩٣، ٢٣، ٢٦٢٣؛ H. Rapoprt وزملاؤه Syn thesis ١٩٨٨، ٧٦٧؛ R. Jones وزملاؤه، J. Org. Chem. ١٩٩٩، ٦٤، ٦٥٧٥؛ J. Sessler وزملاؤه، Chem. Eur. J. (٢٠٠، ٧، ٧٢١. وبناءا على ظروف التفاعل، الكاشـــف، الكميـــات القياســـية ونمـــط الاستبدال، يتم ادخال halogen فـــي الموقـــع (٢) و/ أو (٤) و/ أو (٦) و/ أو (٧). وبتبـــادل halogen / الفلز الانتقائي أو المعالجة الفلزية بتبادل hydrogen/metal exchange ثم التفاعل مع مختلف electrophiles يمكن إدخال البدائل المختلفة عند النواة الحلقيـــة المخلطـــة (R. Breslow وزمـــلاؤه. J. Am. Chem. Soc.، ١٩٨٣، ١٠٥، ٥٣٣٧؛ p. Knochel وزمـــلاؤه، J. Org. Chem.، ٢٠٠٠، ٦٥، ٤٦١٨؛ S. Ohta وزمـــــلاؤه، Chem. Pharm. Bull. ١٩٩٦، ٤٤، ١٨٣١).

ويمكن تحويل halogens أو مجموعات hydroxy عن طريق ثالـــث triflate or nonaflate – or primary amines. عن طريق حمض diazonium لها أو بعد التحول الي stannane المناظر، أو boronic acid – الموجود في تركيب benzoimidazole ، الي مختلـــف المجموعـــات الوظيفيـــة الأخرى مثلاً:

-CN، $-CF_3$، ethers ، أحماض، amides ، amines ، مجموعات alkyl أو aryl ، عن طريق فلزات انتقالية، وبالتحديد palladium أو nickel catalysts ، أو أملاح النحاس وكواشـــف مـــثلاً المشار اليها فيما يلي. (F. Diederich، P. Stang فـــي Metal – Catalyzed Gross – Couphing Reactions، Willy – VCH، ١٩٩٨، أو M. Beller، C. Bolm، Transition Metals fpr Organic Synthesis، Wiley – VCH، ١٩٩٨، J. Tsuji، Palladium Reagents & Catalysts،

S. ،B. Yang ،٢١٥٤ (١٩٩٨) ١١٠ Angew. Chem. ،J. Hartwig ،١٩٩٦ ،Wiley J. ،K. Ohsawa ،T. Sakamoto ،١٢٥ (١٩٩٩) ٥٧٦ ،J. Organomet. Chem. ،Buchwold D. Marona – ،S. Frescas ،D. Nichols ،٢٣٢٣ ،(١٩٩٩) ،Perkin Trans I ،Chem. Soc. ،(١٩٩٤) ٣٧ ،J. Med. Chem. ،J. Nash ،G. Gudelsky ،B. Roth ،X. Huang ،Lewicha ٤٣٤٧ ،P. Lam ،C. Clark ،S. Saubern ،J. Adams ،M. Witers ،D. Chan ،A. Conbs ،في ٥ في ،M. Winters ،R. Wang ،K. Monaco ،D. Chan ،٢٩٤١ (١٩٩٨) ٣٩ Tetrahedron Lett في The ،W. Scott. ،V. Krishnamurthy ،V. Farina ،٢٩٣٣ (١٩٩٨) ٣٩ Tetrahedron Lett ،Perkin Trans ،J. Am. Chem. Soc وزملاؤه، F. Qing ،١٩٩٤ ،Wiley ،Stille Reaction ١٩٩٧، ٣٠٣٥؛ S. Buchwald وزملاؤه، J. Am. Chem. Soc ٢٠٠١، ١٢٣، ٧٧٢٧؛ S. kong ١٠ وزملاؤه Synlett ٢٠٠٢، ٣، ٤٢٧؛ Buchwald وزملاؤه Telrch Lett، ١٩٩١، ٣٢، ٧٦٨٩) على سبيل المثال، يمكن اختزال مجموعات nitro إلى مجموعات amino بمختلف عوامل الاختزاع، مثلا sulfides, dithionites, complex hydrides، أو بالهدرجة الحفازة catalytic hydrogenation. ويمكن أيضا إجراء اختزال مجموعات nitro في مرحلة لاحقة من تحضير مركب الصيغة I، ويمكن أن يتم الاختزال كذلك في نفس وقت حدوث تفاعل في مجموعة وظيفية ١٥ أخرى مثلا، عند تفاعل مجموعة cyano مع hydrogen sulfide أو عند هدرجة مجموعة ما. ولإدخال الشقوق R^{30}، يمكن تعديل مجموعات amino طبقا لطرق الألكلة alkylation القياسية مثلا بالتفاعل مع alkyl halogenides (مستبدلة) أو بالايمنة الاختزالية لمركبات carbonyl ، طبقا لطرق acylation القياسية، مثلا بالتفاعل مع مشتقات carboxylic acid منشطة مثلا chlorides ، anhydrides ، esters أو ethers حمض أو بالتفاعل مع carboxylic acids في ٢٠ وجود عامل منشط، أو تبعا للطرق القياسية للمعالجة sulfonylation ، مثلا بالتفاعل مع sulfonyl chlorides .

ويمكن حلمأة مجموعات ester في نواة benzoimidazole الـي Carboxylic acid المنـاظرة، والتي بعد تنشيطها يمكن أن تتفاعل مع amines أو alcohols في الظروف القياسـية. ويمكـن كذلك اختزال مجموعات ester أو الحمض هذه إلى alcohols المناظرة بالعديـد مـن الطـرق القياسية ويمكن شطر مجموعـات Ether فـي نـواة benzoimidazole ، مـثلاً مجموعـات benzyloxy أو مجموعات ether أخرى سهلة الانفصال، للحصول علـي مجموعـات hydroxy والتي تتفاعل بعد ذلك مع مختلف العوامل مثلاً عوامل معالجة etherification agents أو عوامل منشطة مما يسمح باستبدال hydroxy بمجموعات أخرى. وقد تتفاعل المجموعات المحتوية علي sulfur بالمثل. وأثناء المسار التخليقي، لكي يتم تعديل المجموعات R^{50} أو $R^{8'}$ المتصلة بحلقـة الإندول باستخدام طريقة تخليق مماثلة، الي جانب العديد من التفاعلات، يفـضل التحفيـز بـ palladium أو ملح النحاس. ويتم وصف هذه التفاعلات مثلاً في: (P. Stang ،F. Diederich، في Metal – Catalyzed Gross – Couphing Reactions ،Willy – VCH ،١٩٩٨، أو C. ،M. Beller ،Bolm ،Transition Metals fpr Organic Synthesis ،Wiley – VCH ،١٩٩٨، J. Tsuji ١١٠ Angew. Chem. ،J. Hartwig ،١٩٩٦ ،Wiley ،Palladium Reagents & Catalysts T. ،١٢٥ (١٩٩٩) ٥٧٦ ،J. Organomet. Chem. ،S. Buchwold ،B. Yang ،٢١٥٤ (١٩٩٨) S. ،D. Nichols ،٢٣٢٣ ،(١٩٩٩) ،Perkin Trans I ،J. Chem. Soc. ،K. Ohsawa ،Sakamoto J. Med. ،J. Nash ،G. Gudelsky ،B. Roth ،X. Huang ،D. Marona – Lewicha ،Frescas D. ،M. Witers ،J. Adams ،S. Saubern ،C. Clark ،P. Lam ،٤٣٤٧ ،(١٩٩٤) ٣٧ ،Chem. R. ،K. Monaco ،D. Chan ،٢٩٤١ (١٩٩٨) ٣٩ Tetrahedron Lett فـي ،A. Conbs ،Chan V. ،V. Farina ،٢٩٣٣ (١٩٩٨) ٣٩ Tetrahedron Lett فـي ،M. Winters ،Wang X. ،A. Kaspars ،١٩٩٤ ،Wiley ،The Stille Reaction فـي ،W. Scott. ،Krishnamurthy A. ،F. Kwang ،٧٤٢١ (٢٠٠٢) ١٢٤ J. Am. Chem. Soc. فـي ،S. Buchwald ،Huang

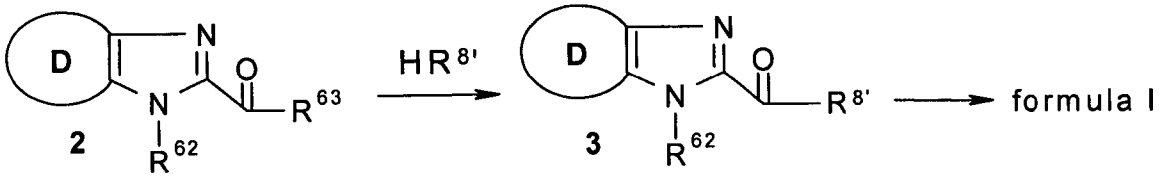
S. ،G. Nordmann ،M. Wolter ،٥٨١ (٢٠٠٢) ٤ Org. Lett في ،S. Buchwold ،Klopars Buchwold، ٤ (٢٠٠٢) ٩٧٣).

وأثناء المسار التخليقي، لكي يتم تعديل المجموعات R^{62} أو $R^{8'}$ المتصلة بحلقة benzoimidazole باستخدام تخليق مماثل، إلى جانب العديد من التفاعلات، ويفضل التحضير palladium أو ملح نحاس. ويتم وصف هذه التفاعلات مثلا في:- (F. Diederich، P. Stang، في Metal – Catalyzed Gross – Couphing Reactions، Willy – VCH، ١٩٩٨، أو M. Beller، C. Bolm، Palladium ،J. Tsuji ،١٩٩٨ ،Wiley – VCH ،Transition Metals fpr Organic Synthesis ،٢١٥٤ (١٩٩٨) ١١٠ Angew. Chem. ،J. Hartwig ،١٩٩٦ ،Wiley ،Reagents & Catalysts K. ،T. Sakamoto ،١٢٥ (١٩٩٩) ٥٧٦ ،J. Organomet. Chem. ،S. Buchwold ،B. Yang D. ،S. Frescas ،D. Nichols ،٢٣٢٣ ،(١٩٩٩) ،Perkin Trans I ،J. Chem. Soc. ،Ohsawa ٣٧ ،J. Med. Chem. ،J. Nash ،G. Gudelsky ،B. Roth ،X. Huang ،Marona – Lewicha (١٩٩٤)، ٤٣٤٧، A. ،D. Chan ،M. Witers ،J. Adams ،S. Saubern ،C. Clark ،P. Lam Conbs، في M. ،R. Wang ،K. Monaco ،D. Chan ،٢٩٤١ (١٩٩٨) ٣٩ Tetrahedron Lett Winters، في W. ،V. Krishnamurthy ،V. Farina ،٢٩٣٣ (١٩٩٨) ٣٩ Tetrahedron Lett Scott. ،في The Stille Reaction ،Wiley ،١٩٩٤ ،Buchwald وزملاؤه، J. Am. Chem. Soc ٢٠٠١، ١٢٣، ٧٧٢٧؛ S. kong وزملاؤه Synlett ٢٠٠٢، ٣، ٤٢٧؛ S. Buchwald وزملاؤه Org. Lett، ٢٠٠٢، ٤، ٥٨١)

ويتم بوجه عام وصف التفاعلات السابقة لتحويل المجموعات الوظيفية بشكل موسع في المراجع الكيمياء العضوية مثلاً: M. Smith، J. March، March's Advanced Organic Chemistry، Wiley – VCH ٢٠٠١ وفي مقالات مثلاً Houben – Weyl " Methoden der Oranischen

"Chemie (طـرق الكيميـاء العـضوية)، George Thieme Verlag، Stuttgart, Germany ، أو Comprehensive " R.C. Larock أو John Wiley & Sons, New York، "Organic Reactions" I. Fleming ،B. Trast ،Wiley – VCH ،"Organic Transformations الإصدار الثاني (١٩٩٩)، (المحررون)، "Comprehen Organic Synthesis"، ١٩٩١ Pergaman، A. Katritzky، C. Rees، E. Scriven ،Comprehensive Heterocylic Chemistry – الجـزء ٢، Elsevier Sci (١٩٩٦) وفيها يتم توضيح تفاصيل التفاعلات والمراجع الرئيسية. ونظراً لأنه في هذا الوصـف تـرتبط المجموعات الوظيفية مع حلقة benzoimidazole ، فمن الممكن في بعض الحالات أن يكون من الضروري اقتباس ظروف تفاعل محددة أو اختيار كواشف خاصة من عدة كواشف يمكن أساساً استخدامها في تفاعل تحويل، أو علي خلاف ذلك اتخاذ إجراءات أخرى للحصول علي التحويـل المطلوب، مثلاً استخدام مجموعات الحماية. ومع ذلك، لا يمثل إيجاد ظروف ومعايير التفاعـل المناسبة أي مشكلة لذوي الخبرة في المجال. ويمكن إدخال العناصر التركيبية في الـشقوق فـي الموقع (١) لحلقة benzoimidazole في مركبات الصيغة I. وفي مجموعة $COR^{8'}$ فـي الموقـع (٢) في حلقة benzoimidazole ، في مشتق الإندول البادئ الناتج كما سبق الوصف بخطـوات التفاعل المتتالية باستخدام طرق تحضير مماثلة لتلك المعروفة في المجال.

ويمكن إدخال الشقوق $R^{8'}$ في الصيغة (٢) مثلاً بتكثيف carboxylic acid مناظر له الصيغة (٢) مع مركب الصيغة $HR^{8'}$، أي مع amine له الصيغة $HN(R^{1'})\ R^{2'}$ -V-G-M للحـصول علـي المركب (٣). وبالتالي يمكن أن يحتوي المركب (٣) الناتج علي المجموعات النهائية المرغوبة، أي قد تكون $R^{8'}$ و R^{50} هما المجموعات $N(R^1)\ R^2$ -V-G-M-، و $R^{0'}$ -Q- كما في الصيغة I، أو اختيار في المركب (٣) الناتج وبالتالي تتحول الشقوق $R^{8'}$ و R^{50} الـي الـشقوق R^2 -V-G-M - $N(R^1$ و R^0-Q-، علي الترتيب، للحصول علي مركب الصيغة I المطلوب.



ولذلك قد تكون $R^{8'}$ و $R^{1'}$ و $R^{2'}$- V – G – M بها لها التعريفات R^2- V – G – M R^1 بالترتيب السابقة، أو بالإضافة لذلك في الشقوق $R^{1'}$ و R^2- V – G – M أي قد تتواجد المجموعات الوظيفية في صورة مجموعات أولية أو مشتقات مثلاً في صورة ذات حماية. وأثناء تحضير مركبات الصيغة I، من المفضل أو الضروري بوجه عام إدخال مجموعات تقلل أو تمنع التفاعلات الجانبية الغير مرغوبة في الخطوة المناظرة، في صورة مجموعات أولية التي تتحول فيما بعد الي المجموعات المطلوبة، أو تثبيط المجموعات الوظيفية مؤقتاً بمجموعة حماية مناسبة لمشكلة التخليق. وهذه الطرق معروفة في المجال (أنظر مثلاً Green & Wuts، Prot. Gp. In Org. Synth، Wiley، ١٩٩١، أو P. Kocienski، Protecting، Thieme ١٩٩٤). وأمثلة المجموعات الأولية هي cyano وnitro . ويمكن تحويل مجموعة cyano في خطوة لاحقة الي مشتقات carboxylic acid أو بالاختزال الي مجموعات amino مثل aminomethyl ، أو تحويل مجموعات nitro بالاختزال مثلاً بالهدرجة الحفازة الي مجموعات amine . ويمكن أن تكون مجموعات الحماية هي طور صلب، وعبارة الشطر تعني إزالتها. واستخدام هذه الطرق معروف في المجال

(Burgess K (Ed.) Solid Phase Organic Synthesis, New York, Wiley, 2000). مثلاً قد تتصل مجموعة phenolic hydroxy مع trityl-polystyrene resin ، والذي يعمل كمجموعة حماية، ويتم شطر الجزئي من هذا resin بالمعالج بواسطة TFA في مرحلة لاحقة من التخليق.

وقد يشير الشق R^{62} في مركبات الصيغتين (٢) (٣) إلى المجموعة $Q\text{-}R^0$- كما سبق تعريفها والتي في النهاية تتواجد في الجزئ المطلوب ذو الصيغة I، أو قد يشير إلى مجموعة يمكن

تحويلها لاحقا إلى $Q\text{-}R^0$- مثلا مجموعة أولية أو مشتق من $Q\text{-}R^0$- تتواجد فيه المجموعات الوظيفية في صورة ذات حماية أو قد تشير R^{62} إلى ذرة هيدروجين hydrogen atom أو مجموعة حماية لذرة nitrogen في حلقة benzoimidazole وبالمثل فإن الشقوق R^{30} لها التعريفات المناظرة لمجموعات R^3 في الصيغة I، ومع هذا بالنسبة لتحضير مركبات الصيغة I، ومع هذا، بالنسبة لتحضير مركبات الصيغة I، قد تتواجد هذه الشقوق كذلك في مرحلة تكثيف مركب الصيغة (٢) مع مركب الصيغة $HR^{8'}$ نتيجة (٣) في صورة مجموعات أولية أو في صورة ذات حماية.

والشقوق R^{63} في المركبات (٢) والتي قد تكون متماثلة أو مختلفة، قد تكون مثلاً هي hydroxy أو alkoxy (C_{1-4})، أي قد تكون COR^{63} في المركبات (٢) مثلاً هي carboxylic acids حرة أو esters ها مثلاً esters alkyl وكذلك $COR^{8'}$ في مركبات الصيغة I. وقد تكون المجموعات COR^{63} أيضاً هي أي مشتق منشط أخر من carboxylic acids والذي يسمح بتكوين amide ، تكوين ester أو تكوين thioester مع مركبي الصيغة $HR^{8'}$. وقد تكون COR^{63} مثلاً هي acid chloride ، ester منشط مثلاً ester phenyl مستبدل، azolide مثلاً imidazolide ، azide أو anhydride مخلط، مثلاً anhydride مخلط مع carbonic acid ester ، أو مع sulfonic acid ، حيث يمكن تحضير المشتقات من carboxylic acids بالطرق القياسية وقد يتفاعل مع amine ، alcohol أو mercaptan له الصيغة $HR^{8'}$ في الظروف القياسية. ويمكن الحصول على مجموعة COOH التي تمثل COR^{63} في المركب (٢)، مثلاً من مجموعة ester تدخل في حلقة benzoimidazole أثناء تخليق benzoimidazole بطرق الحلمأة القياسية.

ويمكن كذلك تحضير مركبات الصيغة I التي بها $COR^{8'}$ هي مجموعة ester من المركبات (٢) التي فيها COR^{63} هي carboxylic acid بتفاعلات استرة esterification المعتادة مثلاً تفاعل

الحمض مع alcohol في ظروف تحفيز حمضي، أو ألكلة alkylation ملح من carboxylic acids مع electrophile مثل alkyl halogenide ، أو استرة esterification الانتقالية من ester أخر. ويمكن تحضير مركبات الصيغة I التي فيها $COR^{8'}$ هي مجموعة amide من amines مع المركبات (٢) التي فيها COR^{63} هي carboxylic acids أو ester منه بتفاعلات amines المعتادة وبالتحديد، لتحضير amides من مركبات الصيغة (١٤) التي فيها COR^{63} هي carboxylic acid يمكن تكثيفها في ظروف قياسية مع مركبات الصيغة $HR^{8'}$ والتي هي amines عن طريق عوامل الاتحاد التقليدية المستخدمة في تخليق peptide . وأمثلة عوامل الاتحاد هذه هي: carbodiimides مثلاً :

dicyclohexylcarbodiimide (DCC) or diisopropylcarbodiimide, carbonyldiazoles like carbonyldiimidazole (CDI) and similar reagents, propylphosphonic anhydride, O-((cyano-(ethoxycarbonyl)-methylene)amino)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TOTU), diethylphosphoryl cyanide (DEPC) or bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphoryl chloride (BOP-Cl) .

وغيرها الكثير.

وإذا تواجد الشق $-Q-R^0-$ في إندول الصيغة I أو الشق R^{63} في benzoimidazole الصيغة (٢)، أو شق به مجموعات وظيفية داخل الشق $-Q-R^0-$ أو R^{50} في صورة ذات حماية أو في صورة مجموعة أولية، ولم يتم إدخاله بعد أثناء خطوة سابقة، مثلاً أثناء تحضير نواة benzoimidazole ، فإن هذا الشق قد يتم مثلاً إدخاله في الموقع (١) في حلقة benzoimidazole بالطرق التقليدية المعروفة في مجال :

N-alkylation, reductive amination, N-arylation, N-acylation or N-sulfonylation

لذرات nitrogen الحلقة المخلطة heterocycles. وتحمل benzoimidazole البداية المستخدمة في هذا التفاعل ذرة هيدروجين hydrogen atom في الموقع (١). ويمكن إجراء

N-alkylation لذرة nitrogen الحلقة مثلاً في ظروف قياسية. ويفضل في وجود قاعدة K_2CO_3، Cs_2CO_3، NaH أو KOtBu، باستخدام مركب ألكلة alkylation له الصيغة

٥ LG-Q-R^0- أو الصيغة LG – فيه الذرة في Q أو في R^{63} مرتبطة مع المجموعة LG وفي هذه الحالة هي ذرة كربون اليفاتية في شق alkyl و LG هي مجموعة تاركة مثلاً halogen مثلاً chlorine ، bromine أو iodine ، أو مجموعة sulfonyloxy مثلاً tosyloxy ، mesyloxy أو trifluormethylsulfonyloxy. وقد تكون LG أيضاً مثلاً هي مجموعة hydroxy والتي كي يتم تفاعل الألكلة alkylation ، يتم تنشيطها بعامل تنشيط تقليدي. ولتحضير مركبات فيها A هي ١٠ رابطة مباشرة يمكن استخدام aryl fluorides مثلاً alkyl fluorobenzoates أو 4-fluorophenyl methyl sulfones كعوامل arylating. ويتم وصف هذه الطرق مثلاً في

J. Med. وزملاؤه، J. OHMORI ؛٥٩٦، ١٩٩٦، ٣٩، J. Med. Chem. وزملاؤه M. Yamada Chem.، ١٩٩٦، ٣٩، ٣٩٧١. وكبديل يمكن استخدام العديد من aryl iodides ، aryl bromides أو aryl triflates المستبدلة كعوامل arylating عند الموقع (١) من الإندول، في تفاعل محفز ١٥ بملح نحاس أو palladium طبقاً لطرق:

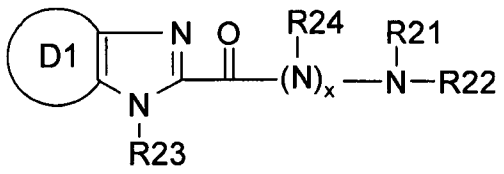
P. Cozzi وزملاؤه، Farmaco ١٩٨٧، ٤٢، ٤٠٥؛ P. Unangst، D. Connor، R. Stabler، R. weikert، J. Heterocycl. Chem. ١٩٨٧، ٢٤، ٨١١؛ G. Tokmakov، J. Grandbery Tetrahed ١٩٩٥، ٥١، ٢٠٩١؛ D. Old، M. Harris، S. Buchwald Org. Lett.، ٢٠٠٠، ٢، ٣، ١٤٠٣، G. Mann، J. Hartwig، M. Driver، C. Fernandez-Rivas، J. Am. Chem. ٢٠ Soc.، ١٩٩٨، ١٢٠، ٨٢٧؛ J. Hartwig، M. Kawatsard، S. Hauk، K. Shaughnessy، J.

Org. Chem.، ١٩٩٩، ٦٤، ٥٥٧٥؛ S. Buchwald وزمـــلاؤه، J. Am. Chem. Soc.، ٢٠٠١، ١٢٣، ٧٧٢٧. وعلاوة على ذلك يمكن إجراء تفاعلات aryl هذه بتفاعل العديد مـــن boronic acidsالمستبدلة مثلا كما في W. Mederski، M. Lefort، M. Germann، D. Kux، Tetrahedron، ١٩٩٩، ٥٥، ١٢٧٥٧؛ J. Collman وزملاؤه، J. Org. Chem.، ٢٠٠١، ٦٦، ٧٨٩٢. وخـــلال التحويلات السابقة الذكر، قد تظهر isomers هندسية ومع ذلك يمكن فصلها من الخليط بالطرق الحديثة للفصل مثلا HPLC التحضيرية.

ويتعلق الاختراع كذلك بطريقة لتحضير مركب الصيغة IV.

ويتم وصف طريقة لتحضير مشتقات benzoimidazole-anilide في البراءة الألمانية ٣٧٠٨٢٩٢. ويتم تحضيرها المركبات في ظروف حمضية قوية وبنواتج ٥٠٪ تقريبا. ويتم وصـــف طـــرق مماثلة كذلك في البراءة الألمانية ٤٣٠٤٦٥٠ فـــي Journal of Medicinal Chemistry (١٩٨٤، العدد ٢٧، رقم ٢، صفحات ١٢١-١٢٥)، حيث يتم فيها تحضير المركبات في وجـــود sodium bicarbonate . وتم في هذه الظروف الحصول على نواتج منخفضة فقط ويهدف الاختراع كذلك لتوفير طريقة amination مركبات الصيغة V بنواتج كفاءة عالية.

ولذلك يتعلق الاختراع بطريقة لتحضير مركب الصيغة IV.



(IV)

وفيها

x هي رقم صفر أو ١.

R^{21} و R^{24} هما متماثلاتان أو مختلفتان، وكل منهما على حدة هي:-

أ) halogen ،

ب) alkyl (C_{1-4})- غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا أو ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

ج) $-(C_{1-3})$ alkylene $-C(O)-NH-R^0$-،

د) $-(C_{1-3})$ alkylene $-C(O)-O-R^{10}$-،

هـ) $-(C_{0-4})$ alkyl - aryl-، حيث aryl هي حلقة أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٦-١٤ ضلعا وهي غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا أو ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^8،

و) aryl مخلط $-(C_{0-4})$ alkyl-، aryl المخلطة هي حلقة أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٤-١٥ ضلعا وهي تحتوي على ١، ٢، ٣ أو ٤ ذرات مخلطة مختارة من nitrogen ، sulfur ، أو oxygen وهي غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا أو ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^8،

ز) سيكليل مخلط- (C_{0-4}) alkyl-، حيث السيكليل المخلطة heterocyclyl هي حلقة أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٤-١٥ ضلعا وهي تحتوي على ١، ٢، ٣ أو ٤ ذرات مخلطة مختارة من nitrogen ، sulfur ، أو oxygen وهي غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا أو ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^8،

وتستبدل كذلك بحلقة مخلطة أحادية أو ثنائية ذات ٤-١٥ ضلعا وتحتوي على ١، ٢، ٣ أو ٤ ذرات مخلطة مختارة من nitrogen ، sulfur ، أو oxygen ،

ح) (C_{1-3}) perfluoroalkylene-،

ط) $-(C_{1-3})$ alkylene $-S(O)-(C_{1-4})$ alkyl-،

ي) $-(C_{1-3})$ alkylene $-S(O)_2-(C_{1-3})$ alkyl-،

ك) $-(C_{1-3})$ alkylene $-S(O)_2-N(R^{4'})-R^{5'}$-،

ل) $-(C_{1-3})$ alkylene $-O-(C_{1-4})$ alkyl-،

م) $-(C_{0-3})$ alkylene $-(C_{3-8})$ cycloalkyl-، أو

ن) $-(C_{0-3})$ alkylene – het-، حيث het هي شق حلقي ذو ٣-٧ أضلاع يحتوي على ١، ٢، ٣ أو ٤ ذرات مخلط مختارة من nitrogen ، sulfur ، أو oxygen ، حيث الشق الحلقة غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا أو ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

حيث R^0، $R^{4'}$، $R^{5'}$، R^8، R^{10}، R^{13} و R^{14} هي كما سبق تعريفها في الصيغة I، R^{22} هي

أ) halogen ،

ب) (C_{1-4}) alkyl- غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا أو ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

ج) $-(C_{1-3})$ alkylene $-C(O)-NH-R^0$-،

د) $-(C_{1-3})$ alkylene $-C(O)-O-R^{10}$-،

هـ) $-(C_{0-4})$ alkyl – aryl-، حيث aryl هي حلقة أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٦-١٤ ضلعا وهي غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا أو ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^8،

و) $-(C_{0-4})$ alkyl-مخلط aryl، aryl المخلطة هي حلقة أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٤-١٥ ضلعا وهي تحتوي على ١، ٢، ٣ أو ٤ ذرات مخلطة مختارة من

sulfur ، nitrogen ، أو oxygen وهي غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا أو ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^8،

ز) سيكليل مخلط- alkyl $-(C_{0-4})$-، حيث السيكليل المخلطة heterocyclyl هي حلقة أحاديـــة أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٤-١٥ ضلعا وهي تحتـــوي علـــى ١، ٢، ٣ أو ٤ ذرات مخلطة مختارة من nitrogen ، sulfur ، أو oxygen وهي غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا أو ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^8،

وتستبدل كذلك بحلقة مخلطة أحادية أو ثنائية ذات ٤-١٥ ضلعا وتحتوي علـــى ١، ٢، ٣ أو ٤ ذرات مخلطة مختارة من nitrogen ، sulfur ، أو oxygen ،

ح) perfluoroalkylene (C_{1-3})-،

ط) alkyl $-(C_{1-4})$ $-S(O)-$ alkylene $-(C_{0-3})$-،

ي) alkyl $-(C_{1-3})$ $-S(O)_2-$ alkylene $-(C_{0-3})$-،

ك) $-R^{5'}$ $-N(R^{4'})-S(O)_2-$ alkylene $-(C_{0-3})$-،

ل) alkyl $-(C_{1-4})$ $-O-$ alkylene $-(C_{1-3})$-،

م) cycloalkyl $-(C_{3-8})$ alkylene $-(C_{0-3})$-، أو

ن) het - alkylene $-(C_{0-3})$-، حيث het هي شق حلقي ذو ٣-٧ أضلاع يحتوي على ١، ٢، ٣ أو ٤ ذرات مخلط مختارة من nitrogen ، sulfur ، أو oxygen ، حيث الشق الحلقة غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا أو ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

ش) R^2-V-Q-M

حيث R^0، $R^{4'}$، $R^{5'}$، R^8، R^{10}، R^{13} و R^{14} هي كما سبق تعريفها في الصيغة I، أو قد يقوم التركيب R^{21}-N-R^2-V في الصيغة VI بتكوين حلقة ذات ٤-٨ أضلاع، تحتوي على ١، ٢، ٣، ٤ ذرات مخلطة مختارة من N، S، أو O، حيث المجموعة الحلقية غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا أو ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

وفيها R^{14} هي كما سبق تعريفها في الصيغة I،

R^{23}

أ) hydrogen ،

ب) alkyl (C_{1-4})- غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا أو ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

ج) $-(C_{1-3})$ alkylene $-C(O)-NH-R^0$-،

د) $-(C_{1-3})$ alkylene $-C(O)-O-R^{10}$-،

هـ) aryl أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٦-١٤ ضلعا غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا أو ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^8،

و) سيكليل مخلطة heterocyclyl أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٦-١٤ ضلعا تحتوي على ١، ٢، أو ٤ ذرة مخلطة .

ز) سيكليل مخلط- (C_{0-4}) alkyl-، حيث السيكليل المخلطة heterocyclyl هي حلقة أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٤-١٥ ضلعا وهي تحتوي على ١، ٢، ٣ أو ٤

ذرات مخلطة مختارة من nitrogen ، sulfur ، أو oxygen وهي غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا أو ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^8،

وتستبدل كذلك بحلقة مخلطة أحادية أو ثنائية ذات ٤-١٥ ضلعا وتحتوي علـــى ١، ٢، ٣ أو ٤ ذرات مخلطة مختارة من nitrogen ، sulfur ، أو oxygen ،

ح) perfluoroalkylene (C_{1-3})-،

ط) $-(C_{0-3})$ alkylene $-S(O)-(C_{1-4})$ alkyl-،

ي) $-(C_{0-3})$ alkylene $-S(O)_2-(C_{1-3})$ alkyl-،

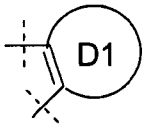
ك) $-(C_{0-3})$ alkylene $-S(O)_2-N(R^{4'})-R^{5'}$-،

ل) $-(C_{1-3})$ alkylene $-O-(C_{1-4})$ alkyl-،

م) $-(C_{0-3})$ alkylene $-(C_{3-8})$ cycloalkyl-، أو

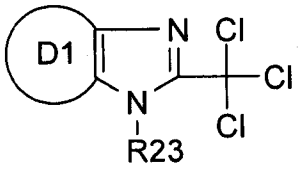
ش) $-Q-R^0$؛

حيث R^0، $R^{4'}$، $R^{5'}$، R^8، R^{10}، R^{13} و R^{14} هي كما سبق تعريفها فـــي الـــصيغة I، والتركيـــب الفرعي



في الصيغة IV هو:- حلقة ذات ٤-٨ أضلاع مشبعة، غير مشبعة جزئيا، أو aromatic تحتوي على صفر-٤ ذرات مخلطة مختارة من nitrogen ، sulfur ، أو oxygen وهي غير مستبدلة أو مستبدلة بواحد إلى ٦ مرات بواسطة R^3، حيث R^3 هي كما سبق تعريفها في الصيغة I،

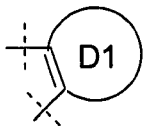
وتتضمن تفاعل مركب الصيغة V:-



(V)

حيث فيها

R^{23} هي كما سبق تعريفها الصيغة IV والتركيب الفرعي



في الصيغة V هي كما سبق تعريفها الصيغة IV،

مع amine أولي أو ثانوي، في وجود الماء، قاعدة واحدة على الأقل ومذيب عضوي organic solvent واحد على الأقل يختلط بالماء.

يهدف الاختراع كذلك إلى توفير طريقة لتحضير مركب الصيغة IV،

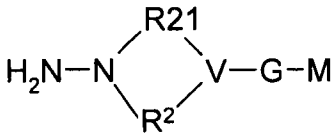
وفيها amine الأولي هو:-

أ) NH_2-R^{21}، حيث R^{21} هي كما سبق تعريفها في الصيغة IV،

ب) $NH_2-R^2-V-G-M$، حيث R^2، V، G وM هي كما سبق تعريفها في الصيغة IV، أو

ج) $NH_2-N(R^{21})-R^{22}$، حيث R^{21} و R^{22} هي كما سبق تعريفها في الصيغة IV، أو

د) مركب له الصيغة VI



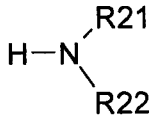
(VI)

وفيها R^2، R^{21}، V، G و M هي كما سبق تعريفها في الصيغة IV.

ويهدف الاختراع أيضا إلى توفير طريقة لتحضير مركب الصيغة IV،

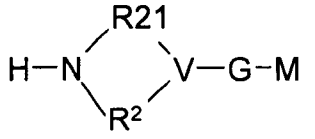
وفيها amine الثانوي هو:-

أ)



حيث R^{21} وR^{22} هما كما سبق تعريفها في الصيغة IV،

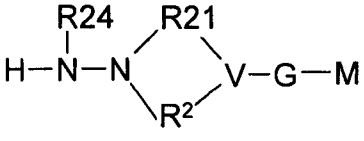
ب) مركب الصيغة VII



(VII)

وفيها R^{21}، R^2، V، G و M هي كما سبق تعريفها في الصيغة IV، أو

ج) مركب الصيغة VIII



(VIII)

وفيها R^2، R^{21}، R^{24}، V، G و M هي كما سبق تعريفها في الصيغة IV.

بإدخال amine أولي، أو ثانوي في خليط من الماء و مذيب عضوي organic solvent يختلط بالماء يبدأ تحضير مركب الصيغة IV . ثم تضاف القاعدة، بالتحديد sodium bicarbonate ، ويتم تقليب المحلول أو المعلق الناتج لدرجة في حرارة الغرفة. وأخيرا يضاف مركب الصيغة V إما في صورة صلبة أو مذاب في مذيب عضوي organic solvent مناسب. ثم يقلب خليط التفاعل الناتج أو يرج في حرارة محكمة. وبعد مرور مدة التفاعل المناسبة يتم فصل مركب الصيغة IV بالترسيب، مثلا إزالة المذيب العضوي organic solvent بالتبخير. وكبديل يمكن استخلاص مركب الصيغة IV باستخدام مذيب عضوي organic solvent مثلا dichloromethane ، ethyl acetate ، toluene ، tertiary-butyl methyl ether أو diethyl ether .

وعبارة "مذيب عضوي organic solvent يختلط بالماء" تعني مثلا:-

Tetrahydrofuran, acetonitrile, dimethylsulfoxide, dioxane, 1,2-dimethoxyethane, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, acetone or sulfolane.

و"قاعدة" تعني كربونات فلز قلوي، مثلا sodium bicarbonate أو potassium ، في صورة صلبة أو في صورة محاليل مختلفة التركيزات. وبشكل عام يمكن. استخدام كل الأملاح الغير عضوية، وبالتحديد bicarbonate ، والتي لها نفس قاعدة sodium bicarbonate ، في الطريقة سابقة الذكر وعبارة "قاعدة" تعني كذلك triemines ، مثلا triethylamine أو diisopropylethylamine.

"amine أولي" تعني amine مستبدل بشق واحد عند ذرة nitrogen . و"amine ثانوي" تعني amine مستبدل بشقين على ذرة nitrogen .

عبارة $\overset{R24}{\underset{|}{(N)_x}}$

وفيها x = صفر" في الصيغة IV تعني رابطة تساهمية وفيها x هي شق -$N(R^{24})$-.

ويفضل لإجراء تفاعل الاختراع، استخدام ٢-١٢ مول من قاعدة لكل ١ مول من مركب الصيغة V.

والأفضل لإجراء تفاعل الاختراع، استخدام ١-١,٥ مول من amine قاعدة أولي أو ثانوي لكل ١ مول من مركب الصيغة V.

وتتراوح كمية المذيب العضوي organic solvent الذي يختلط بالماء عادة بين ٥-٣٠٠ جم لكل جم من مركب الصيغة V، ويفضل ١٠-٢٠٠ مجم.

وتتراوح مدة التفاعل بين عدة دقائق إلى ٢٤ ساعة، ويفضل ١-٥ ساعات، بناءا على تركيبة الخليط والحرارة المختارة.

وتتراوح حرارة التفاعل بين ٥-١٢٠°م ويفضل ١٠- ٣٥°م، وبالتحديد ٢٥°م. وفي حالة مشتقات imidazole المستبدلة في الموقع - ١ (مركبات فيها R^{23} ليست hydrogen) وتتراوح الحرارة بين ٥٠- ١٢٠° ويفضل ٧٠-١٠°م وبالتحديد ٩٠°م.

وتم اختزال المحتوي المتبقي من مادة البداية من مركب الصيغة V إلى ما دون ٠,٥٪ في مركب الصيغة IV المفصول.

ومميزات طريقة الاختراع هي مدة تفاعل قصيرة للغاية، عدم الحاجة لخطوات تنقية إضافية، النواتج الكبيرة والنقاء العالي للنواتج المحضرة.

٥ والمميزات الأخرى لطريقة الاختراع:-

سهولة الحصول على imidazole-2-carboxylic acid amides متنوعة الاستبدال، وبالتحديد benzoimidazole-2-carboxylic acid amides. ويكون تحضير هذه المركبات صعبا عند استخدام طرق ثنائية مثل اتحاد benzoimidazole-2-carboxylic acids مع amines . وغالبا ما يكون تحضير benzoimidazole-2-carboxylic acids مستبدلة مجهدا وطويلا. وعلاوة على ذلك، تميل benzoimidazole-2-carboxylic acids وبخاصة benzoimidazole-2-carboxylic acids المستبدلة في الموقع (١)، لأن تنتزع decarboxylate منها أثناء تحضيرها ولكن كذلك في ظروف اتحاد amide التقليدية.

سهولة الحصول على مركبات غير معروفة بالمرة، مثلا :

thieno-[3,4]-imidazole-2-carboxylic acid amides

١٥ تتفاعل amines ذات نشاط منخفض للغاية، مثلا amines حتى لا تتفاعل مع benzoimidazole-2-carboxylic acid chlorides المناظرة، مثلا (4-amino-3-fluoro-phenyl)-pyrrolidin-1-yl-methanone(مثال ١٦٥) او 2-amino-3-nitro-benzoic acid methyl ester (مثال ١٦٧)، بطريقة سلسلة (في ظروف خفيفة للغاية) مما يسمح بناء imidazole-2-carboxylic acid anilides ، والتي تكون صعبة التحضير بالطرق الأخرى الموجودة على سبيل المثال، تتطلب acylation :

2-amino-3-nitro-benzoic acid methyl ester حتى بواسطة acid chloride غير محدود فراغيا، مثلا acetyl chloride ، كمية كبيرة من acid chloride المناظرة وحرارة مرتفعة (١٠٠°م، toluene كمذيب).

والطريقة المفضلة تشمل دون تحديد تلك الموصوفة في الأمثلة

مركبات هذا الاختراع هي مثبطات serine proteases والتي تثبط نشاط عوامل التجلط الدموي الإنزيمية Xa و/أو VIIa. وبالتحديد هي مثبطات قوية للعامل Xa (FXa). وهي مثبطات خاصة لإنزيم serine proteases حيث أنها لا تثبيط بشكل اساسي نشاط إنزيمات protease الأخرى والتي ليس من المطلوب تثبيطها ويمكن تحديد نشاط مركبات الصيغة I مثلا، في التجارب اللاحقة أو غيرها من التجارب المعروفة في المجال. وبالنسبة لتثبيط FXa، يتضمن تجسيم مفضل للاختراع مركبات ذات Ki < ١ مللي مول لتثبيط FXa كما تشير التجارب اللاحقة، مع أو بجون تثبيط مصاحب للعامل VIIa (FVIIa)، والتي يفضل ألا تثبط نشاط إنزيمات protease الأخرى في مسارات التجلط والتحلل الفيبريني fibrinolysis وهو أمر غير مطلوب (باستخدام نفس التركيز من المثبط). وتثبط مركبات الاختراع نشاط FXa الحفاز إما مباشرة في متراكب prothrombinase وكوحدة فرعية ذاتية، أو بشكل غير مباشر تثبيط متراكب prothrombinase .

وكمثبطات FXa و/ أو FVIIa تناسب مركبات الصيغة I وأملاحها المقبولة فسيولوجيا والعقاقير الأولية منها، لعلاج والوقاية من أمراض يلعب فيها FXa و/ أو FVIIa دورا غير مرغوب، أو يمكن التأثير فيها ايجابيا تثبيط FXa و/ أو FVIIa أو تقليل نشاطه، أو للوقاية من تخفيف أو علاج حالة تتطلب تثبيط FXa و/ أو FVIIa. ونظرا لتأثير FXa و/ أو FVIIa على تجلط الدم وتحلل الفيبرين، فإن مركبات الصيغة I وأملاحها المقبولة فسيولوجيا والعقاقير الأولية منها، تستخدم لتقليل تجلط الدم، أو لعلاج والوقاية من أمراض يلعب فيها FXa و/ أو FVIIa دورا غير

مرغوب، أو يمكن التأثير فيها ايجابيا تثبيط FXa و/ أو FVIIa أو تقليل نشاطه، أو للوقاية من تخفيف أو علاج حالة تتطلب تثبيط FXa و/ أو FVIIa. ويهدف الاختراع خاصة لتقليل أو تثبيط التجلط الدموي الغير مرغوب، وبالتحديد في مريض، بإعطائه كمية فعالة من مركبات الصيغة I وأملاحها المقبولة فسيولوجيا والعقاقير الأولية منها، وكذلك مستحضرات صيدلية منه.

ويتعلق هذا الاختراع كذلك مركبات الصيغة I وأملاحها المقبولة فسيولوجيا والعقاقير الأولية منها للاستخدام كعقاقير صيدلية (أو أدوية) تثبيط FXa و/ أو FVIIa أو للتأثير على تجلط الدم، الالتهاب، او التحلل الفيبريني fibrinolysis أو لعلاج أو الوقاية من الأمراض المذكورة آنفا أو لاحقا، مثلا: أمراض القلب والأوعية، الجلطات الدموية أو ضيق الأوعية vascular restenosis .

ويتعلق الاختراع أيضا باستخدام مركبات الصيغة I وأملاحها المقبولة فسيولوجيا والعقاقير الأولية منها تثبيط FXa و/ أو FVIIa أو للتأثير على تجلط الدم، الالتهاب، او التحلل الفيبريني fibrinolysis أو لعلاج أو الوقاية من الأمراض المذكورة آنفا أو لاحقا، مثلا: أمراض القلب والأوعية، الجلطات الدموية أو ضيق الأوعية vascular restenosis . وبطرق علاجية لهذه الأغراض وتشمل طرق علاجية ووقاية. ويتعلق الاختراع كذلك بمستحضرات صيدلية (أو تركيبات) تحتوي على كمية فعالة من واحد على الأقل من مركبات الصيغة I وأملاحها المقبولة فسيولوجيا والعقاقير الأولية منها بالإضافة لمادة حاملة مقبولة صيدليا، أي واحدة أو أكثر من مواد حاملة مسوغة أو غيرها مقبولة صيدليا.

ويتعلق الاختراع كذلك بعلاج أمراض مثل:-

جلطات الدم الغير طبيعية abnormal thrombus formation ، احتشاء القلب الحاد acute myocardial infarction ، الذبحة الصدرية angina pectoris الغير مستقرة unstable angina ، الجلطات الأنسدادية thromboembolism ، انسداد الأوعية الحاد المصاحب للعلاج بمذيبات

الجلطـــات acute vessel closure associated with thrombolytic therapy أو percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA)، و transient ischemic attacks و الـــسكتة الدماغية stroke ، الآلام المتقطعة intermittent claudication أو ترقيع الـــشرايين التاجيـــة أو الطرفية bypass grafting of the coronary or peripheral arteries، ضـــيق الأوعيـــة vascular restenosis ، عودة ضيق الأوعية بعد عمليات تغيير الشرايين، الحفاظ على عدم انسداد الأوعية في حالات الغسيل الكلوي طويل المدى، تكوين الجلطات المرضـــي فـــي أوردة الـــساقين بعـــد جراحات البطن، الركبة أو الحوض، خطورة حدوث جلطات في الشريان الرئـــوي، او الـــتجلط المرضي المنتشر داخل الأوعية (DIC) أثناء الصدمة الجرثومية، بعض العـــدوى الفيروســـية أو السرطان cancer.

ويمكن استخدام مركبات الاختراع لتقليل الاستجابة الالتهابية inflammatory. وأمثلة الأمـــراض التي يتم علاجها أو الوقاية منها بمركبات الصيغة I هي: أمراض الـــشريان التـــاجي coronary heart disease ، احتشاء عضلة القلـــب myocardial infarction ، الذبحـــة الـــصدرية angina pectoris و ضيق الأوعية vascular restenosis ، مثلا بعد عمليات تغيير الشرايين restenosis following angioplasty (PTCA) ، متلازمة ضيق التنفس لدى البالغين (ARDS)، الفشل المتعدد في وظائف الأعضاء والتجلط المنتشر داخل الأوعية (DIC). وأمثلة مضاعفات الجراحات هـــي الجلطات مثلا الجلطات الوريدية العميقة والجلطات الوريدية في الأوردة القريبة، والتي قد يحدث بعد الجراحات.

ويمكن إعطاء مركبات الصيغة I وأملاحها المقبولة فسيولوجيا والعقاقير الأولية منها للحيوانات، ويفضل الثدييات، وتحديدا الانسان كعقاقير علاجية أو وقائية. ويمكن إعطاؤها بمفردها أو فـــي خليط مع بعضها البعض أو في صورة تركيبات صيدلية تعطي بالبلع أو بالحقن. ويمكن إعطـــاء

العقاقير بالفم مثلا كحبوب، أقراص محلاة، أقراص، حبيبات، كبسولات جيلاتينية صلدة ولينة، محاليل، شراب، مستحلبات، معلقات أو بخاخات،. ومع هذا يمكن الإعطاء شرجيا في صورة لبوسات أو بالحقن مثلا في الوريد، في العضل أو تحت الجلد، في صورة محاليل للحقن أو محاليل للتشريب الوريدي، كبسولات مصغرة، صور منزرعة، أو عبر الجلد أو موضعيا مثلا في صورة مراهم محاليل أو خلاصات أو بطرق أخرى مثلا بخاخات أنفية.

ويتم تحضير مستحضرات الاختراع الصيدلية بطرق معروفة في المجال، حيث تستخدم مواد حاملة خاملة مقبولة صيدليا عضوية و/ أو عضوية بالإضافة إلى مركبات الصيغة I وأملاحها المقبولة فسيولوجيا والعقاقير الأولية منها. ولتحضير الحبوب، الأقراص والكبسولات الصلدة يمكن مثلا استخدام: lactose ، نشا الذرة او مشتقاته، talc ، stearic acid أو أملاحه، ألخ والمواد الحاملة للكبسولات اللينة واللبوسات مثلا هي شموع، دهون، polyols شبه صلدة وسائلة، زيوت طبيعية أو مهدرجة، الخ. والمواد الحاملة المناسبة لانتاج المحاليل مثلا محاليل الحقن، المستحلبات أو الشراب هي مثلا الماء، محلول الملح، alcohols ، glycerol ، polyols ، sucrose ، السكر العكسي، glucose ، الزيوت النباتية، الخ. والمواد الحاملة للكبسولات المصغرة أو الصور المنزرعة مثلا هي بوليمرات مصاحبة من glycolic acid وlactic acid . وتحتوي على المستحضرات الصيدلية عادة على ٠,٥- ٩٠٪ من مركبات الصيغة I وأملاحها المقبولة فسيولوجيا والعقاقير الأولية منها وتتراوح كمية المكون الفعال من مركبات الصيغة I وأملاحها المقبولة فسيولوجيا والعقاقير الأولية منها في المستحضرات الصيدلية ما بين ٠,٥- ١٠٠٠ مجم ويفضل ١-٥٠٠ مجم.

وعلاوة على المكونات الفعالة من مركبات الصيغة I وأملاحها المقبولة فسيولوجيا والعقاقير الأولية منها والمركبات الحاملة، قد تحتوي على المستحضرات أيضا على كمواد إضافية مثلا

مواد حشو، عوامل انتشار، عوامل تماسك، مواد مزلقة، عوامل ترطيب، مثبتات، عوامل استحلاب، مواد حافظة، عوامل تحلية، مواد ملونة، نكهات، مواد عطرية، عوامل زيادة الكثافة، عوامل تخفيف منظمات، مذيبات، عوامل للحصول على التأثير المختزن، أملاح لتعديل الضغط الأوسموزي، عوامل تغليف أو مضادات أكسدة. وقد تحتوي كذلك على اثنين أو أكثر من مركبات الصيغة I وأملاحها المقبولة فسيولوجيا والعقاقير الأولية منها. وعندما تحتوي المستحضرات على ٢ أو أكثر من مركبات الصيغة I، فإن اختيار كل مركب يهدف إلى الحصول على تأثير دوائي محدد للمستحضر. مثلا يمكن مزج مركب قوي ذو مفعول قصير المدى مع مركب أقل قوة ذو مفعول أطول مدة. ومرونة اختيار البدائل في مركبات الصيغة I تسمح بمدى تحكم كبير في الخصائص الحيوية والفيزيائية – الكيميائية للمركبات وبالتالي تسمح باختيار المركبات المرغوبة. وعلاوة على ذلك؛ وبالإضافة إلى واحد على الأقل من مركبات الصيغة I وأملاحها المقبولة فسيولوجيا والعقاقير الأولية منها، قد تحتوي المستحضرات الصيدلية كذلك على واحد أو أكثر من عوامل أخرى فعالة علاجيا أو وقائياً.

وعند استخدام مركبات الصيغة I، قد تختلف الجرعة ضمن مدى معين تبعا للممارسات الطبية المعروفة ويتم تعديلها تبعا للظروف الفردية في كل حالة وتعتمد على المركب المستخدم، طبيعة وشدة المرض المعالج، طريقة ونظام الجرعات، أو ما إذا كان المرض حاد أو مزمن أو كان العلاج للوقاية. ويمكن تحديد الجرعة المناسبة تبعا للممارسات الطبية المعروفة وبوجه عام تتراوح الجرعة اليومية لشخص بالغ يزن ٧٥ كجم ما بين ٠,٠١- ١٠٠، ويفضل ٠,١- ٥٠، وبالتحديد ٠,١- ١٠ مجم / كجم من وزن الجسم ويمكن تقسيم الجرعة اليومية وتحديدا إذا كانت كميتها كبيرة نسبيا، على عدة مرات إعطاء مثلا ٢، ٣ او ٤. وقد يكون من الضروري تعدي الجرعة أو خفضها بشكل كبير تبعا للاستجابة الفردية. ويمكن استخدام مركب الصيغة I بشكل مفضل كذلك كمضاد للتجلط antithrombotic خارج الجسم الحي. مثلا، يمكن وضع كمية فعالة

من المركب مع عينة من الدم حيث السحب لمنع تجلطه. وكذلك يمكن استخدام مركب الصيغة I أو أملاحه لأغراض تشخيصية مثلا الأغراض المعملية، وكوسيلة مساعدة لإجراء الفحوصات الكيميائية الحيوية، مثلا يمكن استخدامه لتحديد وجود FXa و/ أو FVIIa أو لفصلها في صورة نقية. ويمكن تمييز مركب الاختراع مثلا بنظير مشع، ثم الكشف عن المركب المشع المرتبط مع FXa و/ أو FVIIa بالطرق المعتادة. ولذلك يمكن استخدام مركب الصيغة أو ملحه كوسيلة كشف (مجس) لمكان أو كمية نشاط FXa و/ أو FVIIa داخل الجسم الحي، أو معمليا.

وكذلك، يمكن استخدام مركب الصيغة I كوسائط تخليقية لتحضير مركبات اخرى، وبالتحديد مركبات أخرى فعالة صيدليا، والتي يتم الحصول على من مركبات الصيغة I، مثلا بإدخال بدائل أو تعديل المجموعات الوظيفية وفيما يلي يتم توضيح التتابعات التخليقية العامة لتحضير مركبات الاختراع في الأمثلة التالية. ويتم توضيح كلا من الوصف، والطريقة الفعلية لمختلف جوانب الاختراع. وتهدف الأمثلة التالية فقط إلى توضيح الاختراع وليس من شأنها تحديد مجاله بأي شكل من الأشكال. وسيتضح لذوي الخبرة في المجال بسهولة أنه يمكن إجراء مختلف التعديلات على الظروف والطرق الأمثلة للحصول على مركبات الاختراع.

ومن المفهوم أن التغييرات لا تؤثر على نشاط مختلف تجسيمات الاختراع ذاتها تدخل ضمن مجاله. وبالتالي تقوم الأمثلة التالية فقط بتوضيح الاختراع.

الوصف التفصيلي

مركبات هذا الاختراع هي مثبطات serine proteases والتي تثبط نشاط عوامل التجلط الدموي الإنزيمية Xa و/أو VIIa. وبالتحديد هي مثبطات قوية للعامل Xa (FXa). وهي مثبطات خاصة لإنزيم serine proteases حيث أنها لا تثبيط بشكل اساسي نشاط إنزيمات protease الأخرى والتي ليس من المطلوب تثبيطها ويمكن تحديد نشاط مركبات الصيغة I مثلا، في التجارب

اللاحقة أو غيرها من التجارب المعروفة في المجال. وبالنسبة لتثبيط FXa، يتضمن تجسيم مفضل للاختراع مركبات ذات Ki < ١ مللي مول لتثبيط FXa كما تشير التجارب اللاحقة، مع أو بجون تثبيط مصاحب للعامل VIIa (FVIIa)، والتي يفضل ألا تثبط نشاط إنزيمات protease الأخرى في مسارات التجلط والتحلل الفيبريني fibrinolysis وهو أمر غير مطلوب (باستخدام نفس التركيز من المثبط). وتثبط مركبات الاختراع نشاط FXa الحفاز إما مباشرة في متراكب prothrombinase وكوحدة فرعية ذاتية، أو بشكل غير مباشر تثبيط متراكب prothrombinase .

وكمثبطات FXa و/ أو FVIIa تناسب مركبات الصيغة I وأملاحها المقبولة فسيولوجيا والعقاقير الأولية منها، لعلاج والوقاية من أمراض يلعب فيها FXa و/ أو FVIIa دورا غير مرغوب، أو يمكن التأثير فيها ايجابيا تثبيط FXa و/ أو FVIIa أو تقليل نشاطه، أو للوقاية من تخفيف أو علاج حالة تتطلب تثبيط FXa و/ أو FVIIa. ونظرا لتأثير FXa و/ أو FVIIa على تجلط الدم وتحلل الفيبرين، فإن مركبات الصيغة I وأملاحها المقبولة فسيولوجيا والعقاقير الأولية منها، تستخدم لتقليل تجلط الدم، أو لعلاج والوقاية من أمراض يلعب فيها FXa و/ أو FVIIa دورا غير مرغوب، أو يمكن التأثير فيها ايجابيا تثبيط FXa و/ أو FVIIa أو تقليل نشاطه، أو للوقاية من تخفيف أو علاج حالة تتطلب تثبيط FXa و/ أو FVIIa. ويهدف الاختراع خاصة لتقليل أو تثبيط التجلط الدموي الغير مرغوب، وبالتحديد في مريض، بإعطائه كمية فعالة من مركبات الصيغة I وأملاحها المقبولة فسيولوجيا والعقاقير الأولية منها، وكذلك مستحضرات صيدلية منه.

ويتعلق هذا الاختراع كذلك مركبات الصيغة I وأملاحها المقبولة فسيولوجيا والعقاقير الأولية منها للاستخدام كعقاقير صيدلية (أو أدوية) تثبيط FXa و/ أو FVIIa أو للتأثير على تجلط الدم، الالتهاب، او التحلل الفيبريني fibrinolysis أو لعلاج أو الوقاية من الأمراض المذكورة آنفا أو لاحقا، مثلا: أمراض القلب والأوعية، الجلطات الدموية أو ضيق الأوعية vascular restenosis .

ويتعلق الاختراع أيضا باستخدام مركبات الصيغة I وأملاحها المقبولة فسيولوجيا والعقاقير الأولية منها تثبيط FXa و/ أو FVIIa أو للتأثير على تجلط الدم، الالتهاب، او التحلل الفيبريني fibrinolysis أو لعلاج أو الوقاية من الأمراض المذكورة آنفا أو لاحقا، مثلا: أمراض القلب والأوعية، الجلطات الدموية أو ضيق الأوعية vascular restenosis . وبطرق علاجية لهذه الأغراض وتشمل طرق علاجية ووقاية. ويتعلق الاختراع كذلك بمستحضرات صيدلية (أو تركيبات) تحتوي على كمية فعالة من واحد على الأقل من مركبات الصيغة I وأملاحها المقبولة فسيولوجيا والعقاقير الأولية منها بالإضافة لمادة حاملة مقبولة صيدليا، أي واحدة أو أكثر من مواد حاملة مسوغة أو غيرها مقبولة صيدليا.

ويتعلق الاختراع كذلك بعلاج أمراض مثل:-

جلطات الدم الغير طبيعية abnormal thrombus formation ، احتشاء القلب الحاد acute myocardial infarction ، الذبحة الصدرية angina pectoris الغير مستقرة unstable angina ، الجلطات الأنسدادية thromboembolism ، انسداد الأوعية الحاد المصاحب للعلاج بمذيبات الجلطات acute vessel closure associated with thrombolytic therapy أو عمليات تغيير الشرايين percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) نوبات الاسيكيما المؤقتة، السكتة الدماغية stroke ، الآلام المتقطعة intermittent claudication أو ترقيع الشرايين التاجية أو الطرفية bypass grafting of the coronary or peripheral arteries، ضيق الأوعية vascular restenosis ، عودة ضيق الأوعية vascular restenosis بعد عمليات تغيير الشرايين، الحفاظ على عدم انسداد الأوعية في حالات الغسيل الكلوي طويل المدى، تكوين الجلطات المرضي في أوردة الساقين بعد جراحات البطن، الركبة أو الحوض، خطورة حدوث جلطات في

الشريان الرئوي، او التجلط المرضي المنتشر داخل الأوعية (DIC) أثناء الصدمة الجرثومية، بعض العدوى الفيروسية أو السرطان.

ويمكن استخدام مركبات الاختراع لتقليل الاستجابة الالتهابية. وأمثلة الأمراض التي يتم علاجها أو الوقاية منها بمركبات الصيغة I هي: أمراض الشريان التاجي coronary heart disease ، احتشاء عضلة القلب myocardial infarction ، الذبحة الصدرية angina pectoris ضيق الأوعية vascular restenosis ، مثلا بعد عمليات تغيير الشرايين percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA)، متلازمة ضيق التنفس لدى البالغين (ARDS)، الفشل المتعدد في وظائف الأعضاء والتجلط المنتشر داخل الأوعية (DIC). وأمثلة مضاعفات الجراحات هي الجلطات مثلا الجلطات الوريدية العميقة والجلطات الوريدية في الأوردة القريبة، والتي قد يحدث بعد الجراحات.

ويمكن إعطاء مركبات الصيغة I وأملاحها المقبولة فسيولوجيا والعقاقير الأولية منها للحيوانات، ويفضل الثدييات، وتحديدا الانسان كعقاقير علاجية أو وقائية. ويمكن إعطاؤها بمفردها أو في خليط مع بعضها البعض أو في صورة تركيبات صيدلية تعطي بالبلع أو بالحقن. ويمكن إعطاء العقاقير بالفم مثلا كحبوب، أقراص محلاة، أقراص، حبيبات، كبسولات جيلاتينية صلدة ولينة، محاليل، شراب، مستحلبات، معلقات أو بخاخات،. ومع هذا يمكن الإعطاء شرجيا في صورة لبوسات أو بالحقن مثلا في الوريد، في العضل أو تحت الجلد، في صورة محاليل للحقن أو محاليل للتشريب الوريدي، كبسولات مصغرة، صور منزرعة، أو عبر الجلد أو موضعيا مثلا في صورة مراهم محاليل أو خلاصات أو بطرق أخرى مثلا بخاخات أنفية.

ويتم تحضير مستحضرات الاختراع الصيدلية بطرق معروفة في المجال، حيث تستخدم مواد حاملة خاملة مقبولة صيدليا عضوية و/ أو عضوية بالإضافة إلى مركبات الصيغة I وأملاحها

المقبولة فسيولوجيا والعقاقير الأولية منها. ولتحضير الحبوب، الأقراص والكبسولات الصلدة يمكن مثلا استخدام: lactose ، نشا الذرة او مشتقاته، talc ، stearic acid أو أملاحه، ألخ والمواد الحاملة للكبسولات اللينة واللبوسات مثلا هي شموع، دهون، polyols شبه صلدة وسائلة، زيوت طبيعية أو مهدرجة، الخ. والمواد الحاملة المناسبة لانتاج المحاليل مثلا محاليل الحقن، المستحلبات أو الشراب هي مثلا الماء، محلول الملح، alcohols ، glycerol ، polyols ، sucrose ، السكر العكسي، glucose ، الزيوت النباتية، الخ. والمواد الحاملة للكبسولات المصغرة أو الصور المنزرعة مثلا هي بوليمرات مصاحبة من glycolic acid و lactic acid . وتحتوي على المستحضرات الصيدلية عادة على ٠,٥- ٩٠٪ من مركبات الصيغة I وأملاحها المقبولة فسيولوجيا والعقاقير الأولية منها وتتراوح كمية المكون الفعال من مركبات الصيغة I وأملاحها المقبولة فسيولوجيا والعقاقير الأولية منها في المستحضرات الصيدلية ما بين ٠,٥- ١٠٠٠ مجم ويفضل ١-٥٠٠ مجم.

وعلاوة على المكونات الفعالة من مركبات الصيغة I وأملاحها المقبولة فسيولوجيا والعقاقير الأولية منها والمركبات الحاملة، قد تحتوي على المستحضرات أيضا على كمواد إضافية مثلا مواد حشو، عوامل انتشار، عوامل تماسك، مواد مزلقة، عوامل ترطيب، مثبتات، عوامل استحلاب، مواد حافظة، عوامل تحلية، مواد ملونة، نكهات، مواد عطرية، عوامل زيادة الكثافة، عوامل تخفيف منظمات، مذيبات، عوامل للحصول على التأثير المختزن، أملاح لتعديل الضغط الأوسموزي، عوامل تغليف أو مضادات أكسدة. وقد تحتوي كذلك على اثنين أو أكثر من مركبات الصيغة I وأملاحها المقبولة فسيولوجيا والعقاقير الأولية منها. وعندما تحتوي المستحضرات على ٢ أو أكثر من مركبات الصيغة I، فإن اختيار كل مركب يهدف إلى الحصول على تأثير دوائي محدد للمستحضر. مثلا يمكن مزج مركب قوي ذو مفعول قصير المدى مع مركب أقل قوة ذو مفعول أطول مدة. ومرونة اختيار البدائل في مركبات الصيغة I

تسمح بمدى تحكم كبير في الخصائص الحيوية والفيزيائية – الكيميائية للمركبات وبالتالي تسمح باختيار المركبات المرغوبة. وعلاوة على ذلك؛ وبالإضافة إلى واحد على الأقل من مركبات الصيغة I وأملاحها المقبولة فسيولوجيا والعقاقير الأولية منها، قد تحتوي المستحضرات الصيدلية كذلك على واحد أو أكثر من عوامل أخرى فعالة علاجيا أو وقائياً.

وعند استخدام مركبات الصيغة I، قد تختلف الجرعة ضمن مدى معين تبعا للممارسات الطبية المعروفة ويتم تعديلها تبعا للظروف الفردية في كل حالة وتعتمد على المركب المستخدم، طبيعة وشدة المرض المعالج، طريقة ونظام الجرعات، أو ما إذا كان المرض حاد أو مزمن أو كان العلاج للوقاية. ويمكن تحديد الجرعة المناسبة تبعا للممارسات الطبية المعروفة وبوجه عام تتراوح الجرعة اليومية لشخص بالغ يزن ٧٥ كجم ما بين ٠,٠١- ١٠٠، ويفضل ٠,١- ٥٠، وبالتحديد ٠,١- ١٠ مجم / كجم من وزن الجسم ويمكن تقسيم الجرعة اليومية وتحديدا إذا كانت كميتها كبيرة نسبيا، على عدة مرات إعطاء مثلا ٢، ٣ او ٤. وقد يكون من الضروري تعدي الجرعة أو خفضها بشكل كبير تبعا للاستجابة الفردية. ويمكن استخدام مركب الصيغة I بشكل مفضل كذلك كمضاد للتجلط antithrombotic خارج الجسم الحي. مثلا، يمكن وضع كمية فعالة من المركب مع عينة من الدم حيث السحب لمنع تجلطه. وكذلك يمكن استخدام مركب الصيغة I أو أملاحه لأغراض تشخيصية مثلا الأغراض المعملية، وكوسيلة مساعدة لإجراء الفحوصات الكيميائية الحيوية، مثلا يمكن استخدامه لتحديد وجود FXa و/ أو FVIIa أو لفصلها في صورة نقية. ويمكن تمييز مركب الاختراع مثلا بنظير مشع، ثم الكشف عن المركب المشع المرتبط مع FXa و/ أو FVIIa بالطرق المعتادة. ولذلك يمكن استخدام مركب الصيغة أو ملحه كوسيلة كشف (مجس) لمكان أو كمية نشاط FXa و/ أو FVIIa داخل الجسم الحي، أو معمليا.

وكذلك، يمكن استخدام مركب الصيغة I كوسائط تخليقية لتحضير مركبات اخـرى، وبالتحديـد مركبات أخرى فعالة صيدليا، والتي يتم الحصول على من مركبات الصيغة I، مثلا بإدخال بدائل أو تعديل المجموعات الوظيفية وفيما يلي يتم توضيح التتابعات التخليقية العامة لتحضير مركبات الاختراع في الأمثلة التالية. ويتم توضيح كلا من الوصف، والطريقة الفعلية لمختلـف جوانـب الاختراع. وتهدف الأمثلة التالية فقط إلى توضيح الاختراع وليس من شأنها تحديد مجالـه بـأي شكل من الأشكال. وسيتضح لذوي الخبرة في المجال بسهولة أنه يمكن إجراء مختلف التعديلات على الظروف والطرق الأمثلة للحصول على مركبات الاختراع.

ومن المفهوم أن التغييرات لا تؤثر على نشاط مختلف تجسيمات الاختراع ذاتها تـدخل ضـمن مجاله. وبالتالي تقوم الأمثلة التالية فقط بتوضيح الاختراع.

تجدر الإشارة إلي أنه يستخدم حامض مثل trifluoroacetic acid أو acetic acid عنـد الخطـوة الأخيرة لتخليق مركب علي سبيل المثال، عند استخدام trifluoroacetic acid لإزالة مجموعة tBu أو عند تنقية مركب بواسطة الكروماتوغرافي باستخدام مروق يحتوي علي ذلك الحامض، فـي بعض الحالات، بالاعتماد علي خطوات التشغيل، علي سبيل المثال تفاصـيل عمليـة التجفيـف بالتجميد، فإن المركب ينتج جزئيا أو كليا في صورة ملح الحامض المستخدم، علي سبيل المثـال في صورة ملح acetic acid أو ملح trifluoroacetic acid أو ملح hydrochloric acid .

الاختصارات المستخدمة :

tBu	tert-Butyl
Binap	2,2'-bis(diphenylphoshino-1,1'-binaphthyl
BOP-Cl	Bis-(oxo-3-oxazolidinyl)-phosphoryl chloride
dba	dibenzylidenacetone
DCM	Dichloromethane
DCC	Dicyclohexyl-carbodiimide
DEPC	Diethylphosphoryl cyanide
DIPEA	Diisopropylethyl amine
DMAP	4-Dimethyaminopyridine
DMF	N,N-Dimethylformamide
DMSO	Dimethylsulfoxide
DPPF	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene
HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphate
NBS	N-Bromosuccinimide

NCS	N-Chlorosuccinimide
NIS	N-Iodosuccinimide
NEM	N-Ethylmorpholine
MeOH	Methanol
RT	Room temperature 20 °C to 25 °C
sat.	Saturated
THF	Tetrahydrofuran
TFA	Trifluoroacetic acid
TOTU	O-((Ethoxycarbonyl)cyanomethyleneamino)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate

مثال ١:

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

(1-Isopropyl-piperidin-4-yl)-carbamic acid tert-butyl ester (i)

يضاف ٧,٣٤ ملليلتر acetone ، ٣,١٤ جرام $Na(CN)BH_3$ و ٠,٣ ملليلتر acetic acid إلى محلول من ٥ جرام Piperidin-4-yl-carbamic acid tert-butyl ester في ١٥ ملليلتر methanol وبعد التقليب لمدة ١٦ ساعة عند درجة حرارة الغرة يزال المذيب تحت ضغط منخفض ويجزأ

الراسب بين ٣٠ ملليلتر ماء و ٣٠ ملليلتر ethyl acetate . تغسل الطبقة العضوية بمحلول Na_2CO_3 مشبع، وماء وتجفف بعد ذلك فوق Na_2SO_4. يزال المذيب تحت ضغط منخفض ليعطي الناتج في صورة مادة صلبة بيضاء اللون.

الإنتاجية ٤,٨ جرام مطياف الكتلة (التأين بواسطة الرذاذ الكهربي): m/e = ٢٤٣ $(ES^+)MS$:

٢٤٣ = m/e

1-Isopropyl-piperidin-4-ylamine (ii)

يضاف ٢٠ ملليلتر من methanolic hydrochloric acid (٨ مولاري) إلي ٤,٨ جرام (1-Isopropyl-piperidin-4-yl)-carbamic acid tert-butyl ester في ١٥ ملليلتر methanol ويقلب الخليط لمدة ١٦ ساعة. يعقب إزالة المذيب تحت الضغط المنخفض، إزالة المواد المتطايرة المتبقية عن طريق التبخير المصاحب مرتين مع toluene ، لنحصل علي الناتج.

الإنتاجية ٥,٤٢ جرام $(ES^+)MS$: m/e = ١٤٣

1H-Benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide (iii)

يضاف ٣٩٨ ملليجرام 1-Isopropyl-piperidin-4-ylamine hydrochloride و، ٤٧ ملليجرام. BOP-Cl إلي محلول من ٣٠٠ ملليجرام 1H-Benzoimidazole-2-carboxylic acid في ٣ ملليلتر DMF و ١ ملليلتر NEt_3 ويقلب الخليط لمدة ٣ ساعات. وفي النهاية، يضاف ٣ ملليلتر من محلول $NaHCO_3$ مشبع ويرشح الخليط من خلال لفيفة الرتشيح (cartridge)® elut الكيميائية بواسطة الفصل بالصفية (الترويق) ethyl acetate . وبعد إزالة المذيب تحت الضغط المنخفض يعرض الناتج الخام لخطوة التفاعل الثانية بدون تنقية أخري. الإنتاجية ٦٠٤ ملليجرام.

: (iv)

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

يضاف ٢٢٧ ملليجرام Cs_2CO_3 و ١٩٤ ملليجرام من :

٥ 3-Bromomethyl-5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazole[المحضر بواسطة إتباع الطريقة الموصوفة من قبل Ewing، William R.؛ Becker، Michael R.؛ Choisledesk، Yong Mi؛ Pouls، Heinz W؛ He، Wei؛ Condon، Stephen M؛ Davis، Rodenick S؛ Hanney؛ Barbara A، Spada؛ Alfned P.، Burns؛ Christospher J.، Jiang؛ John Z.، Li؛ Aiwen؛ Myers، R. Michael؛ Luu؛ Wan F.؛ Poli، Gregory B. PCT Int (٢٠٠١)، صفحات ٤٦٠،

١٠ البراءة الدولية رقم $A_2$٠١٠٧٤٣٦] وذلك إلي محلول من ٢٠٠ ملليجرام من :

1H-Benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide في ٢ ملليلتر DMF عند درجة حرارة الغرفة ويقلب الخليط لمدة ١٦ ساعة. وبعد إضافة ٥ ملليلتر ماء يرشح الخليط خلال لفيفة الترشيح elut® الكيميائية عن تريق الترويق بواسطة ethyl acetate. وبعد إزالة المذيب تحت الضغط المنخفض فإن الراسب ينقي بواسطة الكروماتوجرافيا التحضرية

١٥ (عمود الطبقة العكسية C18، الترويق بتدريج H2O/MeCN له ٠,١٪ TFA) تبخر الإجزاء المحتوية علي الناتج وتجفف بالتبريد لتعطي مادة صلبة بيضاء اللون.

ونحصل علي الناتج في صورة ملح trifluoroacetate له الإنتاجية ٢٩ ملليجرام MS(ES^+): m/e = ٤٨٤، النمط chlorine و.

مثال ٢

1-[(4-Chloro-phenylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl- piperidin-4-yl)-amide

2-Bromo-N-(4-chloro-phenyl)-acetamide (i)

يضاف ٨ جرام bromine و acetyl bromide مذاب في ١٠ ملليلتر toluene نقطة بنقطة تحت التبريد الثلجي إلي محلول من ٥ جرام 4-Chloro-phenylamine و ١,٥ ملليلتر pyridine في ٣٠ ملليلتر toluene . وبعد ساعتين يعزل الراسب بواسطة الترشيح ويعاد بلورته من toluene للحصول علي مادة صلبة بيضاء اللون.

الإنتاجية ١٠ جرام.

(ii) :

1-[(4-Chloro-phenylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl- piperidin-4-yl)-amide

يضاف ٢٢٧ ملليجرام Cs_2CO_3 و ١٧٣ ملليجرام من :

2-Bromo-N-(4-chloro-phenyl)-acetamide إلي محلول من ٢٠٠ ملليجرام من :

1H-Benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide في ٢ ملليلتر DMF عند درجة حرارة الغرفة ويقلب الخليط لمدة ١٦ ساعة. وبعد إضافة ٥ ملليلتر من الماء يرشح الخليط خلال لفيفة الترشيح elut® الكيميائية بواسطة الترويق ethyl acetate . وبعد إزالة المذيب تحت الضغط المنخفض ينقي الراسب بواسطة الكروماتوجرافيا التحضيرية (عمود الطبقة

العكسية C18، الترويق بتدريج H2O/ MeCN مع أو ٪ TFA). تبخر الإجزاء المحتوية علي الناتج وتجفف بالتجميد لتعطي مادة صلبة بيضاء اللون نحصل علي الناتج في صورة ملح trifluoroacetate له الإنتاجية : ٦٣ ملليجرام MS(ES$^+$): m/e = ٤٥٤، النمط chlorine و.

مثال ٣

١-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

(i) 2-Bromo-N-(5-chloro-pyridin-2-yl)-acetamide

يضاف ٨ جرام bromo-acetyl bromide مذاب في ١٠ ملليلتر toluene نقطة بنقطة تحت التبريد الثلجي إلي محلول من ٥ جرام من 5-Chloro-pyridin-2-ylamine و ١,٥ ملليلتر ببريدين في ٣٠ ملليلتر toluene . وبعد ساعتين يعزل لاراسب بواسطة الترشيح ويعاد بلورته من toluene للحصول علي مادة بيضاء صلبة. الإنتاجية ١٢٠ جرام .

(ii) :

١-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

يضاف ٢٢٧ ملليجرام Cs_2CO_3 و ١٧٤ ملليجرام كم :

2-Bromo-N-(5-chloro-pyridin-2-yl)-acetamide إلي محلول من ٢٠٠ ملليجرام من :

1H-Benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide في ٢ ملليلتر DMF عند درجة حرارة الغرفة ويقلب الخليط لمدة ١٦ ساعة. وبعد إضافة ٥ ملليلتر من الماء

يرشح الخليط خلال لفيفة الترشيح ®elut الكيميائية بواسطة الترويق ethyl acetate . وبعد إزالة المذيب تحت الضغط المنخفض ينقي الراسب بواسطة الكروماتوجرافيا التحضيرية (عمود الطبقة العكسية C18، الترويق بتدريج MeCN /H2O مع أو ٪ TFA). تبخر الإجزاء المحتوية علي الناتج وتجفف بالتجميد لتعطي مادة صلبة بيضاء اللون نحصل علي الناتج في صورة ملح trifluoroacetate له الإنتاجية : ٣٤ ملليجرام MS(ES^+): m/e = ٤٥٥، النمط chlorine و.

مثال ٤

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-pyrimidin-4-yl-piperidin-4-yl)-amide

(1-Pyrimidin-4-yl-piperidin-4-yl)-carbamic acid tert-butyl ester (i)

يضاف ٢٠ ملليجرام Pd/C (١٠٪) إلي محلول من ٣٩٥ ملليجرام من :

[1-(2-Chloro-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-carbamic acid tert-butyl ester في ١٠ ملليلتر ethanol و ٠,٣ ملليلتر acetic acid وينظف الخليط بالـ argon لمدة ١٠ دقائق. بعدئذ يقلب الخليط تحت جو من hydrogen لمدة ٥ ساعات عند درجة حرارة الغرفة. وبعد إضافة ١٠ ملليلتر من ethyl acetate يرشح خليط التفاعل خلال طبقة من الـ Celite. يبخر المذيب تحت ضغط منخفض ويقطر الراسب بمصاحبة toluene مرتين ليعطي الناتج في صورة مادة بيضاء صلبة.

الإنتاجية : ٤٦٨ ملليجرام.

1-Pyrimidin-4-yl-piperidin-4-ylamine (ii)

يضاف ٢ ملليلتر من TFA إلي محلول من ٤٦٨ ملليجرام من :

(1-Pyrimidin-4-yl-piperidin-4-yl)-carbamic acid tert-butyl ester في ٢ ملليلتر DCM ويقلب الخليط لمدة ساعتين عند درجة حرارة الغرفة، وبعد ذلك، يضاف ١٠ ملليلتر toluene وتزال المذيبات تحت ضغط منخفض، يقطر الراسب بمصاحبة toluene مرتين ليعطي زيت أصفر اللون. يعطي الناتج في صورة ملح trifluoroacetate له الإنتاجية : ٧٠٣ ملليجرام.

: (iii)

1H-Benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-pyrimidin-4-yl-piperidin-4-yl)-amide

يضاف ٢٠٠ ملليجرام من 1-Pyrimidin-4-yl-piperidin-4-ylamine trifluoroacetate و ١٢٥ ملليجرام BOP-Cl إلي محلول من ٨٠ ملليجرام من :

1H-Benzoimidazole-2-carboxylic acid ويقلب الخليط لمدة ٣ ساعات. وفي النهاية، يضاف ٣ ملليلتر من محلول $NaHCO_3$ المشبع ويرشح الخليط من خلال لفيفة الترشيح elut® الكيميائية بواسطة الترويق ethyl acetate . وبعد إزالة المذيب تحت الضغط المنخفض يعرض الناتج الخام لخطوة التفاعل التالية بدون تنقية أخري. الإنتاجية: ١٦٠ ملليجرام.

: (iv)

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-pyrimidin-4-yl-piperidin-4-yl)-amide

يضاف ١٦١ ملليجرام Cs_2CO_3 و ١٣٨ ملليجرام من :

3-Bromomethyl-5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazole عند درجة حرارة الغرفة إلي محلول من ١٦٠ ملليجرام من :

1H-Benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-pyrimidin-4-yl-piperidin-4-yl)-amide

في ٢ ملليلتر DMF ويقلب الخليط لمدة ١٦ ساعة. بعد إضافة ٥ ملليلتر من الماء يرشح الخليط خلال لفيفة ترشيح كيميائية ®elut بواسطة الترويق ethyl acetate . وبعد إزالة المذيب تحت الضغط المنخفض ينقي الراسب بواسطة الكروماتوجرافيا التحضرية (عمود طبقة عكسية C18، الترويق بتدريج H_2O/MeCN مع ٠,١٪ TFA) حيث تبخر الأجزاء المحتوية علي الناتج وتجفف بالتجميد لتعطي مادة صلبة بيضاء اللون. نحصل علي الناتج في صورة ملح trifluoroacetate له الإنتاجية: ١١٤ ملليجرام MS(ES^+): m/e = ٥٢٠، النمط chlorine و.

مثال ٥

أ) :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

ب) :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

Methyl-2-trichloromethyl-1H-benzoimidazole-5-carboxylate (i)

يذاب ٢ جرام (١٢ ملليمول) Methyl-3,4-diamino-benzoate في ٥٠ ملليلتر acetic acid مركز. بعد ذلك يضاف ٢,٠٩ ملليلتر (١,٤ مكافئ) من methyl-2,2,2-trichloroacetimidate ببطء ويقلب الخليط الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين ويخفف الخليط بـ ١٠٠ ملليلتر toluene ويزال المذيب تحت ضغط منخفض. يوضع الراسب في dichloromethane ويغسل مرة واحدة بمحلول NaHCo3 مشبع ومرة واحدة بمحلول ملحي. تجفف الطبقة العضوية فوق $MgSO_4$ ويزال المذيب تحت ضغط منخفض ليعطي :

methyl-2-trichloromethyl-1H-benzoimidazole-5-carboxylate نقي في صورة مادة صلبة غير متبلرة ذات لون بني فاتح. الإنتاجة: ٣,٦٤ جرام MS(ES^+): m/e = ٢٩٣، النمط chlorine و.

(ii) :

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

يضاف ٥٠٠ ملليجرام (١,٧ ملليمول) من :

Methyl-2-trichloromethyl-1H-benzoimidazole-5-carboxylate إلي خليط من ٥٤٨ ملليجرام (١,٨ مكافئ) 1-isopropyl-piperidine-4-ylamine-dihydrochloride ١,٤٣ جرام (١٠ مكافئ) $NaHCO_3$ في ١٥ ملليلتر THF و ٧,٥ ملليلتر H_2O ويقلب بقوة لمدة ٤ ساعات عند درجة حرارة الغرفة. يخفف خليط التفاعل بـ dichloromethane ويغسل بمحلول مشبع من $NaHCO_3$ ومحلول ملحي تجفف الطبقة العضوية فوقها MgSO وتركز. تعطي الكروماتوجرافيا التحضيرية

(تدريج H_2O /CH_3CN + ٠,٠٥٪ formic acid) نقي في صورة مادة صلبة بيضاء اللون. الإنتاجية : ٣٠٠ ملليجرام، MS(ES$^+$): m/e = ٣٤٥.

(iii) أ) :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

ب) :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

يذاب ١١٥ ملليجرام (٠,٣٣ ملليمول) من :

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

في ١٠ مليلتر DMF. يضاف لاحقا ٦٩,٢ ملليجرام (١,٥ مكافئ) K_2CO_3 و ١١١,٦ ملليجرام (١,٢ مكافئ) 3-bromomethyl-5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazole ويقلب الخليط الناتج لمدة ساعتين عند ٨٠°م. يخفف خليط التفاعل بـ toluene ويغسل مرتين بمحلول مشبع منصهر $NaHCO_3$ ومرة واحدة بمحلول ملحي، يجفف فوق $MgSO_4$ غير مائية ويركز تحت ضغط منخفض كروماتوجرافيا الطبقة العكسية التحضيرية (تدريج H_2O /CH_3CN + ٠,٥٪ formic acid) تعطي ٦: ٤ خليط من isomers الموصوفين بالعنوان. يمكن فصل isomers السابقين

بواسطة NP-HPLC باستخدام طبقة ثابتة chiral وخليط من heptane، ethanol و diethyl amine كمذيب. حيث أن مهمة تحديد التركيب لكلا isomers قد تمت بواسطة مطياف NOE-.

إنتاجية:

1-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

٥٢٠ ملليجرام؛ MS(ES$^+$): m/e = ٤٥٢؛ نمط chlorine وإنتاجية :

3-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

٣٤ ملليجرام؛ MS(ES$^+$): m/e = ٥٤٢؛ نمط chlorine و

مثال ٦:

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

يضاف ٠,٤ ملليلتر من ١ مولار محلول LiOH مائي إلي معلق من ٤٣,٦ ملليجرام (٠,٠٨٠ ملليمول) :

1-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

في ٤ ملليلتر MeOH ويقلب الخليط الناتج عند ٦٠°م لمدة ٥ ساعات. يحمض الخليط بواسطة إضافة ١ مولار محلول HCl (أس هيدروجيني pH pH ٢-٣) ويركز تحت ضغط منخفض. تعطي التنقية النهائية بواسطة RP-HPLC (تدريج CH_3CN/H_2O + ٠,٠٥ ٪ formic acid)

1-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

نحصل علي dihydrochloride المقابل بواسطة معالجة الناتج بمحلول ٠,١ مولار HCl متبوعا بالتجفيف بالتجميد.

الإنتاجية: ٤٣ ملليجرام MS(ES^+): m/e = ٥٢٨؛ نمط chlorine و

مثال ٧

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

يحضر :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

كما وصف في المثال ٦ من ٢٠ ملليجرام (٠,٠٣٧ ملليمول) من :

3-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

الانتاجية ١٨ ملليجرام ، $(ES^+)MS$: m/e = ٥٢٨؛ نمط chlorine و

مثال ٨

أ) :

1-[2-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-thiazol-5-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

ب) :

3-[2-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-thiazol-5-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

يضاف ٩,٣ ملليجرام sodium hydride (٦٠٪ معلق في زيت معدني) إلي محلول من ٨٠ ملليجرام (٠,٢٣ ملليمول) من :

2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

في ٥ ملليلتر DMF. يقلب الخليط لمدة ٣٠ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة ويضاف لاحقا ٦٨,٤ ملليجرام (٠,٢٣ ملليمول) من :

5-bromomethyl-2-(5-chloro-thiophen-2-yl)-thiazole [المحضر باتباع طريقة موصوفة من قبل Ewing، William R. وآخرون؛ PCT Int. APPl (٢٠٠١)، صفحة ٤٦٠، البراءة الدولية رقم A_2 ٠١٠٧٤٣٦] يضاف بعد ساعة واحدة ١٧,١ ملليجرام أخري (٠,٥ مكافئ) من 5-bromomethyl-2-(5-chloro-thiophen-2-yl)-thiazole ويقلب خليط التفاعل لساعتين إضافيتين.

يوقف التفاعل بالإضافة بحرص لـــ MeOH والماء. يزال المذيب تحت ضغط منخفض وينقـــي الراسب بواسطة RP-HPLC التحضيرية (تدريج CH_3CN/ H_2O + ٠,٠٥٪ formic acid). بعد ذلك يفصل isomers باستخدام NP-HPLC علي طبقـــة chiral ثابتـــة بخلـــيط مـــن heptane، ethanol methanol وdiethyl amine كمذيب. حيث أن مهمة تحديد تركيـــب كـــلا isomers تتحقق بواسطة مطياف- NOE

الإنتاجية لـــ :

1-[2-(5-chloro-thiophen-2-yl)-thiazol-5-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

٤٠ ملليجرام، MS(ES^+): m/e = ٥٥٨؛ نمط chlorine و

إنتاجية :

3-[2-(5-chloro-thiophen-2-yl)-thiazol-5-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

ملليجرام، MS(ES^+): m/e = ٥٥٨؛ نمط chlorine و

مثال ٩

1-[2-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-thiazol-5-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

يحضر :

1-[2-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-thiazol-5-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

بطريقة وفقا لمثال ٦ بدءا من ٤٠ ملليجرام (٠,٠٧٢ ملليمول) من :

1-[2-(5-chloro-thiophen-2-yl)-thiazol-5-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

نحصل علي مركب العنوان في صورة dihydrochloride له الإنتاجية: ٢٣ ملليجرام، MS(ES$^+$): m/e = ٥٤٤؛ نمط chlorine و

مثال ١٠

3-[2-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-thiazol-5-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

يحضر :

3-[2-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-thiazol-5-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

بواسطة طريقة وفقا للمثال ٦ بدءا من ٢٦ ملليجرام (٠,٠٤٧ ملليمول) من :

3-[2-(5-chloro-thiophen-2-yl)-thiazol-5-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

نحصل علي مركب العنوان في صورة dihydrochloride له الإنتاجية: ١٩ ملليجرام، MS(ES$^+$): m/e = ٥٤٤؛ نمط chlorine و

مثال ١١

أ) :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

ب) :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

(i) Methyl-2,3-diamino-benzoate

يذاب ٣ جم (١٥,٣ ملليمول) Methyl-2-amino-3-nitro-benzoate في ٢٠٠ ملليلتر MeOH مطلق. يفرغ المحلول (يوضع تحت مفرغ) ويغمس في argon عدة مرات. يضاف ٣٠٠ ملليجم palladium على فحم نباتى (١٠٪) ومرة أخرى يفرغ المحلول ويغمس في argon عدة مرات. وأخيراً يستبدل argon بالـ hydrogen (بالونة مملوءة بالـ hydrogen) ويقلب الخليط لمدة ٤ ساعات عند درجة حرارة الغرفة. يرشح خليط التفاعل فوق "Celite" ويغسل راسب الترشيح بـ ١٥٠ ملليلتر methanol . يركز الرشيح تحت ضغط منخفض ليعطى methyl-2,3-diamino-benzoate في صورة زيت بنى اللون. إنتاجية : ٢,٥٣ جم MS$^+$(es): m/e = ١٦٧.

Methyl-2-trichloromethyl-1H-benzoimidazole-4-carboxylate (ii)

يحضر Methyl-2-trichloromethyl-1H-benzoimidazole-4-carboxylate على نحو مشابه methyl-2-trichloromethyl-1H-benzoimidazole-5-carboxylate ، كما وصف في مثال ٥أ بدءاً من ٢,٥٣ جم (١٥,١ ملليمول) methyl-2,3-diamino-benzoate. الإنتاجية ٤,١٥ جم MS^{+}(es): m/e = ٢٩٣، نمط chlorine و.

: (iii)

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

يحضر :

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

من ١,٨٢جم (٦,٢ ملليمول) من :

methyl-2-trichloromethyl-1H-benzoimidazole-4-carboxylate كما وصف في مثال ٥(أ) الإنتاجية : ١,١ جم ، MS^{+}(es): m/e = ٣٤٥.

(iv) أ) :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

ب) :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

كلا isomers ينتج بطريقة مماثلة كما وصف للمثال ٥ iii) بـدءاً مـن ١٥٠ ملـيجم (٠,٤٤ ٥ ملليمول) من :

2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

و١٤٥,٦ ملـيجم و(١,٢ مكـافئ) 3-bromomethyl-5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazole . وفي تلك الحالة نسبة كلا isomers كانت ٣: ١. وكما وصف في مثـال ٥ iii) فـإن isomers ١٠ تفصل بواسطة NP-HPLC باستخدام طبقة chiral ثابتـة وخلـيط مـن heptane، ethanol ، methanol وdiethyl amine كمذيب . ومرة أخرى فإن مهمة تحديد التركيب تتحقق لكل مـن isomers بواسطة مطياف NOE-.

حيث أن إنتاجية :

1-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester ١٥

١٠٥ ملليجم، MS^{+}(es) :m/e = ٥٤٢، نمط chlorine و. وإنتاجية :

3-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

٤٥ ملليجم؛ $MS^{+}(es)$:m/e = ٥٤٢، نمط chlorine و.

مثال ١٢

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

يحضر :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

من ٦٠ ملليجم (٠,١١١ ملليمول) من :

1-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

كما وصف في مثال ٦. ونحصل على مركب العنوان في صورة dihydrochloride له إنتاجية ٣٤ ملليجم . $MS^{+}(es)$:m/e = ٥٢٨، نمط chlorine و.

مثال ١٣

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

يحضر :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

من ٢٠ ملليجم (٠,٣٧ ملليمول) من :

3-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

كما وصف في مثال ٦. نحصل على مركب العنوان في صورة dihydrochloride الإنتاجية ١٦ ملليجم.

MS^{+} (es): m/e = ٥٢٨، نمط chlorine و.

مثال ١٤

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

(i) 3H-Imidazo[4,5-b]pyridine-2-carboxylic acid methyl ester

يضاف ١,٧٦ جم (٩,١٦ ملليمول) methyl-dichloro-methoxy-acetate إلى محلول من ١ جم (١٨,٣٢ ملليمول) 2,3-diamino-pyridine في ٤٠ ملليلتر methanol ويقلب عند درجة حرارة الغرفة. يضاف ١,٨٥ جم (١٨,٣٢ ملليمول) triethyl amine نقطة بنقطة . وبعد الإضافة الكاملة يقلب خليط التفاعل لمدة ١٥ ساعة عند ٨٠°م. حيث لم يكتمل التفاعل مما يؤدى لإضافة ١,٧٦ methyl-dichloro-methoxy-acetate و١,٨٥ جم triethylamine . ومرة أخرى يقلب

خليط التفاعل لمدة ٨ ساعات عند ٨٠°م. يركز الخليط تحت ضغط منخفض وdigerated على نحو متعاقب diethyl ether ومحلول $NaHCO_3$ مشبع وبعد ذلك يغسل بماء يعطى 3H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-carboxylic acid methyl ester نقى لحد بعيد إنتاجية : ٢١٠ ملليجم .

MS^+(es): m/e = ١٧٨ .

(ii) :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-carboxylic acid methyl ester

يذاب ١٠٠ ملليجم (٠,٥٦ ملليمول) من :

3H-Imidazo[4,5-b]pyridine-2-carboxylic acid methyl ester في ٣ ملليلتر DMF. ويضاف ٢٢,٦ ملليجم (٠,٥٦ ملليمول) sodium hydride (٦٠٪ زيت معدنى) ويقلب الخليط لمدة ٣٠ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. يضاف ١٥٧,٢ ملليجم (٠,٥٦ مليمول) من :

3-Bromomethyl-5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazole ويقلب الخليط الناتج لمدة ساعة واحدة عند ٨٠°م . يبرد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة وبعد إضافة قطرات قليلة من الماء يركز تحت ضغط منخفض. وتبين تحاليل كروماتوجرافيا السائل عالية الأداء – مطياف الكتلة (HPLC-MS) وجود ايزومر آخر ≅ ٧: ١). علماً بأن التنقية النهائية بواسطة RP-HPLC التحضيرية (تدريج CH_3CN/H_2O ٠,٠٥٪ formic acid) تعطى :

3-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-carboxylic acid methyl ester

في صورة مادة صلبة غير متبلرة بنية اللون. إنتاجية : ٢٠٣ ملليجم ، $(es)^+MS$ = m/e: ٣٧٥، نمط chlorine و.

(iii) :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b] pyridine-2-carboxylic acid

يضاف ١٧٥ ملليجم من :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-carboxylic acid methyl ester

إلى محلول من ١٩,٦ ملليجم (٠,٨٢ ملليمول) LiOH في ٦ ملليلتر THF و٢ ملليلتر ماء. يقلب خليط التفاعل لمدة ساعتين عند ٦٠°م، يبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويحمض (أس هيدروجيني pH = ٢) بواسطة إضافة محلول HCl نصف مركز. يرشح الراسب ويغسل بماء ليعطى :

3-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b] pyridine-2-carboxylic acid

في صورة مادة صلبة بلورية بنية اللون. الإنتاجية : ١٥٠ ملليجم ، $(es)^+MS$: m/e = ٣٦١، نمط chlorine و.

: (iv

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

يذاب ١٥٠ ملليجم من :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b] pyridine-2-carboxylic acid

في ٤ ملليلتر DMF. يضاف بالتتابع ١٤٢ ميكرولتر DIPEA و١٥١,٨ ملليجم (٠,٤١ ملليمول) HATU ويقلب الخليط لمدة ٢٠ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. يضاف ٧٤,٣ ملليجم (٠,٤١ ملليمول) من 1-Isopropyl-piperidine-4-ylamine-hydrochloride و ٧١ ميكرولتر أخرى من DIPEA ويقلب الخليط الناتج لمدة ٣ ساعات عند درجة حرارة الغرفة. يركز الخليط تحت ضغط منخفض وينقى نهائياً بواسطة RP-HPLC التحضيرية (تدريج CH_3CN/H_2O + ٠,٠٥٪ formic acid) معطياً :

3-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

نقى في صورة مادة صلبة غير متبلرة ذات لون بنى فاتح . نحصل على مركب العنوان في صورة hydroformiate له .

الإنتاجية : ١٧ ملليجم، MS^+(es): m/e = ٤٨٥، نمط chlorine و.

مثال ١٥:

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]- 2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

يذاب ١٠٠,٨ ملليجم (٠,٢٩ ملليمول) من :

2-(Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

في ٦ ملليلتر DMF. وعلى نحو متتابع يضاف ٦٠,٦ ملليجم (٠,٤٤ ملليمول) K_2CO_3 و٨٧,٥ ملليجم (٠,٣٥ ملليمول) 2-bromo-*N*-(5-chloro-pyridin-2-yl-)-acetamide ويقلب الخليط الناتج لمدة ٣ ساعات عند ٨٠°م . يخفف خليط التفاعل بـ ٦٠ ملليلتر toluene ويغسل بمحلول مشبع من $NaHCO_3$ ومحلول ملحي تجفف الطبقة العضوية فوق $MgSO_4$ ويزال المذيب تحت ضغط منخفض ينقى الراسب بواسطة HPLC التحضيرية (تدريج CH_3CN/H_2O + ٠,٠٥٪ formic acid) ليعطى :

1-[(5-chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]- 2-(1-isopropyl-piperidin-4- ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

كمادة صلبة بيضاء غير متبلرة. نحصل على الناتج في صورة hydroformiate له الإنتاجية : ١٠٦ ملليجم.

$(es)^+MS$ m/e: = ٥١٣، نمط chlorine و.

مثال ١٦

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]- 2-(1-isopropyl-piperidin-4- ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

يذاب ٣٠ ملليجم (٠,٥٨ ملليمول) من

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]- 2-(1-isopropyl-piperidin-4- ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

في ٣ ملليلتر dichloromethane ويبرد إلى صفر°م. يضاف ٢٣٤ ميكرولتر من ١ مولار محلول BBr_3 (٤ مكافئ) في dichloromethane بحرص ويقلب الخليط الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٦ ساعة . وتحت التبريد يضاف ٣ ملليلتر ماء نقطة بنقطة متبوعة بإضافة ٠,٧ ملليلتر من محلول ١ مولار NaOH. يركز الخليط تحت ضغط منخفض تعطى التنقية بواسطة HPLC التحضيرية (تدريج CH_3CN/H_2O formic acid ٠,٠٥٪) لـ

1-[(5-chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]- 2-(1-isopropyl-piperidin-4- ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

نحصل على dihydrochloride المقابل بواسطة معالجة الناتج بـ ٠,١ مولار محلول HCl وبعد ذلك يجفف بالتجميد. الإنتاجية : ٢٦ ملليجم ، MS^+ (es): m/e = ٤٩٩، نمط chlorine و.

مثال ١٧

أ) :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]- 2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

ب) :

3-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H- benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

يذاب ١٠٢,٣ ملليجم (٠,٢٩٧ ملليمول) من :

2-(Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

في ٦ ملليلتر DMF. وعلى نحو متتابع يضاف ٦١,٦ ملليجم (٠,٤٤٦ ملليمول) K_2CO_3 و٨٨,٩ ملليجم (.٣٥٦ ملليمول) من :

2-bromo-*N*-(5-chloro-pyridin-2-yl-)-acetamide ويقلب الخليط الناتج لمدة ساعتين عند ٨٠°م ، يخفف خليط التفاعل بـ ٦٠ ملليلتر toluene ويغسل بمحلول مشبع من NaOH ومحلول ملحي. تجفف الطبقة العضوية فوق $MgSO_4$ ويزال المذيب تحت ضغط منخفض. ينقى الراسب بواسطة HPLC التحضيرية (تدريج CH_3CN/H_2O + ٠,٠٥ formic acid) ليعطى كلا isomers الموصوفين في العنوان بنسبة ١,٣: ١. ويمكن فصل كل من isomers بواسطة NP-HPLC باستخدام طبقة chiral ثابتة وخليط من heptane ، ethanol ، و methanol كمذيب. علماً بأنه

مهمة تحديد تركيب كلا isomers قد تتحقق بواسطة مطياف -NOE- يتحولا كلاً مـن isomers إلى dihydrochloride لهما بواسطة المعالجة بـ ٠,١ مولار محلول HCl وبعد ذلـك يجفـف بالتجميد .

إنتاجية :

1-[(5-chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]- 2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

٥٠ ملليجم. $MS^+(es)$ m/e: = ٥١٣، نمط chlorine و.

إنتاجية :

3-[(5-chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]- 2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

٥١ ملليجم ، $MS^+(es)$ m/e: = ٥١٣، نمط chlorine و.

مثال ١٨

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]- 2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

يحضر :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]- 2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

بواسطة طريقة وفقاً للمثال ١٦ بدءاً من ٨، ٢٧ ملليجم (٠,٠٤٧ ملليمول) من :

1-[(5-chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]- 2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

نحصل على مركب العنوان في صورة dihydrochloride له الإنتاجية : ١٥ ملليجم .

$MS^+(es)$: m/e = ٤٩٩ ، نمط chlorine و.

مثال ١٩

3-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]- 2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

يحضر :

3-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]- 2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

بواسطة طريقة وفقاً للمثال ١٦ بدءاً من ٢٨ ملليجم ، (٠,٠٤٨ ملليمول) من :

3-[(5-chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]- 2-(1-isopropyl-piperidin-4- ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

نحصل على مركب العنوان في صورة dihydrochloride له. الإنتاجية ٢٢ ملليجم.

$MS^+(es)$: m/e = ٤٩٩، نمط chlorine و.

مثال ٢٠

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid 1-ethoxycarbonyloxy-ethyl ester

يذاب ٥٠ ملليجم (٠,٠٨ ملليمول) :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

في ٣ ملليلتر DMF. وعلى نحو متتابع يضاف ٢٧,٦ ملليجم (٠,١٦ ملليمول) K1، ٤٦ ملليجم (٠,٣٣ مليمول) K_2CO_3 و٤٥ ميكرولتر (٠,٣٢ ملليمول) 1-chloroethyl-ethylcarbonate ويقلب خليط التفاعل عند ٦٠°م لمدة ٤ ساعات . يركز خليط التفاعل وينقى الراسب الناتج بواسطة HPLC التحضيرية (تدريج CH_3CN/H_2O + ٠,٠٥٪ formic acid) ليعطى :

1-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid 1-ethoxycarbonyloxy-ethyl ester

نقى كمادة صلبة غير متبلرة بيضاء اللون. ونحصل على dihydrochloride المقابل بواسطة المعالجة بمحلول ٠,١ مولار HCl وبعد ذلك يجفف بالتجميد.

الإنتاجية : ٤٦ ملليجم ، $MS^+(es)$: m/e = ٦٤٤، نمط chlorine و.

مثال ٢١:

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid 1-cyclohexyloxycarbonyloxy-ethyl ester

يحضر :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid 1-cyclohexyloxycarbonyloxy-ethyl ester

بواسطة اتباع طريقة وفقاً للمثال ٢٠ بدءاً من ٥٠ ملليجم (٠,٠٨ ملليمول) من :

1-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

و ٦١ ميكرولتر (٠,٣٢ ملليمول) cyclohexyl-1-chloroethyl carbonate. نحصل على مركب العنوان في صورة dihydrochloride له . الإنتاجية : ٤٧ ملليجم، MS^{+}(es) :m/e = ٦٩٨، نمط chlorine و.

مثال ٢٢

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2,4-dicarboxylic acid 4-[(2-hydroxy-ethyl)-amide] 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide]

يذاب ٣٠ ملليجم (٠,٠٥٧ ملليمول) من :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

في ٣٠ ملليلتر DMF. وعلى نحو متتابع ٢٩ ميكرولتر (٠,١٧١ مليمول) DIPEA و٢١,٦ ملليجم (٠,٠٥٧ ملليمول) HATU. وبعد ٣٠ دقيقة يضاف ٣,٥ ميكرولتر (٠,٠٥٧ ملليمول) 2- ethanol – amino و١٠ ميكرولتر DIPTA ويقلب الخليط الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٦ ساعة . يركز خليط التفاعل وينقى الراسب بواسطة HPLC التحضيرية (تدريج CH_3CN/H_2O + ٠,٠٥٪ formic acid). نحصل على مركب العنوان في صورة hydroformiate له في صورة مادة صلبة بيضاء غير متبلرة . الإنتاجية : ٢٩ ملليجم ، MS^+(es): m/e = ٥٧١، نمط chlorine.

مثال ٢٣

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-4-(3-hydroxy-azetidine-1-carbonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

يحضر :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-4-(3-hydroxy-azetidine-1-carbonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

بطريقة وفقاً للمثال ٢٢ بدءاً من ٥٠ ملليجم (٠,٠٨ ملليمول)

1-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

و٦,٧ ملليجم (٠,٠٩ ملليمول) 3-hydroxy-acetidine . نحصل على مركب العنوان في صورة hydroformiate له كمادة صلبة بيضاء غير مبتلرة . الإنتاجية : ٥١ ملليجم ، $m/e: (es)^+MS$ = ٥٨٣، نمط chlorine و.

مثال ٢٤

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2,4-حام dicarboxylic acid 4-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amide] 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide]

يحضر :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2,4-dicarboxylic acid 4-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amide] 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide]

بواسطة طريقة وفقاً للمثال ٢٢ بدءاً من ٤٠ ملليجم (٠,٠٦٧ ملليمول) :

1-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

و٥,٦ ملليجم (٠,٠٧٥ ملليمول) N-methyl-2-aminoethanol . نحصل على مركب العنوان في صورة hydroformiate له في صورة مادة صلبة بيضاء غير متبلرة . الإنتاجية : ٣٥ ملليجم ، $m/e: (es)^+MS$ = ٥٨٥، نمط chlorine و.

مثال ٢٥

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2,5-dicarboxylic acid 5-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amide] 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide]

يحضر :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2,5-dicarboxylic acid 5-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amide] 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide]

بواسطة طريقة وفقاً للمثال ٢٢ بدءاً من ٥٠ ملليجم (٠,٠٨ ملليمول) من :

1-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

و٦,٨ ملليجم (٠,٠٩ ملليمول) *N*-methyl-2-aminoethanol. ونحصل على مركب العنوان في صورة hydroformiate له في صورة مادة بيضاء غير متبلرة . الإنتاجية ٤٣ ملليجم ، m/e: $(es)^+MS$ = ٥٨٥، نمط chlorine و.

مثال ٢٦

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-(3-hydroxy-azetidine-1-carbonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

يحضر :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-(3-hydroxy-azetidine-1-carbonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

بواسطة طريقة وفقاً للمثال ٢٢ بدءاً من ٥٠ ملليجم (٠,٠٨ ملليمول) من :

1-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

و٦,٧ ملليجم (٠,٠٩ ملليمول) 3-hydroxy-acetidine. نحصل على مركب العنوان في صورة hydroformiate له في صورة مادة صلبة بيضاء غير متبلرة الإنتاجية: ٣٧ ملليجم . MS^{+}(es): m/e = ٥٨٣ ، نمط chlorine و.

مثال ٢٧

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid 1-ethoxycarbonyloxy-ethyl ester

يحضر :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid 1-ethoxycarbonyloxy-ethyl ester

باتباع الطريقة الموصوفة للمثال ٢٠ بدءاً من ٥٠ ملليجم (٠,٠٨ ملليمول) :

1-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

و٤٥ ميكرولتر (٠,٣٢ ملليمول) 1-chloroethyl-ethylcarbonate . نحصل على مركب العنوان في صورة dihydrochloride له . الإنتاجية : ٥٧ ملليجم ، $(es)^+MS$:m/e = ٦٤٤، نمط chlorine و.

مثال ٢٨

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid 1-cyclohexyloxycarbonyloxy-ethyl ester

يحضر :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid 1-cyclohexyloxycarbonyloxy-ethyl ester

باتباع الطريقة الموصوفة لمثال ٢٠ بدءاً كم ٥٠ ملليجم (٠,٠٨ ملليمول) :

1-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

و٦١ ميكرولتر (٠,٣٢ ملليمول) من cyclohexyl-1-chloroethyl carbonate. نحصل على مركب العنوان في صورة dihydrochloride له. الإنتاجية : ٥٩ ملليجم، $(es)^+MS$:m/e = ٦٩٨، نمط chlorine و.

مثال ٢٩

أ) :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-(2-hydroxy-ethanesulfonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

ب) :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-6-(2-hydroxy-ethanesulfonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

(i) 2-(2-Trichloromethyl-1H-benzoimidazole-5-sulfonyl)-ethanol

يذاب ٥٠٠ ملليجم (٢,٣١ ملليمول) من 3,4-diamino-benzene-sulfonylethan-2-ol في ١٠ ملليلتر acetic acid مركز. يضاف ببطء ٠,٤ ملليلتر (١,٤ مكافئ) methyl-2,2,2-trichloroacetimidate ويقلب الخليط الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات. يخفف الخليط بـ ١٠٠ ملليلتر toluene وزال المذيب تحت ضغط منخفض. يغمس الراسب في toluene يرشح ويجفف تحت مفرغ ليعطى مادة صلبة متبلرة بنية اللون نقية بدرجة كافية لكل التفاعلات الأخرى. الإنتاجية : ٦٨٠ ملليجم ، MS^{+}(es) :m/e = ٣٤٥، نمط chlorine و.

(ii) :

5-(2-Hydroxy-ethanesulfonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin- 4-yl)-amide

يضاف ٣٦٠ ملليجم من :

2-(2-Trichloromethyl-1H-benzoimidazole-5-sulfonyl)-ethanol إلى خليط من ٢٢٥,٤ ملليجم (١,٠٥ مكافئ) 1-isopropyl-piperidine-4-ylamine-dihydrochloride و ٨٨٠ ملليجم (١٠ مكافئ) $NaHCO_3$ في ٦ ملليلتر THF و ٣ ملليلتر H_2O ويقلب بقوة لمدة ساعتين عند درجة حرارة الغرفة . يخفف خليط التفاعل بـ dichloromethane ويغسل بمحلول $NaHCO_3$ مشبع ومحلول ملحي . تجفف الطبقة العضوية فوق $MgSO_4$ وتركز. يكون الناتج نقياً بدرجة كافية لتفاعلات أخرى . الإنتاجية : ٢٠٧ ملليجم، $MS^+(es)$: m/e = ٣٩٥.

iii) أ) :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-(2-hydroxy-ethanesulfonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

ب) :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-6-(2-hydroxy-ethanesulfonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

يذاب ١٢٦,٢ ملليجم (٠,٣٢ ملليمول) من :

5-(2-Hydroxy-ethanesulfonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin- 4-yl)-amide

في ١٠ ملليلتر DMF. وعلى نحو متتابع يضاف ٤٨,٦ ملليجم (١,١ مكافئ) K_2CO_3 و ٨٩ ملليجم (١ مكافئ) 3-bromomethyl-5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazole ويقلب الخليط

الناتج لمدة ٣ ساعات عند ٥٥°م يخفف خليط التفاعل بـ toluene ويغسل مرتين بمحلول $NaHCO_3$ مشبع ومرة واحدة بمحلول ملحي، ويجفف فوق $MgSO_4$ غير مائية ويركز تحت ضغط منخفض. تعطى RP -HPLC التحضيرية (تدريج CH_3CN/H_2O + ٠,٠٥٪ formic acid) ٦: ٤ خليط من كلا isomers الموصوفتين في العنوان. حيث أن هذين isomers يمكن أن يفصلا بواسطة NP-HPLC باستخدام طبقة chiral ثابتة وخليط من heptane، ethanol ، methanol وdiethyl amine كمذيب. علماً بأن مهمة تحديد تركيب isomers قد تمت بواسطة مطياف NOE إنتاجية :

1-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-(2-hydroxy-ethanesulfonyl)-1H-benzo-imidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

٧٩ ملليجم ، MS^+(es): m/e = ٥٩١، نمط chlorine و.

إنتاجية :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-6-(2-hydroxy-ethanesulfonyl)-1H-benzo-imidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

٥٩ ملليجم ، MS^+(es): m/e = ٥٩١، نمط chlorine و.

مثال ٣٠

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2,4-dicarboxylic acid 4- [(2-hydroxy-ethyl)-amide] 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide]

يحضر :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2,4-dicarboxylic acid 4- [(2-hydroxy-ethyl)-amide] 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide]

بواسطة طريقة وفقاً للمثال ٢٢ بدءاً من ٤٠ ملليجم (٠,٠٨ ملليمول) من

1-[(5-chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]- 2-(1-isopropyl-piperidin-4- ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

و٥,٤ ملليجم (٠,٨٨ ملليمول) 2-aminoethanol. نحصل على مركب العنوان في صورة hydroformiate له في صورة مادة صلبة بيضاء غير متبلرة.

الإنتاجية : ٣٤ ملليجم ، MS^{+}(es) :m/e = ٥٤٢، نمط chlorine و.

مثال ٣١

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2,4-dicarboxylic acid 4- [(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amide] 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide]

يحضر :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2,4-dicarboxylic acid 4- [(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amide] 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide]

وفقاً للمثال ٢٢ بدءاً من ٥٠ ملليجم (٠,١ ملليمول) :

1-[(5-chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]- 2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

و٨,٣ ملليجم (٠,١١ ملليمول) *N*-methyl-2-amino-ethanol . نحصل على مركب العنوان في صورة hydroformiate له فى صورة مادة بيضاء صلبة غير متبلرة . الإنتاجية : ٣٠ ملليجم ، m/e: (es)$^+$MS = ٥٥٦، نمط chlorine و.

مثال ٣٢

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(3-hydroxy-azetidine-1-carbonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

يحضر :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(3-hydroxy-azetidine-1-carbonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

وفقاً للمثال ٢٢ بدءاً من ٥٠ ملليجم (٠,١ ملليمول) :

1-[(5-chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]- 2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

و٨,١ ملليجم (٠,١١ ملليمول) من 3-hydroxy-acetidine . نحصل على مركب العنوان في صورة hydroformiate له فى صورة مادة بيضاء صلبة غير متبلرة . الإنتاجية : 28 ملليجم ، m/e: (es)$^+$MS = ٥٥٤، نمط chlorine و.

مثال ٣٣

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H- benzoimidazole-4-carboxylic acid 1-ethoxycarbonyloxy-ethyl ester

يحضر :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H- benzoimidazole-4-carboxylic acid 1-ethoxycarbonyloxy-ethyl ester

بواسطة طريقة وفقاً للمثال ٢٠ بدءاً من ٥٠ ملليجم (٠,١ ملليمول) من

1-[(5-chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]- 2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

و٦,١٢ ملليجم (٠,٤٠١ملليمول) 1-chloroethyl-ethylcarbonate. نحصل على مركب العنوان في صورة hydroformiate له في صورة مادة بيضاء صلبة غير متبلرة . الإنتاجية : ٣٨ ملليجم، MS^{+}(es) :m/e = ٦١٥، نمط chlorine و.

مثال ٣٤

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H- benzoimidazole-4-carboxylic acid 1-cyclohexyloxycarbonyloxy-ethyl ester

يحضر :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H- benzoimidazole-4-carboxylic acid 1-cyclohexylo-xycarbonyloxy-ethyl ester

بواسطة طريقة وفقاً للمثال ٢٠ بدءاً من ٥٠ ملليجم (٠,١ ملليمول) من :

1-[(5-chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]- 2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

و٨٢,٨ ملليجم (٠,٤٠١ ملليمول) cyclohexyl-1-chloroethyl carbonate . نحصل على مركب العنوان في صورة hydroformiate له في صورة مادة صلبة بيضاء غير متبلرة.

الإنتاجية : ٤٦ ملليجم ، $m/e: (es)^+MS$ = ٦٦٩، نمط chloro و.

مثال ٣٥

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(3- oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amide

4-(4-Nitro-phenyl)-morpholine (i)

يسخن خليط من ٢٤,٥ جم morpholine و١٣,٣ جم 1-Fluoro-4-nitro-benzene في ٣٠ ملليلتر DMSO إلى ١٠٠°م لمدة ٤ ساعات. يسكب ذلك المحلول على ٣٠٠ ملليلتر من الماء ويجمع الراسب الناتج بالترشيح للحصول على ناتج بلورى ذو لون أصفر براق، والذى يجفف تحت ضغط منخفض.

الإنتاجية : ١٩,٧ جرام.

4-(4-Nitro-phenyl)-morpholin-3-one (ii)

يضاف بحرص و في درجة حرارة الغرفة ٣٢ جم Benzyl-triethyl-ammonium chloride و٢٢,٧ جم potassium permanganate (٣٢٥ شبكة) إلى محلول من ١٠ جم من :

4-(4-Nitro-phenyl)-morpholine في ٢٠٠ ملليلتر DCM وذلك عند درجة حرارة الغرفة. وبعد التقليب لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة الغرفة يسخن خليط التفاعل بالارتجاع لمدة ١٠ ساعات. بعد ذلك يضاف محلول من ٩٥ جم Na_2SO_3 في ٤٥٠ ملليلتر ماء تحت التبريد الثلجى والتقليب القوى ويرشح الخليط من خلال طبقة من Celite ويركز الرشيح تحت ضغط منخفض. يقلب المادة الصلبة الصفراء مع ٢٥٠ ملليلتر ماء ويجمع الناتج المترسب بواسطة الترشيح. ينقى الناتج الخام بواسطة الكروماتوجرافي بالترويق على silica gel ذات تدريج DCM/MeOH ١٠٠٪ لأكبر من ٥٠٪ . حيث أن الأجزاء المتجمعة المحتوية على الناتج تتحد ويبخر المذيب تحت ضغط منخفض. بأنتاجية: ٢,٦ جرام

4-(4-Amino-phenyl)-morpholin-3-one (iii)

يضاف ١٣,٢ جم $SnCl_2$ dihydrate إلى محلول من ٢,٦ جم من :

4-(4-Nitro-phenyl)-morpholin-3-one في ٣٥٠ ملليلتر ethyl acetate و١٧ ملليلتر ethanol ويسخن خليط التفاعل بالارتجاع لمدة ساعتين. بعد ذلك، وبعد التبريد لدرجة حرارة الغرفة يقلب الخليط لمدة ١٦ ساعة. يجمع الناتج المترسب بواسطة الترشيح ويكون نقياً بدرجة كافية للخطوة التفاعل التالية . الإنتاجية ٢,٠٧.

: (iv)

1H-Benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amide

يضاف ١٥٧ ملليجم BOP-Cl و٠,٣ ملليلتر وNEt_3 إلى محلول من ١٠٠ ملليجم من :

1H-Benzoimidazole-2-carboxylic acid و ١١٨ ملليجم و

4-(4-Amino-phenyl)-morpholin-3-one في ٢ ملليلتر DCM ويقلب الخليط لمدة ١٦ ساعة عند درجة حرارة الغرفة، عندئذ وبعد تخفيف خليط التفاعل بـ٢٠ ملليلتر ماء، يجمع الناتج المترسب بالترشيح ، يعرض الناتج الخام للخطوة التالية من التفاعل بدون أية تنقية أخرى. الإنتاجية : ١٢٢ ملليجم.

: (v)

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(3- oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amide

يضاف ٤٩ ملليجم Cs_2CO_3 و٣٧ ملليجم من :

2-Bromo-N-(5-chloro-pyridin-2-yl)-acetamide إلى محلول من ٥٠ ملليجم من :

1H-Benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amide في ٢ ملليلتر DMF وذلك عند درجة حرارة الغرفة ويقلب خليط التفاعل لمدة ساعتين. عندئذ، يضاف ٢٠ ملليجم أخرى من Cs_2CO_3 و ٣٠ ملليجم من :

2-Bromo-N-(5-chloro-pyridin-2-yl)-acetamide عند درجة حرارة الغرفة ويقلب خليط التفاعل لمدة ساعتين إضافيتين . يخفف خليط التفاعل بـ ٢٠ ملليلتر ماء ويجمع الناتج المترسب بواسطة الترشيح. يوضح الناتج في ٣ ملليلتر HCl مخفف ويجفف بالتجميد للحصول على مادة صلبة بيضاء اللون. نحصل على الناتج فى صورة hydrochloride الإنتاجية ١٢٨ ملليجم، MS$^+$(es): m/e = ٥٠٥، نمط chloro و.

مثال ٣٦

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]- 1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

(i) :

2-[4-(3-Oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

يضاف ببطء محلول من ٦٩,٤ ملليجم (٠,٢٣٦ ملليمول) من :

methyl-2-trichloromethyl-1H-benzoimidazole-4-carboxylate في ٢ ملليلتر THF إلى خليط يحتوى على ٥٠ ملليجم (٠,٢٦ ملليمول) من :

4-(4-amino-phenyl)-morpholin-3-one ، ٢٢٠ ملليجم (٢,٦٢ ملليمول) $NaHCO_3$، ٨ ملليلتر THF و٣ ملليلتر H_2O. يقلب الخليط بقوة لمدة ٣ ساعات عند درجة حرارة الغرفة، ويخفف بـ٥٠ ملليلتر CH_2Cl_2 ويغسل بـ ٣٠ ملليلتر من محلول $NaHCO_3$ مشبع. يستخلص المحلول المائي بـ٥٠ ملليلتر CH_2Cl_2 وتجفف الطبقات العضوية المتجمعة فوق $MgSO_4$ وتركز تحت

ضغط منخفض لتعطى مادة صلبة بنية اللون، والتي تكون نقية بدرجة كافية للتفاعلات التاليـــة.

الإنتاجية : ٧٢ ملليجم، $m/e: (es)^+MS$ = ٣٩٥.

: (ii)

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]- 1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

يذاب ٧٢ ملليجم (٠,١٨٣ ملليمول) من :

2-[4-(3-Oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

في ٧ ملليلتر DMF. وبالتتابع يضاف ٣٧,٨ ملليجم (٠,٢٧٤ ملليمول) K_2CO_3 و٥٤,٦ ملليجم (٠,٢١٩ ملليمول) كم

2-bromo-*N*-(5-chloro-pyridin-2-yl-)-acetamide ويقلب الخليط الناتج لمدة ٤ ســـاعات عنـــد درجة ٨٠°م يخفف الخليط بـــ ٢٠٠ ملليلتر toluene ويغسل بـــ ٥٠ ملليلتر من محلول $NaHCO_3$ مشبع. وبما أن الناتج لم يذوب تماماً في toluene ، لذلك يجب إضـــافة ethyl acetate . تغـــسل الطبقة العضوية بمحلول ملحى، تجفف فوق $MgSO_4$ غير مائية وتركز تحت ضغط مـــنخفض. ينقى الراسب بواسطة الكروماتوجرافيا التحضيرية (تـــدريج CH_3CN/H_2O + ٠,٠٥٪ formic acid) للحصول على :

1-[(5-chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]- 1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

في صورة مادة صلبة غير متبلرة ذات لون بنى فاتح.

الإنتاجية ٤٦ ملليجم ، $m/e: (es)^+MS$ = ٥٦٣، نمط chlorine و.

مثال ٣٧

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(4-oxo-4H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide

(i) 1-(4-Nitro-phenyl)-1H-pyridin-4-one

يقلب خليط من ١٠,١ جم Pyridin-4-ol و١٠ جم 1-Fluoro-4-nitro-benzene و٤٦,١ جم Cs_2CO_3 في ٣٠ ملليلتر DMF وذلك عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين . يسكب ذلك المحلول على ٣٠٠ ملليلتر من الماء ويجمع الراسب المتكون بواسطة الترشيح للحصول على ناتج بلورى ذو لون أصفر براق، والذى يجفف تحت ضغط منخفض. الإنتاجية : ١١,٢ جم.

(ii) 1-(4-Amino-phenyl)-1H-pyridin-4-one يضاف ٥٢,١ جم $SnCl_2$ dihydrate إلى محلول من ١٠ جم من 1-(4-Nitro-phenyl)-1H-pyridin-4-one في ٥١٠ ملليلتر ethyl acetate و٢٦ ملليلتر ethanol ويسخن خليط التفاعل بالارتجاع لمدة ٦ ساعات . عندئذ، وبعد التبريد لدرجة حرارة الغرفة فإن المذيبات تزال تحت الضغط المنخفض. يوضع الراسب في ١٠٠ ملليلتر من محلول $NaHCO_3$ مائي ويضاف ٢٠٠ ملليلتر ethyl acetate . يرشح الراسب الغير عضوي وتغسل المواد الصلبة ethyl acetate . بعد فصل الطبقة العضوية ، تستخلص الطبقة المائية للمادة المرشحة ethyl acetate (مرتين بـ ١٠٠ ملليلتر) وبـ DCM (ثلاث مرات بـ ١٥٠ ملليلتر). تجفف الطبقات العضوية المتجمعة فوق Na_2SO_4 وتزال المذيبات تحت ضغط

منخفض. حيث أن الناتج المتبقى يكون نقياً بدرجة كافية لخطوة التفاعل التالية . الإنتاجيـــة : ٦ جم.

2-Trichloromethyl-1H-benzoimidazole (iii)

يضاف ٢٢,٨ جم 2,2,2-Trichloro-acetimidic acid methyl ester نقطة بنقطـــة عنـــد درجـــة حرارة الغرفة إلى محلول من ١٠ جم Benzene-1,2-diamine في ٢٥٠ ملليلتـــر acetic acid . وبعد ساعتين يضاف ٥٠٠ ملليلتر من toluene وتزال المذيبات تحت ضغط مـــنخفض. يقطـــر الراسب بمصاحبة toluene مرتين إضافيتين . وبعد التجفيف تحت ضغط منخفض يكون الناتج نقياً بدرجة كافية لخطوة التفاعل التالية. الإنتاجية : ٢٥ جم.

: (iv)

1H-Benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(4-oxo-4H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide

يضاف محلول من ٧٦٩ ملليجم من : 2-Trichloromethyl-1H-benzoimidazole في ١٠ ملليلتر ببطء إلى خليط يحتوى على ٣٠٤ ملليجم 1-(4-Amino-phenyl)-1H-pyridin-4-one ، و١,٣ جم $NaHCO_3$، ٤٠ ملليلتر THF و١٥ ملليلتر H_2O. يقلب الخليط بقوة لمدة ٣ ساعات عند درجـــة حرارة الغرفة، يخفف بـــ ٢٠٠ ملليلتر CH_2Cl_2 ويغسل بـــ ٤٠ ملليلتر من محلـــول $NaHCO_3$ مشبع. يستخلص المحلول المشبع بـــ CH_2Cl_2 (ثلاث مرات بـــ ٢٠٠ ملليلتر) وتجفف الطبقـــات العضوية المتجمعة فوق $MgSO_4$ وتركز تحت ضغط منخفض لتعطى مادة صلبة بنيـــة اللـــون، والتى تكون نقية بدرجة كافية للتفعلات التالية.

الإنتاجية ٥٩٨ ملليجم.

: (v)

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(4-oxo-4H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide

يضاف ١٢٠ ملليجم K_2CO_3 و١٩٤ ملجم من :

٥ 3-Bromomethyl-5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazole عند درجة حرارة الغرفة إلى محلول من ١٩٢ ملليجم من :

1H-Benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(4-oxo-4H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide

في ١٠ ملليلتر DMF ويسخن الخليط لمدة ساعتين عند ٧٠°م. وبعد إضافة ٣٠ ملليلتر من الماء يستخلص الخليط ethyl acetate (١٠٠ ملليلتر ثلاث مرات). بعد تجفيف الطبقات العضوية ١٠ المتجمعة فوق Na_2SO_4 فإن المذيب يزال تحت ضغط منخفض وينقى الراسب بواسطة الكروماتوجرافيا التحضيرية (عمود الطبقة العكسية C18) الترويق بتدريج $H_2O/MeCN$ مع ٠,١٪ TFA). تبخر الأجزاء المحتوية على الناتج وتجفف بالتجميد للحصول على مادة صلبة بيضاء. نحصل على الناتج فى صورة ملح trifluoroacetate له. الإنتاجية : ٧٠ ملليجم ، m/e: $MS^+(es)$ = ٥٢٨، نمط chlorine و.

١٥ مثال ٣٨

1-(3-Methoxy-benzyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(4-oxo-4H-pyridin-1-yl)- phenyl]-amide

يحضر مركب العنوان على نحو مماثل للمثال ٣٧ مع الفرق فإن :

1-Bromomethyl-3-methoxy-benzene يستخدم بدلاً من:

3-Bromomethyl-5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazole في خطوة الألكلة alkylation .

m/e: $(es)^+MS$ = ٤٥١.

مثال ٣٩

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(4- oxo-4H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide

يحضر مركب العنوان على نحو مماثل للمثال ٣٧ إلا أن الفرق يكون في أن :

2-Bromo-N-(5-chloro-pyridin-2-yl)-acetamide يستخدم بدلاً من :

3-Bromomethyl-5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazole في خطوة الألكلة alkylation .

m/e: $(es)^+MS$ = ٤٩٩، نمط chlorine و.

مثال ٤٠

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-amide

يحضر مركب العنوان على نحو مماثل للمثال ٣٧ مع الفرق في أن:

8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylamine hydrochloride. بدلاً من :

1-(4-Amino-phenyl)-1H-pyridin-4-one في الخطوة (iv). m/e: $(es)^+MS$ = ٤٨٢، نمط chlorine و.

مثال ٤١

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-phenyl]-amide

(i) 1-(4-Nitro-phenyl)-1H-pyrimidine-2,4-dione

٥ يسخن خليط من ٣,٥ جم 1H-Pyrimidine-2,4-dione و٣ جم 1-Fluoro-4-nitro-benzene و١٣,٨ جم Cs_2CO_3 في ٦٠ ملليلتر DMF إلى درجة ٨٠°م لمدة ١٢ ساعة. يسكب المحلول على ٢٠٠ ملليلتر من الماء ويجمع الراسب المتكون بواسطة الترشيح معطياً ناتج بلورى ذو لون أصفر براق، والذى يجفف تحت ضغط منخفض الإنتاجية ٢,٦ جم.

(ii) 1-(4-Amino-phenyl)-1H-pyrimidine-2,4-dione

١٠ يوضع ١٥ جم Raney Nickel (مغسول ثلاث مرات MeOH) تحت جو من nitrogen في محلول من ١,٤ جم 1-(4-Nitro-phenyl)-1H-pyrimidine-2,4-dione في ١٢٠ ملليلتر MeOH. يضاف بعد ذلك ١٥ ملليلتر من ٧ مولار من محلول، NH_3 في MeOH. يستبدل جو nitrogen بجو halogen ويهدرج الخليط تحت ضغط عادى عند درجة حرارة الغرفة. ويرشح خليط التفاعل عبر طبقة من celite . تزال المذيبات تحت ضغط منخفض ويقدم الراسب للخطوة

١٥ التالية للتفاعل بدون تنقية إضافية. الإنتاجية : ٥٠٢ ملليجم.

(iii) :

1H-Benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-phenyl]-amide

يحضر مركب العنوان بطريقة مماثلة للمثال ٣٧، الخطوة (iv) مع الفرق في أن :

1-(4-Amino-phenyl)-1H-pyrimidine-2,4-dione يستخدم بدلاً من :

1-(4-Amino-phenyl)-1H-pyridin-4-one. $MS^{+}(es)$: m/e = ٣٤٨.

(iv) :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-phenyl]-amide

يحضر مركب العنوان على نحو مشابه للمثال ٣٧، الخطوة (iv) مع الفرق بأن

1H-Benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-phenyl]-amide

يستخدم بدلاً من :

1H-Benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(4-oxo-4H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide

$MS^{+}(es)$: m/e = ٥٤٥، نمط chlorine و.

مثال ٤٢

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-phenyl]-amide

يحضر مركب العنوان على نحو مشابه للمثال ٤١ مع الفرق بأن Oxazolidin-2-one قد استخدم بدلاً من 1H-Pyrimidine-2,4-dione (في الخطوة (i)).

MS^+(es): m/e = ٥٢٠، نمط chlorine و.

مثال ٤٣

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(2- oxo-oxazolidin-3-yl)-phenyl]-amide

٥ يحضر مركب العنوان على نحو مشابه للمثال ٤١ مع الفرق بأن :

يستخدم بدلاً م : Oxazolidin-2-one and 2-Bromo-N-(5-chloro-pyridin-2-yl)-acetamide

1H-Pyrimidine-2,4-dione (step (i)) and 3-Bromomethyl-5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazole

(خطوة (iv)). MS^+(es): m/e = ٤٩٠، نمط chlorine و.

١٠ مثال ٤٤

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(2,4- dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-phenyl]-amide

يحضر مركب علي نحو مماثل للمثال ٤١ مع الاختلاف بأن :

2-Bromo-N-(5-chloro-pyridin-2-yl)-acetamide يستخدم بدلا من :

١٥ 3-Bromomethyl-5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazole في خطوة الألكلة alkylation

MS^+(es): m/e = ٥١٦، نمط chlorine و.

مثال ٤٥

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(4-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-amide

يحضر مركب العنوان علي نحو مماثل للمثال ٤١ مع الفرق بأن :

(i) في خطـــوة Piperidin-4-one hydrochloride يستخدم بدلا من 1H-Pyrimidine-2,4-dione

MS$^+$(es): m/e = ٥٣٢، نمط chlorine و.

مثال ٤٦

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(1,1-dioxo-1λ6-thiomorpholin-4-yl)-phenyl]-amide

(i) :

[4-(1,1-Dioxo-1λ6-thiomorpholin-4-yl)-phenyl]-carbamic acid tert-butyl ester

يسخن محلول من ٤٠٨ ملـــيجم (4-Amino-phenyl)-carbamic acid tert-butyl ester و ٢٥٤ ملليجرام Ethenesulfonyl-ethene في ٤ ميلليلتر EtOH وذلك لمدة ٣٠ دقيقة عند ١٤٠°م تحت تشعيع بموجه الميكروويف (الموجه فائقـــة القـــصر) (١٠٠ وات، جهـــاز CEM Discover™) عندئذ، وبعد التبريد إلي درجة حرارة الغرفة فإن المذيبات تزال تحت ضغط منخفض ويجفـــف لاراسب تحت مفرغ. ويقدم الناتج الخام لخطوة التفاعل التالية. الإنتاجية ٠,٦٤ جرام.

4-(1,1-Dioxo-1λ6-thiomorpholin-4-yl)-phenylamine (ii)

يترك محلول من ٦٤٠ ميلليجرام من :

[4-(1,1-Dioxo-1λ6-thiomorpholin-4-yl)-phenyl]-carbamic acid tert-butyl ester

في ٣٠ ملليلتر DCM و ٣٠ ميلليلتر TFA ليترسب لمدة ١٦ ساعة عند درجة حرارة الغرفة. بعد ذلك، وبعد إضافة ١٠٠ ميلليلتر toluene تزال المذيبات تحت ضغط منخفض ويجفف الراسب في مفرغ. نحصل علي الناتج في صورة trifluoro acetate له.

: (iii)

1H-Benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(1,1-dioxo-1λ6-thiomorpholin-4-yl)-phenyl]-amide

يحضر مركب العنوان علي نحو مشابه للمثال ٣٧، خطوة (iv) مع الفرق أن :

14-(1,1-Dioxo-1λ6-thiomorpholin-4-yl)-phenylamine يستخدم بدلا من :

1-(4-Amino-phenyl)-1H-pyridin-4-one

: (iv)

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(1,1-dioxo-1λ6-thiomorpholin-4-yl)-phenyl]-amide

يحضر مركب العنوان علي نحو مشابه للمثال ٣٧، الخطوة (v) مع الفرق بأن :

1H-Benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(1,1-dioxo-1λ6-thiomorpholin-4-yl)-phenyl]-amide

يستخدم بدلا من :

1H-Benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(4-oxo-4H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide.

٥ $(es)^+MS$ m/e: = ٥٦٨، نمط chlorine و.

مثال ٤٧

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(1,1- dioxo-1λ6-thiomorpholin-4-yl)-phenyl]-amide

يحضر المركب العنوان علي نحو مشابه للمثال ٤٦ مع الفرق في أن :

١٠ 2-Bromo-N-(5-chloro-pyridin-2-yl)-acetamide قد استخدم بدلا من :

3-Bromomethyl-5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazole (خطـــــوة (iv)) $(es)^+MS$ m/e: = ٥٠٠، نمط chlorine و.

مثال ٤٨

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amide

١٥

1-(4-Nitro-phenyl)-1H-pyrazin-2-one (i)

يسخن خليط من ٦٣٢ ملليجرام Sodium pyrazin-2-olate و ٧٢٠ ميلليجرام 1-Fluoro-4-nitro-benzene و ٣,٣ جرام Cs_2CO_3 في ١٣ ميلليلتر ماء ويجمع الراسب المتكون بواسطة الترشيح للحصول علي ناتج بلوري أصفر براق، والذي يجفف تحت ضغط منخفض.

الإنتاجية : ٥٤٥ ميلليجرام.

1-(4-Amino-phenyl)-1H-pyrazin-2-one (ii)

يضاف ٢,٧ جرام $SnCl_2$ dihydrate إلي محلول من ٥٢٠ ملليلجرام 1-(4-Nitro-phenyl)-1H-pyrazin-2-one في ٢٦ ملليلتر ethyl acetate و ١,٣ ملليلتر ethanol ويسخن خليط التفاعل بالارتجاع لمدة ٦ ساعات. عندئذ وبعد التبريد إلي درجة حرارة الغرفة يقلب الخليط لمدة ١٦ ساعة. يجمع الراسب الناتج بواسطة الترشيح ويكون نقياً بدرجة كافية لخطوة التفاعل التالية.

الإنتاجية: ٤٥٠ ملليجرام.

: (iii)

1H-Benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amide

يحضر مركب العنوان علي نحو مشابه للمثال ٣٧، خطوة (iv) مع الفرق بأن :

1-(4-Amino-phenyl)-1H-pyridin-4-one الإنتاجية: ٥١٣ ملليجرام.

: (iv)

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amide

يحضر مركب العنوان علي نحو مشابه للمثال ٣٧، الخطوة (v) مع الفرق بأن :

1H-Benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amide

يستخدم بدلا من :

1H-Benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(4-oxo-4H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide

MS^+(es): m/e = ٥٢٩، نمط chlorine و.

مثال ٤٩

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(2- oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amide

يحضر مركب العنوان علي نحو مشابه للمثال ٤٨ مع الفرض بأن :

2-Bromo-N-(5-chloro-pyridin-2-yl)-acetamide بدلا من :

3-Bromomethyl-5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazole .MS^+(es): m/e = ٥٠٠، نمط chlorine و.

مثال ٥٠

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(2-oxo-piperazin-1-yl)-phenyl]-amide

(i) 1-(4-Amino-phenyl)-piperazin-2-one

يوضع ٨ جرام Raney Nickel (مغسول ثلاث مرات بـ MeOH) تحت جو من nitrogen في محلول ٦٧٠ ملليجرام 1-(4-Nitro-phenyl)-1H-pyrazin-2-one في ١٠٠ ملليلتر MeOH. وبعد ذلك يضاف ١٠ ملليلتر من ٧ مولار محول NH3 في MeOH. يستبدل جو nitrogen بجو hydrogen ويهدريج الخليط تحت الضغط العادي عند درجة حرارة الغرفة. وبعد ساعتين يرشح خليط التفاعل خلال طبقة من celite . تزال المذيبات تحت ضغط منخفض ويقدم الراسب إلي الخطوة التالية للتفاعل بدون تنقية إضافية.

الإنتاجية : ٤٦٤ ملليجرام

(ii) 4-(4-Amino-phenyl)-3-oxo-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

يضاف ٧٩٤ ملليجرام من Di-tert-butyldicarbonate عند درجة حرارة الغرفة إلي محلول من ٤٦٤ ملليجرام 1-(4-Amino-phenyl)-piperazin-2-one و ٣٠ ملليجرام DMAP في ١٥ ملليلتر acetonitrile . بعد ساعتين تزال المذيبات تحت ضغط منخفض ويوضع الراسب في ٢٠٠ ملليلتر ethyl acetate . تغسل الطبقة العضوية بماء ومحلول ملحي، وتجفف فوق NO_2SO_4 و يزال المذيب تحت ضغط منخفض.

الإنتاجية : ٥٤٧ ملليجرام.

: (iii)

4-{4-[(1H-Benzoimidazole-2-carbonyl)-amino]-phenyl}-3-oxo-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

يحضر مركب العنوان علي نحو مشابه للمثال ٣٧، الخطوة (iv) مع الفرق بأن

٥ 4-(4-Amino-phenyl)-3-oxo-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester يستخدم بدلا من 1-(4-Amino-phenyl)-1H-pyridin-4-one

الإنتاجية: ١٦٠ ملليجرام.

: (iv)

4-[4-({1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2-carbonyl}- amino)-phenyl]-3-oxo-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

١٠

يحضر مركب العنوان علي نحو مشابه للمثال ٣٧، الخطوة (v) مع الفرق بأن :

4-{4-[(1H-Benzoimidazole-2-carbonyl)-amino]-phenyl}-3-oxo-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

يستخدم بدلا من :

١٥ 1H-Benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(4-oxo-4H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide

MS^{+}(es): m/e = ٦٣٣، نمط chlorine و.

: (v)

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(2-oxo-piperazin-1-yl)-phenyl]-amide

يترك محلول له ١٥٠ مليجرام من :

4-[4-({1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2-carbonyl}- amino)-phenyl]-3-oxo-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

في ٣٠ ملليلتر DCM و ١٠ ملليلتر TFA ليترسب لمدة ١٦ ساعة عند درجة حرارة لاغرفة. وبعد إضافة ١٠٠ ملليلتر من toluene تزال المذيبات تحت ضغط منخفض وينقي الراسب بواسطة الكروماتوجرافيا التحضيرية (عمود طبقة عكسية C18، الترويق بتدريج H_2O /MeCN مع ٠,١٪ TFA) حيث أن الإجزاء التي تحتوي علي الناتج تبخر وتجفف بالتجميد للحصول علي مادة بيضاء صلبة نحصل علي الناتج في صورة ملح trifluoro acetate له الإنتاجية ٨٤ ملليجرام. MS^+(es): m/e = ٥٣٣، نمط chlorine و.

مثال ٥١

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(2- oxo-piperazin-1-yl)-phenyl]-amide

يحضر مركب العنوان علي نحو مشابه للمثال ٥٠ مع الفرق في أن :

2-Bromo-N-(5-chloro-pyridin-2-yl)-acetamide يستخدم بدلا من :

3-Bromomethyl-5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazole $(Es)^+MS$ m/e: = ٥٠٤، نمـــــط chlorine و.

مثال ٥٢

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(2-methoxy-ethoxy)-1H-benzoimidazole-2- carboxylic acid [4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amide

2-(2-Methoxy-ethoxy)-6-nitro-phenylamine (i)

يسخن محلول من ٥ جـــرام 2-Amino-3-nitro-phenol ، ٤,٥ جـــرام 1-Bromo-2-methoxy-ethane ، ٤,٤ جرام K_2CO_3 في ٥٠ ملليلتر DMF إلي ٦٠°م لمدة ١٦ ساعة. بعد ذلك يـــضاف ٥٠ ملليلـــتر ماء ويستـــــخلص الخليـــــط ethyl acetate (ثلاث مرات بـــــ ١٠٠ ملليلتـــر) وتجفف الطبقات العضوية المتجمعه فوق $MgSO_4$، وتزال المذيبات تحت ضغط منخفض. حيث أن الناتج المتبقي يكون نقيا بدرجة كافية للخطوة التالية من التفاعل

الإنتاجية : ٥,٨ جرام

3-(2-Methoxy-ethoxy)-benzene-1,2-diamine (ii)

يضاف ٤,٤ جرام $SnCl_2$ dihydrate إلي محلول من ١ جرام 2-(2-Methoxy-ethoxy)-6-nitro-phenylamine في ١٠ ملليلتر ethyl acetate و ٣ ملليلتر ethanol ويـــسخن خلـــيط التفاعـــل بالارتجاع لمدة ٦ ساعات عندئذ، وبعد التبريد يضافة ٥٠ ملليلتـــر ٢ مـــولار NaOH ويرشـــح الراسب غير العضوي ويغسل علي نحو كامل ethyl acetate . تستخلص المادة المرشحة ethyl acetate (ثلاث مرات بـــ ١٠٠ ملليلتر)، تجفف الطبقات العضوية المتجمعـــة فـــوق $MgSO_4$،

وتزال المذيبات تحت ضغط منخفض. يكون الناتج المترسب ناقيا بدرجة كافية للخطـوة التاليـة للتفاعل.

الإنتاجية ٦٤٠ ملليجرام

4-(2-Methoxy-ethoxy)-2-trichloromethyl-1H-benzoimidazole (iii)

يحضر مركب العنوان علي نحو مشابه للمثال ٣٧، خطوة (iii) مع الفرق بأن :

3-(2-Methoxy-ethoxy)-benzene-1,2-diamine يستخدم بدلا Benzene-1,2-diamine.

: (iv)

4-(2-Methoxy-ethoxy)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amide

يحضر مركب العنوان عي نحو مشابه للمثال ٣٧، الخطوة (٧) مع لافرق في أن:

4-(2-Methoxy-ethoxy)-2-trichloromethyl-1H-benzoimidazole يستخدم بدلا من 2-Trichloromethyl-1H-benzoimidazole

m/e: (ES_+)MS = ٤١١

: (v)

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(2-methoxy-ethoxy)-1H-benzoimidazole-2- carboxylic acid [4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amide

يحضر مركب العنوان علي نحو مشابه للمثال ٣٥، خطوة (v) مع الفرق بأن :

4-(2-Methoxy-ethoxy)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amide

يستخدم بدلا من :

1H-Benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amide

MS(ES+): m/e = ٥٧٩، نمط chlorine

مثال ٥٣

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]- 1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

يذاب ١٢٧ ملليجرام (٠,٢ ملليمول) من :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]- 1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

في ١٥ ملليلتر CH_2Cl_2. يضاف ١,٨ ملليلتر (١,٨ ملليمول) من ١ مولار محلول BBr_3 عند صفر°م. يقلب خليط التفاعل لمدة ٢٤ ساعة عند درجة حرارة الغرفة. ولأن التحول ليس كاملا فإنه يضاف ٠,٩ ملليلتر (٠,٩ ملليمول) أخري من ١ مولار محلول BBr_3. وبعد التقليب لمدة ٢٤ ساعة عند درجة حرارة الغرفة يركز خليط التفاعل وينقي بواسطة الكروماتوجرافيا التحضيرية (تدريج CH_3CN/H_2O+ ٠,٠٥٪ formic acid). ونحصل علي :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]- 1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

في صورة مادة صلبة غير متبلرة ذات لون بني فاتح.

الإنتاجية : ٧٣ ملليجرام MS(ES$^+$) :m/e = ٥٤٩، نمط chlorine و

مثال ٥٤

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-5-(3-hydroxy-azetidine-1-carbonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

يحضر :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-5-(3-hydroxy-azetidine-1-carbonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

بواسطة طريقة وفقا للمثال ٢٢ بدء من ٥٠ ملليجرام (٠,١ ملليمول) من :

1-[(5-chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]- 2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

و ٨,١ ملليجرام (٠,١١ ملليمول) 3-hydroxy-acetidine. نحصل علي مركب العنوان في صورة formiate له في صورة مادة بيضاء غير متبلرة .

الإنتاجية : ١٠ ملليجرام MS(ES$^+$) :m/e = ٥٥٢، نمط chlorine و

مثال ٥٥

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-6-(3-hydroxy-azetidine-1-carbonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

يحضر :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-6-(3-hydroxy-azetidine-1-carbonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

بطريقة وفقا للمثال ٢٢ بدء من ٥٠ ملليجرام (٠,١ ملليمول) :

3-[(5-chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]- 2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

و ٨,١٠ ملليجرام (٠,١١ ملليمول) 3-hydroxy-acetidine نحصل علي مركب العنوان في صورة formiate له في صورة مادة صلبة بيضاء اللون غير متبلرة .

الإنتاجية : ٢٧ ملليجرام MS(ES$^+$) :m/e = ٥٥٢، نمط chlorine و

مثال ٥٦

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2,5-dicarboxylic acid 5- [(2-hydroxy-ethyl)-amide] 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide]

يحضر حامض :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2,5-dicarboxylic acid 5- [(2-hydroxy-ethyl)-amide] 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide]

بواسطة طريقة وفقا للمثال ٢٢ بدءا من ٥٠ ملليجرام (٠,١ ملليمول) من :

1-[(5-chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]- 2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

و ٦,٨ ملليجرام (٠,١١ ملليمول) 2-amino-ethanol. نحصل علي مركب العنوان formiate في صورة مادة صلبة بيضاء غير متبلرة.

الإنتاجية: ٤ ملليجرام MS(ES$^+$) :m/e = ٥٤٢، نمط chlorine و.

مثال ٥٧:

3-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-3H-benzoimidazole-2,5-dicarboxylic acid 5- [(2-hydroxy-ethyl)-amide] 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide]

يحضر :

3-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-3H-benzoimidazole-2,5-dicarboxylic acid 5- [(2-hydroxy-ethyl)-amide] 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide]

بطريقة وفقا للمثال ٢٢بدءا من ٥٠ ملليجرام (٠,١ ملليمول) من :

3-[(5-chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]- 2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

و ٦,٧ ملليجرام (٠,١١ ملليمول) 2-amino-ethanol. ونحصل علي مركب العنوان formiate في صورة مادة صلبة بيضاء غير متبلرة

الإنتاجية: ١٨ ملليجرام MS(ES$^+$) :m/e = ٥٤٢، نمط chlorine و.

مثال ٥٨:

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2,5-dicarboxylic acid 5- [(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amide] 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide]

يحضر :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2,5-dicarboxylic acid 5- [(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amide] 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide]

بواسطة طريقة وفقا للمثال ٢٢ بدء من ٥٠ ملليجرام (٠,١ ملليمول) من :

1-[(5-chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]- 2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

و ٨,٣ ملليجرام (٠,١١ ملليمول) N-methyl-2-aminoethanol. نحصل علي مركب العنوان formiate في صورة مادة صلبة بيضاء غير متبلرة

الإنتاجية ٢٣ ملليجرام MS(ES$^+$) m/e: = ٥٥٦، نمط chlorine و.

مثال ٥٩

3-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-3H-benzoimidazole-2,5-dicarboxylic acid 5- [(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amide] 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide]

يحضر :

3-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-3H-benzoimidazole-2,5-dicarboxylic acid 5- [(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amide] 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide]

بواسطة طريقة وفقاً للمثال ٢٢ بدءاً من ٥٠ ملليجم (٠,١ مليمول)، من :

3-[(5-chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]- 2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

و٨,٣ ملليجم (٠,١١ ملليمول) N-methyl-2-aminoethanol نحصر على مركب العنوان formiate في صورة مادة صلبة بيضاء غير متبلرة. الإنتاجية : ٣٢ ملليجم ، m/e: $(ES^+)MS$ = ٥٦٦، نمط chlorine و.

مثال ٦٠

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H- benzoimidazole-5-carboxylic acid 1-cyclohexyloxycarbonyloxy-ethyl ester

يحضر :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H- benzoimidazole-5-carboxylic acid 1-cyclohexyloxycarbonyloxy-ethyl ester

بواسطة طريقة وفقاً للمثال ٢٠ بدءاً من ٥٠ ملليجم (٠,١ ملليمول) من :

1-[(5-chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]- 2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

و٨٢,٨ ملليجم (٠,٤ ملليمول) cyclohexyl-1-chloroethyl carbonate. نحصل على مركب العنوان في صورة dihydrochloride له في صورة مادة صلبة بيضاء غير متبلرة. الإنتاجية ٢٧ ملليجم، MS(ES$^+$) :m/e = ٦٦٩، نمط chlorine و.

مثال ٦١

3-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H- benzoimidazole-5-carboxylic acid 1-cyclohexyloxycarbonyloxy-ethyl ester

يحضر :

3-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H- benzoimidazole-5-carboxylic acid 1-cyclohexyloxycarbonyloxy-ethyl ester

بواسطة طريقة وفقاً للمثال ٢٠ بدءاً من ٥٠ ملليجم (٠,١ ملليمول) من :

3-[(5-chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]- 2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

و٨٢,٨ ملليدجم (٠,٤ ملليمول) cyclohexyl-1-chloroethyl carbonate . نحصل على مركب العنوان في صورة dihydrochloride له في صورة مادة صلبة بيضاء غير متبلرة ، الإنتاجية ٤٩ ملليجم، MS(ES$^+$) :m/e = ٦٦٩، نمط chlorine و.

مثال ٦٢

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H- benzoimidazole-5-carboxylic acid 1-ethoxycarbonyloxy-ethyl ester

يحضر :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H- benzoimidazole-5-carboxylic acid 1-ethoxycarbonyloxy-ethyl ester

بواسطة طريقة وفقاً للمثال ٢٠ بدءاً من ٥٠ ملليجم (٠,١ ملليمول) من :

1-[(5-chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]- 2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

و٦١,٢ ملليجم (٠,٤ ملليمول) 1-chloroethyl ethylcarbonate ، نحصل على مركب العنوان في صورة dihydrochloride له في صورة مادة صلبة بيضاء غير متبلرة الإنتاجية: ٢١ ملليجم، $m/e: (ES^+)MS$ = ٦١٥، نمط chlorine و.

مثال ٦٣

3-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H- benzoimidazole-5-carboxylic acid 1-ethoxycarbonyloxy-ethyl ester

يحضر :

3-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H- benzoimidazole-5-carboxylic acid 1-ethoxycarbonyloxy-ethyl ester

بطريقة وفقاً للمثال ٢٠ بدءاً من ٥٠ ملليجم (٠,١ ملليمول) من :

3-[(5-chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]- 2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

و٦١,٢ ملليجم (٠,٤ ملليمول) 1-chloroethyl ethylcarbonate. نحصل على مركب العنوان في صورة dihydrochloride له في صورة مادة صلبة بيضاء غير متبلرة الإنتاجية: ٤٢ ملليجم، m/e: $(ES^+)MS$ = ٦١٥، نمط chlorine و.

مثال ٦٤

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid 2-hydroxy-ethyl ester

يذاب ٥٠ ملليجم (٠,٠٨ ملليمول) من :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

في ٤ ملليلتر DMF وعلى نحو متتابع يضاف ٢٠ ملليجم DMAP، ٣٤,٣ ملليجم (٠,١٦ ملليمول) DCC و٤٦ ميكرولتر (٠,٨٣ ملليمول) ethylene glycol . يقلب الخليط الناتج لمدة ٨ ساعات عند ٦٠°م ويركز بعد ذلك تحت ضغط منخفض. ينقى الراسب المتبقى بواسطة الكروماتوجرافيا التحضيرية (تدريج CH_3CN/H_2O + ٠,٠٥٪ formic acid) للحصول على :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid 2-hydroxy-ethyl ester

نقى كمادة صلبة بيضاء غير متبلرة. نحصل على dihydrochloride المقابل بالمعالجة بـــ ٠,١ مولار محلول HCl وبعد ذلك بالتجفيف بالتجميد. الإنتاجية ٢٢ ملليجم ،

MS (ES$^+$) m/e: = ٥٧٢، نمط chlorine و.

مثال ٦٥

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid 2-hydroxy-ethyl ester

يذاب ٥٠ ملليجم من :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

في ١٠ ملليلتر CH_2Cl_2 وعلى نحو متتابع يضاف ٣ ملليجم DMAP، ٢٣ ملليجم (٠,١١ مليمول) DCC و٤٦ ميكرولتر (٠,٨٣ ملليمول) ethylene glycol . يقلب الخليط الناتج لمدة ١٦ ساعة عند درجة حرارة الغرفة بعد ذلك يركز تحت ضغط منخفض. ينقى الراسب المتبقى بواسطة الكروماتوجرافيا التحضيرية (تدريج C_3CN/H_2O + ٠,٠٥٪ formic acid) للحصول على :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid 2-hydroxy-ethyl ester

نقى كمادة صلبة بيضاء غير متبلرة. نحصل على dihydrochloride المقابل بالمعالجة بمحلول HCl ٠,١ مولار ويتبعه بالتجفيف بالتجميد. الإنتاجية ٤٤ ملليجم، m/e: $(ES^+)MS$ = ٥٧٢، نمط chlorine و.

مثال ٦٦

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid carboxymethyl ester

يذاب ٥٠ ملليجم (٠,٠٨ ملليمول) من :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

في ٦ ملليلتر DMF وعلى نحو متتابع يضاف ٢٧,٦ ملليجم KI، ١٢٦,٥ ملليجم (٠,٨٨ ملليمول) K_2CO_3 و٦٢,٨ ملليجم (٦٤٠ ملليمول) chloro-acetic acid . يقلب الخليط الناتج لمدة ٨ ساعات عند ٦٠°م ويركز خليط التفاعل تحت ضغط منخفض. ينقى الراسب المتبقى بواسطة الكروماتوجرافيا التحضيرية (تدريج CH_2CN/H_2O + ٠,٠٥ ٪ formic acid) ليعطى :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid carboxymethyl ester

في صورة مادة صلبة بيضاء غير متبلرة. نحصل على dihydrochloride المقابل بواسطة المعالجة بمحلول HCl ٠,١ مولار ويتبعه بالتجفيف بالتجميد.

الإنتاجية : ٢١ ملليجم ، m/e: $(ES^+)MS$ = ٥٨٦، نمط chlorine و.

مثال ٦٧

1-(3-Methoxy-benzyl)-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-1H-benzoimidazole-4- carboxylic acid

: (i)

1-(3-Methoxy-benzyl)-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-1H-benzoimidazole-4- carboxylic acid methyl ester

يذاب ٣٦٦,٥ ملليجم (٠,٦٢٩ ملليمول) :

2-[4-(3-Oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

في ١٥ ملليلتر DMF. وعلى نحو متتابع يضاف ١٩٢,٦ ملليجم (١,٣٩٤ ملليمول) K_2CO_3 و ١٥٦,١ ميكرولتر (١,٣٩٤ ملليمول) 1-bromomethyl-3-methoxy-benzene ويقلب الخليط الناتج لمدة ٤ ساعات عند ٨٠°م. يخفف الخليط بـ ٣٠٠ ملليلتر toluene ويغسل بـ ٥٠ ملليلتر من محلول $NaHCO_3$ مشبع. وحيث أن الناتج لم يذب بالكامل في toluene ، لذلك يجب إضافة ethyl acetate . تغسل الطبقة العضوية بمحلول ملحي تجفف فوق $MgSO_4$ غير مائية وتركز تحت ضغط منخفض. ينقى الراسب بواسطة الكروماتوجرافية التحضيرية (تدريج CH_3CN/H_2O + ٠,٠٥٪ formic acid) (فصل isomers) ليعطى :

1-(3-Methoxy-benzyl)-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-1H-benzoimidazole-4- carboxylic acid methyl ester

: (ii)

1-(3-Methoxy-benzyl)-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-1H-benzoimidazole-4- carboxylic acid

يعلق ٢٠ ملليجم (٠,٠٤ ملليمول) من :

1-(3-Methoxy-benzyl)-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-1H-benzoimidazole-4- carboxylic acid methyl ester

في ٥ ملليلتر MeOH. يضاف ١٩٤ ميكرولتر (٠,١٩ ملليمول) من محلول Li-OH مائية ١ مولار ويقلب الخليط الناتج لمدة ٨ ساعات عند ٦٠°م. وبعد التحميض بمحلول ١ مولار HCl يركز الخليط. ينقى الراسب الناتج بواسطة الكروماتوجرافيا التحضيرية (تدريج CH_3CN/H_2O + ٠,٠٥٪ formic acid) ليعطى :

1-(3-Methoxy-benzyl)-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-1H-benzoimidazole-4- carboxylic acid

نقى كمادة صلبة غير متبلرة عديمة اللون. الإنتاجية ٤٤ ملليجم ، $MS(ES^+)$: m/e = ٥٠١.

مثال ٦٨

أ) :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid carboxymethyl ester

ب) :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

يحضر كلاً من :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid carboxymethyl ester

بواسطة طريقة وفقاً للمثال ٢٩ :

5-(2-hydroxy-ethanesulfonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin- 4-yl)-amide

الخام و ٧٥٨,٩ ملليجم (٣,٠٤ ملليمول) من :

2-bromo-N-(5-chloro-pyridin-2-yl)-acetamide ومن RP-HPLC التحضيرية (تدريج CH_3CN/H_2O + ٠,٠٥٪ formic acid) نحصل على خليط ١: ١ لكلا من isomers الموصوفين في العنوان. كما يمكن فصل هذين isomers بواسطة NP-NPLC باستخدام طبقة chiral ثابتة وخليط من heptane، ethanol ، methanol ، وdiethyl amine كمذيب. الدلالة التركيبية لكلا isomers قد تحققت بواسطة مقياس الطيف- NOE.

الإنتاجية :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-5-(2-hydroxy-ethanesulfonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

٧٩ ملليجم . m/e: $(ES^+)MS$ = ٥٦٣، نمط chlorine و.

الإنتاجية :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-6-(2-hydroxy-ethanesulfonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

٤٤ ملليجم، m/e: $(ES^+)MS$ = ٥٦٣، نمط chlorine و.

مثال ٦٩

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H- benzoimidazole-4-carboxylic acid cyclopropylmethyl ester

يذاب ٣٢٥,١ ملليجم (٠,٥٧ ملليمول) من :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H- benzoimidazole-4-carboxylic acid

في ٢٠ ملليلتر CH_2Cl_2. وعلى نحو متتابع يضاف ٤٧٠ ميكرولتر (٥,٧ ملليمول) cyclopropyl-methanol ، ١٥٢,٢ ملليجم (٠,٧٤ ملليمول) DCC و٦,٩ ملليجم DMAP. يقلب الخليط الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٦ ساعة. وفي اليوم التالى يضاف مرة أخرى ١٠٠ ميكرولتر (٢,٢٨ ملليمول) cyclopropyl-methanol ، ٥٨,٦ ملليجم (٢٩٠. ملليمول) DCC و٢٠ ملليجم DMAP ويقلب خليط التفاعل لمدة ٤٨ ساعة. يزال المذيب تحت مفرغ. حيث أن التنقية النهائية بواسطة الكروماتوجرافيا التحضيرية للطبقة العكسية (RP-HPLC) تدريج (formic acid ٠,٠٥٪ + CH_3CN/H_2O) تعطى :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H- benzoimidazole-4-carboxylic acid cyclopropylmethyl ester

كمادة صلبة بيضاء غير متبلرة. نحصل على الخلات المقابلة بالطريقة التالية: تذاب المادة الموصوفة سابقاً في CH_2Cl_2 وتغسل بمحلول $NaHCO_3$ مشبع. تجفف الطبقة العضوية فوق $MgSO_4$ غير مائية وتركز. يخفف الراسب الناتج في ٢٠ ملليلتر ماء يحتوى على ٤ مكافئ ACOH ويجفف بالتجميد. الإنتاجية: ٢٣١ ، m/e: $(ES^+)MS$ = ٥٥٣، نمط chlorine و.

مثال ٧٠

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H- benzoimidazole-4-carboxylic acid 2-methoxy-ethyl ester

يحضر :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H- benzoimidazole-4-carboxylic acid 2-methoxy-ethyl ester

بواسطة طريقة وفقاً للمثال ٦٩ بدءاً من ١١٢ ملليجم (٠,٢٢ ملليمول) من :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H- benzoimidazole-4-carboxylic acid and

و١٧٧ ميكرولتر (٢,٢ ملليمول) 2-methoxy-ethanol. نحصل على مركب العنوان في صورة dihydrochloride له في صورة مادة صلبة بيضاء غير متبلرة. الإنتاجية : ٦٦ ملليجم، m/e: $(ES^+)MS$ = ٥٥٧، نمط chlorine و.

مثال ٧١

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-hydroxymethyl-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

يذاب ٨٥ ملليجم من :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H- benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

في ٣ ملليلتر THF مطلق يضاف ٠,٢٥ ملليلتر (٠,٤٩٧ ملليمول) من ٢ مولار محلـــول LiBH في THF تحت جو من argon . بعد التقليب لمدة ساعة ونصف عند درجة حرارة الغرفة يضاف ٠,٥ ملليلتر ماء ويركز خليط التفاعل. ينقى الراسب بواسطة RP-HPLC التحـــضيرية (تـــدريج CH_3CN/H_2O + ٠,٠٥٪ formic acid) للحصول على :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-hydroxymethyl-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

كمادة صلبة بيضاء غير متبلرة. نحصل على مركب العنوان في صورة formiate له. الإنتاجية : ٢٠ ملليجم، m/e: $(ES^+)MS$ = ٤٨٥، نمط chlorine و.

مثال ٧٢

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(2-methoxy-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

يذاب ٨١,٦ ملليجم (٠,٠٦٥ ملليمول) من :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-hydroxymethyl-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

في ٥ ملليلتر DMF مطلق. يضاف ٢١,٩ ملليجم (٠,١٩٥ ملليمول) من potassium tert.butylate ثلاثية عند صفر°م وبعد ٥ دقائق يضاف ١٢ ميكرولتر (٠,١٣ ملليمول) 1-bromo-2-methoxy-ethane ويترك خليط التفاعل ليصل لدرجة حرارة الغرفة. وبعد ٣ ساعات يضاف مرة أخرى ١٢ ميكرولتر (٠,١٣ ملليمول) 1-bromo-2-methoxy-ethane ويقلب خليط التفاعل لمدة ١٦ ساعة . يقطر المذيب وينقى الراسب الناتج بواسطة RP-HPLC التحضيرية (تدريج CH_3CN/H_2O + ٠,٠٥٪ formic acid) للحصول على :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(2-methoxy-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

كمادة صلبة غير متبلرة ذات لون بنى فاتح. نحصل على مركب العنوان في صورة formiate له. الإنتاجية : ١٢ ملليجم ، m/e: $(ES^+)MS$ = ٥٤٣، نمط chlorine و.

مثال ٧٣

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(morpholine-4-carbonyl)-1H-benzoimidazole- 2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

يحضر من :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(morpholine-4-carbonyl)-1H-benzoimidazole- 2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

بواسطة طريقة وفقاً للمثال ٢٢ بدءاً من ٤٥٠ ملليجم (٠,٩ ملليمول).

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H- benzoimidazole-4-carboxylic acid

و٨٧ ميكرولتر (٢,٧ ملليمول) morpholine . نحصل على مركب العنوان في صورة formiate له. حيث أن التحول التالى للخلات المقابلة يعطى مادة صلبة بيضاء غير متبلرة الإنتاجية : ٤٥٦ ملليجم، $MS(ES^+)$: m/e = ٥٦٨، نمط chlorine و.

مثال ٧٤

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-([1,4]oxazepane-4-carbonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

يحضر :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-([1,4]oxazepane-4-carbonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

بواسطة طريقة وفقاً للمثال ٢٢ بدءاً من ٤٢٣ ملليجم (٠,٨٥ ملليمول) من :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H- benzoimidazole-4-carboxylic acid

و١٢٨,٣ ملليجم (٠,٩٤ ملليمول) homomorpholine-hydrochloride. نحصل على مركب العنوان في صورة formiate له. حيث أن التحول التالى للخلات المقابلة يعطى مادة صلبة بيضاء غير متبلرة. الإنتاجية : ٣٧٠ ملليجم ، m/e: (ES^+)MS = ٥٨٢، نمط chlorine و.

مثال ٧٥

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(2,6-dimethyl-piperidine-1-carbonyl)-1H- benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

يحضر :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(2,6-dimethyl-piperidine-1-carbonyl)-1H- benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

بواسطة طريقة وفقاً للمثال ٢٢ بدءاً من ١٠٠ ملليجم (٠,٢ ملليمول) من :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H- benzoimidazole-4-carboxylic acid

و٠,٥ ميكرولتر (٠,٤ ملليمول) 2,6-dimethyl-piperidine . نحصل على مركب العنوان في صورة formiate له ويكون فى صورة مادة صلبة بيضاء غير متبلرة ، الإنتاجية : ٧٢ ملليجم ، m/e: (ES^+)MS = ٥٩٤، نمط chlorine و.

مثال ٧٦

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(4,4-difluoro-piperidine-1-carbonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

يحضر :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(4,4-difluoro-piperidine-1-carbonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

بواسطة طريقة وفقاً للمثال ٢٢ بدءاً من ٨٧٠ ملليجم (١,٧ ملليمول) من :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H- benzoimidazole-4-carboxylic acid

و٣٠٢,٣ ملليجم (١,٨٧ ملليمول)، 4,4-difluoro-piperidine-hydrochloride نحصل على مركب العنوان في صورة formiate له ، التحول التالى للخلات المقابلة كمادة صلبة بيضاء غير متبلرة. الإنتاجية: ٧٠٠ ملليجم، m/e: $(ES^+)MS$ = ٦٠٢، نمط chlorine و.

مثال ٧٧

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-5-([1,4]oxazepane-4-carbonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

يحضر :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-5-([1,4]oxazepane-4-carbonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

بواسطة طريقة وفقاً للمثال ٢٢ بدءاً من ١٤٧,٨ ملليجم (٠,٢٩٦ ملليمول) من :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H- benzoimidazole-5-carboxylic acid

و٤٤,٨ ملليمول (٣٢٦ ملليمول) homomorpholine-hydrochloride. نحصل على مركب العنوان في صورة formiate له التحول التالى إلى الخلات المقابلة يعطى مادة صلبة بيضاء غير متبلرة الإنتاجية: ١١٣ ملليجم، MS(ES$^+$): m/e = ٥٨٢، نمط chlorine و.

مثال ٧٨

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid 2-hydroxy-ethyl ester

يحضر :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid 2-hydroxy-ethyl ester

بواسطة طريقة وفقاً للمثال ٦٥ بدءاً من ١٠٠ ملليجم (٠,١٧ ملليمول) من :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

و٩٣ ميكرولتر (١,٧ ملليمول) ethylene glycol . نحصل على مركب العنوان في صورة dihydrochloride له كمادة صلبة بيضاء غير متبلرة . الإنتاجية: ٨٦ ملليجم، m/e: $(ES^+)MS$ = ٥٧٢، نمط chlorine و.

مثال ٧٩

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid carboxymethyl ester

يحضر :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid carboxymethyl ester

بواسطة طريقة وفقاً للمثال ٦٦ بدءاً من ١٠٠ ملليجم (٠,١٧ ملليمول) من

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

و٦٢,٩ ملليجم (٠,٦٨ ملليمول) chloro-acetic acid نحصل على مركب العنوان في صورة dihydrochloride له في صورة مادة صلبة بيضاء غير متبلرة . الإنتاجية: ٤٤ ملليجم، m/e: $(ES^+)MS$ = ٥٨٦، نمط chlorine و.

مثال ٨٠

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-4-(3-methoxy-azetidine-1-carbonyl)- 1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

يحضر :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-4-(3-methoxy-azetidine-1-carbonyl)- 1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

بواسطة طريقة وفقاً للمثال ٢٢ بدءاً من ٢٠٥ ملليجم (٠,٣٤ ملليمول) من :

1-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

و٤٦,٦ ملليجم (٠,٣٧ ملليمول) 3-methoxy-azetidine-hydrochloride . نحصل على مركب العنوان في صورة formiate له التحول التالى للخلات المقابلة يعطى مادة صلبة بيضاء غير متبلرة . الإنتاجية : ١٩٠ ملليجم، MS(ES$^+$): m/e = ٥٩٧، نمط chlorine و.

مثال ٨١

أ) :

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

ب) :

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3-(3-methoxy-benzyl)-3H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

يذاب ١,٤٥ جم (٤,٢١ ملليمول) من :

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

في ٤٥ ملليلتر dmf. وعلى نحو متتابع يضاف ٦٩٨,٢ ملليجم (٥,٠٥ ملليمول) K_2CO_3 و٨٨٨,٨ ملليجم (٤,٤٢ ملليمول) 1-bromomethyl-3-methoxy-benzene ويقلب الخليط الناتج لمدة ساعتين عند ٦٠°م . يزال المذيب بالتقطير . يوضع الراسب في ٣٠٠ ملليلتر ethyl acetate ويغسل مرة واحدة بمحلول $NaHCO_3$ مشبع وبمحلول ملحي. تجفف الطبقة العضوية فوق $MgSO_4$ غير مائية، تركز تحت ضغط منخفض وتنقى بواسطة كروماتوجرافيا الوميض على silica gel باستخدام خليط من ethyl acetate – methanol كمروق ليعطى ١,١٩ جم من ٤: ١ خليط من :

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester and 2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3-(3-methoxy-benzyl)-3H-benzoimidazole-4- carboxylic acid methyl ester

يذاب خليط isomers في ١٠٠ ملليلتر MeOH. يضاف ١٢,٨ ملليلتر (١٢,٨ ملليمول) من محلول ١ مولار LiOH مائي ويقلب المعلق الناتج لمدة ثلاث ساعات عند ٦٠°م. يحمص الخليط بواسطة إضافة محلول HCl ١ مولار ويركز تحت ضغط منخفض. حيث تعطى التنقية النهائية بواسطة RP-HPLC التحضيرية (تدريج CH_3CN/H_2O + ٠,٠٥٪ formic acid) مثلاً من isomers أ) :

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

و ب) :

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3-(3-methoxy-benzyl)-3H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

كمواد صلبة بيضاء غير متبلرة . حيث يتحول كلا isomers إلى dihydrochlorides المقابلة.

٥ الإنتاجية لـــ :

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

٨٩٠ ملليجم ، m/e: $(ES^+)MS$ = ٤٥١، الإنتاجية لـــ :

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3-(3-methoxy-benzyl)-3H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

١٠

٢٥٠ ملليجم، m/e: $(ES^+)MS$ = ٤٥١.

مثال ٨٢

أ) :

1-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole- 4-carboxylic acid

١٥

ب) :

3-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole- 4-carboxylic acid

يذاب ١,٤٥ جرام (٤,٢١ ملليمول) من :

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

في ٤٥ ملليلتر DMF. علي نحو متتابع يضاف ٩٨٩,١ ملليجرام (٧,١٦ ملليمول) K2CO3 و ١,١١ جرام (٦,٣٢ ملليمول) 1-chloro-4-(2-chloro-ethyl)-benzene ويقلب الخليط الناتج لمدة ٢٤ ساعة عند ٨٠°م. يزال المذيب بالتقطير يوضع الراسب في ٣٠٠ ملليلتر ethyl acetate ويغسل مرة واحدة بمحلول مشبع من NaHCO3 وبملول ملحي. تجفف الطبقة العضوية فوق MgSO4 غير مائية، تركز تحت ضغط منخفض وتنقى بواسطة كروماتوجرافيا الوميض على silica gel باستخدام خليط من ethyl acetate – methanol كمروق ليعطى ١,٣ جم لـ ٣: ١ خليط من :

1-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole- 4-carboxylic acid methyl ester and 3-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole- 4-carboxylic acid methyl ester

يذاب خليط isomers في ١٠٠ ملليلتر MeOH. يضاف ١٦,٢ ملليلتر (١٦,٢ ملليمول) من محلول ١ مولار LiOH مائية ويقلب المعلق الناتج لمدة ٣ ساعات عند ٦٠°م. يحمض الخليط

بواسطة إضافة محلول HCl ١ مولار ويركز تحت ضغط منخفض . حيث تعطى التنقية النهائية بواسطة RP-HPLC التحضيرية (تدريج CH_3CN/H_2O + ٠,٠٥ formic acid) كلا isomers

1-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole- 4-carboxylic acid and b) 3-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole- 4-carboxylic acid

كمواد صلبة بيضاء غير متبلرة . يفصل كلا isomers في صورة formiate لهما.

الإنتاجية لـــ :

1-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole- 4-carboxylic acid

٨٠٠ ملليجم، $m/e: (ES^+)MS$ = ٤٦٨، نمط chlorine و.

الإنتاجية لـــ :

3-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole- 4-carboxylic acid

٢٥٠ ملليجم، $m/e: (ES^+)MS$ = ٤٦٨، نمط chlorine و.

مثال ٨٣

4-(3-Hydroxy-azetidine-1-carbonyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

يحضر :

4-(3-Hydroxy-azetidine-1-carbonyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

وفقاً للمثال ٢٢ بدءاً من ١٥٠ ملليجم (٠,٢٨٧ ملليمول) من :

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

و٢٣ ملليجم (٠,٣١٥ ملليمول) 3-hydroxy-azetidine. ونحصل على مركب العنوان في صورة formiate له وفي صورة مادة صلبة بيضاء غير متبلرة . الإنتاجية : ٦٢ ملليجم، MS(ES$^+$): m/e = ٥٠٦.

مثال ٨٤

1-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-4-(3-hydroxy-azetidine-1-carbonyl)-1H-benzoimidazole-2- carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

يحضر :

1-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-4-(3-hydroxy-azetidine-1-carbonyl)-1H-benzoimidazole-2- carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

بواسطة طريقة وفقاً للمثال ٢٢ بدءاً من ١٥٠ ملليجم (٠,٢٩ ملليمول) من :

1-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole- 4-carboxylic acid

و٢٣,٤ ملليجم (٠,٣٢ ملليمول) 3-hydroxy-azetidine . ونحصل على مركب العنوان في صورة formiate له في صورة مادة بيضاء صلبة غير متبلرة . الإنتاجية : ٦٢ ملليجم ، m/e: (ES^+)MS = ٥٢٤، نمط chlorine و.

مثال ٨٥

1-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-4-(3-methoxy-azetidine-1-carbonyl)-1H-benzoimidazole-2- carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

يحضر :

1-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-4-(3-methoxy-azetidine-1-carbonyl)-1H-benzoimidazole-2- carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

بواسطة طريقة وفقاً للمثال ٢٢ بدءاً من ٥٠ ملليجم (٠,٠٩٧ ملليمول) من :

1-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole- 4-carboxylic acid

و١٣,٥ ملليجم (٠,١٥ ملليمول) 3-methoxy-azetidine. ونحصل على مركب العنوان في صورة formiate لها كمادة صلبة بيضاء غير متبلرة . الإنتاجية : ٣٥ ملليجم ، m/e: (ES^+)MS = ٥٣٨، نمط chlorine و.

مثال ٨٦

أ) :

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

ب) :

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3-(3-methoxy-benzyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

يحضر كلاً من :

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester and 2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3-(3-methoxy-benzyl)-3H-benzoimidazole-5- carboxylic acid methyl ester

بواسطة طريقة وفقاً للمثال ٥ iii) بدءاً من ٣٠٠ ملليجم (٠,٨٧ ملليمول) من :

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

و٢١٠,٢ ملليجم (١,٠٤ ملليمول) 1-bromomethyl-3-methoxy-benzene ومن RP-HPLC التحضيرية (تدريج CH_3CN/H_2O + ٠,٠٥٪ formic acid) نحصل على خليط ١: ١ لكلا من isomers الموصوفين في العنوان. كما يمكن فصل هذين isomers بواسطة NP-NPLC

باستخدام طبقة chiral ثابتة وخليط من heptane، ethanol ، methanol ، وdiethyl amine كمذيب. الدلالة التركيبية لكلا isomers قد تحققت بواسطة مقياس الطيف- NOE.

إنتاجية :

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

٦٥ ملليجم، m/e: (ES^+)MS = ٤٦٥.

إنتاجية :

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3-(3-methoxy-benzyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

٧٠ ملليجم، m/e: (ES^+)MS = ٤٦٥.

مثال ٨٧

أ) :

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3-(3-methoxy-benzyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

ب) :

3-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole- 5-carboxylic acid methyl ester

يحضر :

1-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole- 5-carboxylic acid methyl ester and 3-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole- 5-carboxylic acid methyl ester

٥ بواسطة طريقة وفقاً للمثال iii٥) بدءاً من ٣٠٠ ملليجم (٠,٨٧ ملليمول من :

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

و ٣٦٥,٩ ملليجم (٢,٠٩ ملليمول) 1-chloro-4-(2-chloro-ethyl)-benzene. ونظراً لأن 1-chloro-4-(2-chloro-ethyl)-benzene أقل تفاعلية فإنه يجب زمن التفاعل إلى ١٠ ساعات ومن ١٠ RP-HPLC التحضيرية (تدريج CH_3CN/H_2O + ٠,٠٥٪ formic acid) نحصل على خليط ٤: ٣ لكلا من isomers الموصوفين في العنوان. كما يمكن فصل هذين isomers بواسطة NP-NPLC باستخدام طبقة chiral ثابتة وخليط من heptane، ethanol ، methanol ، و diethyl amine كمذيب. الدلالة التركيبية لكلا isomers قد تحققت بواسطة مقياس الطيف- NOE.

إنتاجية :

١٥ 1-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole- 5-carboxylic acid methyl ester

١٠٢ ملليجم $MS(ES^+)$: m/e = ٤٨٣، نمط chlorine و،

3-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole- 5-carboxylic acid methyl ester

٧٤ ملليجم، MS(ES$^+$): m/e = ٤٨٣، نمط chlorine و.

مثال ٨٨

1-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole- 5-carboxylic acid

يحضر :

1-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole- 5-carboxylic acid

بواسطة طريقة وفقاً للمثال ٦ بدءاً من ١٠ ملليجم (٠,٢١ ملليمول) من :

1-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole- 5-carboxylic acid methyl ester

و١,٠٤ ملليلتر (٠,٠٤ ملليمول) من محلول LiOH ١٠ مولار. نحصل على مركب العنوان في صورة dihydrochloride له في صورة مادة صلبة غير متبلرة بيضاء اللون. الإنتاجية : ٥٤ ملليجم، MS(ES$^+$): m/e = ٤٦٩، نمط chlorine و.

مثال ٨٩

أ) :

1-(5-Chloro-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

ب) :

3-(5-Chloro-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

يحضر كلاً من :

1-(5-Chloro-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid and 3-(5-Chloro-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H- benzoimidazole-4-carboxylic acid

بواسطة طريقة وفقاً للمثال ٨١ بدءاً من ٢٠٠ ملليجم (٠,٥٨ ملليمول) من :

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

و١٥١,٩ ملليجم (٠,٥٨ ملليمول) 2-bromomethyl-5-chloro-benzo[b]thiophene. حيث يعطى التحلل المائي للـ esters الناتجة والتنقية بواسطة RP-HPLC التحضيرية (تدريج CH_3CN/H_2O + ٠,٠٥٪ formic acid) مركبات العنوان في صورة formiate لها في صورة مواد صلبة غير متبلرة بيضاء اللون.

إنتاجية :

1-(5-Chloro-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

١٣٤ ملليجم، m/e: (ES^+)MS = ٥١١، نمط chlorine و.

٥ انتاجية :

1-(5-Chloro-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

و إنتاجية :

3-(5-Chloro-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

١٠

٤٩ ملليجم، m/e: (ES^+)MS = ٥١١، نمط chlorine و.

مثال ٩٠

1-(5-Chloro-1H-indazol-3-ylmethyl)-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

١٥ يحضر :

1-(5-Chloro-1H-indazol-3-ylmethyl)-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

بواسطة طريقة وفقاً للمثال ٨١ بدءاً من ٢٠٠ ملليجم (٠,٥٨ ملليمول) من :

2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

و١٦,٨ ملليجم (٠,٥٨ ملليمول) 5-chloro-3-chloromethyl-1H-indazole. حيث يعطى التحلل المائي للـ esters الناتجة والتنقية بواسطة RP-HPLC التحضيرية (تدريج CH_3CN/H_2O + ٠,٠٥٪ formic acid) مركبات العنوان في صورة formiate لها في صورة مواد صلبة غير متبلرة بيضاء اللون.

الإنتاجية : ٢٠ ملليجم، $m/e: (ES^+)MS$ = ٤٩٥، نمط chlorine و.

مثال ٩١

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-4-(4-hydroxy-piperidine-1-carbonyl)- 1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

يحضر :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-4-(4-hydroxy-piperidine-1-carbonyl)- 1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

بواسطة طريقة وفقا للمثال ٢٢بدءا من ٦٧٠ ملليجرام (١,١ ملليمول) من :

1-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

و ١٢٤ ملليجرام (١,٢١ ملليمول) piperidin-4-ol. نحصل علي مركب العنوان في صورة formiate له. حيث أن التحول التالي للخلات المقابلة يعطي مادة صلبة بيضاء غير متبلرة .

الإنتاجية : ٥٣٨ MS(ES$^+$) m/e: = ٦١١، نمط chlorine و.

مثال ٩٢

7-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-8-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

: (i)

1,3-Dimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-8-carboxylic acid

يعلق ٥ جرام (٢٤ ملليمول) من :

8-Hydroxymethyl-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-purine-2,6-dione في ١٥ ملليلتر ماء. يضاف ١٦,٨ ملليلتر (٣٣,٦ ملليمول) من محلول NaOH ٢ عياري. يبرد الخليط الناتج إلي ٥°م وعند درجة الحرارة السابقة يضاف محلول من ٥,٠٥ جرام (٣٢,٢ ملليمول) $KMnO_4$ في ٨٦ ملليلتر ماء. يرشح خليط التفاعل بعد التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات وذلك فوق طينة Celite . وبعد إضافة الكربون المنشط يعاد الترشيح مرة أخري فوق الطينة Celite. تركز المادة المرشحة إلي حجم ٢٠٠ ملليلتر ويضاف ٥ ملليلتر من محلول مركز من HCl وبعد المكوث لمدة ١٦ ساعة عند ٤°م، يفصل الناتج البلوري بالترشيح، يغسل مرتين بماء بارد.

إنتاجية ٥,١٨ جرام. MS(ES$^+$) :m/e = ٢٢٥

: (ii)

1,3-Dimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-8-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

٥ يذاب ١٠٠ ملليجرام (٠,٤٥ ملليمول) من :

1,3-Dimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-8-carboxylic acid في ٥ ملليلتر DMF وعلي نحو متتابع يضاف ٢٢٧ ميكولتر (١,٣٥ ملليلمول) DIPEA و ١٨٦,٥ ملليجرام (٠,٤٩٥ ملليمول) HATU. بعد ساعة يضاف ١٠٥,٦ (٠,٤٩٥ ملليمول) من :

1-isopropyl-piperidine-4-ylamine-dihydrochloride و ٢٢٧ ميكولتر (١,٣٥ ملليمول) DIPEA ويقلب الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات. يركز خليط التفاعل وينقي بواسطة RP-HPLC التحضيرية (تدريج CH_3CN/H_2O ٠,٠٥٪ formic acid) ليعطي :

1,3-dimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-8-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

في صورة formiate له.

: (iii)

7-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-8-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

يذاب ١٥٥ ملليجرام من :

1,3-Dimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-8-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

في ٥ ملليلتر DMF وعلي نحو متتابع يضاف ١٨٤,٤ ملليجرام (١,٣٥ ملليمول) K_2CO_3 و ١١١,٥ ملليجرام (٠,٤٠٥ ملليمول) من :

3-bromomethyl-5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazole ويقلب الخليط الناتج عند ٨٠°م لمدة ساعة واحدة. يركز الخليط وينقي بواسطة RP-HPLC التحضيرية (تدريج CH_3CN/H_2O ٠,٠٥٪ formic acid) ليعطي :

7-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-8-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

نحصل علي dihydrochloride المقابل بواسطة معالجة الناتج بـ ٠,١ مولار محلول HCl ويتبع بالتجفيف وبالتجميد.

الإنتاجية ٥٥ ملليجرام $MS(ES^+)$: m/e = ٥٤٦، نمط chlorine و.

مثال ٩٣

أ) :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

ب) :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

(i) (1-Cyclopropyl-piperidin-4-yl)-carbamic acid tert-butyl ester

٥ يضاف ٢٥٠ جرام من ٣ أنجستروم مناخل جزيئية مجففة إلي محلول من ١٤ جرام (٠,٠٦٩٩ مول)من :

piperidin-4-yl-carbamic acid tert-butyl ester يضاف ٣٩,٩ ملليلتر (٠,٦٩٩ مول) acetic acid و ٥٢,٥ ملليلتر (٠,٢٦٢ مول) (1-ethoxy-cyclopropoxy)-trimethyl-silane. وفي النهاية يضاف ٣١٤,٥ مللتر (٠,٣١٤٥ مول) من ١ مولار محلول $NaCNBH_2$ في THF ١٠ نقطة نقطة. وبعد ٢٠ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة يقلب خليط التفاعل لمدة ٦ ساعات عند ٦٠°م. يرشح الخليط فوق "طينة Celite" تركز المادة المرشحة تحت ضغط منخفض. يوضع الراسب الناتج في ٧٠٠ ملليلتر ethyl acetate ويغسل بـ ٢٥٠ ملليلتر من محلول NaOH ١ مولار. تستخلص الطبقة المائية بـ ٣٠٠ ملليلتر ethyl acetate . تغسل الطبقات العضوية بمحلول المائية، وتجفف فوق $MgSO_4$ غير مائية وتركز تحت مفرغ لتعطي :

١٥ (1-cyclopropyl-piperidin-4-yl)-carbamic acid tert-butyl ester خام كماد صلبة عديمة اللون.

الإنتاجية: ٢٣ جرام $(ES^+)MS$ m/e: = ٢٤١

1-Cyclopropyl-piperidin-4-ylamine dihydrochloride (ii)

يذاب ٢٣ جرام من (1-cyclopropyl-piperidin-4-yl)-carbamic acid tert-butyl ester الخام الموصوفة مسبقا في ٣٥٠ ملليلتر TFA ويقلب لمدة ٤٥ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. يركز خليط التفاعل تحت ضغط منخفض ويذاب الراسب الناتج في الماء. وبعد إضافة ٢٣,١ ملليلتر من محلول HCl المركز ويجفف الخليط بالتجميد للحصول علي مادة بيضاء غير متبلرة . يعلق هذه المادة الصلبة في ٣٠٠ ملليلتر ethyl acetate وتعالج لمدة ٤٥ دقيقة تحت الظروف فوق الصوتية. تكرر هذه الخطوة مرتين. وفي النهاية تجفف المادة الصلبة البلورية المرشحة عند ٤٥°م تحت ضغط منخفض

الإنتاجية : ١٥,٩ جرام MS(ES$^+$) :m/e = ١٤١

2-Trichloromethyl-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester (iii)

يضاف ١٠,٤٧ ملليلتر من 3,4-diaminobenzoic acid methyl ester إلي محلول من ١٠ جرام (٠,٠٦٠ ملليمول) من :

2,2,2-trichloro-acetimidic acid methyl ester في ٢٦٠ ملليلتر acetic acid . يتبخر acetic acid بعد التقليب لمدة ساعتين عند درجة حرارة الغرفة. يذاب الراسب في CH_2Cl_2 ويغسل بمحلول ملحي، يجفف فوق $MgSO_4$ ويركز تحت ضغط منخفض ليعطي :

2-Trichloromethyl-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester خام كمادة مطاطية بنية اللون

الإنتاجية : ٢٠,٥ جرام $m/e: (ES^+)MS$ = ٢٩٣، نمط chlorine و .

: (iv)

2-(1-Cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

٥ يضاف محلول من ١١,٧٩ جرام (٣٢,١ ملليمول) من :

2-trichloromethyl-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester في ٣٦٠ ملليلتر THF إلي خليط من 1-cyclopropyl-piperidin-4-ylamine-dihydrochloride و ٣٢,٣٩ جرام (٠,٣٨٦ ملليمول $NaHCO_3$ في ١٣٠٠ ملليلتر THF و ٣٧٠ ملليلتر ماء. يقلب خليط التفاعل بقوة لمدة ساعتين عند درجة حرارة الغرفة. يبخر THF يفصل الراسب بالترشيح ويعالج مرتين ١٠ بحوالي ٣٠٠ ملليلتر من محلول $NaHCO_3$ مشبع تحت الظروف فوق الصوتية. تغسل المادة الصلبة الناتج بعد الترشيح مرتين بـ ١٥٠ ملليلتر ماء وتجفف تحت مفرغ عند ٤٥°م لتعطي :

2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic methyl ester

النقي في صورة مادة بلورية ذات لون بني فاتح.

١٥ الإنتاجية ٩,٩ جرام $m/e: (ES^+)MS$ = ٣٤٣

: (v)

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

يذاب ١٧,٣ جرام (٥٠,٥٢ ملليمول) من :

2-(1-Cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

في ٨٠٠ ملليلتر DMF وعلي نحو متتابع يضاف ١٠,٤٧ جرام (٧٥,٨ ملليمول) K_2CO_3 و ١٤,٨٤ جرام (٥٠,٥٢ ملليمول) من :

methanesulfonic acid 5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl ester

ويقلب الخليط الناتج لمدة ساعتين عند ٨٠°م. يركز الخليط تحت ضغط منخفض. يعلق الراسب في ٨٠٠ ملليلتر ethyl acetate يفصل الراسب الناتج بالترشيح في اليوم التالي ويغسل بـ ١٠٠ ملليلتر ethyl acetate ليعطي :

حامض :

3-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

تركز المادة المرشحة إلي حجم لحوالي ١٠٠ ملليلتر ويفصل الراسب المتكون مرة ثانية بالترشيح تكرر تلك الخطوة مرة واحدة مرة أخري. تركز المادة المرشحة المتبقية تحت ضغط منخفض وتنقي في النهاية بواسطة كروماتوجرافيا الوميض علي silica gel باستخدام ethyl acetate كمروق. تركز الإجزاء المحتوية علي الناتج تحت مفرغ لتعطي :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

نقي (> ٩٨٪) كمادة صلبة بلورية ذات لون بني فاتح

الإنتاجية : ٧,٩ جرام m/e: (ES^+)MS = ٥٤٠، نمط chlorine و.

: (vi)

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

يعاد بلورة ١ جرام من :

3-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

الخام من ethyl acetate

الإنتاجية ٥٠٠ ملليجرام m/e: (ES^+)MS = ٥٤٠، نمط chlorine و.

مثال ٩٤

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

يذاب ٧,٨٤ جرام (١٤,٥٢ ملليمول) من :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

في ٤٠٠ ملليلتر MeOH يضاف ٧٢,٥٩ ملليلتر (٧٢,٥٩ ملليمول) من محلول LiOH مائي ٤ مولار حتى نصل للأس الهيدروجيني H1. وبعد ٣٠ دقيقة يفصل الراسب الناتج بالترشيح ويغسل عدة مرات بـ MeOH باردة. حيث أن إعادة البلورة من MeOH يعطي :

1-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

نقي في صورة مادة صلبة بلورية عديمة اللون. نحصل علي مركب العنوان في صورة monohydrochloride له.

الإنتاجية ٧,٣ جرام MS(ES$^+$) :m/e = ٥٢٦، نمط chlorine و.

يحول ٤ جرام (٧,١١ ملليمول) من الناتج الموصوف سابقا إلي ملح الsodium له بواسطة التعليق في ١٠ ملليلتر ماء، وكذلك بإضافة ١٠٠,١٥ ملليلتر من ٠,٢ مولار من محلول NaOH ويتبعه بالاستخلاص بـ ١٠٠ ملليلتر n- butanol (مرتين). يعاد استخلاص طبقات butanol المتجمعه بـ ٢٠ ملليلتر ماء (ثلاث مرات) وتقطر بمصاحبة ٢٠٠ ملليلتر ماء (ثلاث مرات). يجفف المحلول الناتد بالتجميد ليعطي مركب العنوان في صورة ملح sodium له في صوتر مادة بيضاء غير متبلرة الإنتاجية ٣,٤٩ جرام.

كما يمكن تحضير :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

بواسطة التخليق الإنتقالي:

C-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-yl]-methylamine (i)

يذاب ١ جرام (٣,٥٩ ملليمـــول) 3-Bromomethyl-5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazole و ٥٠٣,٣ ملليجرام (٣,٥٩ ملليمول) urotropin في ٤٠ ملليلتر EtOH. يقلب خليط التفاعل عنـــد درجة حرارة الغرفة لمدة ١٦ ساعة. يضاف في اليوم التالي ٣ ملليلتر من محلول HCl المركـــز ويسخن الخليط بالارتجاع لمدة ٤٥ دقيقة. وبعد التبريد يفصل الراسب بالترشيح ويغسل بالمـــاء. تجفف المادة الصلبة المتبلرة البيضاء تحت ضغط منخفض عند ٤٠°م.

الإنتاجية ٨٠٦ ملليجرام

: (ii)

4-{[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-amino}-3-nitro-benzoic acid methyl ester

يضاف ٨٠٠ ملليجرام (٣,١٩ ملليمول) من :

C-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-yl]-methylamine و ٠,٨٨ ملليلتـــــــــر (٦,٣٧ ملليمول) triethylamine إلي محلول من ٦٣٤,٤ ملليجرام (٣,١٩ ملليمول) من :

4-Fluoro-3-nitro-benzoic acid methyl ester في ١٢ ملليلتر DMF. يقلب خليط التفاعل عنـــد درجة حرارة الغرفة لمدة ١٦ ساعة. يضاف ١٢ ملليلتر ماء. يفصل الراسب بالترشيح ويغـــسل بماء تجفف المادة البلورية الصفراء تحت ضغط منخفض عند ٤٠°م.

الإنتاجية ١,٠٣ جرام MS(ES$^+$): m/e = ٣٩٤، نمط chlorine و.

: (iii)

3-Amino-4-{[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-amino}-benzoic acid

methyl ester

يذاب ٩٧,١ ملليجرام (٠,٤١ ملليمول) $NiCl_2$ $6H_2O$ في ١٠ ملليلتر MeOH يعالج تحت الظروف فوق الصوتية. يضاف ٤٦,٤ (١,٢٤ ملليمول) $NaBH_4$ وبعد ١٥ دقيقة يضاف محلول من ٢١٤ ملليجرام (٠,٥٤ ملليمول) من :

4-{[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-amino}-3-nitro-benzoic acid

methyl ester

في ٢٠ ملليلتر CH_2Cl_2. وبعد ١٥ دقيقة أخري يضاف ٥٥,٦ ملليجرام (١,٤٨ ملليمول) $NaBH_4$ علي ثلاثة مرات أقسام. يجب أن تكرر معالجة خليط التفاعل تحت الظروف فوق الصوتية لمدة ثلاثة مرات للوصول للتحول الكامل يرشح خليط التفاعل فوق "Celite" ويركز المادة المرشحة تحت ضغط منخفض. يعلق الراسب في ٣٠ ملليلتر MeOH. تركز المادة المرشحة بعد الترشيح تحت مفرغ وينقل الراسب إلي ١٠٠ ملليلتر CH_2Cl_2. تغسل الطبقة العضوية أربع مرات بالماء، تجفف فوق $MgSO_4$ غير مائية وتركز تحت تحت ضغط منخفض للحصول علي :

3-Amino-4-{[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-amino}-benzoic acid

methyl ester

خام في صورة زيت بني اللون.

الإنتاجية ٨٣ ملليجرام $m/e: (ES^+)MS$ = ٣٦٤، نمط chlorine و.

: (iv)

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-trichloromethyl-1H-benzoimidazole- 5-carboxylic acid methyl ester

٥ يذاب ٣٦ ملليجرام (٠,٠٩٨ ملليمول) من :

3-Amino-4-{[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-amino}-benzoic acid methyl ester

في ٣ ملليلتر acetic acid . يضاف ١٧,٤ ميكولتر (٠,١٤ ملليمول) من :

2,2,2-trichloro-acetimidic acid methyl ester ويقلب الخليط الناتج عند درجة حرارة الغرفة ١٠ لمدة ٣ ساعات. يركز خليط التفاعل تحت ضغط منخفض ويقطر الراسب مرتين بمصاحبة ١٥ ملليلتر toluene ليعطي :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-trichloromethyl-1H-benzoimidazole- 5-carboxylic acid methyl ester

خام كمادة صلبة بنية اللون.

١٥ الإنتاجية: ٤٩ ملليجرام $m/e: (ES^+)MS$ = ٤٩١، نمط chlorine و.

: (v)

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

يذاب (1-Cyclopropyl-piperidin-4-ylamine-dihydrochloride في ٣ ملليلتر CH_3CN و ٣ ملليلتر ماء. يضاف ٨٢,٣ ملليجرام (٠,٩٨ ملليمول، ١٠ مكافئ) $NaHCO_3$ وفي النهاية، يضاف ٤٨,١ ملليجرام (٠,٠٩٨ ملليمول) من :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-trichloromethyl-1H-benzoimidazole- 5-carboxylic acid methyl ester

في ٢ ملليلتر CH_3CN ويقلب الخليط الناتج بقوة لمدة ٣ ساعات تحت التسخين بالارتجاع. يركز الخليط تحت ضغط منخفض. ينقي الراسب بواسطة RP-HPLC التحضيرية (تدريج CH_3CN/H_2O + ٠,٠٥ formic acid) ليعطي :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

نقي في صورة مادة صلبة متبلرة عديمة اللون.

الإنتاجية ٢٦ ملليجرام MS(ES$^+$): m/e = ٥٢٦، نمط chlorine و.

(تحت الظروف الموصوفة فإن methyl ester يتحلل مائيا في نفس الوقت)

مثال ٩٥

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

يحضر :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

بواسطة طريقة وفقا للمثال ٩٤ بدءا من ٢٥٠ ملليجرام من :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

يفصل مركب العنوان في صورة monohydrochloride له في صورة مادة متبلرة عديمة اللون.

الإنتاجية: ١٣٥ ملليجرام $m/e: (ES^+)MS$ = ٥٢٦، نمط chlorine و.

مثال ٩٦

أ) :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

ب) :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

: (i)

2-(1-Cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

يحضر :

2-(1-Cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

بواسطة طريقة وفقا للمثال ٩٣ (iv) بدءا من ١,٦٢ جرام (٥,٥٢ ملليمول) من :

2-trichloromethyl-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester و ١,٢٩ جـــرام (٦,٠٧ ملليمول) 1-cyclopropyl-piperidin-4-ylamine dihydrochloride

الإنتاجية : ١,٦٢ جرام $MS(ES^+)$: m/e = ٣٤٣

: أ) (ii)

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

ب) :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

يحضر :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid and 3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4- ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

بواسطة طريقة وفقا للمثال ٨١ بدءا من ٢٤٨ ملليجرام (٠,٧٢ ملليمول) من :

2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

و ٢٢١,٩ ملليجرام (٠,٧٩ ملليمول) من :

3-bromomethyl-5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazole عمل التحلل المائي للـــ esters الناتجة والتنقية بواسطة RP-HPLC التحضيرية (تدريج CH_3CN/H_2O + ٠,٠٥٪ formic acid) معطيا مركبات العنوان في صورة مواد صلبة بيضاء غير متبلرة . نحصل على hydrochlorides المقابلة بواسطة معالجة كلا الناتجين بمحلول ٠,١ مولار HCl ويتبعه بالتجفيف بالتجميد.

الإنتاجية لـــ :

1-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

١١٩ ملليجرام (ES$^+$)MS m/e: = ٥٢٦، نمط chlorine و.

الإنتاجية لـــ :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

٣٩ ملليجرام (ES$^+$)MS m/e: = ٥٢٦، نمط chlorine و.

مثال ٩٧

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)- 1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

يحضر :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)- 1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

بوساطة طريقة وفقا للمثال ١٥ بدءا من ١,٤ جرام (٤,٠٩ ملليمول) :

2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

و ١,٠٢ (٤,٠٩ ملليمول) 2-bromo-N-(5-chloro-pyridin-2-yl)-acetamide.

الإنتاجية ١,٩ جرام MS(ES$^+$): m/e = ٥١١، نمط chlorine و.

مثال ٩٨

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)- 1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

تم تحضير المركب :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)- 1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

بطريقة تبعا لمثال ١٦ بدء من ١,٨٩ جرام (٣,٧٠ مليمول) من :

1-[(5-chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)- 1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

الإنتاجية ١,٩٠ جرام

طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٥٥١، نمط chlorine و.

مثال ٩٩:

تم تحضير المركب :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)- 1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid cyclopropylmethyl ester

يحضر :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)- 1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid cyclopropylmethyl ester

١ بطريقة تبعا لمثال ٦٩ بدء من ٥٨٩,٠ مليجرام (١,١٩ مليمول) من :

1-[(5-chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)- 1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

و ١,٩٢ ملي (٢٣,٨ مليمول) من cyclopropyl – methanol .

الإنتاجية: ٣٦٣ مليجرام.

طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٥٥١، نمط chlorine و.

مثال ١٠٠:

أ) :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-6-carboxylic acid

ب) :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-4-carboxylic acid

(١) :

2-Trichloromethyl-3H-thieno[3,4-d]imidazole-6-carboxylic acid methyl ester

إلي محلول من ٢ جرام (١١,٦ مليمول) من :

3,4-diamino-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester في ٥٠ مل من حمض خليك

أضيف ٢,٠٦ مل (١٦,٢٤ مليمول) من :

2,2,2-trichloro-acetimidic acid methyl ester . وبعد التقليب لمدة ساعتين عن درجة حرارة ٩٥°م ركز الخليط ثم قطر مرتين بواسطة ١٠٠ مل toluene

جفف الراسب في الفراغ حيث تم الحصول علي مادة جلدية بنية اللون.

الإنتاجية ٤,٢ جرام طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٣٠٠، نمط chlorine و.

(٢) :

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-6-carboxylic acid methyl ester

تم تحضير المركب :

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-6-carboxylic acid methyl ester

بطريقة تبعا لمثال ٩٣ (٤) بدء من ٣,٤٨ جرام (١٠,٦ مليمول) من المركب :

2-trichloromethyl-3H-thieno[3,4-d]imidazole-6-carboxylic acid methyl ester

و ٢,٥٠ جرام (١١,٦ مليمول) من :

.1-isopropyl-piperidin-4-ylamine-dihydrochloride

(٣) أ) :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-6-carboxylic acid

ب) :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-4-carboxylic acid

تم تحضير المركب :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-6-carboxylic acid and 3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ylcarbamoyl)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-4-carboxylic acid

بطريقة تبعا لمثال ٨١ بدء من ٥٠٠ جرام (١,٤٠ مليمول) من :

2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-6-carboxylic acid methyl ester

و ٣٩٧,٤ مليجرام (١,٤٠ مليمول) من :

3-bromomethyl-5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazole. ولقد تنج عن التحلل المـــائي esters الناتج والتنقيـــة بواســـطة RP HPLC التحـــضيري (خلـــيط مـــن CH_3CN/H_2O / + ٠,٠٥٪ formic acid ، أن تم الحصول علي المركبات المذكورة بالعنوان في صورة formiates من مواد صلبة amorphous بيضاء اللون.

ولقد تم الحصول علي تركيبات isomers بواسطة مطيافية NOE. الكمية الناتجة من المركب :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-6-carboxylic

١١٣ مليجرام طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٥٣٤، نمط chlorine و.

الكمية الناتجة من المركب :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-4-carboxylic acid

١٤٦ مليجرام.

طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٥٣٤، نمط chlorine و.

مثال ١٠١:

أ) :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-6-carboxylic acid

ب) :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-4-carboxylic acid

(١) :

2-(1-Cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-6-carboxylic acid methyl ester

تم تحضير المركب :

2-(1-Cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-6-carboxylic acid methyl ester

بطريقة تبعا لمثال ٩٣ (٤) بدء باستخدام ٣٠٣,٧ مليجرام (٠,٦٨ مليمول) من :

2-trichloromethyl-3H-thieno[3,4-d]imidazole-6-carboxylic acid methyl ester

و ١٥٨,٧ ملجيرام (٠,٧٥ مليمول) من :

1-cyclopropyl-piperidin-4-ylamine -dihydrochloride

الإنتاجية: ٣٠٩ مليجرام

طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٣٤٩،

(٢) أ) :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-6-carboxylic acid

ب) :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-4-carboxylic acid

تم تحضير المركب :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-6-carboxylic acid and 3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4- ylcarbamoyl)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-4-carboxylic acid

بطريقة تبعا لمثال ٨١ بدء من ٢٣٦,٠ مليجرام (٠,٦٨ مليمول) من :

2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-6-carboxylic acid methyl ester

و ١٨٨,٧ مليجرام (٠,٦٨ مليمول) من :

3-bromomethyl-5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazole ولقد نتج عن التحلل المائي للـ esters الناتج والتنقية بواسطة RP HPLC التحضيري (CH3CN/H2O gradient + ٠,٠٥٪ formic acid) أن تم الحصول علي المركب المذكور بالعنوان formiate في صوتر مادة صلبة amorphous بيضاء اللون ولقد تم توضيح تركيب كل من نوعي isomers بمطيافية NOE.

كمية المركب :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-6-carboxylic acid

٤٦ ملجيرام طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٥٣١، نمط chlorine و.

كمية المركب :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarb-amoyl)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-4-carboxylic acid

٧٨ ملجيرام؛ طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٥٣١، نمط chlorine و.

مثال ١٠٢

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-3H-thieno[3,4-d]imidazole-2,6-dicarboxylic acid 6-[(2-hydroxy-ethyl)-amide] 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)- amide]

تم تحضير المركب :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-3H-thieno[3,4-d]imidazole-2,6-dicarboxylic acid 6-[(2-hydroxy-ethyl)-amide] 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)- amide]

بطريقة تبعا لمثال ٢٢ باستخدام ٩٦ مليجرام (٠,١٨ مليمول) من :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-6-carboxylic acid

و ١١ ميكرولتر ٠,١٨ مليمول) من 2-amino-ethanol تم الحصول علي المركب المذكور بالعنوان في صورة formiate في صورة مادة صلبة amorphous بيضاء اللون

الكمية المنتجة: ٥٥ مليجرام

طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٥٧٧، نمط chlorine و.

مثال ١٠٣

أ) :

3-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H- thieno[3,4-d]imidazole-6-carboxylic acid

ب) :

3-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H- thieno[3,4-d]imidazole-4-carboxylic acid

تم تحضير المركبين :

3-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H- thieno[3,4-d]imidazole-6-carboxylic acid and 3-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H- thieno[3,4-d]imidazole-4-carboxylic acid

بطريقة تبعا لمثال ٨١ بدء من ٥٠٠ مليجرام (١,٤٠ مليمول) من :

2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-6-carboxylic acid methyl ester

و ٣٥٦,٠ مليجرام (١,٤٠ مليمول) من :

2-bromo-N-(5-chloro-pyridin-2-yl)-acetamide . ولقد نتج عن التحلل المائي للـــ ester الناتج بالمعالجة بواسطة BBr_3 تبعا لمثال ١٦ والتنقية بواسطة RP-HPLC (كروماتوجرافية السائل العالية الضغط-معكوس الطور) (تركيز مثالي من gradient CH_3CN/H_2O/ ماء+ ٠,٠٥٪ formic acid) أن تم الحصول علي المركبين المذكورين بالعنوان formiate في صورة مواد صلبة amorphous بيضاء . ولقد تم التأكد من تركيب نوعي isomers بواسطة مطيافية NOE.

إنتاجة المركب :

3-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H- thieno[3,4-d]imidazole-6-carboxylic acid

١٤٢ مليجرام ، طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٥٠٥، نمط chlorine و .

إنتاجية المركب :

3-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H- thieno[3,4-d]imidazole-4-carboxylic acid

٥٨ مليجرام ، طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٥٠٥، نمط chlorine و.

٥ مثال ١٠٤:

3-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-6-([1,4]oxazepane-4-carbonyl)-3H-thieno[3,4- d]imidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

تم تحضير المركب :

3-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-6-([1,4]oxazepane-4-carbonyl)-3H-thieno[3,4- d]imidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide ١٠

بطريقة تبعا لمثال ٢٢ باستخدام ٨٠ مليجرام (٠,١٥٨ مليمول) :

3-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H- thieno[3,4-d]imidazole-6-carboxylic acid

و ٢١,٨ مليجرام (٠,١٥٨ مليمول) homomorpholine-hydrochloride. تم الحصول علي ١٥ المركب المذكور بالعنوان في صورة formiate في صورة مادة صلبة amorphous بيضاء اللون.

الإنتاجية : ٧٠ مليجرام

طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٥٨٨، نمط chlorine و.

مثال ١٠٥

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-6-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-4-carboxylic acid methyl ester

(١) :

2-Trichloromethyl-6-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-4-carboxylic acid methyl ester

تم تحضير المركب :

2-Trichloromethyl-6-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-4-carboxylic acid methyl ester

بطريقة تبعا لمثال ١٠٠ (١) من ٥٠٠ مليجرام (١,٨٥ مليمول) من :

3,4-diamino-5-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester

و ٣٢٨,٠ ميكرولتر (٢,٥٩ مليمول) 2,2,2-trichloro-acetimidic acid methyl ester .

الإنتاجية: ٧٣٥ مليجرام

طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٣٩٧، نمط chlorine و.

: (٢)

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-6-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-4-carboxylic acid methyl ester

تم تحضير المركب :

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-6-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-4-carboxylic acid methyl ester

بطريقة تبعا لمثال ٩٣ (٤) بدء باستخدام ٧٣٥ مليجرام (١,٨٥ مليمول) من :

2-trichloromethyl-6-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-4-carboxylic acid methyl ester

و ٣٩٧,٨ مليجرام (١,٨٥ مليمول) من :

1-isopropyl-piperidin-4-ylamine -dihydrochloride

الإنتاجية : ٧١ مليجرام

طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٤٩٩، نمط chlorine و.

: (٣)

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-6-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-4-carboxylic acid methyl ester

تم تحضير المركب :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-6-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-4-carboxylic acid methyl ester

٥ بطريقة تبعا لمثال ٨١ بدء باستخدام ٦٨ مليجرام (٠,١٥ مليمول) من :

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-6-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-4-carboxylic acid methyl ester

و ٤٢,٢ مليجرام (٠,١٥ مليمول) :

3-bromomethyl-5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazole

١٠ ولقد نتج عن التنقية بواسطة RP-HPLC التحضيري (خليط متتالي من CH_3CN/H_2O gradient + ٠,٠٥٪ formic acid) أن تم الحصول علي المركب المذكور بالعنوان في صورة ملح formiate كمادة صلبة amorphous بيضاء ولقد تم الحصول علي التركيب بمطيافية NOE

الإنتاجية: ١٩ مليجرام

طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٦٤٦، نمط chlorine و.

مثال ١٠٦

أ) :

1-[3-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-5-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

ب):

3-[3-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-5-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

تم تحضير المركبين :

1-[3-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-5-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid and 3-[3-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-5-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4- ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

بطريقة تبعا لمثال ٨١ بدء باستخدام ٢٤٠ مليجرام (٠,٧٠ مليمول) من :

2-(1-Cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

و ٢١٠,٣ مليجرام (٠,٧٠ مليمول) من :

5-bromomethyl-3-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazole

ولقد نتج عن التحلل المائي لـلـesters الناتجـة والتنقيـة بواسـطة RP-HPLC التحـضيري (CH3CN/H2O gradient + ٠,٥٪ formic acid) أن تم الحصول علي مركب العنوان في ملح formiate في صورة مواد صلبة amorphous بيضاء ولقد تم الحصول علي تركيب كـل مـن isomers بمطيافية NOE.

٥ كمية المركب :

1-[3-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-5-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

٩٣ مليجرام، طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٥٢٦، نمط chlorine و.

إنتاجية المركب :

١٠ 3-[3-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-5-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4- yl-carbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

٦٠ مليجرام، طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٥٢٦، نمط chlorine و.

مثال ١٠٧

أ) :

١٥ 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4- ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

ب) :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4- ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

تم تحضير المركبين :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4- ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid and 3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4- ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

بطريقة تبعا لمثال ٨١ بدء باستخدام ٢٠٠ مليجرام (٠,٥٨ مليمول) من :

2-(1-Cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

و ١٨١,٨ مليجرام (٠,٥٨ مليمول) من :

2-bromomethyl-5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-[1,3,4]thiadiazole. ولقد نتج عن التحلل المائي الناتجة والتنقية بواسطة HPLC التحضيري المعكوس الطور (RP-HPLC) (خليط من CH3CN/H2O gradient + ٠,٠٥٪ formic acid) أن تم الحصول علي المركبات المذكورة بالعنوان كملح formiate في صورة مواد صلبة amorphous بيضاء اللون. ولقد تم الحصول علي تركيب كل من نوعي isomers بمطيافية NOE.

كمية المركب :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-yl-carbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

١٨ مليجرام؛ طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٥٤٣، نمط chlorine و.

٥ كمية المركب :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-yl-carbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

٦ مليجرام؛ طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٥٤٣، نمط chlorine و.

مثال ١٠٨:

١٠ 1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(2-methoxy-ethoxy)-1H-benzoimidazole-2- carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

(١) 1-(2-Methoxy-ethoxy)-2,3-dinitro-benzene

أذيب ١,٥ جرام (١٨,١٥ مليمول) من 2,3-Dinitro-phenol في ٧٥ مل acetone وبعد ذلك أضيف ١,٦٩ جرام (١٢,٢٢ مل) من K_2CO_3 ، ١٣٥,٣ مليجرام potassium (٠,٨١ مليمول) و ٠,٩٣ مل (٩,٨٨ مليمول) من 1-bromo-2-methoxy-ethane . ولقد تمت معالجة خليط التفاعل بالارتجاع لمدة ٨ ساعات وبعد ذلك أضيفت كمية أخري من ١,٦٩ جرام (١٢,٢٢ مول) من K_2CO_3، ٤٠٠ مليجرام KI و ٠,٩٣ مل (٩,٧٧ مليمول) من 1-bromo-2-methoxy-ethane. ولقد عولج الخليط الناتج بالارتجاع لمدة ١٦ ساعة ثم بعد ذلك ركز تحت ضغط

منخفض. ولقد أذيب الراسب في ethyl acetate دافئة ثم نقي بكروماتوجرافية الـوميض علـي silica gel باستخدام خليط من heptane / ethyl acetate كخليط مج حيث تم الحـصول علـي المركب 1-(2-Methoxy-ethoxy)-2,3-dinitro-benzene كمادة بلورية برتقالية اللون.

الإنتاجية: ١,٣٥ جرام

طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٢٤٣

(٢) 3-(2-Methoxy-ethoxy)-benzene-1,2-diamine

أذيب ١,٨٠ جرام (٧,٤٣ مليمول) 1-(2-Methoxy-ethoxy)-2,3-dinitro-benzene في ٢٥٠ مل methanol ثم فراغ المحلول وشطف بالـ argon عدة مرات بعد ذلك أضيف ٢٥٠ مليجـرام من palladium علي الفحم (١٠٪) ثم فرغ الخليط مرة أخري وشطف بالـ argon عـدة مرات وأخيرا، فقد تم تبديل argon بالـ hydrogen (بالون مملؤ بالـ hydrogen) ثـم قلـب الخليط لمدة ساعتين في درجة حرارة الغرفة. ثم ترشيح خليط لاتفاعل علي Celite ثم غـسل الراسب الموجود علي المرشح بواسطة ١٠٠ مل methanol . ولقد ركز الرشيح فـي الفـراغ حيث تم الحصول علي المركب 3-(2-Methoxy-ethoxy)-benzene-1,2-diamine فـي صـورة نقية كزيت بني اللون.

الكمية المنتجة: ١,٣٣ جرام

طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ١٨٣

(٣) 4-(2-Methoxy-ethoxy)-2-trichloromethyl-1H-benzoimidazole

أذيب ١,٣٣ جرام من 3-(2-Methoxy-ethoxy)-benzene-1,2-diamine في ٣٥ مل حمض خليك، بعد ذلك أضيف ١,٢٥ مل (٣,٢٢ مليمول) من :

2,2,2-trichloro-acetimidic acid methyl ester ثم قلب الخليط الناتج لمدة ساعتين في درجة حرارة الغرفة. ركز الخليط تحت ضغط منخفض ثم تم تقطير الراسب مرتين بواسطة ٢٠ مل toluene حيث تم الحصول علي المركب الخام :

4-(2-Methoxy-ethoxy)-2-trichloromethyl-1H-benzoimidazole كمادة صلبة بنية اللون.

الإنتاجية : ٢,٢٥ جرام

طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٣٠٩، نمط chlorine و.

(٤) :

4-(2-Methoxy-ethoxy)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)- amide

تم تحضير المركب :

4-(2-Methoxy-ethoxy)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)- amide

بطريقة تبعا لما هو مذكور في مثال ٥ (٢) بدء باستخدام ١,٩١ جرام (٣,١٨ مليمول) من :

4-(2-Methoxy-ethoxy)-2-trichloromethyl-1H-benzoimidazole و ١,٤٦ جـــرام (٦,٧٩ مليمول) من 1-isopropyl-piperidin-4-ylamine-dihydrochloride ولقد تمت التنقيـــة النهائيـــة بكروماتوجرافية الوميض علي silica gel باســـتخدام خلـــيط مـــن methanol / ethyl acetate كخليط مج.

٥ الإنتاجية: ٦٦٠ مليجرام

طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٣٦١

(٥) :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(2-methoxy-ethoxy)-1H-benzoimidazole-2- carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

١٠ تم تحضير المركب :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(2-methoxy-ethoxy)-1H-benzoimidazole-2- carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

بطريقة تبعا لمثال ٥ (٣) بدء من ٦٥٠ ملجيرام (١,٨٠ ملميول) من :

4-(2-Methoxy-ethoxy)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)- amide ١٥

و ٤٤٩,٩ مليجرام (١,٨٠ مليمول) من :

2-bromo-N-(5-chloro-pyridin-2-yl)-acetamide ولقد نتج عن التنقية بكروماتوجرافية الوميض علي silica gel باستخدام خليط من heptane ethyl acetate كخليط مج أن تم الحصول علـــي خليط ٩: ١ من :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(2-methoxy-ethoxy)-1H-benzoimidazole-2- carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide and 1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-7-(2-methoxy-ethoxy)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

ولقد تم فصل تلك isomers بواسطة NP-HPLC باستخدام طور ثابت chiral stationary phase وخليط من heptane ، ethanol ، methanol وdiethyl amine كمذيب ولقد تم تحويل المركب المذكور بالعنوان لملح خلات له خيث تم الحصول علي مادة amorphous عديمة اللون.

إنتاجية المركب :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(2-methoxy-ethoxy)-1H-benzoimidazole-2- carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

٥٠٠ مليجرام، طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٥٢٩، نمط chlorine و.

مثال ١٠٩

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(2-ethoxy-ethoxy)-1H-benzoimidazole-2- carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

(١) 1-(2-Ethoxy-ethoxy)-2,3-dinitro-benzene

تم تحضير المركب 1-(2-Ethoxy-ethoxy)-2,3-dinitro-benzene بطريقة تبعا لمثـــال ١٠٨ (١) باستخدام ٥٠٠ مليجرام (٢,٧٢ مليمول) من 2,3-dinitro-phenol و ٠,٧٢ مل (٦,٥٢ مليمول) من 1-chloro-2-ethoxy-ethane

الإنتاجية: ٤٥٠ مليجرام

طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٢٥٧

(٢) 3-(2-Ethoxy-ethoxy)-benzene-1,2-diamine

تم تحضير المركب 3-(2-Ethoxy-ethoxy)-benzene-1,2-diamine بطريقة تبعا لما ذكر فيمثـــال ١٠٨ (٢) بدء من ٤٥٠ مليجرام (١,٧٦ مليمول) من :

1-(2-Ethoxy-ethoxy)-2,3-dinitro-benzene

الكمية المنتجة : ٣٤٥ مليجرام

طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ١٩٧

(٣) 4-(2-Ethoxy-ethoxy)-2-trichloromethyl-1H-benzoimidazole

تم تحضير المركب 4-(2-Ethoxy-ethoxy)-2-trichloromethyl-1H-benzoimidazole بطريقـــة تبعا لمثال ١٠٨ (٣) بدء من ٣٤٥ مليجرام (١,٧٦ مليمول) من :

3-(2-Ethoxy-ethoxy)-benzene-1,2-diamine و ٠,٣٠ مل (٢,٤٦ مليمول) من :

2,2,2-trichloro-acetimidic acid methyl ester الإنتاجية : ٥٦٨ مليجرام

طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٣٢٣، نمط chlorine و.

(٤) :

4-(2-Ethoxy-ethoxy)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

٥ تم تحضر المركب :

4-(2-Ethoxy-ethoxy)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

بطريقة تبعا لمثال ١٠٨ (٤) بدء من ٥٦٩,٦ مليجرام (١,٧٦ مليمول) من :

4-(2-Ethoxy-ethoxy)-2-trichloromethyl-1H-benzoimidazole و ٤٥٤,٤ مليجـــرام (٢,١١ مليمول) من 1-isopropyl-piperidin-4-ylamine-dihydrochloride

١٠

الإنتاجية: ٥٤٠ مليجرام

طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٣٧٥

(٥) :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(2-ethoxy-ethoxy)-1H-benzoimidazole-2- carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

١٥

تم تحضير المركب :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(2-ethoxy-ethoxy)-1H-benzoimidazole-2- carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

بطريقة تبعا لمثال ١٠٨ (٥) بدء من ٥٤٠ مليجرام (١,٤٤ مليمول) من :

4-(2-Ethoxy-ethoxy)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

و ٣٥٩,٨ مليجرام (١,٤٤ مليمول) من :

2-bromo-N-(5-chloro-pyridin-2-yl)-acetamide ولقد تم تحويل المركب المذكور بـــالعنوان إلي acetate له حيث تم الحصول علي مادة amorphous عديمة اللون.

إنتاجية المركب :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(2-ethoxy-ethoxy)-1H-benzoimidazole-2- carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

٢٠١ مليجرام طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٥٤٣، نمط chlorine و.

مثال ١١٠

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(2-hydroxy-ethoxy)-1H-benzoimidazole-2- carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

(١) tert-Butyl-[2-(2,3-dinitro-phenoxy)-ethoxy]-dimethyl-silane

تم تحضير المركب :

tert-Butyl-[2-(2,3-dinitro-phenoxy)-ethoxy]-dimethyl-silane بطريقة تبعا لمثال ١٠٨ (١) بدء من ٥٠٠ مليجرام (٢,٧٢ مليمول) من 2,3-dinitro-phenol و ١ جرام (٤,١٨ مليمول) من (2-Bromo-ethoxy)-tert-butyl-dimethyl-silane

الإنتاجية: ٦١٠ مليجرام

طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٣٤٣

(٢) 3-[2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethoxy]-benzene-1,2-diamine

تم تحضير المركب :

3-[2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethoxy]-benzene-1,2-diamine

بطريقة تبعا لمثال ١٠٨ (٢) بدء من ٦١٠ ملجيرام (١,٧٨ مليمول) من :

tert-Butyl-[2-(2,3-dinitro-phenoxy)-ethoxy]-dimethyl-silane

الإنتاجية: ٥٠٣ مليجرام

طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٢٨٣

:(٣)

4-[2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethoxy]-2-trichloromethyl-1H- benzoimidazole

تم تحضير المركب :

4-[2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethoxy]-2-trichloromethyl-1H- benzoimidazole

بطريقة تبعا لمثال ١٠٨ (٣) بدء من ٥٠٣ مليجرام ١,٧٨ مليمول من :

3-[2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethoxy]-benzene-1,2-diamine و ٠,٣١ مل (٢,٤٩ مليمول) من 2,2,2-trichloro-acetimidic acid methyl ester الإنتاجية: ٦٨٠ مليجرام ، طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٤٠٩، نمط chlorine و.

: (٤)

4-[2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethoxy]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

تم تحضير المركب :

4-[2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethoxy]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

بطريقة تبعا لمثل ١٠٨ (٤) بدء من ٦٨٠ مليجرام (١,٦٦ مليمول) من :

4-[2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethoxy]-2-trichloromethyl-1H- benzoimidazole

و ٤٢٨,٤ مليجرام (١,٩٩ مليمول) من :

1-isopropyl-piperidin-4-ylamine-dihydrochloride الإنتاجية: ٦٧٠ مليجرام

طيف الكتلة: بالرش الكهربي: قمة طيف الكتلة: ٤٦١.

(٥) :

4-[2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethoxy]-1-[(5-chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

تم تحضير المركب :

4-[2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethoxy]-1-[(5-chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

بطريقة تبعا لمثال ١٠٨ (٥) بدء من ٦٧٠ مليجرام (١,٤٥ مليمول) من :

4-[2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethoxy]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

٣٦٢,٨ مليجرام (١,٤٥ مليمول) من :

2-bromo-N-(5-chloro-pyridin-2-yl)-acetamide ولقد نتج عن التنقية النهائية بكروماتوجرافية الوميض علي silica gel باستخدام ethyl acetate كخليط مج أن تم الحصول علي المركب المذكور بالعنوان كزيت بني اللون.

الإنتاجية ٣٥٠ مليجرام.

طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٦٢٩

(٦) :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(2-hydroxy-ethoxy)-1H-benzoimidazole-2- carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

إذيب ٢٥٠ مليجرام (٠,٤٠ مليمول) من :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(2-hydroxy-ethoxy)-1H-benzoimidazole-2- carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

في ١٥ مل من THF بعد ذلك أضيف ٤٣٥ ميكرولتر من محلول ١ مولاري من TBAF في THFو ٢٦ ميكرولتر من حمض خليك ولقد قلب الخليط الناتج لمدة ٤٨ ساعة في درجة حرارة الغرفة ركز خليط التفاعل تحت ضغط منخفض.

أخذ الراسب في ٥٠ مل من CH_2Cl_2 ثم غسل مرة واحدة بواسطة محللو مشبع من sodium bicarbonate و٥ مرات الماء جففت الطبقة العضوية علي $MgSO_4$ لامائي ثم ركزت في الفراغ ولقد نتج عن التنقية النهائية بواسطة RP-HPLC التحضيري (خليط CH3CN/H2O gradient + ٠,٠٥٪ formic acid) أن تم الحصول علي المركب :

4-[2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethoxy]-1-[(5-chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

في صورة نقية لملح formiate صورة ماء amorphous عديمة اللون. ولقد تم تحيول المركب المذكور بالعنوان إلي ملح acetate.

الإنتاجية: ١٣٢ ملجيرام

طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٥١٥، نمط chlorine و.

مثال ١١١

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-[2-fluoro-4-(pyrrolidine-1-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

(١) (3-Fluoro-4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-1-yl-methanone

تم تعليق ١ جرام (٥,٤٠ مليمول) من 3-Fluoro-4-nitro-benzoic acid في ٥٥ مل benzene بعد ذلك أضيق ١ مل من Thionyl chloride و ٧ قطرات من DMF قلب الخليط الناتج لمدة ٥ ساعات عند درجة حرارة ٧٠°م ثم ركز تحت ضغط منخفض. أذيب الراسب في ٤٠ مل triethylamine و ٠,٤٥ مل (٥,٤٠ مليمول) من pyrrolidine ثم قلب المحلول الناتج لمدة ساعة في درجة حرارة الغرفة جفف الخليط بواسطة CH_2Cl_2 ثم غسل بواسطة محلول ٠,١ عيراي من HCl ، مع محلول مشبع من sodium bicarbonate ومحلول ملح جففت الطبقة العضوية $MgSO_4$ لامائي ثم ركزت في الفراغ حيث تم الحصول علي المركب الخام :

(3-Fluoro-4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-1-yl-methanone كمادة صلبة برتقالية اللون

الإنتاجية : ١,٣٥ جرام

طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٢٣٩

(4-Amino-3-fluoro-phenyl)-pyrrolidin-1-yl-methanone (٢)

أذيب ٥١٥ مليجرام (٢,١٦ مليمول) من :

(3-Fluoro-4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-1-yl-methanone في ٢٠ مل methanol . بعد ذلك تم تفريغ المحلول م شطف بالـ argon عدة مرات. بعد ذلك أضيف ١٥٠ مليجرام من palladium علي الفحم (١٠٪) ثم تم تفريغ الخليط مرة أخري وشطف بالـ argon عدة مرات. وأخيرا فقد تم تبديل argon بالـ hydrogen (بالون مملؤ بالـ hydrogen) ثم قلب لاخليط لمدة ساعتين في درجة حرارة الغرفة. نقي خليط التفاعل علي Celite ثم غسل الراسب علي المرشح بواسطة ٣٠ مل methanol . ركز ناتج الترشيح في الفراغ حيث تم الحصول علي المركب :

(4-Amino-3-fluoro-phenyl)-pyrrolidin-1-yl-methanone في صور نقية كزيت عديم اللون.

الإنتاجية : ٤٤٨ مليجرام

طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٢٠٩

(٣) :

2-[2-Fluoro-4-(pyrrolidine-1-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

أذيب ٥٩ مليجرام (٠,٢٨ مليمول) من :

(4-Amino-3-fluoro-phenyl)-pyrrolidin-1-yl-methanone في ٦ مل من THF و ٣ مل ماء بعد ذلك أضيف ٢٣٨ مليجرام (٢,٨٣ مليمول من sodium bicarbonate وأخيرا، أضيف ٧٥,٦ مليجرام (٠,٢٦ مليمول) من :

2-Trichloromethyl-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester تم قلب الخليط الناتج بحشوة لمدة ٣ ساعات في درجة حرارة الغرفة خفف الخليط بواسطة CH_2Cl_2 ثم غسل بواسطة محلول مشبع من sodium bicarbonate ومحلول ملح. جففت الطبقة العضوية على $MgSO_4$ لامائي ثم ركزت تحت ضغط منخفض. ولقد نتج عن التنقية النهائية بواسطة RP-HPLC التحضيري (CH3CN/H2O gradient + ٠,٠٥٪ formic acid) أن تم الحصول على المركب :

2-[2-Fluoro-4-(pyrrolidine-1-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

في صورة نقية في صورة مادة صلبة amorphous عديمة اللون.

الإنتاجية: ٦٩ مليجرام

طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٤١١

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-[2-fluoro-4-(pyrrolidine-1-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

تم تحضير المركب :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-[2-fluoro-4-(pyrrolidine-1-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

بطريقة تبعا لما ذكر في مثال ٣٦ (٢) بدء من ٤٠ مليجرام (٠,١٠ مليمول) من :

2-[2-Fluoro-4-(pyrrolidine-1-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

و ٢٩,٢ مليجرام (٠,١٢ مليمول) من 2-bromo-N-(5-chloro-pyridin-2-yl)-acetamide ولقد نتج عن التنقة النهائية بواسطة RP-HPLC التحضيري (CH3CN/H2O gradient + ٠,٠٥٪ formic acid) أن تم الحصول علي المركب النقي :

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-[2-fluoro-4-(pyrrolidine-1-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

كمادة صلبة amorphous عديمة اللون.

الإنتاجية : ١٣ مليجرم.

طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٥٧١، نمط chlorine و.

مثال ١١٢

أ) :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-7-methyl-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

ب) :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-7-methyl-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

(١) 4-Amino-3-methyl-5-nitro-benzoic acid

تم تحضير المركب 4-Amino-3-methyl-5-nitro-benzoic acid كما وصف في Bolhofer وزملاؤه في البراءة الأمريكية ٣٦٩١١٦٦.

(٢) 4-Amino-3-methyl-5-nitro-benzoic acid methyl ester

أذيب ٥٠٠ مليجرام (٢,٥٠ مليمول) من 4-Amino-3-methyl-5-nitro-benzoic acid في خليط من ٨ مل من CH_2Cl_2 و ٢ مل methanol . وعند درجة حرارة صفر°م أضيف ١,٣٠ مل من محلول ٢ مولاري من trimethylsilyldiazomethane- في hexane . وبعد ساعة عند درجة حرارة صفر°م فقد ترك خليط التفاعل ليدفأ إلي درجة حرارة الغرفة. وفي اليوم التالي أضيفت كمية أخري ١,٣ مل من محلول ٢ محلول ٢ مولاري من trimethylsilyldiazomethane- في hexane وبعد التقليب لمدة ٣ ساعات في درجة حرارة الغرفة فقد أضيف محلول من ٠,٢٢ مل حمض خليك في ١,٨ مل من dichloromethane نقطة نقطة للتخلص من trimethylsilyldiazomethane. ركز خليط التفاعل تحت ضغط نخفض تم تكسير الراسب بواسطة heptane ثم تم ترشيح المادة البلورية حيث تم الحصول علي المركب النقي :

4-Amino-3-methyl-5-nitro-benzoic acid methyl ester

الإنتاجية: ٤٩٦ ملجيرام

طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٢١١

(٣) 3,4-Diamino-5-methyl-benzoic acid methyl ester

تم تحضير 3,4-Diamino-5-methyl-benzoic acid methyl ester بطريقة تبعا لمثال ١١ بدء من ٤٩٥ مليجرام (٢,٣٦ مليمول) من :

4-Amino-3-methyl-5-nitro-benzoic acid methyl ester

الإنتاجية: ٤٠٤ مليجرام

طيف الكتلة: (+Es): قمة طيفة الكتلة: ١٨١

(٤) :

7-Methyl-2-trichloromethyl-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

تم تحضير المركب :

7-Methyl-2-trichloromethyl-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

بطريقة تبعا لمثال ٥ (١) بدء من ٤٠٤ مليجرام (٢,٢٠ مليمول) من :

3,4-Diamino-5-methyl-benzoic acid methyl ester و ٠,٣٩ مل (٣,٠٨ مليمول) من :

2,2,2-trichloro-acetimidic acid methyl ester .

الانتاجية : ٨٦١ مليجرام

طيف الكتلة: (+Es): قمة طيفة الكتلة: ٣٠٧، نمط chlorine و

(٥) :

2-(1-Cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-7-methyl-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

تم تحضير المركب :

2-(1-Cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-7-methyl-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

بطريقة تبعا لمثال ٩٣ (٤) بدء من ٦٨٥ ملجيرام (٢,٢٠ مليمول) من :

7-Methyl-2-trichloromethyl-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

و ٤٧٤,٤ مليجرام (٢,٢٠ مليمول) من :

1-cyclopropyl-piperidin-4-ylamine -dihydrochloride الإنتاجية: ٧٣٠ مليجرام.

طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٣٥٧

(٦) أ) :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-7-methyl-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

ب) :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-7-methyl-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

تم تحضير كل من المركبين :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-7-methyl-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid and 3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4- ylcarbamoyl)-7-methyl-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

بطريقة تبعا لمثال ٨١ بدء من ٢٠٠ مليجرام (٠,٥٦ مليمول) من :

2-(1-Cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-7-methyl-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

و ١٦٤,٨ مليجرام (٠,٥٦ ملميول) من :

methanesulfonic acid 5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl ester . ولقد نتج عن التحلل المائي للـ esters الناتجة بالمعالجة بواسطة LiOH والنتيجة بواسطة RP-HPLC التحضيري (CH3CN/H2O gradient + ٠,٠٥٪ formic acid) أن تم الحصول على المركبات المذكورة بالعنوان كملح formiate في صورة مواد صلبة amorphous بيضاء اللون. ولقد تم تحديد تركيب كل من نوعي isomers بواسطة مطيافية NOE.

إنتاجية المركب :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarb-amoyl)-7-methyl-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

٧ مليجرام، طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٥٤٠، نمط chlorine و

إنتاجية المركب :

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarb-amoyl)-7-methyl-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

١١١ مليجرام؛ طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٥٤٠، نمط chlorine و.

مثال ١١٣

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-fluoro-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

(١) 2,3-Diamino-6-fluoro-benzoic acid ethyl ester

تم تحضير المركب 2,3-Diamino-6-fluoro-benzoic acid ethyl ester بطريقة تبعا لمثـــال ١١ (١) بدء من ٢٠٠ ملجيرام (٠,٨٨ مليمول) من :

2-Amino-6-fluoro-3-nitro-benzoic acid ethyl ester

الإنتاجية: ١٥٧ مليجرام

طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٢٢٩

(٢) :

5-Fluoro-2-trichloromethyl-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid ethyl ester

تم تحضير المركب :

5-Fluoro-2-trichloromethyl-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid ethyl ester

بطريقة تبعا لمثال ٥ (١) بدء من ١٥٠ ملجيرام (٠,٧٦ مليمول) من :

2,3-Diamino-6-fluoro-benzoic acid ethyl ester و ١٣٣ ميكرولتر (١,٠٦ مليمول) من 2,2,2-trichloro-acetimidic acid methyl ester الإنتاجية: ٢٨٠ مليجرام طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة:٣٢٥، نمط chlorine و

(٣) :

5-Fluoro-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid ethyl ester

تم تحضير المركب :

5-Fluoro-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid ethyl ester

بطريقة تبعا لمثال ٩٣ (٤) بدء من ٢٤٠ مليجرام (٠,٧٤ مليمول) من :

5-Fluoro-2-trichloromethyl-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid ethyl ester و ١٥٨,٦ مليجرام (٠,٧٤ مليمول) من :

1-Isopropyl-piperidin-4-ylamine-dihydrochloride

الإنتاجية: ٢٣٢ مليجرام

طيف الكتلة (بالرش الكهربي): قمة طيفة الكتلة: ٣٧٧

(٤) :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-fluoro-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

تم تحضير المركب :

١-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-fluoro-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

بطريقة تبعا لمثال ٨١ بدء من ٢٣٠ مليجرام (٠,٦٠ مليمول) من :

5-Fluoro-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid ethyl ester

و ١٧٩,٥ مليجرام (٠,٦٠ مليمول) من :

methanesulfonic acid 5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl ester

ولقد نتج عن التحلل المائي للـ ethyl الناتج بالمعالجة بواسطة LiOH والتنقية بواسطة RP-HPLC التحضيري (CH_3CN/H_2O gradient + 0.05 % formic acid) أن تم الحصول على المركب المذكور بالعنوان كملح formiate في صورة صلبة amorphous بيضاء اللون.

الإنتاجية ٨٧ مليجرام

طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٥٤٦، نمط chlorine و

مثال ١١٤

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-5-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

(١) :

٥ 2-Amino-3-nitro-6-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-benzoic acid ethyl ester

أضيف ٤٢٠ مليجرام من sodium hydride (معلق ٦٠٪ في زيت) إلي محلول من ٢,١٦ مل (٢٩,٨ مليمول) من 2,2,2-trifluoro-ethanol في ٥ مل من THF وعندما توقف تصاعد الغاز، فقد أضيف ١,٠ جرام (٤,٣٨ مليمول) من :

2-Amino-6-fluoro-3-nitro-benzoic acid ethyl ester . ولقد قلب الخليط الناتج عند درجة ١٠ حرارة صفر°م لمدة ٣٠ دقيقة ثم في درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة أخري وإلي هذا المحلول أضيف ٢ مل من محلول مائي ٦ مولاري من HCl ، ثم أزيلت اغلب كمية المذيب تحت ضغط منخفض. تم خلط الراسب بواسطة ٢٠ مل ماء ثم تم تجميع المادة الصلبة الناتج وغسلت بالماء ثم بالـ hexane جففت المادة البلورية الصفراء الناتجة تحت ضغط منخفض عند درجة حرارة ٣٥°م الإنتاجة ١,٢٢ جرام.

١٥ (٢) :

2,3-Diamino-6-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-benzoic acid ethyl ester

تم تحضير المركب :

2,3-Diamino-6-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-benzoic acid ethyl ester

بطريقة تبعا لمثال ١١ (١) بدء من ١,٢٢ جرام (٣,٩٦ مليمول) من :

2-Amino-3-nitro-6-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-benzoic acid ethyl ester

الكمية المنتجة ١,٠٧ جرام

طيف الكتلة: بالرش الكهربي: قمة طيف الكتلة: ٢٧٩

(٣) :

2-Trichloromethyl-5-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid ethyl ester

تم تحضير المركب :

2-Trichloromethyl-5-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid ethyl ester

بطريقة تبعا لما هو مذكور في مثال ٥ (١) بدء من ٢٠٠ مليجرام (٠,٧٢ مليمول) من :

2,3-Diamino-6-fluoro-benzoic acid ethyl ester و ١٢٨ ميكرولتر (١,٠١ مليمول) من 2,2,2-trichloro-acetimidic acid methyl ester

الإنتاجية: ٣٤٠ مليجرام

طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٤٠٥ نمط chlorine و

(٤) :

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-5-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-1H-benzoimidazole-4- carboxylic acid ethyl ester

تم تحضير المركب :

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-5-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-1H-benzoimidazole-4- carboxylic acid ethyl ester

بطريقة تبعا لمثال ٩٣ (٤) بدء من ٢٩٠ مليجرام (٠,٧٢ مليمول) من :

2-Trichloromethyl-5-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid ethyl ester

و ١٥٣,٨ مليجرام (٠,٧٢ مليمول) من :

1-Isopropyl-piperidin-4-ylamine-dihydrochloride الإنتاجية : ٢٩٩ مليجرام

طيف الكتلة: (بالرش الكهربي): قمة طيفة الكتلة: ٤٥٧

(٥) :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-5-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

تم تحضير المركب :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-5-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

بطريقة تبعا لمثال ٨١ بدء من ٢٩٩ ملجيام (٠,٦٦ مليمول) من :

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-5-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-1H-benzoimidazole-4- carboxylic acid ethyl ester

و ١٩٢,٤ مليجرام (٠,٦٦ مليمول) من :

methanesulfonic acid 5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl ester

ولقد نتج عن التحلل المائي لمركب ester ethyl الناتج بالمعالجة بواسطة LiOH في methanol والتنقية بواسطة RP-HPLC التحضيري (gradient CH3CN/H2O + ٠,٠٥٪ formic acid) أن تم الحصول علي المركب المذكور بالعنوان كملح formiate في صورة ماء صلبة amorphous بيضاء.

الإنتاجية: ٩٠ مليجرام

طيف الكتلة: (Es+): قمة طيفة الكتلة: ٦٢٦، نمط chlorine و

مثال ١١٥

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-4-(3-hydroxy-azetidine-1-carbonyl)-5- (2,2,2-trifluoro-ethoxy)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4- yl)-amide

تم تحضير المركب :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-4-(3-hydroxy-azetidine-1-carbonyl)-5- (2,2,2-trifluoro-ethoxy)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4- yl)-amide

بطريقة تبعا لطريقة مثال ٢٢ بدء من ٥٠ مليجرام (٠,٠٨ مليمول) من :

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-5-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

و ٨,٧ مليجرام من azetidin-3-ol . ولقد تم الحصول علي المركب المذكور بالعنوان في صورة ملح formiate كمادة صلبة amorphous بيضاء اللون.

الإنتاجة: ١٨ مليجرام.

طيف الكتلة: (بالرش الكهربي): قمة طيفة الكتلة: ٦٨١، نمط chlorine و

مثال ١١٦

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-7-fluoro-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

يمكن تحضير المركب المذكور بالعنون بالطريقة السابقة الذكر

مثال ١١٧

7-Chloro-1-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4- ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

يمكن تحضير المركب المذكور بالعنون بالطريقة السابقة الذكر

مثال ١١٨

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-7-cyclopropyl-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

يمكن تحضير المركب المذكور بالعنون بالطريقة السابقة الذكر

مثال ١١٩

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-7-ethyl-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

يمكن تحضير المركب المذكور بالعنون بالطريقة السابقة الذكر

مثال ١٢٠

1-[3-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-5-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-7-methyl-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

يمكن تحضير المركب المذكور بالعنون بالطريقة السابقة الذكر

مثال ١٢١

1-[3-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-5-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-7-fluoro-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

يمكن تحضير المركب المذكور بالعنون بالطريقة السابقة الذكر

مثال ١٢٢

7-Chloro-1-[3-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-5-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4- ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

يمكن تحضير المركب المذكور بالعنون بالطريقة السابقة الذكر

مثال ١٢٣

123: 1-[3-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-5-ylmethyl]-7-cyclopropyl-2-(1-cyclopropyl- piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

يمكن تحضير المركب المذكور بالعنون بالطريقة السابقة الذكر

مثال ١٢٤

1-[3-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-5-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-7-ethyl-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

يمكن تحضير المركب المذكور بالعنون بالطريقة السابقة الذكر

مثال ١٢٥

125: 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4- ylcarbamoyl)-7-methyl-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

يمكن تحضير المركب المذكور بالعنون بالطريقة السابقة الذكر

مثال ١٢٦

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4- ylcarbamoyl)-7-fluoro-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

يمكن تحضير المركب المذكور بالعنون بالطريقة السابقة الذكر

مثال ١٢٧

7-Chloro-1-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

يمكن تحضير المركب المذكور بالعنون بالطريقة السابقة الذكر

مثال ١٢٨

128: 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4- ylcarbamoyl)-7-ethyl-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

يمكن تحضير المركب المذكور بالعنون بالطريقة السابقة الذكر

مثال ١٢٩

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl]-7-cyclopropyl-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

يمكن تحضير المركب المذكور بالعنون بالطريقة السابقة الذكر

مثال ١٣٠

1-(6-Chloro-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-7- methyl-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

يمكن تحضير المركب المذكور بالعنون بالطريقة السابقة الذكر

مثال ١٣١

7-Chloro-1-(6-chloro-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

يمكن تحضير المركب المذكور بالعنون بالطريقة السابقة الذكر

مثال ١٣٢

1-(6-Chloro-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-7- fluoro-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

يمكن تحضير المركب المذكور بالعنون بالطريقة السابقة الذكر.

مثال ١٣٣

1-(6-Chloro-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-7-cyclopropyl-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

يمكن تحضير المركب المذكور بالعنون بالطريقة السابقة الذكر

مثال ١٣٤

1-(6-Chloro-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-7- ethyl-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

يمكن تحضير المركب المذكور بالعنون بالطريقة السابقة الذكر

مثال ١٣٥

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-7-methyl-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

يمكن تحضير المركب المذكور بالعنون بالطريقة السابقة الذكر

مثال ١٣٦

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-7-fluoro-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

مثال ١٣٧

7-Chloro-1-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4- ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

يمكن تحضير المركب المذكور بالعنون بالطريقة السابقة الذكر

مثال ١٣٨

1-[3-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-5-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-7-methyl-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

يمكن تحضير المركب المذكور بالعنون بالطريقة السابقة الذكر

مثال ١٣٩

1-[3-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-5-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-7-fluoro-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

مثال ١٤٠

7-Chloro-1-[3-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-5-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4- ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

يمكن تحضير المركب المذكور بالعنون بالطريقة السابقة الذكر

مثال ١٤١

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4- ylcarbamoyl)-7-methyl-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

يمكن تحضير المركب المذكور بالعنون بالطريقة السابقة الذكر

مثال ١٤٢

7-Chloro-1-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

يمكن تحضير المركب المذكور بالعنون بالطريقة السابقة الذكر

مثال ١٤٣

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4- ylcarbamoyl)-7-fluoro-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid

يمكن تحضير المركب المذكور بالعنون بالطريقة السابقة الذكر

مثال ١٤٤

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-fluoro-4-(3-hydroxy-azetidine-1-carbonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-cyclopropyl-piperidin-4-yl)-amide

يمكن تحضير المركب المذكور بالعنون بالطريقة السابقة الذكر

مثال ١٤٥

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-fluoro-1H-benzoimidazole-2,4-dicarboxylic acid 4-[(2-hydroxy-ethyl)-amide] 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)- amide]

٥ يمكن تحضير المركب المذكور بالعنون بالطريقة السابقة الذكر

مثال ١٤٦

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-1H-benzoimidazole-2,4-dicarboxylic acid 4-amide 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)- amide]

١٠ يمكن تحضير المركب المذكور بالعنون بالطريقة السابقة الذكر

مثال ١٤٧

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-1H-benzoimidazole-2,4-dicarboxylic acid 4-[(2-hydroxy-ethyl)-amide] 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide]

١٥ يمكن تحضير المركب المذكور بالعنون بالطريقة السابقة الذكر

مثال ١٤٨

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-1H-benzoimidazole-2,4-dicarboxylic acid 4-dimethylamide 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide]

يمكن تحضير المركب المذكور بالعنون بالطريقة السابقة الذكر

مثال ١٤٩

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-1H-benzoimidazole-2,4-dicarboxylic acid 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide] 4-(methyl-propyl-amide)

يمكن تحضير المركب المذكور بالعنون بالطريقة السابقة الذكر

مثال ١٥٠

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-fluoro-7-methyl-1H-benzoimidazole- 2,4-dicarboxylic acid 4-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amide] 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)- amide]

يمكن تحضير المركب المذكور بالعنون بالطريقة السابقة الذكر

مثال ١٥١

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-fluoro-4-(3-hydroxy-azetidine-1-carbonyl)-7-methyl-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

يمكن تحضير المركب المذكور بالعنون بالطريقة السابقة الذكر

مثال ١٥٢

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl]-5-fluoro-7-methyl-1H-benzoimidazole-2,4-dicarboxylic acid 4-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amide] 2-[(1-isopropyl- piperidin-4-yl)-amide]

يمكن تحضير المركب المذكور بالعنون بالطريقة السابقة الذكر

مثال ١٥٣

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl]-5-fluoro-4-(3-hydroxy-azetidine-1-carbonyl)-7-methyl-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

يمكن تحضير المركب المذكور بالعنون بالطريقة السابقة الذكر

مثال ١٥٤

1-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-4-(2-hydroxy-ethoxy)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

يمكن تحضير المركب المذكور بالعنون بالطريقة السابقة الذكر

مثال ١٥٥

1-(6-Chloro-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-4-(2-hydroxy-ethoxy)-1H-benzoimidazole-2- carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

يمكن تحضير المركب المذكور بالعنون بالطريقة السابقة الذكر

مثال ١٥٦

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-4-(3-hydroxy-azetidine-1-carbonyl)- 1H-thieno[3,4-d]imidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide

يمكن تحضير المركب المذكور بالعنون بالطريقة السابقة الذكر

مثال ١٥٧

5-Chloro-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid benzylamide

أضيف محلول من ١٢٠ مليجرام (٠,٤٥ مليمول) من :

5-chloro-2-trichloromethyl-1H-benzoimidazole في ٢ مل من tetrahydrofuran (THF) ببطئ إلي خليط من ٥٣,٥ ميكرولتر (٠,٤٩ مليمول) من benzylamine و ٣٧٣,٨ مليجرام (٤,٤٥ مليمول، ١٠ مكافئ) من sodium bicarbonate في ٨ مل tetrahydrofuran و ٤ مل ماء. قلب خليط التفاعل لمدة ساعتين فى درجة حرارة الغرفة (٢٠°م إلى ٢٥°م). بعد ذلك تم ترشيح المعلق ثم ركز الرشيح تحت ضغط منخفض والتنقية بواسطة RP-HPLC التحضيرى (CH3CN/H2O gradient و٠,٠٥٪ formic acid) فقد تم الحصول على المركب :

5-Chloro-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid benzylamide كمادة صلبة amorphous بيضاء. الإنتاجية: ٨٤ مليجم ، طيف الكتلة (ES^+): قمة طيف الكتلة: ٢٨٦، نسق chlorine و.

مثال ١٥٨

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

أضيف محلول من ٣,٩٩ جم (١٣,٦ مليمول) من :

2-trichloromethyl-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester في ٤ مل من tetrahydrofuran ببطء إلى خليط من ٢,٩ جم (١٣,٦ مليمول) من :

1-isopropyl-piperidin-4-ylamine-dihydrochloride و١٣,٧ جم (٠,١٦٣ مول، ١٢ مكافئ) من sodium bicarbonate في ٢٠٠ مل من tetrahydrofuran و١٢٠ مل ماء. قلب خليط التفاعل لمدة ساعتين في درجة حرارة الغرفة. تم تقطير tetrahydrofuran . ولقد خفف المعلق المائي الناتج بواسطة ٢٠٠ مل من CH_2Cl_2 واستخلص مرتين بواسطة ١٥٠ مل ماء. ركزت الطبقة العضوية تحت ضغط منخفض ثم نقى الراسب الناتج بكروماتوجرافية الوميض على

silica gel باستخدام خليط من methanol / ethyl acetate (٤: ١) كخليط مج. تم الحصول على المركب المذكور بالعنوان كمادة بلورية بنية خفيفة اللون. الإنتاجية : ٣,٢٠ جم. طيف الكتلة (ES^+): قمة طيف الكتلة: ٣٤٥.

مثال ١٥٩

2-(1-Cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

إلى خليط من ٧,٥٣ جم (٣٥,٣ مليمول)، :

1-cyclopropyl-piperidin-4-ylamine dihydrochloride و٣٢,٣٩ جم (٠,٣٨٦ مول sodium bicarbonate في ١٣٠٠ مل من tetrahydrofuran و٣٧٠ مل ماء أضيف محلول من ١١,٧٩ جم (٣٢,١ مليمول) من :

2-trichloromethyl-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester في ٣٦٠ مل tetrahydrofuran . ولقد قلب خليط التفاعل بشدة لمدة ساعتين في درجة حرارة الغرفة. ولقد بخر tetrahydrofuran . ولقد تم ترشيح الراسب ثم عولج مرتين بواسطة حوالى ٣٠٠ مل من محلول مشبع من sodium bicarbonate تحت ظروف الموجات فوق الصوتية. وبعد الترشيح فقد غسلت المادة الصلبة الناتجة مرتين بواسطة ١٥٠ مل وتم التجفف تحت ضغط منخفض عند درجة حرارة ٤٥°م حيث تم الحصول على المركب :

2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic methyl ester

في صورة نقية في صورة مادة بلورية بنية خفيفة اللون.

الإنتاجية: ٩,٩ جم (٩٠٪).

طيف الكتلة: بالرش الكهربى: قمة طيف الكتلة : ٣٤٣.

مثال ١٦٠

٥ 5-Chloro-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid diisopropylamide

أضيف محلول من ٥٠٠ مليجم (١,٨٥ مليمول) من :

5-Chloro-2-trichloromethyl-1H-benzoimidazole في ٢٠ مل tetrahydrofuran ببطء إلى خيط من ٢٨٦ ميكرولتر (٢,٠٤ مليمول) من diisopropyl-amine و١,٥٥ جم (١٨,٥ مليمول، ١٠ مكافئ) من sodium bicarbonate في ٧٠ مل tetrahydrofuran و٢٠ مل ماء . قلب خليط ١٠ التفاعل لمدة ساعتين في درجة حرارة الغرفة. ولقد بخر المذيب العضوي organic solvent ، ولقد تم ترشيح المادة البلورية المتكونة ثم عولجت مرة واحدة بواسطة حوالى ٥٠ مل من محلول مشبع من sodium bicarbonate تحت ظروف الموجات فوق الصوتية ثم ترشيح الراسب البلورى مرة أخرى ثم غسل مرتين بواسطة ٢٠ مل ماء. ولقد نتج عن التجفيف تحت ضغط منخفض أن تم الحصول على المركب النقى :

١٥ 5-Chloro-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid diisopropylamide في صورة مادة صلبة بلورية بنية اللون.

الإنتاجية: ٣٢١ مليجم.

طيف الكتلة: بالرش الكهربى: قمة طيف الكتلة : ٢٨٠، نسق chlorine و.

مثال ١٦١

(5-Chloro-1H-benzoimidazol-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone

تم تحضير المركب :

(5-Chloro-1H-benzoimidazol-2-yl)-morpholin-4-yl-methanone بطريقة تبعاً لمثـــال ١٥٧ بدءاً من ١٢٠ مليجم (٠,٤٥ مليمول) من :

5-Chloro-2-trichloromethyl-1H-benzoimidazole و٤٢,٦ ميكرولتـــر (٠,٤٩ مليمـــول) morpholine . تم فصل المركب المذكور بالعنوان كمادة صلبة amorphous عديمة اللون.

الإنتاجية: ٩٥ مليجم (٨٠٪).

طيف الكتلة (ES^+) : ٢٦٦، نسق chlorine و.

مثال ١٦٢

5-Chloro-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (4-methyl-piperazin-1-yl)-amide

تم تحضير المركب :

5-Chloro-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (4-methyl-piperazin-1-yl)-amide

بطريقة تبعا لما هو مذكور في مثال ١٥٧ بدء من ١٢٠ مليجرام (٠,٤٥ مليمول) من :

5-Chloro-2-trichloromethyl-1H-benzoimidazole ٥٨,٩ ميكرولتر (٠,٤٩ مليمول) من 4-Methyl-piperazin-1-ylamine. تم فصل المركب المذكور بالعنوان كمادة صـــلبة amorphous عديمة اللون.

مثال ١٦٣

5-Chloro-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (4-cyano-phenyl)-amide

تم تحضير المركب :

5-Chloro-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (4-cyano-phenyl)-amide

بطريقة تبعا لمثال ١٦٠ بدء من ٥٠٠ مليجرام (١,٨٥ مليمول) من :

5-Chloro-2-trichloromethyl-1H-benzoimidazole و ٢٢٩,٨ مليجرام (١,٩٥ مليمول) من 4-amino-benzonitrile ولقد تم فصل المركب المذكور بالعنوان كمادة صلبة بلورية بنية ضعيفة اللون

الإنتاجية : ٤٧٥ مليجرام (٨٦٪).

طيف الكتلة (بالرش الكهربي): قمة طيف الكتلة : ٢٩٧، نمط chlorine و

مثال ١٦٤

2-[4-(3-Oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

تم تحضير المركب :

2-[4-(3-Oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

بطريقة تبعا لمثال ٦٠ بدء من ١,٣٢ جرام (٤,٤٩ مليمول) من :

2-trichloromethyl-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester و ٩٥٠ مليجرام (٤,٩٤ مليمول) من : 4-(4-Amino-phenyl)-morpholin-3-one ولقد تم فصل المركب المذكور بالعنوان كمادة صلبة بلورية بنية خفيفة اللون

الإنتاجية: ١,٤٤ جم (٨١٪).

٥ طيف الكتلة: بالرش الكهربى: قمة طيف الكتلة : ٣٩٥

مثال ١٦٥

2-[2-Fluoro-4-(pyrrolidine-1-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-1H-benzo-imidazole-4-carboxylic acid methyl ester

أذيب ٥٩ مليجرام (٠,٢٨ مليمول) من :

١٠ (4-Amino-3-fluoro-phenyl)-pyrrolidin-1-yl-methanonen و ٣ مل ماء. بعد ذلك أضيف ٢٢٨,٠ مليجرام (٢,٨٣ مليمول) من $NaHCO_3$. وأخير، فقد أضف ٧٥,٦ مليجرام (٠,٢٦ مليمول) من :

2-Trichloromethyl-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

ثم قلب الخليط الناتج بشدة لمدة ٣ ساعات في درجة حرارة الغرفة. ولقد خفف الخليط بواسطة ١٥ ٢٥ مل من CH_2Cl_2 وغسل بواسطة محلول مشبع من sodium bicarbonate ثم بمحلول ملح. جففت الطبقة العضوية علي $MgSO_4$ أمورفي ثم ركزت تحت ضغط منخفض. وبعد التنقية بواسطة RP-HPLC التحضيري (CH_3CN/H_2O gradient و ٠,٠٥٪ formic acid) فقد تم الحصول علي المركب النقي :

2-[2-Fluoro-4-(pyrrolidine-1-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester

في صورة مادة صلبة amorphous عديمة اللون.

الإنتاجية: ٦٩ جم (٦٥٪).

طيف الكتلة: بالرش الكهربى: قمة طيف الكتلة : ٤١١.

مثال ١٦٦

5-Chloro-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid isoquinolin-4-ylamide

تم تحضير المركب :

5-Chloro-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid isoquinolin-4-ylamide بطريقة تبعا لمثال ١٦٠ بدء من ١٠٠ مليجرام (٠,٣٧ مليمول) من :

5-chloro-2-trichloromethyl-1H-benzoimidazole و ٥٦,١ مليجرام (٠,٣٩ مليمول) من isoquinolin-4-ylamine. ولقد تم فصل المركب المذكور بالعنوان كمادة صلبة بلورية بنية اللون.

الإنتاجية: ١١٣ مليجرام (٩٤٪).

طيف الكتلة: بالرش الكهربى: قمة طيف الكتلة : ٣٢٣، نمط chlorine و.

مثال ١٦٧

2-[(5-Chloro-1H-benzoimidazole-2-carbonyl)-amino]-3-nitro-benzoic acid methyl ester

تم تحضير المركب :

2-[(5-Chloro-1H-benzoimidazole-2-carbonyl)-amino]-3-nitro-benzoic acid methyl ester

بطريقة تبعا لمثال ١٦٠ بدء من ٢٠٠ مليجرام (٠,٧٤ مليمول) من :

5-chloro-2-trichloromethyl-1H-benzoimidazole و ١٥٢,٦ مليجرام (٠,٧٨ مليمول) من 2-amino-3-nitro-benzoic acid methyl ester ولقد تم فصل المركب المذكور بالعنوان كمادة صلبة بلورية صفراء اللون.

الإنتاجية: ٢١٨ جم (٧٩٪).

مثال ١٦٨

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-thieno[3,4-d]imidazole-4-carboxylic acid methyl ester

تم تحضير المركب :

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-thieno[3,4-d]imidazole-4-carboxylic acid methyl ester

بطريقة تبعا لمثال ١٥٨ بدء من ١,٧٤ جرام (٥,٨٠ مليمول) من :

2-trichloromethyl-3H-thieno[3,4-d]imidazole-6-carboxylic acid methyl ester

و ١,٢٥ جرام (٥,٨٠ مليمول) :

1-isopropyl-piperidin-4-ylamine-dihydrochloride. ولقد تم فصل المركب المذكور بالعنوان كمادة صلبة بلورية بنية خفيفة اللون.

الإنتاجية: ١,٧٥ جم (٨٦٪).

طيف الكتلة: بالرش الكهربى: قمة طيف الكتلة : ٣٥١.

مثال ١٦٩

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

أذيب ٢٥١ مليجرام (٠,٠٩٨ مليمول) من :

1-Cyclopropyl-piperidin-4-ylamine-dihydrochloride) في ٣ مل من CH_3CN و ٣ مل ماء بعد ذلك أضيف ٨٢,٣ مليجرام (٠,٩٨ مليمول، ١٠ مكافئ) من sodium bicarbonate . وبعد ذلك، أضيف محلول من ٤٨,١ مليجرام (٠,٠٩٨ مليمول) من :

1-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-trichloromethyl-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

في ٢ مل من CH_3CN ثم قلب الخليط الناتج بشدة لمدة ٣ ساعات عند الإرتجاع وركز الخليط تحت ضغط منخفض ولقد نقي الراسب بواسطة RP-HPLC (CH3CN/H2O gradient و ٠,٠٥٪ formic acid) حيث تم الحصول علي المركب النقي :

1-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid

في صورة مادة صلبة amorphous عديمة اللون (تحت تلك الظروف، فقد تم التحلل المائي لـــ ester methyl في نفس الوقت)

٥ الإنتاجية: ٢٦ جم (٥٠٪).

طيف الكتلة: بالرش الكهربى: قمة طيف الكتلة : ٥٢٦، نمط chlorine و

اختبارات صيدلية:

يمكن تقييم قدرة المركبات التي بالصيغة I علي تثبيط عامل التجلط Xa أو عامل التجلط VIIa أو الإنزيمات الأخري مثل thrombin ، plasmin أو trypsin بتحديد تركيز المركب الذي ١٠ بالصيغة I والذي يثبط النشاط الإنزيمي بمقدار ٥٠٪ أي القيمة IC_{50}، والتي كانت تتعلق بثبات التثبيط Ki. ولقد تم استخدام الإنزيمات المنقاة في التجارب اللونية. لقد تم تحديد تركيز المثبط الذي يسبب إنخفاض ٥٠٪ في معدل التحلل المائي للمادة التحتية بالانخفاض الخطي بعد وضع المعدلات النسبية من التحلل المائي (مقارنة بالمقارن الغير مثبط) مع لوغاريتم تركيز المركب الذي بالصيغة I. ولحساب ثابت التثبيط Ki، فقد تم تصحيح قيم IC_{50} لمنافسة المادة التحتية ١٥ باستخدام الصيغة :

$$Ki = IC50/[1+(Substrate\ Comcentration/\ Kn)$$

حيث Kn عبارة عن :

(Chen and Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22 (1973) 3099-3108; I. H. Segal, Enzyme Kinetics, 1975, John Wiley & Sons, New York, 100-125; which were incorporated herein by reference).

(أ) تجربة عامل التجلط Xa

في تجربة تحديد مستوي تثبيط عامل التجلط Xa فقد تم استخدام المحلول المنظم TBS-PEG (٥٠ مليمول من Tris-HCl، قيمة أس هيدروجيني pH ٧,٨، ٢٠٠ مليمول chlorine يد sodium ، ٠,٥٪ (وزن/ حجم DEG-8000، ٠,٠٢٪ (وزن/ حجم) (NaN_3) ولقد تم تحديد قيمة IC_{50} بالاتحاد في عيون ملائمة لنصف مساحة طبق المعاير الدقيقة من النوع Costar من ٢٥ ميكرولتر من عامل التجلط الأدمي :

Xa (Enzyme Research Laboratories, Inc.; South Bend, Indiana)

في TBS-PEG، ٤٠ ميكولتر من ١٪ حجم/ حجم من DMSO نفي TBS-PEG (مقارن غير مثبط) أو تركيزات مختلفة من المركب المراد اختباره مخفف في ١٠٪ (حجم/ حجم) DMSO في TBS-PEG، والمادة التحتية:

S-2765 (N(α)-benzyloxycarbonyl-D-Arg-Gly-L-Arg-p-nitroanilide; Kabi Pharmacia, Inc.; Franklin, Ohio) in TBS-PEG.

لقد تم تنفيذ التجربة بعمل تحضين مسبق للمركب الذي بالصيغة I مع الإنزيم لمدة ١٠ دقائق. وبعد ذلك بدأت التجربة بإضافة مادة تحتية للحصول علي حجم نهائي ١٠٠ ميكرولتر. ولقد تم قياس السرعة الابتدائية للمادة التحتية اللونية بالتغير في الامتصاص عند ٤٠٥ نانومتر باستخدام وحدة قارئ أطباق من النوع Bio-te k Instruments (Ceres uv 900HDi) عند درجة حرارة

٢٥°م أثناء الجزء الخطي من الوقت (عادة دقيقة ونصف بعد إضافة المادة التحتية). ولقد كان تركيز الإنزيم ٠,٥ نانومول ولقد كان تركيز المادة التحيتة ١٤٠ ميكرومول.

ب) تجربة عامل التجلط (VIIa):

تم تحديد النشاط التثبيطي تجاه عامل التجلط VIIa/ عامل التنشيط باستخدام تجربة كروماتوجرافية كما سبق أو :

(J. A. Ostrem et al., Biochemistry 37 (1998) 1053-1059 ولقد تم وضع هذا المرجع هنا علي سبيل المرجع ولقد تم تنفيذ التجربة الحركية عند درجة حرارة ٢٥°م في نصف مساحة معايرة دقيقة (Costar Corp., Cambridge, Massachusetts) باستخدام قارئ أطباق حركي (Molecular Devices Spectra max 250) ولقد كانت التجربة المثالية تحتوي علي ٢٥ ميكرولتر من عامل التجلط الأدمي VIIa وعامل النسيج (٥ نانومول و ١٠ نانومول، التركيز النهائي) في اتحاد مع ٤٠ ميكرولتر من تخفيفا ثبط في ١٠٪ من DMSO/ المحلول المنظم TBS-PEG (٥٠ مليمول تريس، ١٥ مليمول NaCl M ، ٥ مليمول $CaCl_2$، ٠,٠٥٪ PEG8000، قيمة أس هيدروجيني pH ٨,١٥). وبعد ١٥ دقيقة من فترة تحضين مسبق، فقد برأت التجربة بإصافة ٣٥ ميكرولتر من المادة التحتية اللونية :

S-2288 (D-Ile-Pro-Arg-p-nitroanilide, Pharmacia Hepar Inc., تركيز نهائي ٥٠٠ ميكرومول).

توضح النتائج ثوابت التثبيط Ki (عامل التجلط Xa لتثبيط العامل Xa) في الجدول ١

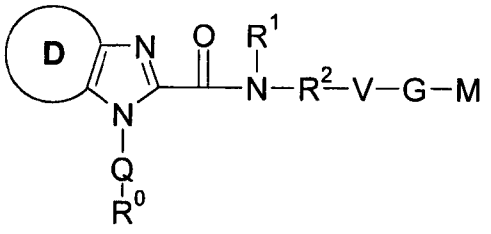
جدول ١

مثال	Ki(FXa) ميكرومول	مثال	Ki(FXa) ميكرومول	مثال	Ki(FXa) ميكرومول
١	٠,٠٠٠٧	٢٩ب	٠,٠١١٥	٦٨ أ)	٠,٠٧٠
٢	٠,٠٠٣١	٣٠	٠,٠٠٩٠	٦٨ ب)	٠,٢٢٦
٣	٠,٠٠١٤	٣١	٠,٠١٥٥	٦٩	٠,٠١٥
٤	٠,٠٥٩٢	٣٢	٠,٠١٠٥	٧٠	٠,٠١٥
٥أ	٠,٠٠٢٥	٣٣	٠,٠١٢٥	٧١	٠,٠٠٧
٥ب	٠,١٧٥٠	٣٤	٠,٠١٩٥	٧٢	٠,٠١٢٥
٦	٠,٠٠٣٠	٣٥	٠,٠٤١	٧٣	٠,٠١٩
٧	٠,٠١٦٥	٣٦	٠,٠٣١٥	٧٤	٠,٠١٠٥
٩	٠,٠٩٤٠	٣٧	٠,٠١٢	٧٥	٠,٠٠٢٦
١٠	١,٣٥٧	٣٩	٠,٠٤٧	٧٦	٠,٠٠٨٥
١١أ	٠,٠٠٤	٤٠	٠,٠٢٠	٧٧	٠,٠٥٢٥
١١ب	٠,٠٠٤	٤١	٠,٠٠٦	٧٨	٠,٠٠٣٥
١٢	٠,٠٠٣٠	٤٢	٠,٤٦٢	٧٩	٠,٠٠١
١٣	٠,٢٩٩٠	٤٣	٠,٨٤٠	٨٠	٠,٠٠٧
١٤	٢,٣٩٠٠	٤٤	٠,٠٢٨	٨١أ)	٠,٥٥٨
١٥	٠,٠١١٥	٤٥	٠,٢١٠	٨٢ب)	٠,٠٦٤
١٦	٠,٠١١٠	٤٥	٠,٠٠٢	٩١	٠,٠٢١
١٧أ	٠,٠١٩٥	٤٩	٠,٠١٥	٩٢	٠,٠٢٢٥
١٧ب	٠,٣٧١٠	٥٠	٠,١٤١	٩٤	٠,٠٢٤٥
١٨	٠,٠٢٢٥	٥١	٠,٥١٠	٩٦أ)	٠,٠٣٠٥
١٩	٠,٠٢٣٥	٥٢	٠,٠١٤	١٠٠أ)	٠,٠٠٥
٢٠	٠,٠٠٨٥	٥٣	٠,٠٤٠	١٠٢	٠,٠٠٢٥
٢١	٠,٠٣١٠	٥٤	٠,٠٣١	١٠٣أ)	٠,٠٢٢

٢٢	٠,٠٠٠٧	٥٥	١,٣٠ ميكرومول	١٠٣ب)	٠,٠٨٨,٥
٢٣	٠,٠٠٨٠	٥٧	٠,٥٨٥	١٠٤	٠,٠٢٠
٢٥	٠,٠٦٥٠	٦١	٠,٨٦٧	١٠٦أ)	٠,٠٢٢
٢٦	٠,٠١٨٥	٦٢	٠,٠١٩	١٠٦ب)	٠,١٨٨
٢٧	٠,٠١٢٥	٦٣	٠,٦٨٧	١٠٨	٠,٠٠٦٥
٢٨	٠,٠٤٨٠	٦٤	٠,٠٠٢	١٠٩	٠,٠٠٣٥
٢٩أ	٠,٠٢٥٥	٦٥	٠,١٢١	١١٠	٠,٠٠٤
		٦٦	٠,٠٠٣	١١٢أ)	٠,٠٠٠٨

عناصر الحماية

١ ١- مركب له الصيغة I



(I)

٢

٣ حيث فيها:-

٤ R^0 هي

٥ (١) aryl أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٦-١٤ ضلعا، حيث

٦ تستبدل aryl أحاديا، ثنائيا، أو ثلاثيا وعلى حدة بواسطة R^8،

٧ (٢) سيكليل مخلط heterocyclyl أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic

٨ ذات ٤-١٥ ضلعاً، مختارة من :

٩ benzimidazolyl, 1,3-benzodioxolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl,

١٠ benzothiophenyl, cinnolinyl, chromanyl, indazolyl, indolyl, isochromanyl,

١١ isoindolyl, isoquinolinyl, phenylpyridyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl,

١٢ pyridyl, pyridoimidazolyl, pyridopyridinyl, pyridopyrimidinyl, pyrimidinyl,

١٣ quinazolinyl, quinolyl, quinoxalinyl or 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl,

١٤ حيث تكون السيكليل المخلط heterocyclyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا، أو

١٥ ثلاثيا على حدة بواسطة R^8؛ أو

١٦ (٣) سيكليل مخلط heterocyclyl أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic

١٧ ذات ٤-١٥ ضلعاً، تحتوي على ١، ٢، ٣، او ٤ ذرات مخلطة مختارة من nitrogen ،

١٨ sulfur ، أو oxygen ، حيث تكون السيكليل المخلط heterocyclyl غير مستبدلة أو

١٩ مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا وعلى حدة بواسطة R^8، والتي تستبدل كذلك بسكليل

مخلط أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٤-١٥ ضلعاً وتحتـوي على ١، ٢، ٣، أو ٤ ذرات مخلطة مختارة من nitrogen ، sulfur أو oxygen ، حيث تكون السيكليل المخلط heterocyclyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا، أو ثلاثيا على حدة بواسطة R^8؛

R^8 هي

١) halogen

٢) $-NO_2$

٣) $-CN$،

٤) $-C(O)-NH_2$

٥) -OH

٦) $-NH_2$

٧) $-O-CF_3$

٨) aryl أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٦-١٤ ضلعا، حيـث تستبدل aryl أحاديا، ثنائيا، أو ثلاثيا وعلى حدة بواسطة halogen أو $-O-(C_{1-8})$ alkyl،

٩) $-(C_{1-8})$ alkyl، حيث تكون مستبدلة أو غير مستبدلة أحاديا أو ثنائيا او ثلاثيا على حدة بـــ halogen ، NH_2، OH- أو شق methoxy residue ،

١٠) $-O-(C_{1-8})$ alkyl، حيث تكون مستبدلة أو غير مستبدلة أحاديا أو ثنائيا او ثلاثيا على حدة بـــ halogen ، NH_2، OH- أو شق methoxy residue ،

١١) $-SO_2-CH_3$ أو

١٢) $-SO_2-CF_3$،

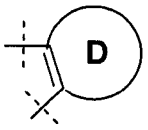
بشرط أن تكون R^8 هي واحدة على الأقل من halogen ، $-C(O)-NH_2$، أو O- alkyl

(C_{1-8})، إذا كانت R^0 هي aryl أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات

٦-١٤ ضلعا أو بشرط أن لا تكون R^8 هي شق alkyl $-O-(C_{1-8})$، إذا كانت R^0 و V

هما aryl أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٦-١٤ ضلعا،

التركيب :



في الصيغة I هو مجموعة حلقية ذات ٤-٨ أضلاع مشبعة، غير مشبعة جزئيا أو

aromatic تحتوي على صفر، ١، ٢، ٣ أو ٤ ذرات مخلطة مختارة من nitrogen او

sulfur أو oxygen وتكون غير مستبدلة أو مستبدلة بواحد إلى ٦ بدائل مختارة من

R^3 أو مستبدلة بواحد أو اثنين من بدائل مختارة من O=؛

Q هي رابطة مباشرة، $-(C_{0-2})$ alkylene $-(O)-NR^{10}-$،

$-(C_{1-6})$ alkylene ،$-SO_2-$ ،$-NR^{10}-C(O)$ ،$-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-$،

$-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-NR^{10}-(O)-(CH_2)_n-$ ،$-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$ ،$-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(C_{2-3})$ alkylene $-O-(C_{0-3})$ alkylene$-$،

٦١ -(C_{2-3}) alkylene -S(O)-، -(C_{2-3}) alkylene -$S(O)_2$-،

٦٢ -$(CH_2)_m$-NR^{10}-C(O)-O-$(CH_2)_n$-،

٦٣ -(C_{2-3}) alkylene - $N(R^{10})$، -(C_{2-3}) alkylene -$S(O)_2$- NH-(R^{10})،

٦٤ أو -(C_{0-3}) alkylene –C(O)-O-$(CH_2)_m$-،

٦٥ حيث R^{10} هي كما تم تعريفها، وفيها n و m كل على حدة متماثلين أو مختلفين وهما

٦٦ صفر إلى ٦،

٦٧ حيث تتكون شقوق alkylene بواسطة -$(CH_2)_m$- أو -$(CH_2)_n$- وتكون هذه الشقوق

٦٨ غير مستبدلة أو مستبدلة احاديا، ثنائيا أو ثلاثيا وعلى حدة بـ halogen ، $-NH_2$ أو

٦٩ OH–؛ أو

٧٠ alkylene حلقي (C_{3-6}) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا وعلى حدة بـ

٧١ halogen ، $-NH_2$، أو OH–،

٧٢ R^1 هي ذرة هيدروجين hydrogen atom ، (C_{1-4}) alkyl، حيث alkyl غير مستبدلة

٧٣ أو مستبدلة بواحد أو ثلاث بدائل هي R^{13}؛

٧٤ -(C_{1-3}) alkylene -C(O)-NH-R^0، -(C_{1-3}) alkylene -C(O)-O-R^0، aryl أحادية أو

٧٥ ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٦-١٤ أضلاع، وفيها aryl مستبدلة

٧٦ أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا وعلى حدة بواسطة R^8، حيث R^8 هي كما سبق تعريفها بـسكليل

٧٧ مخلط أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٤-١٥ ضلعاً وتحتوي

٧٨ على ١، ٢، ٣، أو ٤ ذرات مخلطة مختارة من nitrogen ، sulfur أو oxygen ؛

٧٩ perfluoroalkylene (C_{1-3})،

٨٠ -(C_{1-3}) alkylene –S(O) -(C_{1-4}) alkyl،

٨١ -(C_{1-3}) alkylene –$S(O)_2$ -(C_{1-3}) alkyl،

٨٢ -(C_{1-3}) alkylene –$S(O)_2$- $N(R^{4'})$ -$R^{5'}$،

٨٣ -(C_{1-3}) alkylene –O -(C_{1-4}) alkyl،

٨٤ $-(C_{0-3})$ alkylene $-(C_{3-8})$ cycloalkyl، أو $-(C_{0-3})$ alkylene -het، حيث het هي

٨٥ شق حلقي ذو ٣-٧ أضلاع يحتوي على ١، ٢، ٣ أو ٤ ذرات مخلطة مختارة من

٨٦ nitrogen ، sulfur أو oxygen ، حيث لا يستبدل الشق الحلقي أو يستبدل أحاديا أو

٨٧ ثنائيا أو ثلاثيا وعلى حدة بواسطة R^{14}،

٨٨ $R^{4'}$ و $R^{5'}$ كل على حدة متماثلين أو مختلفين، هما halogen أو alkyl $-(C_{1-4})$،

٨٩ R^2 هي رابطة مباشرة،

٩٠ R^1-N-R^2-V تقوم بتكوين حلقة ذات ٤-٨ أضلاع تحتوي على ١-٣ ذرات مخلطة

٩١ مختارة من nitrogen ، sulfur أو oxygen حيث تكون المجموعة الحلقية غير

٩٢ مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا على حدة بواسطة R^{14}،

٩٣ R^{14} هي halogen، –OH، =O، (C_{1-8}) alkyl، (C_{1-4}) alkoxy، $-NO_2$، -C(O)-OH، -

٩٤ $-(C_{0-8})$ alkyl $-SO_2-$ (C_{1-4}) alkyl، –C(O)-O-(C_{1-4}) alkyl، $-NH_2$، CN،

٩٥ (C_{0-8}) alkyl $-SO_2$ –perfluoroalkyl (C_{1-3})،

٩٦ $-C(O)$ $-NH$ $-(C_{1-8})$ alkyl، $-(C_{0-8})$ alkyl $-SO_2-N(R^{18})-R^{21}$،

٩٧ $-NR^{18}-C(O)-NH$ $-(C_{1-8})$ alkyl، $-C(O)$ $-N$ $-[(C_{1-8})]_2$alkyl،

٩٨ $-C(O)-NH_2$، $-S-R^{18}$ ، أو $-NR^{18}$ $-C(O)-NH-[(C_{1-8})]_2$alkyl.

٩٩ حيث R^{18} و R^{21} كل على حدة هي halogen ، perfluoroalkyl (C_{1-3}) أو alkyl $(C_{1-}$

١٠٠ $_6)$،

١٠١ V هي

١٠٢ (١) aryl ذات ٦-١٤ ضلع فيها غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا

١٠٣ بواسطة R^{14}، أو

١٠٤ (٢) :

١٠٥ acridinyl, 8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl, azaindole (1H-pyrrolopyridine),

١٠٦ azabenzimidazolyl, azaspirodecanyl, azepinyl, azetidinyl, aziridinyl,

benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, ١٠٧

benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, ١٠٨

benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, chromanyl, chromenyl, ١٠٩

cinnolinyl, decahydrochinolinyl, 1,4-diazepane, 4,5-dihydrooxa-zolinyl, ١١٠

dioxazolyl, dioxazinyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dioxolenyl, 6H-1,5,2-dithiazinyl, ١١١

dihydrofuro[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, ١١٢

imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, 3H- ١١٣

indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, ١١٤

isoquinolinyl, isothiazolyl, isothiazolidinyl, isothiazolinyl, isoxazolyl, ١١٥

isoxazolinyl, isoxazolidinyl, 2-isoxazolinyl, ketopiperazinyl, morpholinyl, ١١٦

naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4- ١١٧

oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2-oxa-thiepanyl, 1,2- ١١٨

oxathiolanyl, 1,4-oxazepanyl, 1,2-oxazinyl, 1,3-oxazinyl, 1,4-oxazinyl, ١١٩

oxazolidinyl, oxazolinyl, oxazolyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, ١٢٠

phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, ١٢١

piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, ١٢٢

pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazolyl, pyridoimidazolyl, ١٢٣

pyridothiazolyl, pyridyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinonyl, ١٢٤

pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinolizinyl, ١٢٥

quinoxalinyl, quinuclidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisochinolinyl, ١٢٦

tetrahydrochinolinyl, 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, tetrahydropyridinyl, ١٢٧

tetrahydrothiophenyl, tetrazinyl, tetrazolyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3- ١٢٨

thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, ١٢٩

thianthrenyl, 1,2-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazolyl, thiazolyl, thiazolidinyl, thiazolinyl, thienyl, thietanyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thietanyl, thiomorpholinyl, 1λ6-thiomorpholinyl, thiophenyl, thiopyranyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl and xanthenyl,

حيث السيكليل المخلط heterocyclyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا أو ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

G هي رابطة مباشرة، $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m$، $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$، $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-SO_2-(CH_2)_n-$، $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$، $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)-S-(CH_2)_n-$، $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$، $-(CH_2)_m-NR^{10}-$،

$-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$، أو

$-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$، $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$، $-(CH_2)_m-NR^{10}-$،

$-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$،

و n و m كل على حدة، متماثلتين أو مختلفتين = صفر – ٦،

M هي

١) ذرة هيدروجين hydrogen atom

١٥٣ ٢) C_{1-8} alkyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

١٥٤ ٣) $-C(O)-N(R^{11})-R^{12}$

١٥٥ ٤) $-(CH_2)_m-NR^{10}$

١٥٦ ٥) aryl ذات ٦-١٤ غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

١٥٧ ٦) سيكليل مخلطة heterocyclyl أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic

١٥٨ ذات ٤-١٥ ضلعا غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا أو ثنائيا أو ثلاثيا على حدة بواسطة

١٥٩ R^{14}،

١٦٠ ٧) cycloalkyl (C_{3-8}) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}، أو

١٦١ ٨) شق حلقي ذو ٣-٧ أضلاع يحتوي على ١-٤ ذرات مخلطة مختارة من nitrogen

١٦٢ ، sulfur أو oxygen ، حيث لا يستبدل هذا الشق الحلقي أو يستبدل أحاديا، ثنائيا أو

١٦٣ ثلاثيا وعلى حدة بواسطة R^{14}، حيث R^{14} هي كما سبق تعريفها،

١٦٤ R^3 مختارة من

١٦٥ ١) hydrogen

١٦٦ ٢) halogen

١٦٧ ٣) alkyl (C_{1-4}) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

١٦٨ ٤) perfluoroalkyl (C_{1-3})-،

١٦٩ ٥) phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

١٧٠ ٦) alkylene $-O-R^{19}$ حيث R^{19} هي:-

١٧١ أ) hydrogen

١٧٢ ب) alkyl (C_{1-4}) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

١٧٣ ج) phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

١٧٤ د) $-CF_3$

١٧٥ هـ) CHF_2

١٧٦ ٧) $-NO_2$

١٧٧ ٨) $-CN$

١٧٨ ٩) $-SO_s-R^{11}$، حيث s = ١ أو ٢،

١٧٩ ١٠) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$، حيث t = ١ او ٢،

١٨٠ ١١) $-C(O)-R^{11}$ alkylene (C_{0-4})،

١٨١ ١٢) $-C(O)-O-R^{11}$ alkylene (C_{0-4})،

١٨٢ ١٣) $-C(O)-N(R^{11})-R^{12}$ alkylene (C_{0-4})،

١٨٣ ١٤) $-N(R^{11})-R^{12}$ alkylene (C_{0-4})،

١٨٤ ١٥) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$ alkylene (C_{0-4})،

١٨٥ ١٦) $-S-R^{10}$،

١٨٦ ١٧) $-(C_{1-4})$ alkyl $-O-C(O)$ alkylene $-(C_{2-4})-O-C(O)-$ alkylene $(C_{0-2})-$،

١٨٧ ١٨) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-R^{17}$،

١٨٨ ١٩) $-(C_{1-6})$ alkyl $-O-C(O)$ alkylene $-(C_{2-4})-O-C(O)-$ alkylene $(C_{0-2})-$،

١٨٩ ٢٠) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$،

١٩٠ ٢١) $-(C_{0-14})$ aryl alkylene (C_{0-4})، حيث تستبدل aryl أحاديـة ثنائيـا أو ثلاثيـا

١٩١ بواسطة R^{13}،

١٩٢ ٢٢) سيكليل مخلط $-(C_{4-15})$ heterocyclyl alkylene (C_{0-4})، حيث لاتستبدل السيكليل

١٩٣ المخلط heterocyclyl أو تستبدل أحادية ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

١٩٤ ٢٣) $-(C_{3-8})$ cycloalkyl alkylene (C_{0-4})، حيـث cycloalkyl غيـر مـستبدلة أو

١٩٥ مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

١٩٦ ٢٤) $-$het alkylene (C_{0-4})، حيث het غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا

١٩٧ بواسطة R^{13}،

١٩٨ ٢٥) alkyl (C_{0-4}) $-CH_2-O-$ alkylene perfluoroalkylene$-O-CH_2(C_{1-3})$

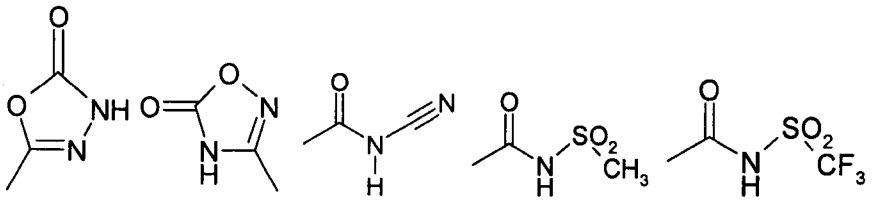
١٩٩ (C_{0-4})،

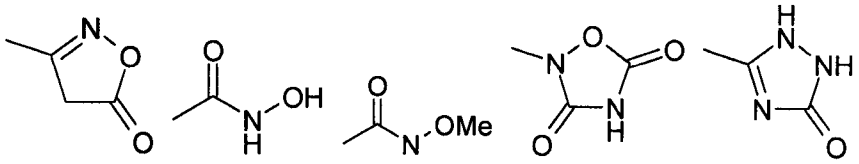
٢٠٠ ٢٦) $-SO_w-N(R^{11})-R^{13}$، حيث w هي ١ أو ٢)

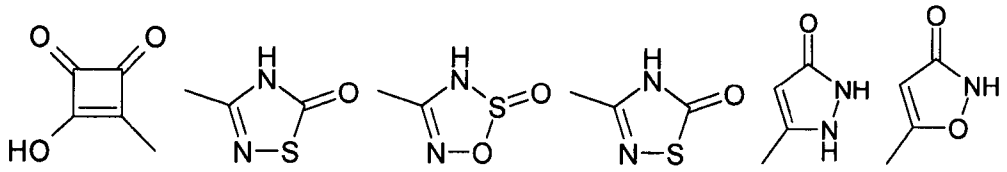
٢٠١ ٢٧) $-(C_{0-4})$ alkylene $-C(O)-N(R^{11})-R^{13}$،

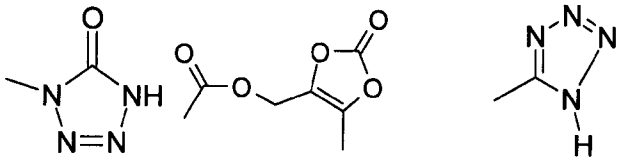
٢٠٢ ٢٨) $-(C_{0-4})$ alkylene $-N(R^{11})-R^{13}$،

٢٠٣ ٢٩) شق مختار من القائمة

٢٠٤ 

٢٠٥ 

٢٠٦ 

٢٠٧ 

٢٠٨ حيث Me هي methyl

٢٠٩ إذا اتصل شقي $-OR^{19}$ مع الذرات المجاورة فيمكنها تكوين حلقة خماسية أو سداسية

٢١٠ الاضلاع والتي لا تستبدل أو تستبدل بواحد إلى ٤ بدائل من R^{13}،

٢١١ R^{11}، R^{12} كل على حدة، متماثلين أو مختلفين وهما:-

٢١٢ ١) hydrogen،

٢١٣ ٢) (C_{1-6}) alkyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

٢١٤ ٣) $-(C_{0-6})$ alkyl $-(C_{3-8})$ cycloalkyl،

٢١٥ ٤) $-SO_t-R^{10}$، حيث t = ١ أو ٢،

٢١٦ ٥) $-(C_{6-14})$ aryl $-(C_{0-6})$ alkyl حيث alkyl و aryl كل على حدة غير مستبدلة أو

٢١٧ مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

٢١٨ ٦) perfluoroalkyl (C_{1-3})-،

٢١٩ ٧) $-O-R^{17}$-، أو

٢٢٠ ٨) سيكليل مخلط (C_{4-15}) heterocyclyl-alkyl (C_{0-6})، حيث السيكليل المخلط

٢٢١ heterocyclyl وalkyl كل على حدة غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا

٢٢٢ بواسطة R^{13}، أو

٢٢٣ R^{11}، R^{12} معا ومع ذرة nitrogen تقوم بتكوين حلقة مخلطة أحادية ذات ٤-٨ أضلاع

٢٢٤ والتي بالإضافة لذرة nitrogen قد تحتوي على واحدة أو اثنتين من ذرات مخلطة

٢٢٥ متماثلة أو مختلفة مختارة من oxygen ، sulfur وnitrogen ، حيث الحلقة المخلطة

٢٢٦ غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

٢٢٧ R^{13} هي halogen ، $-NO_2$، -CN، $-C(O)-O-R^{10}$، =O، -OH، $-CF_3$،

٢٢٨ $-(C_{0-3})$ alkylene $-O-R^{10}$، (C_{3-8}) cycloalkyl، $-N(R^{10})-R^{20}$، $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$

٢٢٩ ، $Si(CH_3)_3$، $-N(R^{10})-S(O)_n-R^{10}$

٢٣٠ حيث u هي ١ أو ٢، $-S-R^{10}$، $-SD_r-R^{10}$، حيث r = ١ أو ٢،

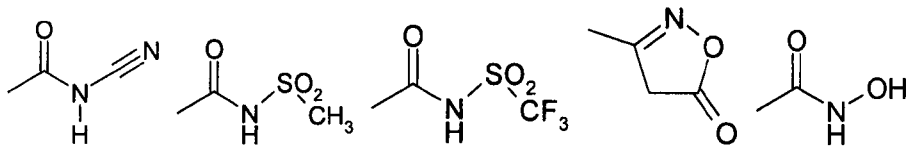
٢٣١ $S(O)_v-N(R^{10})-R^{20}$، حيث v = ١ أو ٢، $C(O)-R^{10}$، $-(C_{1-8})$ alkyl، (C_{1-8}) alkoxy،

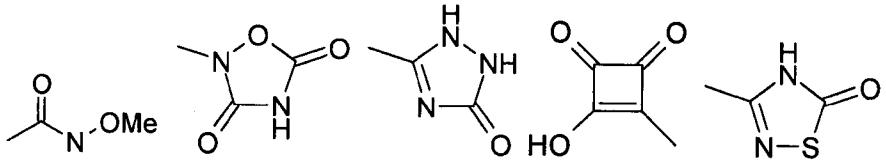
٢٣٢ phenyl ، alkoxy-phenyl-، $-O-CF_3$،

٢٣٣ $-C(O)-O-C(R^{15},R^{16})-O-C(O)-R^{17}$ (C_{0-4}) alkyl-، (C_{1-4}) alkoxy-phenyl، -O-

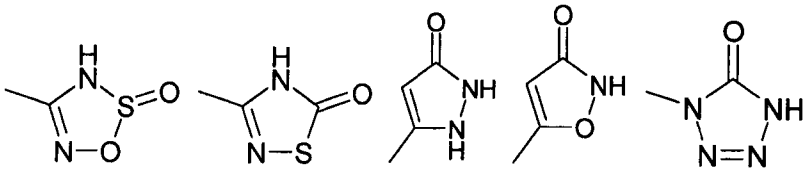
٢٣٤ $-C(O)-O-C(R^{15},R^{16})C(O)-O-R^{17}$ (C_{0-4}) alkyl-، (C_{1-3}) perfluoroalkyl،

٢٣٥ $-O-R^{15}$، $-NH-C(O)-NHR^{10}$، $-NH-C(O)-O-R^{10}$-، أو شق مما يلي:-

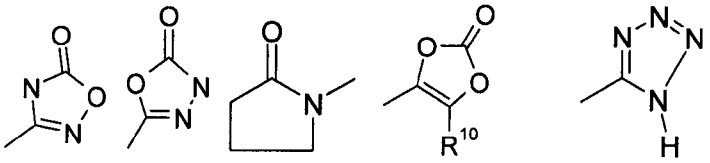




٢٣٦



٢٣٧



٢٣٨

٢٣٩ وحيث Me هي methyl ، أو

٢٤٠ R^{10} و R^{20} كل على حدة هي hydrogen ، (C_{1-6}) alkyl،

٢٤١ (C_{0-4}) alkyl -OH، (C_{1-4}) alkyl –O-(C_{1-4}) alkyl، او perfluoroalkyl (C_{1-3})،

٢٤٢ R^{15} و R^{16} كل على حدة هي hydrogen ، (C_{1-6}) alkyl، أو معا ومع ذرة الكربون

٢٤٣ المتصلة بهما تقوم بتكوين حلقة كربونية ذات ٣-٦ أضلاع والتي تكون غير مستبدلة

٢٤٤ أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{10}، أو

٢٤٥ R^{17} هي (C_{1-6}) alkyl–، (C_{1-6}) alkyl -OH–، (C_{1-6}) alkyl –O– (C_{1-6}) alkyl،

٢٤٦ (C_{1-6}) cycloalkyl–، (C_{1-6}) –O– (C_{1-8}) alkyl –(C_{3-8}) alkyl، (C_{3-8}) alkyl –

٢٤٧ (C_{1-6})–، حيث حلقة cycloalkyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا

٢٤٨ بواسطة OH–، (C_{1-4}) alkyl –O– أو R^{10}،

٢٤٩ في كل صورها الأيزوميرية المجسمة stereoisomeric وخليط منها بأي نسبة،

٢٥٠ وأملاحها المقبولة صيدليا.

٢ - مركب له الصيغة I كما ذكر في عنصر الحماية رقم ١، حيث

R^0 هي

(١) aryl أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٦-١٤ ضلعا، حيث تستبدل aryl أحاديا، ثنائيا، أو ثلاثيا وعلى حدة بواسطة R^8،

(٢) سيكليل مخلط heterocyclyl أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٤-١٥ ضلعاً، مختارة من :

benzimidazolyl, 1,3-benzodioxolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzothiophenyl, cinnolinyl, chromanyl, indazolyl, indolyl, isochromanyl, isoindolyl, isoquinolinyl, phenylpyridyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyridyl, pyridoimidazolyl, pyridopyridinyl, pyridopyrimidinyl, pyrimidinyl, quinazolinyl, quinolyl, quinoxalinyl or 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl,

حيث تكون السيكليل المخلط heterocyclyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائي، أو ثلاثيا على حدة بواسطة R^8؛ أو

(٣) سيكليل مخلطة heterocyclyl مختارة من :

acridinyl, azabenzimidazolyl, azaspirodecanyl, azepinyl, azetidinyl, aziridinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydrochinolinyl, 4,5-dihydrooxa-zolinyl, dioxazolyl, dioxazinyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dioxolenyl, 6H-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl,

isothiazolidinyl, isothiazolinyl, isoxazolyl, isoxazolinyl, isoxazolidinyl, 2-
isoxazolinyl, ketopiperazinyl, morpholinyl, naphthyridinyl,
octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-
oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2-oxa-thiepanyl, 1,2-oxathiolanyl, 1,4-
oxazepanyl, 1,2-oxazinyl, 1,3-oxazinyl, 1,4-oxazinyl, oxazolidinyl, oxazolinyl,
oxazolyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl,
phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl,
purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl,
pyridooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl,
pyrrolidinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, quinazolinyl,
quinolinyl, 4H-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, tetrahydrofuranyl,
tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl,
tetrahydropyridinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrazinyl, tetrazolyl, 6H-1,2,5-
thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-
thiadiazolyl, thianthrenyl, 1,2-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-
thiazolyl, thiazolyl, thiazolidinyl, thiazolinyl, thienyl, thietanyl, thienothiazolyl,
thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thietanyl, thiomorpholinyl, thiophenolyl,
thiophenyl, thiopyranyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, 1,2,3-
triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl and xanthenyl,

حيث السيكليل المخلطة heterocyclyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائي، أو ثلاثيا على حدة بواسطة R^8؛ أو

تستبدل اختياريا بسيكليل مخلط heterocyclyl مختار من :

acridinyl, azabenzimidazolyl, azaspirodecanyl, azepinyl, azetidinyl, aziridinyl,

benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, ٤٧

benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, ٤٨

benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, chromanyl, chromenyl, ٤٩

cinnolinyl, decahydrochinolinyl, 4,5-dihydrooxa-zolinyl, dioxazolyl, dioxazinyl, ٥٠

1,3-dioxolanyl, 1,3-dioxolenyl, 6H-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-b]- ٥١

tetrahydrofuranyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, ٥٢

1H-indazolyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, ٥٣

isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, ٥٤

isothiazolidinyl, isothiazolinyl, isoxazolyl, isoxazolinyl, isoxazolidinyl, 2- ٥٥

isoxazolinyl, ketopiperazinyl, morpholinyl, naphthyridinyl, ٥٦

octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5- ٥٧

oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2-oxa-thiepanyl, 1,2-oxathiolanyl, 1,4- ٥٨

oxazepanyl, 1,2-oxazinyl, 1,3-oxazinyl, 1,4-oxazinyl, oxazolidinyl, oxazolinyl, ٥٩

oxazolyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, ٦٠

phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, ٦١

purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, ٦٢

pyridooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, ٦٣

pyrrolidinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, quinazolinyl, ٦٤

quinolinyl, 4H-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, tetrahydrofuranyl, ٦٥

tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, ٦٦

tetrahydropyridinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrazinyl, tetrazolyl, 6H-1,2,5- ٦٧

thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4- ٦٨

thiadiazolyl, thianthrenyl, 1,2-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3- ٦٩

٧٠ thiazolyl, thiazolyl, thiazolidinyl, thiazolinyl, thienyl, thietanyl, thienothiazolyl,
٧١ thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thietanyl, thiomorpholinyl, thiophenolyl,
٧٢ thiophenyl, thiopyranyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, 1,2,3-
٧٣ triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl and xanthenyl,
٧٤ R^8 هي
٧٥ ١) halogen
٧٦ ٢) $-NO_2$
٧٧ ٣) -CN
٧٨ ٤) $-C(O)-NH_2$
٧٩ ٥) -OH
٨٠ ٦) $-NH_2$
٨١ ٧) $-O-CF_3$
٨٢ ٨) aryl أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٦-١٤ ضلعا، حيث
٨٣ تستبدل aryl أحاديا، ثنائيا، أو ثلاثيا وعلى حدة بواسطة halogen أو
٨٤ $-O-(C_{1-8})$ alkyl،
٨٥ ٩) $-(C_{1-8})$ alkyl-، حيث تكون مستبدلة أو غير مستبدلة أحاديا أو ثنائيا او ثلاثيا على
٨٦ حدة بـــ halogen ، NH_2، OH- أو شق methoxy residue ،
٨٧ ١٠) $-O-(C_{1-8})$ alkyl-، حيث تكون مستبدلة أو غير مستبدلة أحاديا أو ثنائيا او ثلاثيا
٨٨ على حدة بـــ halogen ، NH_2، OH- أو شق methoxy residue ،
٨٩ ١١) $-SO_2-CH_3$ أو
٩٠ ١٢) $-SO_2-CF_3$،
٩١ بشرط أن تكون R^8 هي واحدة على الأقل مـــن halogen ، $-C(O)-NH_2$، أو O- alkyl
٩٢ (C_{1-8})، إذا كانت R^0 هي aryl أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات

٦-١٤ ضلعا،

التركيب D هو شق مختار من:

azetidine, azetine, azocane, azocane-2-one, cyclobutyl, cyclooctane, cyclooctene, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, [1,4]diazocane, [1,2]diazocan-3-one, [1,3]diazocan-2-one, dioxazole, dioxazine, dioxole, 1,3-dioxolene, 1,3-dioxolane, furan, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, 1,2-oxa-thiepane, 1,2-oxathiolan, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, oxazole, [1,4]oxazocane, [1,3]oxazocan-2-one, oxetan, oxocane, oxocan-2-one, piperazine, piperidine, phenyl, pyran, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, 5,6,7,8-tetrahydro-1H-azocin-2-one, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, tetrahydropyridine, tetrazine, thiadiazine, thiadiazole, 1,2-thiazine, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, 1,3-thiazole, thiazole, thiazolidine, thiazoline, thietan, thiocane, thiocane-1,1-dioxide, thiocane-1-oxide, thiocan-2-one, thiomorpholine, thiophene, thiopyran, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole

وتكون غير مستبدلة أو مستبدلة بواحد إلى ٦ بدائل من R^3 أو واحد إلى اثنين من بدائل هي =O

Q هي رابطة مباشرة، $-NR^{10}$-(O)- alkylene $-(C_{0-2})-$،

$-NR^{10}$-C(O)-NR^{10}، $-NR^{10}$-C(O)، $-SO_2-$، methylene،

$-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

١١٦ $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ ، $-(CH_2)_m-NR^{10}-(O)-(CH_2)_n-$،

١١٧ $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ ، $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$،

١١٨ $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$،

١١٩ $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

١٢٠ $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$،

١٢١ $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

١٢٢ $-(C_{2-3})$ alkylene $-O-(C_{0-3})$ alkylene$-$،

١٢٣ $-(C_{2-3})$ alkylene $-S(O)-$ ، $-(C_{2-3})$ alkylene $-S(O)_2-$،

١٢٤ $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$،

١٢٥ $-(C_{2-3})$ alkylene $-S(O)_2-NH-(R^{10})$ ، $-(C_{2-3})$ alkylene $-N(R^{10})-$ ،

١٢٦ أو $-(C_{0-3})$ alkylene $-C(O)-O-$،

١٢٧ حيث R^{10} هي كما تم تعريفها، وفيها n و m كل على حدة متماثلين أو مختلفين وهما

١٢٨ صفر إلى ٦،

١٢٩ حيث تتكون شقوق alkylene بواسطة $-(CH_2)_m-$ أو $-(CH_2)_n-$ وتكون هذه الشقوق

١٣٠ غير مستبدلة أو مستبدلة احاديا، ثنائيا أو ثلاثيا وعلى حدة بـ halogen ، $-NH_2$ أو

١٣١ $-OH$؛ أو

١٣٢ alkylene حلقي (C_{3-6}) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا وعلى حدة بـ

١٣٣ halogen ، $-NH_2$، أو $-OH$،

١٣٤ R^1 هي ذرة هيدروجين hydrogen atom ، (C_{1-4}) alkyl، حيث alkyl غير مستبدلة

١٣٥ أو مستبدلة بواحد أو ثلاث بدائل هي R^{13}؛

١٣٦ $-(C_{1-3})$ alkylene $-C(O)-NH-R^0$ ، $-(C_{1-3})$ alkylene $-C(O)-O-R^0$، aryl أحادية أو

١٣٧ ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٦-١٤ أضلاع، وفيها aryl مستبدلة

١٣٨ أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا وعلى حدة بواسطة R^8، حيث R^8 هي كما سبق تعريفها؛

١٣٩ ؛ سيكليك غير متجانس احدي حلقي أو ثنائي حلقي بعدد اضلاع ٤ إلـــى ١٥ ، الـــذي

١٤٠ يكون وفق ما هو معرف بعاليه؛

١٤١ perfluoroalkylene (C_{1-3})،

١٤٢ $-(C_{1-3})$ alkylene $-S(O)-(C_{1-4})$ alkyl،

١٤٣ $-(C_{1-3})$ alkylene $-S(O)_2-(C_{1-3})$ alkyl،

١٤٤ $-(C_{1-3})$ alkylene $-S(O)_2-N(R^{4'})-R^{5'}$،

١٤٥ $-(C_{1-3})$ alkylene $-O-(C_{1-4})$ alkyl،

١٤٦ $-(C_{0-3})$ alkylene $-(C_{3-8})$ cycloalkyl، أو $-(C_{0-3})$ alkylene –het، het هو شـــق

١٤٧ مختار من :

١٤٨ azepine, azetidine, aziridine, azirine, 1,4-diazapane, 1,2-diazepine, 1,3-

١٤٩ diazepine, 1,4-diazepine, diaziridine, diazirine, dioxazole, dioxazine, dioxole,

١٥٠ 1,3-dioxolene, 1,3-dioxolane, furan, imidazole, imidazoline, imidazolidine,

١٥١ isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine,

١٥٢ 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, 1,4-oxazepane, 1,2-oxa-thiepane,

١٥٣ 1,2-oxathiolane, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, oxazole, oxaziridine,

١٥٤ oxirane, piperazine, piperidine, pyran, pyrazine, pyrazole, pyrazoline,

١٥٥ pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine,

١٥٦ pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiadiazine

١٥٧ thiadiazole, 1,2-thiazine, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, 1,3-thiazole, thiazole,

١٥٨ thiazolidine, thiazoline, thienyl, thietan, thiomorpholine, thiopyran, 1,2,3-

١٥٩ triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole,

١٦٠ وhet غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا على حدة بواسطة R^{14}،

١٦١ $R^{4'}$ و $R^{5'}$ كل على حدة متماثلين أو مختلفين، هما hydrogenأو alkyl $-(C_{1-4})$،

١٦٢ R^2 هي رابطة مباشرة

١٦٣ R^1-N-R^2-V هي حلقة ذات ٤-٨ أضلاع مختارة من :

١٦٤ azepine, azetidine, dioxazole, dioxazine, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-

١٦٥ diazepine, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine,

١٦٦ isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline,

١٦٧ ketopiperazine, morpholine, oxazole, piperazine, piperidine, pyrazine, pyrazole,

١٦٨ pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine,

١٦٩ pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiazole,

١٧٠ thiadiazole, thiazolidine, thiazoline, thiomorpholine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-

١٧١ triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole,

١٧٢ حيث الحلقة غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائي، أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

١٧٣ R^{14} هـــــي fluorine ، chlorine ، bromine ، iodine ، –OH ، =O ، (C_{1-8}) alkyl ،

١٧٤ alkyl ،–C(O)-O-(C_{1-4}) alkyl ،-NH_2 ،-CN ،-C(O)-OH ،-NO_2 ،alkoxy (C_{1-4})

١٧٥ (C_{0-8}) alkyl $-SO_2$ –perfluoroalkyl (C_{1-3}) ،–(C_{0-8}) alkyl $–SO_2$- (C_{1-4}) ،

١٧٦ ،–C(O) –NH –(C_{1-8}) alkyl ،–(C_{0-8}) alkyl -SO_2-N(R^{18})-R^{21}

١٧٧ ،-NR^{18}-C(O)-NH –(C_{1-8}) alkyl ،–C(O) –N –[(C_{1-8})]$_2$alkyl

١٧٨ .-NR^{18} –C(O)–NH–[(C_{1-8})]$_2$alkyl ، أو -S-R^{18} ،-C(O)-NH_2-

١٧٩ حيث R^{18} و R^{21} كل على حدة هي hydrogen ، perfluoroalkyl (C_{1-3}) أو

١٨٠ (C_{1-6}) alkyl ،

١٨١ V هي

١٨٢ (١) aryl أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٦-١٤ ضلع مختارة

١٨٣ من: phenyl ، naphthyl ، biphenylyl ، anthryl أو fluorenyl ، حيث aryl غيـــر

١٨٤ مستبدلة أو مستبدلة أحاديا أو ثنائيا أو ثلاثيا على حدة بواسطة R^{14}،

١٨٥ (٢) سيكليل مخلطة heterocyclyl مختارة من :

١٨٦ acridinyl, 8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl, azaindole (1H-pyrrolopyridine),

١٨٧ azabenzimidazolyl, azaspirodecanyl, azepinyl, azetidinyl, aziridinyl,

١٨٨ benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl,

١٨٩ benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl,

١٩٠ benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, chromanyl, chromenyl,

١٩١ cinnolinyl, decahydrochinolinyl, 1,4-diazepane, 4,5-dihydrooxa-zolinyl,

١٩٢ dioxazolyl, dioxazinyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dioxolenyl, 6H-1,5,2-dithiazinyl,

١٩٣ dihydrofuro[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl,

١٩٤ imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, 3H-

١٩٥ indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl,

١٩٦ isoquinolinyl, isothiazolyl, isothiazolidinyl, isothiazolinyl, isoxazolyl,

١٩٧ isoxazolinyl, isoxazolidinyl, 2-isoxazolinyl, ketopiperazinyl, morpholinyl,

١٩٨ naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-

١٩٩ oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2-oxa-thiepanyl, 1,2-

٢٠٠ oxathiolanyl, 1,4-oxazepanyl, 1,2-oxazinyl, 1,3-oxazinyl, 1,4-oxazinyl,

٢٠١ oxazolidinyl, oxazolinyl, oxazolyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl,

٢٠٢ phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl,

٢٠٣ piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl,

٢٠٤ pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazolyl, pyridoimidazolyl,

٢٠٥ pyridothiazolyl, pyridyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinonyl,

٢٠٦ pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinolizinyl,

٢٠٧ quinoxalinyl, quinuclidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisochinolinyl,

tetrahydrochinolinyl, 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrazinyl, tetrazolyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, 1,2-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazolyl, thiazolyl, thiazolidinyl, thiazolinyl, thienyl, thietanyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thietanyl, thiomorpholinyl, 1λ6-thiomorpholinyl, thiophenyl, thiopyranyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl and xanthenyl,

حيث السيكليل المخلطة heterocyclyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا أو ثنائيا أو ثلاثيا على حدة بواسطة R^{14}،

(٣) سيكليل مخلطة heterocyclyl أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٤-١٥ ضلعا غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا أو ثنائيا أو ثلاثيا على حدة بواسطة R^{14}،

G هي رابطة مباشرة، $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m$، $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$، $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-SO_2-(CH_2)_n-$، $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$، $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)-S-(CH_2)_n-$، $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$، $-(CH_2)_m-NR^{10}-$،

أو $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$، $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

٢٣١ $-(CH_2)_m-NR^{10}-$ ، $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$،

٢٣٢ $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

٢٣٣ $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$،

٢٣٤ و n و m كل على حدة، متماثلتين أو مختلفتين = صفر – ٦،

٢٣٥ M هي

٢٣٦ ١) ذرة هيدروجين hydrogen atom

٢٣٧ ٢) C_{1-8} alkyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

٢٣٨ ٣) $-C(O)-N(R^{11})-R^{12}$

٢٣٩ ٤) $-(CH_2)_m-NR^{10}-$

٢٤٠ ٥) aryl ذات ٦–١٤ غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

٢٤١ ٦) سيكليل مخلطة heterocyclyl أحادية أو ثنائية الحلقـات monocyclic or bicyclic

٢٤٢ ذات ٤–١٥ ضلعا غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا أو ثنائيا أو ثلاثيا على حدة بواسطة

٢٤٣ R^{14}،

٢٤٤ ٧) cycloalkyl (C_{3-8}) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

٢٤٥ R^3 مختارة من

٢٤٦ ١) hydrogen atom

٢٤٧ ٢) halogen

٢٤٨ ٣) alkyl (C_{1-4}) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

٢٤٩ ٤) perfluoroalkyl (C_{1-3})–،

٢٥٠ ٥) phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

٢٥١ ٦) alkylene $-O-R^{19}$ حيث R^{19} هي:–

٢٥٢ أ) hydrogen

٢٥٣ ب) alkyl (C_{1-4}) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

ج) phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

د) $-CF_3$

هـ) CHF_2

٧) $-NO_2$

٨) $-CN$

٩) $-SO_s-R^{11}$، حيث s = ١ أو ٢،

١٠) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$، حيث t = ١ او ٢،

١١) $-C(O)-R^{11}$ alkylene (C_{0-4})،

١٢) $-C(O)-O-R^{11}$ alkylene (C_{0-4})،

١٣) $-C(O)-N(R^{11})-R^{12}$ alkylene (C_{0-4})،

١٤) $-N(R^{11})-R^{12}$ alkylene (C_{0-4})،

١٥) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$ alkylene (C_{0-4})،

١٦) $-S-R^{10}$،

١٧) $-(C_{1-4})$ alkyl $-O-C(O)-$ alkylene $-(C_{2-4})-O-C(O)-$ alkylene $-(C_{0-2})-$،

١٨) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-R^{17}$،

١٩) $-(C_{1-6})$ alkyl $-O-C(O)-$ alkylene $-(C_{2-4})-O-C(O)-$ alkylene $-(C_{0-2})-$،

٢٠) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$،

٢١) $-(C_{0-14})$ aryl alkylene (C_{0-4})، حيث تستبدل aryl أحاديـة ثنائيـا أو ثلاثيـا بواسطة R^{13}،

٢٢) سيكليل مخلط $-(C_{4-15})$ heterocyclyl alkylene (C_{0-4})، حيث لاتستبدل السيكليل المخلط heterocyclyl أو تستبدل أحادية ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

٢٣) $-(C_{3-8})$ cycloalkyl alkylene (C_{0-4})، حيـث cycloalkyl غيـر مـستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

٢٤) (C_{0-4}) alkylene –het، حيث het غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

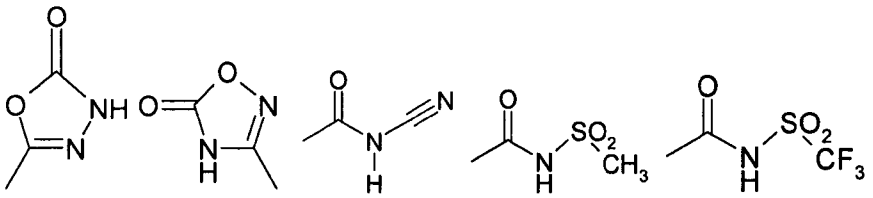
٢٥) (C_{0-4}) alkyl $-CH_2-O-(C_{0-4})$ perfluoroalkylene $-O-CH_2(C_{1-3})$ alkylene (C_{0-4})،

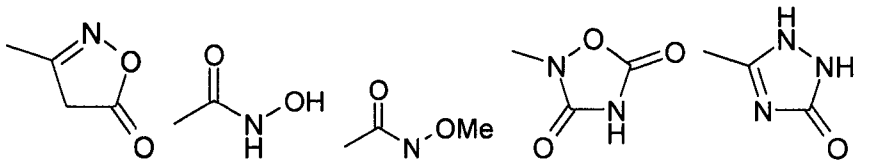
٢٦) $-SO_w-N(R^{11})-R^{13}$، حيث w هي ١ أو ٢

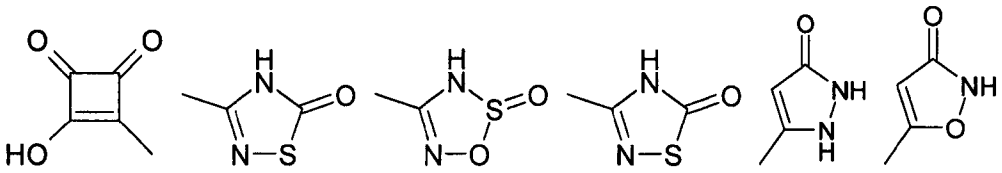
٢٧) $-(C_{0-4})$ alkylene $-C(O)-N(R^{11})-R^{13}$،

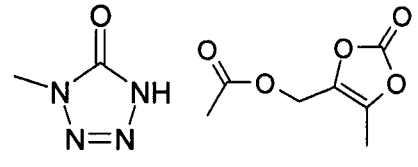
٢٨) $-(C_{0-4})$ alkylene $-N(R^{11})-R^{13}$،

٢٩) شق مختار من القائمة

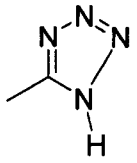








and



وحيث Me هي methyl

إذا اتصل شقي $-OR^{19}$ مع الذرات المجاورة فيمكنها تكوين حلقة خماسية أو سداسية الاضلاع والتي لا تستبدل أو تستبدل بواحد إلى ٤ بدائل من R^{13}،

R^{11}، R^{12} كل على حدة، متماثلين أو مختلفين وهما:-

١) halogen ،

٢) (C_{1-6}) alkyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

٣) (C_{0-6}) alkyl $-(C_{3-8})$ cycloalkyl-،

٤) $-SO_t-R^{10}$، حيث t = ١ أو ٢،

٥) (C_{6-14}) aryl $-(C_{0-6})$ alkyl حيث alkyl و aryl كل على حدة غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

٦) (C_{1-3}) perfluoroalkyl-،

٧) $-O-R^{17}$، أو

٨) سيكليل مخلط (C_{4-15}) heterocyclyl $-(C_{0-6})$ alkyl، حيث السيكليل المخلط heterocyclyl و alkyl كل على حدة غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}، أو

R^{11}، R^{12} معا ومع ذرة nitrogen المتصلة بهما بتكوين حلقة مختارة من :

azepine, azetidine, dioxazole, dioxazine, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, [1,4]oxazepane, oxazole, piperazine, piperidine, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiazole, thiadiazole, thiazolidine, thiazoline, thiomorpholine, thiophene, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole,

حيث الحلقة غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائي، أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

R^{13} هي halogen ، $-NO_2$، -CN، $-C(O)-O-R^{10}$، =O، -OH، $-CF_3$، $-C(O)-N(R^{10})-$، R^{20}، $-N(R^{10})-R^{20}$، (C_{3-8}) cycloalkyl، $-(C_{0-8})$ $-O-R^{10}$،

٣١٨ $-N(R^{10})-S(O)_n-R^{10}$

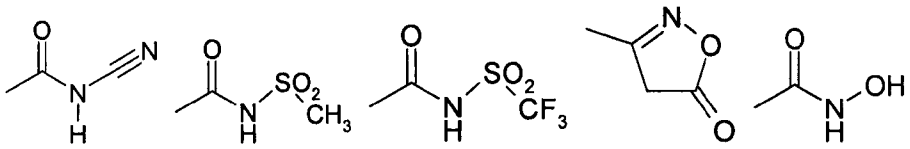
٣١٩ حيث u هي ١ أو ٢، $-S-R^{10}$، $-SD_r-R^{10}$، حيث r = ١ أو ٢،

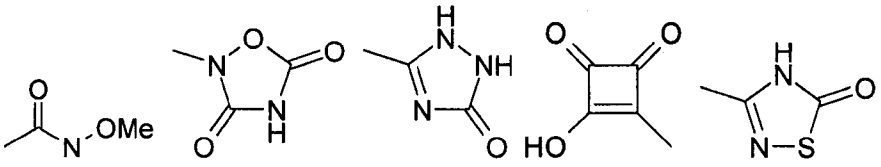
٣٢٠ $S(O)v-N(R^{10})-R^{20}$، حيث v = ١ أو ٢،

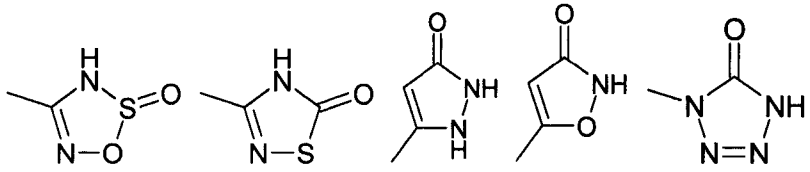
٣٢١ $-(C_{0-4})$ alkyl $-C(O)-O-C(R^{15},R^{16})-O-C(O)-R^{17}$، alkoxy-phenyl (C_{1-4})،

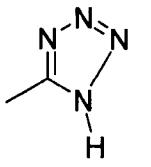
٣٢٢ $-(C_{0-4})$ alkyl $-C(O)-O-C(R^{15},R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$، perfluoroalkyl (C_{1-3})،

٣٢٣ $-O-R^{15}$، $-NH-C(O)-NHR^{10}$، $-NH-C(O)-O-R^{10}$، أو شق مما يلي:-

٣٢٤ 

٣٢٥ 

٣٢٦ 

٣٢٧ and  ,

٣٢٨ وحيث Me هي methyl

٣٢٩ R^{10} و R^{20} كل على حدة هي halogen ، (C_{1-6}) alkyl،

٣٣٠ $-(C_{0-4})$ alkyl -OH، $-(C_{1-4})$ alkyl $-O-(C_{1-4})$ alkyl، او perfluoroalkyl (C_{1-3})،

٣٣١ R^{15} و R^{16} كل على حدة هي halogen ، (C_{1-6}) alkyl، أو معا ومـــع ذرة الكربـــون

٣٣٢ المتصلة بهما تقوم بتكوين حلقة كربونية ذات ٣-٦ أضلاع والتي تكون غير مـــستبدلة

٣٣٣ أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{10}، أو

٣٣٤ R^{17} هي $-(C_{1-6})$ alkyl، $-(C_{1-6})$ alkyl -OH، $-(C_{1-6})$ alkyl $-O-(C_{1-6})$ alkyl،

٣٣٥ $-(C_{3-8})$ cycloalkyl، $-(C_{1-8})$ alkyl $-O-(C_{1-6})-$، $-(C_{3-8})$ alkyl $-(C_{1-8})$ alkyl $-(C_{1-6})-$،

٣٣٦ حيث حلقة cycloalkyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة OH-،

٣٣٧ $-O-(C_{1-4})$ alkyl أو R^{10}،

٣٣٨ في كل صورها stereoisomeric وخليط منها بأي نسبة، وأملاحها المقبولة صيدليا.

١ ٣- مركب له الصيغة I كما في أي من عناصر الحماية من ١-٢ حيث:

٢ R^0 هي

٣ (١) aryl أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٦-١٤ ضلع مختارة

٤ من: phenyl ، naphthyl ، biphenylyl ، anthryl أو fluorenyl ، حيث aryl غير

٥ مستبدلة أو مستبدلة أحاديا أو ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^8،

٦ (٢) سيكليل مخلطة heterocyclyl مختارة من:

٧ benzimidazolyl, 1,3-benzodioxolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl,

٨ benzothiophenyl, cinnolinyl, chromanyl, indazolyl, indolyl, isochromanyl,

٩ isoindolyl, isoquinolinyl, phenylpyridyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl,

١٠ pyridyl, pyridoimidazolyl, pyridopyridinyl, pyridopyrimidinyl, pyrimidinyl,

١١ quinazolinyl, quinolyl, quinoxalinyl or 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl,

١٢ حيث تكون السيكليل المخلط heterocyclyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائي، أو

١٣ ثلاثيا على حدة بواسطة R^8؛ أو

١٤ ٣) سيكليل مخلط heterocyclyl مختارة من:

١٥ azabenzimidazolyl, benzimidazolyl, 1,3-benzodioxolyl,

١٦ benzofuranyl, benzothiazolyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl,

١٧ chromanyl, cinnolinyl, 2-furyl, 3-furyl; imidazolyl, indolyl,

١٨ indazolyl, isochromanyl, isoindolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl,

isoxazolyl, oxazolyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridoimidazolyl, pyridopyridinyl, pyridopyrimidinyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolyl; 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, quinolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, thiazolyl, 2-thienyl or 3-thienyl,

which is additionally substituted by a heterocyclyl selected out of the group acridinyl, azabenzimidazolyl, azaspirodecanyl, azepinyl, azetidinyl, aziridinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydrochinolinyl, 4,5-dihydrooxa-zolinyl, dioxazolyl, dioxazinyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dioxolenyl, 6H-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl (benzimidazolyl), isothiazolyl, isothiazolidinyl, isothiazolinyl, isoxazolyl, isoxazolinyl, isoxazolidinyl, 2-isoxazolinyl, ketopiperazinyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2-oxa-thiepanyl, 1,2-oxathiolanyl, 1,4-oxazepanyl, 1,2-oxazinyl, 1,3-oxazinyl, 1,4-oxazinyl, oxazolidinyl, oxazolinyl, oxazolyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl,

piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisochinolinyl, tetrahydrochinolinyl, 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrazinyl, tetrazolyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, 1,2-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazolyl, thiazolyl, thiazolidinyl, thiazolinyl, thienyl, thietanyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thietanyl, thiomorpholinyl, thiophenyl, thiopyranyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl and xanthenyl,

حيث السيكليل المخلطة heterocyclyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائي، أو ثلاثيا على حدة بواسطة R^8؛ أو

R^8 هي

١) fluorine ، chlorine ، أو bromine .

٢) $-NO_2$

٣) -CN

٤) $-C(O)-NH_2$

٥) -OH

٦) $-NH_2$

٧) $-O-CF_3$

٨) aryl أحادية أو ثنائية الحلقات monocyclic or bicyclic ذات ٦-١٤ ضلعا، حيث

تستبدل aryl أحاديا، ثنائيا، أو ثلاثيا وعلى حدة بواسطة halogen أو

-O-(C_{1-8}) alkyl،

٩) alkyl (C_{1-8})-، حيث تكون مستبدلة أو غير مستبدلة أحاديا أو ثنائيا او ثلاثيا على

حدة بـ halogen ، NH_2، OH- أو شق methoxy residue ،

١٠) alkyl -O-(C_{1-8})-، حيث تكون مستبدلة أو غير مستبدلة أحاديا أو ثنائيا او ثلاثيا

على حدة بـ halogen ، NH_2، OH- أو شق methoxy residue ،

١١) $-SO_2-CH_3$ أو

١٢) $-SO_2-CF_3$،

بشرط أن تكون R^8 هي واحدة على الأقل من halogen ، $-C(O)-NH_2$، أو O- alkyl

(C_{1-8})، إذا كانت R^0 هي aryl أو سيكليل غير متجانس ، التي تكون كما تم تعلايفها

في السابق ، شريطة أن R^8 لا تكون O-(C_{1-8}) alkyl، أذا كانت V and R^0 عبرة عن

phenyl ،

التركيب D هو شق مختار من:

phenyl, pyridyl, pyridyl-N-oxide pyridyl, pyrrolyl, furyl, thienyl, imidazolyl,

pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, triazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl,

pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl or thiophenyl

وتكون غير مستبدلة أو مستبدلة بواحد إلى ٤ مرات بواسطة R^3 أو مستبدلة مرة أو

مرتين بواسطة O=.

Q هي رابطة مباشرة، $-NR^{10}$-(O)- alkylene (C_{0-2})-،

$-NR^{10}-C(O)-NR^{10}$-، $-NR^{10}-C(O)$-، $-SO_2$-، أو methylene

alkylene (C_{0-2})- C(O)-O- alkylene (C_{0-3})

R^1 هي hydrogen atom ، alkyl (C_{1-4}) غير مستبدلة أو مستبدلة مرة إلى ثلاث مرات

على حدة بواسطة R^{13}؛ $-NH-R^0$ -C(O)- alkylene (C_{1-3})-،

٨٨ perfluoroalkylene (C_{1-3})، $-(C_{1-3})$ alkylene $-C(O)-O-R^{15}$،

٨٩ $-(C_{1-3})$ alkylene $-S(O)-(C_{1-4})$ alkyl،

٩٠ $-(C_{1-3})$ alkylene $-S(O)_2-(C_{1-3})$ alkyl،

٩١ $-(C_{1-3})$ alkylene $-S(O)_2-N(R^{4'})-R^{5'}$،

٩٢ $-(C_{1-3})$ alkylene $-O-(C_{1-4})$ alkyl،

٩٣ $-(C_{0-3})$ alkylene $-(C_{3-8})$ cycloalkyl، أو $-(C_{0-3})$ alkylene $-$het،

٩٤ azepine, azetidine, aziridine, azirine, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-

٩٥ diazepine, 1,4-diazepine, diaziridine, diazirine, dioxazole, dioxazine, dioxole,

٩٦ 1,3-dioxolene, 1,3-dioxolane, furan, imidazole, imidazoline, imidazolidine,

٩٧ isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine,

٩٨ 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, 1,2-oxa-thiepane, 1,2-oxathiolane,

٩٩ 1,4-oxazepane, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, oxazole, oxaziridine,

١٠٠ oxirane, piperazine, piperidine, pyran, pyrazine, pyrazole, pyrazoline,

١٠١ pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine,

١٠٢ pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiadiazine

١٠٣ thiadiazole, 1,2-thiazine, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, 1,3-thiazole, thiazole,

١٠٤ thiazolidine, thiazoline, thienyl, thietan, thiomorpholine, thiopyran, 1,2,3-

١٠٥ triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole,

١٠٦ حيث het غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائي، أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

١٠٧ حيث أن $R^{5'}$ and $R^{4'}$ يكونان مستقلين عن احدها الاخـــر او متمـــاثلين او مختلفـــين

١٠٨ وعبارة عن ذرة هيدروجين أو ,(C_1-C_4)-alkyl-

١٠٩ R^2 هي رابطة مباشرة

١١٠ R^1-N-R^2-V تقوم بتكوين حلقة ذات ٤-٨ أضلاع مختارة من:

azepine, azetidine, 1,4-diazepane, dioxazole, dioxazine, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, 1,4-oxazepane, oxazole, piperazine, piperidine, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiazole, thiadiazole, thiazolidine, thiazoline, thiomorpholine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole,

حيث السيكليل المخلطة heterocyclyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

R^{14} هي fluorine ، chlorine ، bromine ، iodine ، –OH ، =O ، (C_{1-8}) alkyl ، alkoxy (C_{1-4}) ، $-NO_2$ ، -C(O)-OH ، -CN ، $-NH_2$ ، $-C(O)-O-(C_{1-4})$ alkyl ، $-(C_{0-8})$ alkyl $-SO_2-(C_{1-4})$ ، $-(C_{0-8})$ alkyl $-SO_2$ -perfluoroalkyl (C_{1-3}) ، (C_{0-8}) alkyl $-SO_2-N(R^{18})-R^{21}$ ، $-(C_{0-8})$ alkyl $-C(O)-NH-(C_{1-8})$ alkyl ، $-C(O)-N-[(C_{1-8})]_2$alkyl ، $-NR^{18}-C(O)-NH-(C_{1-8})$ alkyl ، $-C(O)-NH_2$ ، $-S-R^{18}$ ، أو $-NR^{18}-C(O)-NH-[(C_{1-8})]_2$alkyl .

حيث R^{18} و R^{21} كل على حدة هي hydrogen ، perfluoroalkyl (C_{1-3}) أو (C_{1-6}) alkyl ،

V هي (١) شق het مختارة من :

8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl, azaindole (1H-pyrrolopyridine), azepine, azetidine, aziridine, azirine, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, diaziridine, diazirine, dioxazole, dioxazine, dioxole, 1,3-dioxolene,

1,3-dioxolane, furan, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, 1,2-oxa-thiepane, 1,2-oxathiolane, 1,4-oxazepane, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, oxazole, oxaziridine, oxirane, piperazine, piperidine, pyran, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiadiazine, thiadiazole, 1,2-thiazine, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, 1,3-thiazole, thiazole, thiazolidine, thiazoline, thienyl, thietan, thiomorpholine, thiopyran, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole

حيث het غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائي، أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

(٢) phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائي، أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

G هي رابطة مباشرة، $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$، $-(CH_2)_m$،

$-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$، $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-SO_2-(CH_2)_n-$، $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$، $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)-S-(CH_2)_n-$، $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$، $-(CH_2)_m-NR^{10}-$،

أو $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$، $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

$-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$، $-(CH_2)_m-NR^{10}-$،

١٥٧ $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$،

١٥٨ $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$،

١٥٩ و n و m كل على حدة، متماثلتين أو مختلفتين = صفر – ٦،

١٦٠ M هي

١٦١ ١) ذرة هيدروجين hydrogen atom

١٦٢ ٢) C_{1-8} alkyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

١٦٣ ٣) $-C(O)-N(R^{11})-R^{12}$

١٦٤ ٤) $-(CH_2)_m-NR^{10}-$

١٦٥ ٥) phenyl أو naphthyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة

١٦٦ R^{14}،

١٦٧ ٦) سيكليل مخلطة heterocyclyl مختارة من:-

١٦٨ azepane, azepine, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine,

١٦٩ imidazole, isothiazole, isoxazole, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketomorpholine,

١٧٠ ketopiperazine, morpholine, oxazole, [1,4]-oxazepane, piperazine, piperazinone,

١٧١ piperidine, piperidinone, pyrazine, pyridazine, pyridazinone, pyridine, pyridone,

١٧٢ pyrimidine, pyrrolidine, pyrrolidinone, tetrahydropyran, 1,4,5,6-tetrahydro-

١٧٣ pyridazinyl, tetrazine, tetrazole, thiadiazole, thiazole, thiophene,

١٧٤ thiomorpholine, 1λ6-thiomorpholinyl, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-

١٧٥ triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole,

١٧٦ ٧) cycloalkyl (C_{3-8}) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

١٧٧ R^3 مختارة من

١٧٨ ١) hydrogen atom

١٧٩ ٢) halogen

١٨٠ ٣) alkyl (C_{1-4}) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

١٨١ ٤) perfluoroalkyl (C_{1-3})-،

١٨٢ ٥) phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

١٨٣ ٦) alkylene $-O-R^{19}$ حيث R^{19} هي:-

١٨٤ أ) hydrogen atom

١٨٥ ب) alkyl (C_{1-4}) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

١٨٦ ج) phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

١٨٧ د) $-CF_3$ أو

١٨٨ هـ) CHF_2

١٨٩ ٧) $-CN$

١٩٠ ٨) سيكليل مخلط heterocyclyl (C_{4-15}) alkylene (C_{0-4})-، حيث لاتستبدل السيكليل

١٩١ المخلط heterocyclyl أو تستبدل أحادية ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

١٩٢ ٩) $-SO_s-R^{11}$-، حيث s = ١ أو ٢،

١٩٣ ١٠) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$-، حيث t = ١ او ٢،

١٩٤ ١١) alkylene (C_{0-4}) $-C(O)-R^{11}$،

١٩٥ ١٢) alkylene (C_{0-4}) $-C(O)-O-R^{11}$،

١٩٦ ١٣) alkylene (C_{0-4}) $-C(O)-N(R^{11})-R^{12}$،

١٩٧ ١٤) alkylene (C_{0-4}) $-N(R^{11})-R^{12}$،

١٩٨ ١٥) alkylene (C_{0-4}) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$،

١٩٩ ١٦) $-S-R^{10}$-،

٢٠٠ ١٧) alkyl (C_{1-4}) -O-C(O)- alkylene (C_{2-4}) -O-C(O)- alkylene (C_{0-2})-،

٢٠١ ١٨) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-R^{17}$-،

٢٠٢ ١٩) alkyl (C_{1-6}) $-O-$ alkylene (C_{2-4}) -O-C(O)- alkylene (C_{0-2}) $-C(O)-O-$،

٢٠) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$،

٢١) aryl $-(C_{0-14})$ alkylene $-(C_{0-4})$، حيث تستبدل aryl أحاديـــة ثنائيـــا أو ثلاثيـــا بواسطة R^{13}،

٢٢) سيكليل مخلط heterocyclyl (C_{4-15}) alkylene $-(C_{0-4})$، حيث لاتستبدل السيكليل المخلط heterocyclyl أو تستبدل أحادية ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

٢٣) cycloalkyl (C_{3-8}) – alkylene (C_{0-4})، حيـــث cycloalkyl غيـــر مـــستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

٢٤) het $-(C_{0-4})$ alkylene، حيث het غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

٢٥) alkyl (C_{0-4}) $-CH_2-O-(C_{1-3})CH_2-O-$ perfluoroalkylene alkylene،

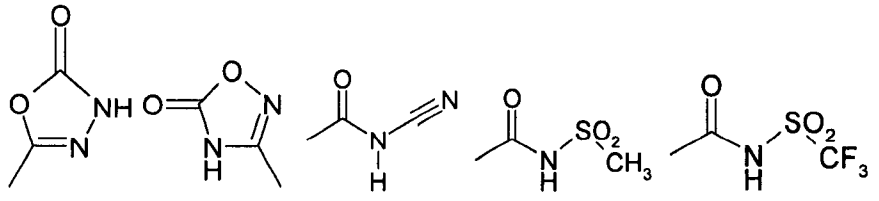
٢٦) $-SO_w-N(R^{11})-R^{13}$، حيث w هي ١ أو ٢)

٢٧) $-(C_{0-4})$ alkylene $-C(O)-N(R^{11})-R^{13}$،

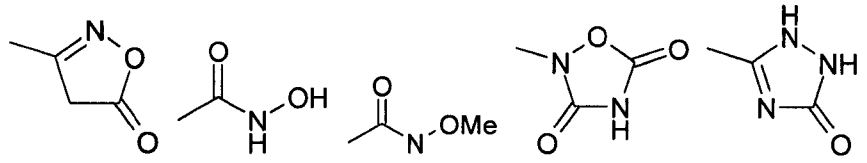
٢٨) $-(C_{0-4})$ alkylene $-N(R^{11})-R^{13}$،

٢٩) شق مختار من القائمة

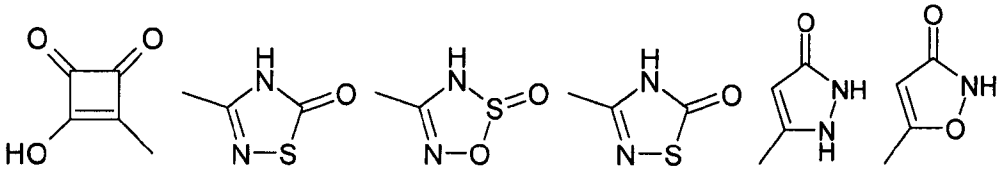
٢١٨

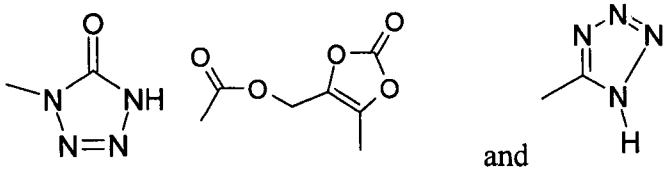


٢١٩



٢٢٠



٢٢١ 

and

٢٢٢ حيث Me هي methyl

٢٢٣ إذا اتصل شقي $-OR^{19}$ مع الذرات المجاورة فيمكنها تكوين حلقة خماسية أو سداسية

٢٢٤ الاضلاع والتي لا تستبدل أو تستبدل بواحد إلى ٤ بدائل من R^{13}،

٢٢٥ R^{11}، R^{12} كل على حدة، متماثلين أو مختلفين هما:-

٢٢٦ ١) halogen ،

٢٢٧ ٢) alkyl (C_{1-6}) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

٢٢٨ ٣) aryl (C_{6-14}) alkyl (C_{0-6})-، حيث aryl هي كما سبق تعريفها، وaryl وalkyl

٢٢٩ كل على حدة غير مستبدلتان او مستبدلتان أحاديا أو ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13} ،

٢٣٠ ٤) $-O-R^{17}$،

٢٣١ ٥) سيكليل مخلط (C_{4-15}) heterocyclyl (C_{0-6}) alkyl- حيث alkyl والسيكليل

٢٣٢ المخلطة heterocyclyl هي كما سبق تعريفها، وتكونان كل على حدة غير مستبدلتان

٢٣٣ أو مستبدلتان أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}، أو

٢٣٤ R^{11}، R^{12} معا ومع ذرة nitrogen المتصلة بهما تقوم بتكوين حلقة مختارة من:-

٢٣٥ azepine, azetidine, 1,4-diazepane, dioxazole, dioxazine, 1,2-diazepine, 1,3-

٢٣٦ diazepine, 1,4-diazepine, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole,

٢٣٧ isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-

٢٣٨ isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, [1,4]oxazepane, oxazole, piperazine,

٢٣٩ piperidine, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine,

٢٤٠ pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine,

٢٤١ tetrazine, tetrazole, thiazole, thiadiazole, thiazolidine, thiazoline,

٢٤٢ thiomorpholine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or

٢٤٣ 1,2,4-triazole,

٢٤٤ حيث الحلقة غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائي، أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

٢٤٥ R^{13} هي halogen ، $-NO_2$، $-CN$، $-C(O)-O-R^{10}$، $=O$، $-OH$، $-CF_3$،

٢٤٦ $-(C_{0-3})$ alkylene $-O-R^{10}$، (C_{3-8}) cycloalkyl، $-N(R^{10})-R^{20}$، $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$

٢٤٧ ، $Si(CH_3)_3$، $-N(R^{10})-S(O)_n-R^{10}$

٢٤٨ حيث u هي ١ أو ٢، $-S-R^{10}$، $-SD_r-R^{10}$، حيث r = ١ أو ٢،

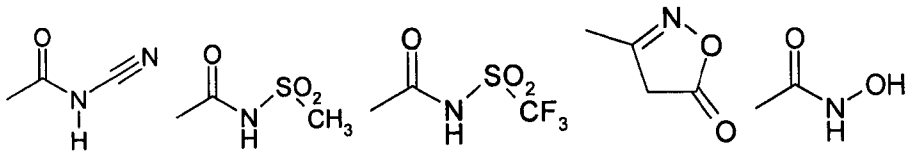
٢٤٩ $S(O)_v-N(R^{10})-R^{20}$، حيث v = ١ أو ٢، $C(O)-R^{10}$، $-(C_{1-8})$ alkyl، (C_{1-8}) alkoxy،

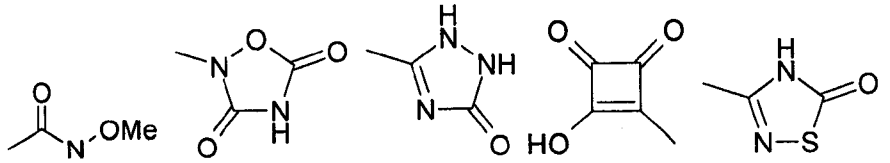
٢٥٠ phenyl ، $-$alkoxy-phenyl، $-O-CF_3$،

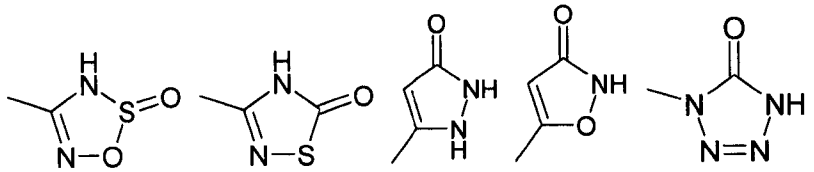
٢٥١ $-C(O)-O-C(R^{15},R^{16})-O-C(O)-R^{17}$ (C_{1-4}) alkoxy-phenyl، $-(C_{0-4})$ alkyl،

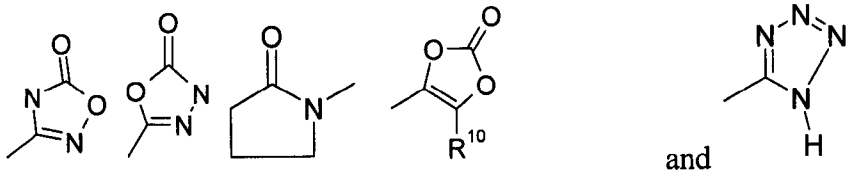
٢٥٢ $-C(O)-O-C(R^{15},R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$ perfluoroalkyl (C_{1-3})، $-(C_{0-4})$ alkyl،

٢٥٣ $-O-R^{15}$، $-NH-C(O)-NHR^{10}$، $-NH-C(O)-O-R^{10}$-، أو شق مما يلي:-

٢٥٤ 

٢٥٥ 

٢٥٦ 

٢٥٧ 
and

٢٥٨ حيث Me هي methyl

٢٥٩ R^{10} و R^{20} كل على حدة هي hydrogen ، (C_{1-6}) alkyl،

٢٦٠ (C_{0-4}) alkyl -OH، (C_{1-4}) alkyl –O-(C_{1-4}) alkyl، او perfluoroalkyl (C_{1-3})،

٢٦١ R^{15} و R^{16} كل على حدة هي hydrogen ، (C_{1-6}) alkyl، أو معا ومع ذرة الكربون

٢٦٢ المتصلة بهما تقوم بتكوين حلقة كربونية ذات ٣-٦ أضلاع والتي تكون غير مستبدلة

٢٦٣ أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{10}، أو

٢٦٤ R^{17} هي (C_{1-6}) alkyl –، (C_{1-6}) alkyl -OH –، (C_{1-6}) alkyl –O– $(C_{1-}$ alkyl

٢٦٥ (C_{1-6}) cycloalkyl –، (C_{1-6}) –O –(C_{1-8}) alkyl –(C_{3-8}) alkyl $(C_{1-}$ alkyl

٢٦٦ (C_{1-6}) cycloalkyl –، حيث حلقة cycloalkyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة –

٢٦٧ OH، (C_{1-4}) alkyl –O– أو R^{10}،

٢٦٨ في كل صورها stereoisomeric وخليط منها بأي نسبة، وأملاحها المقبولة صيدليا.

١ ٤ – مركب له الصيغة I كما في عناصر الحماية ١-٣ وفيها:-

٢ R10 هي

٣ (١) phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R8،

٤ (٢) سيكليل مخلطة heterocyclyl مختارة من:

٥ indolyl, isoindolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, 1,3-

٦ benzodioxolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl,

٧ benzothiazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, chromanyl,

٨ isochromanyl, cinnolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl,

٩ phthalazinyl, pyridoimidazolyl, pyridopyridinyl,

١٠ pyridopyrimidinyl, pyridyl, purinyl and pteridinyl,

١١ وحيث السيكليل المخلطة heterocyclyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائي، أو

ثلاثيا على حدة بواسطة R8؛ أو

٣) سيكليل مخلط heterocyclyl مختارة من:

pyridyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, furyl, 2-furyl, 3-furyl; thienyl, 2-thienyl, 3-thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridazinyl and pyrazinyl,

حيث السيكليل المخلطة heterocyclyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائي، أو ثلاثيا على حدة بواسطة R8؛ وعلاوة على ذلك تستبدل كذلك بشق مختار من :

pyridyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, furyl, 2-furyl, 3-furyl; thienyl, 2-thienyl, 3-thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridazinyl and pyrazinyl,

حيث السيكليل المخلطة heterocyclyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا، أو ثلاثيا بواسطة R8؛

R8 هي

(١) fluorine ، chlorine ، bromine أو iodine

(٢) –C(O)-NH2

(٣) alkyl (C1-4)– غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا، أو ثلاثيا بواسطة halogen ، -OH، او methoxy ، أو

(٤) alkyl (C1-4) –O– غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا، أو ثلاثيا بواسطة halogen ، methoxy ،

بشرط أن تكون R8 هي واحدة على الأقل من halogen –C(O)-NH2، أو –O- alkyl (C1-8)، إذا كانت R0 هي aryl ، أو سيكليل مخلط، كما سبق تعريفهما،

التركيب D هو شق مختار من:

phenyl, pyridyl, pyridyl-N-oxide, pyrrolyl, furyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, triazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl or thiophenyl

وتكون غير مستبدلة أو مستبدلة بواحد أو اثنان أو ثلاثة أو أربعة أو أكثر مرات بواسطة R3 أو مستبدلة مرة أو مرتين بواسطة O=.

Q هي رابطة مباشرة، -C(O)-، -SO2-، أو (C1-6) alkylene-، -C(O)-NR10 -، (C0-2) alkylene-،

R1 هي hydrogen atom, -(C1-C2)-alkyl, -(C1-C3)-alkylene-C(O)-NH-R0, -(C1-C3)-perfluoroalkylene, -(C1-C3)-alkylene-C(O)-O-R15, -(C1-C3)-alkylene-S(O)2-(C1-C3)-alkyl or -(C1-C3)-alkylene-S(O)2-N(R4')-R5',

وحيث أن R4' and R5' يكونان مستقلين عن احدها الاخر أو متماثلين وهما عبارة عن ذرة هيدروجين أو (C1-C4)-alkyl

R2 هي رابطة مباشرة أو (C1-2) alkylene، أو

R1-N-R2-V تقوم بتكوين حلقة ذات ٤-٧ أضلاع مختارة من:

piperidine, piperazine, pyridine, pyrimidine, pyrrolidine, pyrrolidinone, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, tetrazine, tetrazole, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, azepine, ketopiperazine, oxazole, isoxazole, isoxazolidine, 2-isoxazoline, morpholine, thiazole, isothiazole, thiadiazole or thiomorpholine,

حيث المجموعة الحلقية غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا، أو ثلاثيا بواسطة R14.

R14 هي

fluorine, chlorine, -OH, =O, -(C1-C8)-alkyl, -C(O)-OH, -CN, -NH2, -C(O)-O-(C1-C4)-alkyl, -C(O)-NH-(C1-C8)-alkyl, -C(O)-N-[(C1-C8)-alkyl]2, -C(O)-NH2 or –N(R18)-R21,

حيث R18 و R21 كل على حدة هي halogen ، (C1-3) perfluoroalkyl أو alkyl (C1-

V هي

(١) شق حلقي مختار من:

8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl, azaindolyl (1H-pyrrolopyridyl), azetidine, azepine, aziridine, azirine, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, diazirine, 1,3-dioxolane, dioxazole, furan, imidazole, isoquinoline, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, 2-isoxazoline, isoxazolidine, ketopiperazine, morpholine, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, oxazole, 1,2-oxathiolan, piperidine, pyran, pyrazine, pyrazole, pyridazine, piperazine, pyridine, pyridone, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, quinazoline, quinoline, tetrazine, tetrazole, thiadiazine, 1,2-thiazine, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, 1,3-thiazole, thietan, thiomorpholine, thiophene, thiopyran, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole,

حيث الشق الحلقي غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا، أو ثلاثيا بواسطة R14، أو

(٢) phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا، أو ثلاثيا بواسطة R14.

G هي رابطة، -(CH2)m-، أو –(CH2)m-NR10 حيث m = ١-٤،

M هي

٨١ (١) hydrogen atom

٨٢ (٢) سكيليل مخلطة heterocyclyl مختارة من:

٨٣ 1,4-diazepane, ketomorpholine, thiophene, pyridazone, piperidine, piperazine,

٨٤ pyridine, pyrimidine, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyridonyl, imidazole,

٨٥ pyridazine, pyrazine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole,

٨٦ 1,2,4-triazole, tetrazine, tetrazole, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine,

٨٧ azepine, ketopiperazine, oxazole, isoxazole, isoxazolidine, 2-isoxazoline,

٨٨ morpholine, thiazole, isothiazole, tetrahydropyran, 1,4,5,6-tetrahydro-

٨٩ pyridazinyl, 1λ6-thiomorpholinyl, thiadiazole or thiomorpholine,

٩٠ حيث السيكليل المخلطة heterocyclyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا، أو ثلاثيا

٩١ بواسطة R14،

٩٢ (٣) alkyl (C1-6)- غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا، أو ثلاثيا بواسطة R14، أو

٩٣ (٤) cycloalkyl (C3-6)-

٩٤ R3 هي:

٩٥ ١) hydrogen atom

٩٦ ٢) halogen

٩٧ ٣) alkyl (C1-4) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R14،

٩٨ ٤) perfluoroalkyl (C1-3)-،

٩٩ ٥) phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R13،

١٠٠ ٦) alkylene (C0-4) – O-R19- حيث R19 هي:-

١٠١ أ) hydrogen atom

١٠٢ ب) alkyl (C1-4) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R13،

١٠٣ ج) phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R13،

١٠٤ د) –CF3

١٠٥ هـ) –CHF2

١٠٦ 7) -CN,

١٠٧ 8)-NR10-SO2-R10,

١٠٨ 9) -SOs-R11, wherein s is 1 or 2,

١٠٩ 10) -SOt-N(R11)-R12, wherein t is 1 or 2,

١١٠ 11) -(C0-C4)-alkylene-C(O)-R11,

١١١ 12) -(C0-C4)-alkylene-C(O)-O-R11,

١١٢ 13) -(C0-C4)-alkylene-C(O)-N(R11)-R12 ,

١١٣ 14) -(C0-C4)-alkylene-N(R11)-R12,

١١٤ 15) -(C0-C2)alkylene-C(O)-O-(C2-C4)-alkylene-O-C(O)-(C1-C4)-

١١٥ alkyl,

١١٦ 16) -C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17,

١١٧ 17) –(C0-C2)alkylene-C(O)-O-(C2-C4)-alkylene-O-C(O)-O-(C1-

١١٨ C6)-alkyl,

١١٩ 18) -C(O)-O- C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17,

١٢٠ 19) -(C0-C3)-alkylene-O-CH2-CF2-CH2-O-(C0-C3)-alkyl,

١٢١ 20) -(C0-C3)-alkylene-O-CH2-CF2-CF2-CH2-O-(C0-C3)-alkyl,

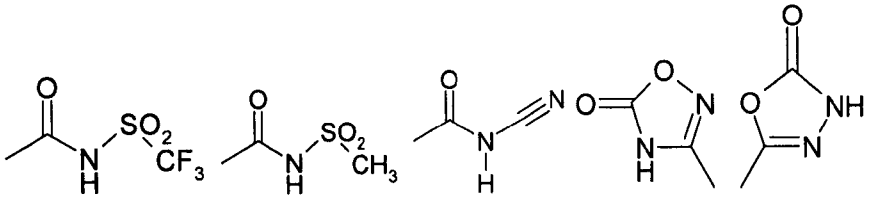
١٢٢ 21) -(C0-C3)-alkylene-O-CH2-(C1-C3)-perfluoroalkylene-CH2-OH,

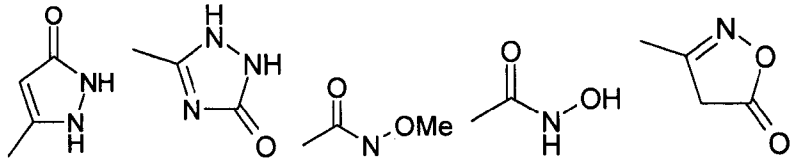
١٢٣ 22) -SOw-N(R11)-R13, wherein w is 1 or 2,

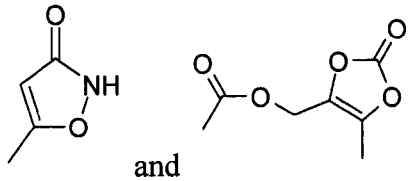
١٢٤ 23) -(C0-C4)-alkylene-C(O)-N(R11)-R13 ,

١٢٥ 24) -(C0-C4)-alkylene-N(R11)-R13, or

١٢٦ 25) بقية من القائمة التالية :







and

حيث Me هي methyl

إذا اتصل شقي OR19– مع الذرات المجاورة فيمكنها تكوين ذرات مترابطو مع a 1,3-dioxole ring or a 2,3-dihydro-[1,4]dioxine ring والتي لا تستبدل أو تستبدل بواحد إلى ٤ بدائل من R13،

R11، R12 معا مع ذرة نيتروجين اللذان يتم ربطهما معها تشكل حلقة مختارة من حلقة مجموعة من

azepine, azetidine, 1,4-diazepane, dioxazole, dioxazine, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, imidazole, imidazoline, imidazolidine, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, isoxazoline, isoxazolidine, 2-isoxazoline, ketopiperazine, morpholine, [1,4]-oxazepane, oxazole, piperazine, piperidine, pyrazine, pyrazole, pyrazoline, pyrazolidine, pyridazine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyrroline, tetrahydropyridine, tetrazine, tetrazole, thiazole, thiadiazole, thiazolidine, thiazoline, thiomorpholine, thiophene, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole,

حيث أن الحلقة المذكورة تكون غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة

١٤٦ ، حيث أن R13 عبارة عن

١٤٧ fluorine, chlorine, -NO2, -CN, =O, -OH, -CF3, -C(O)-O-R10, -C(O)-N(R10)-

١٤٨ R20, N(R10)-R20, -(C0-C3)-alkylene-O-R10, -Si-(CH3)3,

١٤٩ -N(R10)-S(O)2-R10, -S-R10, -SO2-R10, -S(O)2-N(R10)-R20,

١٥٠ -C(O)-R10, -(C1-C8)-alkyl, -(C1-C8)-alkoxy, phenyl,

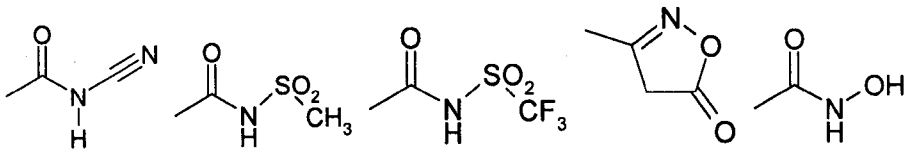
١٥١ phenyloxy-, -O-CF3, -(C1-C3)-perfluoroalkyl, -NH-C(O)-NH-

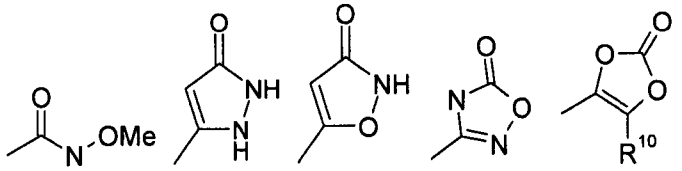
١٥٢ R10, -(C0-C4)-alkyl-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17, -(C1-

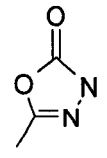
١٥٣ C4)-alkoxy-phenyl, -(C0-C4)-alkyl-C(O)-O-C(R15, R16)-O-

١٥٤ C(O)-O-R17, -O-R15, -NH-C(O)-O- R10,

١٥٥ أو بقية من القائمة التالية:

١٥٦ 

١٥٧ 

١٥٨ 

and,

١٥٩ وMe فيها هي methyl ،

١٦٠ R10 و R20 كل على حدة هي hydrogen ، alkyl (C1-6)،

١٦١ أو perfluoroalkyl (C1-3)،

١٦٢ R15 و R16 كل على حدة هي hydrogen ، alkyl (C1-6)، أو معا تقومان بتكوين

١٦٣ حلقة مختارة من cyclopropyl ، cyclobutyl ، cyclopentyl أو cyclohexyl ، حيث

كل حلقة غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائي، أو ثلاثيا بواسطة R10، و

R17 هـــــــــي alkyl (C1-6)-، alkyl -OH (C1-6)-، alkyl (C1-6) alkyl -O-

-(C3-8) alkyl ،-(C1-6) -O -(C1-8) alkyl -(C3-8) cycloalkyl ،-(C1-6)

alkyl (C1-6)-، حيث حلقة cycloalkyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديـــا، ثنائيـــا أو

ثلاثيا بواسطة OH-، alkyl (C1-4)- O- أو R10،

في كل صورها الأيزوميرية المجسمة stereoisomeric وخلـيط منهـــا بـــأي نـــسبة،

وأملاحها المقبولة صيدليا.

٥- مركب له الصيغة I كما في عناصر الحماية ١-٤ وفيها:-

R0 هي

(١) phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R8،

(٢) سيكليل مخلطة heterocyclyl مختارة من:

indolyl, isoindolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, 1,3-

benzodioxolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl,

benzothiazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, chromanyl,

isochromanyl, cinnolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl,

phthalazinyl, pyridoimidazolyl, pyridopyridinyl,

pyridopyrimidinyl, pyridyl, purinyl and pteridinyl,

وحيث السيكليل المخلطة heterocyclyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديـــا، ثنـــائي، أو

ثلاثيا على حدة بواسطة R8؛ أو

٣) سيكليل مخلط heterocyclyl مختارة من:

pyridyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, furyl, 2-

furyl, 3-furyl; thienyl, 2-thienyl, 3-thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl,

isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridazinyl and pyrazinyl,

حيث السيكليل المخلطة heterocyclyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائي، أو ثلاثيا على حدة بواسطة R8؛ وعلاوة على ذلك تستبدل كذلك بشق مختار من :

pyridyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, furyl, 2-furyl, 3-furyl; thienyl, 2-thienyl, 3-thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridazinyl and pyrazinyl,

حيث السيكليل المخلطة heterocyclyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا، أو ثلاثيا بواسطة R8؛

R8 هي

(١) fluorine ، chlorine ، bromine أو iodine

(٢) –C(O)-NH2

(٣) alkyl (C1-4)– غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا، أو ثلاثيا بواسطة halogen ، OH-، او methoxy ، أو

(٤) alkyl (C1-4) –O– غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا، أو ثلاثيا بواسطة halogen ، methoxy ،

بشرط أن تكون R8 هي واحدة على الأقل من halogen ،–C(O)-NH2، أو –O- alkyl (C1-8)، إذا كانت R0 هي aryl ، أو سيكليل مخلط، كما سبق تعريفهما،

التركيب D هو شق مختار من:

phenyl, pyridyl, pyridyl-N-oxide, pyrrolyl, furyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, triazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl or thiophenyl

وتكون غير مستبدلة أو مستبدلة بواحد إلى ٤ مرات بواسطة R3 أو مستبدلة مـــرة أو مرتين بواسطة O=.

Q هي رابطـــة مباشـــرة، -C(O)-، -SO2-، أو alkylene (C1-6)–، -C(O)-NR10 – –(C0-2) alkylene،

R1 هي hydrogen atomأو alkyl أو alkyl (C1-2)،

R2 هي رابطة مباشرة أو alkylene (C1-2)، أو

R1-N-R2-V تقوم بتكوين حلقة ذات ٤–٧ أضلاع مختارة من:

piperidine, piperazine, pyridine, pyrimidine, pyrrolidine, pyrrolidinone, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, tetrazine, tetrazole, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, azepine, ketopiperazine, oxazole, isoxazole, isoxazolidine, 2-isoxazoline, morpholine, thiazole, isothiazole, thiadiazole or thiomorpholine,

حيث المجموعة الحلقية غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا، أو ثلاثيا بواسطة R14.

R14 هي fluorine ، chlorine ، alkyl (C1-4)، أو NH2–،

V هي

(١) شق حلقي مختار من:

8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl, azaindolyl (1H-pyrrolopyridyl), azetidine, azepine, aziridine, azirine, 1,4-diazepane, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, diazirine, 1,3-dioxolane, dioxazole, furan, imidazole, isoquinoline, isothiazole, isothiazolidine, isothiazoline, isoxazole, 2-isoxazoline, isoxazolidine, ketopiperazine, morpholine, 1,2-oxazine, 1,3-oxazine, 1,4-oxazine, oxazole, 1,2-oxathiolan, piperidine, pyran, pyrazine, pyrazole, pyridazine, piperazine, pyridine, pyridone, pyrimidine, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidinone, quinazoline,

quinoline, tetrazine, tetrazole, thiadiazine, 1,2-thiazine, 1,3-thiazine, 1,4-thiazine, 1,3-thiazole, thietan, thiomorpholine, thiophene, thiopyran, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole or 1,2,4-triazole,

حيث الشق الحلقي غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا، أو ثلاثيا بواسطة R14، أو

(٢) phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا، أو ثلاثيا بواسطة R14.

G هي رابطة، (CH2)m-، أو –(CH2)m-NR10– حيث m = ١-٤،

M هي

(١) hydrogen atom

(٢) سكيليل مخلطة heterocyclyl مختارة من:

1,4-diazepane, ketomorpholine, thiophene, pyridazone, piperidine, piperazine, pyridine, pyrimidine, pyrrolidine, pyrrolidinone, pyridonyl, imidazole, pyridazine, pyrazine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, tetrazine, tetrazole, 1,2-diazepine, 1,3-diazepine, 1,4-diazepine, azepine, ketopiperazine, oxazole, isoxazole, isoxazolidine, 2-isoxazoline, morpholine, thiazole, isothiazole, tetrahydropyran, 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, 1λ6-thiomorpholinyl, thiadiazole or thiomorpholine,

حيث السيكليل المخلطة heterocyclyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا، أو ثلاثيا بواسطة R14،

(٣) alkyl (C1-6)– غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا، أو ثلاثيا بواسطة R14، أو

(٤) cycloalkyl (C3-6)–

R3 هي:

(١ hydrogen atom

(٢ halogen

٣) alkyl (C1-4) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R14،

٤) perfluoroalkyl (C1-3)-،

٥) phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R13،

٦) alkylene –O-R19 – (C0-4) حيث R19 هي:-

أ) hydrogen atom

ب) alkyl (C1-4) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R13،

ج) phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R13،

د) –CF3

هـ) –CHF2

٧) -CN

٨) –NR10-SO2-R10

٩) –SOS-R11، حيث s = ١ أو ٢،

١٠) –SOt-N(R11)-R12، حيث t = ١ او ٢،

١١) alkylene –C(O)-R11 (C0-4) -،

١٢) alkylene –C(O)-O-R11 (C0-4) -،

١٣) -N(R11)-R12، alkylene (C0-4) -،

١٤) alkylene -C(O)–N(R11)-R12 (C0-4) -،

١٥) alkyl (C1-4) -C(O)- alkylene (C0-2) -O - (C2-4) alkylene -O-C(O) - alkylene (C0-2)

-،

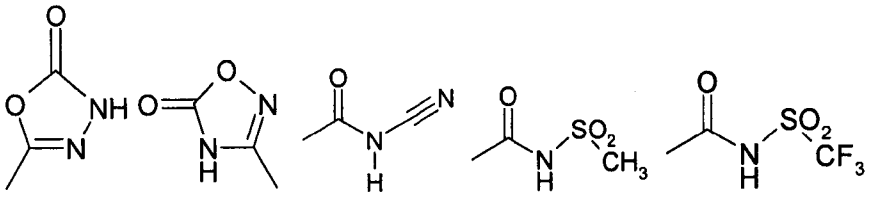
١٦) alkyl (C1-6) -O-C(O)-O- alkylene (C2-4) -O - alkylene (C0-2) -C(O)-

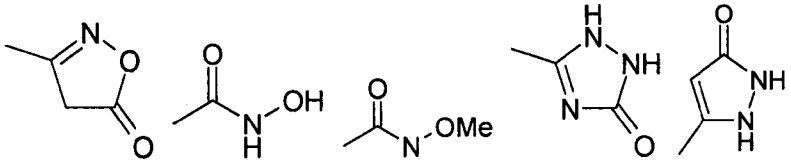
-،

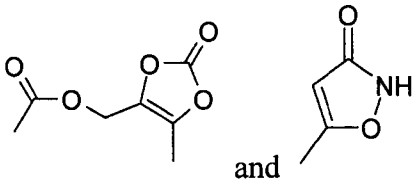
١٧) –C(O)-O-C(R15, R16) –O-C(O)-R17،

١٨) –C(O)-O-C(R15, R16) –O-C(O) –O- R17،

١٠٨ ١٩) شق مختار من القائمة التالية:-

١٠٩ 

١١٠ 

١١١ 

١١٢ حيث Me هي methyl

١١٣ R11 و R12 كل على حدة متماثلتين أو مختلفتين، هما:-

١١٤ (١) hydrogen atom ،

١١٥ (٢) alkyl (C1-4) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R13،

١١٦ (٣) cycloalkyl (C3-6) -(C0-6) alkyl-،

١١٧ (٤) O- R17-، أو

١١٨ (٥) سيكليل مخلطة heterocyclyl (C4-15) -(C0-6) alkyl، حيث alkyl والسيكليل

١١٩ المخلط heterocyclyl كل على حدة غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا

١٢٠ بواسطة R13، والسيكليل المخلطة heterocyclyl مختارة من:-

١٢١ azetidine, cyclopropyl, cyclobutyl, 4,5-dihydro-oxazole, imidazolidine,

١٢٢ morpholine, (1,4)-oxazepane, oxazolidine, piperidine, piperazine, pyrrolidine,

١٢٣ tetrahydrothiophene, thiazolidine or thiomorpholine,

١٢٤ أو

١٢٥ R11، R12 معا ومع nitrogen المتصلة بهما تقوم بتكوين حلقة مختارة من:

١٢٦ azetidine, cyclopropyl, cyclobutyl, 4,5-dihydro-oxazole, imidazolidine,

morpholine, (1,4)-oxazepane, oxazolidine, piperidine, piperazine, pyrrolidine,

tetrahydrothiophene, thiazolidine or thiomorpholine,

حيث الحلقة غير مستبدلة أو مستبدلة

أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R13،

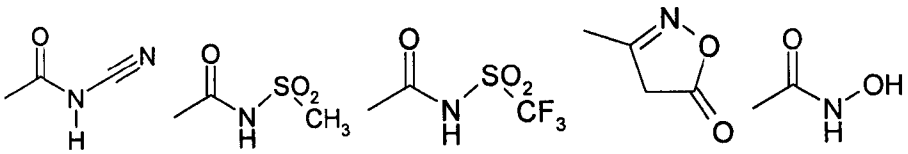
R13 هي fluorine ، -CN، =O، -OH، -CF3، -C(O)-O-R10،

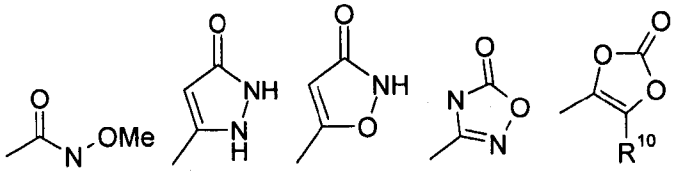
-C(O)-N(R10)-R20، -N(R10)-R20، cycloalkyl (C3-6)-،

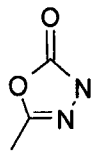
-Si-(CH3)3، alkylene (C0-3)-O-R10، -S-R10، -SO2-R10،

perfluoroalkyl (C1-3)-،

أو شق مختار من القائمة التالية:-







and,

وMe فيها هي methyl ،

R10 و R20 كل على حدة هي hydrogen ، alkyl (C1-6)،

أو perfluoroalkyl (C1-3)،

R15 و R16 كل على حدة هي hydrogen ، alkyl (C1-6)، أو معا تقومان بتكوين

حلقة مختارة من cyclopropyl ، cyclobutyl ، cyclopentyl أو cyclohexyl ، حيث

كل حلقة غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائي، أو ثلاثيا بواسطة R10، و

R17 هي alkyl -(C1-6)، alkyl -OH -(C1-6)، alkyl -O -(C1-6) alkyl

١٤٦ -(C1-6)-، -(C3-8) cycloalkyl -(C1-8) alkyl -O -(C1-6)-، -(C3-8) alkyl-

١٤٧ -(C1-6) alkyl-، حيث حلقة cycloalkyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو

١٤٨ ثلاثيا بواسطة OH-، -(C1-4) alkyl -O- أو R10،

١٤٩ في كل صورها الأيزوميرية المجسمة stereoisomeric وخليط منها بأي نسبة،

١ ٦- مركب له الصيغة I كما في عناصر الحماية ١-٥ وفيها:-

٢ R^0 هي

٣ (١) phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^8،

٤ (٢) بيريديل أو إندازوليل، حيث كلاهما غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا

٥ بواسطة R^8،

٦ (٣) سيكليل مخلطة heterocyclyl مختارة من:

٧ thienyl, thiadiazolyl, isoxazolyl and thiazolyl حيث السيكليل المخلطة heterocyclyl

٨ مستبدلة بشق مختار من thienyl, 2-thienyl and 3-thienyl حيث هذا الشق غير مستبدلة

٩ أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^8،

١٠ R^8 هي fluorine ، chlorine ، bromine ، $-OCH_3$ ، $-C(O)-NH_2$،

١١ بشرط ألا تكون R^8 هي شق $-O-(C_{1-8})$ alkyl، إذا كانت R^0، V هما phenyl ،

١٢ التركيب D هو شق مختار من:

١٣ phenyl, pyridyl, pyridyl-N-oxide, pyrrolyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl,

١٤ oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, thiophen, pyrimidinyl,

١٥ pyridazinyl or pyrazinyl

١٦ وتكون غير مستبدلة أو مستبدلة بواحد إلى ٤ مرات بواسطة R^3 أو مستبدلة مرة أو

١٧ مرتين بواسطة O=.

١٨ Q هي رابطة مباشرة، -C(O)-، $-SO_2-$، -C(O)-O-، $-CH_2-C(O)-NH-$، أو

١٩ methylene،

٢٠ R^1 هي hydrogen atom

٢١ R^2 هي رابطة مباشرة،

٢٢ R^1-N-R^2-V تقوم بتكوين حلقة ذات ٤-٨ أضلاع مختارة من:

٢٣ azetidine, pyrrolidine, piperidine and piperazine

٢٤ R^{14} هي fluorine ، chlorine ، methyl ، ethyl أو NH2–،

٢٥ V هي

٢٦ (١) هي شق مختار من مركبات مشتقة من:

٢٧ 8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl, azaindolyl (1H-pyrrolopyridyl), azetidine, 1,4-

٢٨ diazepane, isoxazole, isoquinoline, piperazine, piperidine, pyrazine,

٢٩ pyridazine, pyrimidine, pyrrolidine, quinazoline, quinoline or

٣٠ tetrahydropyrane,

٣١ حيث الشق الحلقي غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

٣٢ (٢) phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

٣٣ G هي رابطة مباشرة، $-(CH_2)_m-$، أو $-(CH_2)_m-NR^{10}$–،

٣٤ حيث m = ١ أو ٢،

٣٥ M هي :

٣٦ hydrogen atom, (C_2-C_4)-alkyl, azepanyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl,

٣٧ cyclohexyl, imidazolyl, ketomorpholinyl, morpholinyl, [1,4]Oxazepanyl,

٣٨ piperazinyl, piperidinyl, piperidonyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridyl,

٣٩ pyrimidyl, pyrrolidinyl, 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazinyl, 1λ6-thiomorpholinyl or

٤٠ tetrahydropyranyl,

٤١ حيث الشقوق غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

٤٢ R^3 هي:

٤٣ ١) hydrogen atom

٤٤ ٢) halogen

٤٥ ٣) alkyl (C_{1-4}) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

٤٦ ٤) perfluoroalkyl (C_{1-3})-،

٤٧ ٥) phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

٤٨ ٦) alkylene –O-R^{19} – (C_{0-4}) حيث R^{19} هي:-

٤٩ أ) hydrogen atom

٥٠ ب) alkyl (C_{1-4}) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

٥١ ج) phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

٥٢ د) $-CF_3$

٥٣ هـ) $-CHF_2$

٥٤ ٧) -CN

٥٥ ٨) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$

٥٦ ٩) $-SO_s-R^{11}$، حيث s = ١ أو ٢،

٥٧ ١٠) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$، حيث t = ١ او ٢،

٥٨ ١١) alkylene –C(O)-R^{11} – (C_{0-4})-،

٥٩ ١٢) alkylene –C(O)-O-R^{11} – (C_{0-4})-،

٦٠ ١٣) alkylene -N(R^{11})-R^{12} – (C_{0-4})-،

٦١ ١٤) alkylene –C(O)–N(R^{11})-R^{12} – (C_{0-4})-،

٦٢ ١٥) alkyl(C_{1-4}) -O-C(O) -(C_{2-4}) alkylene -O - C(O) –(C_{0-2}) alkylene -،

٦٣ ١٦) alkyl (C_{1-6}) -O-C(O)-O -(C_{2-4}) alkylene -O - C(O) –

٦٤ (C_{0-2})-،

٦٥ (١٧) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-R^{17}$،

٦٦ (١٨) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$،

٦٧ R^{11} و R^{12} كل على حدة متماثلتين أو مختلفتين، هما:-

٦٨ (١) hydrogen atom ،

٦٩ (٢) (C_{1-4}) alkyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

٧٠ (٣) $-(C_{0-6})$ alkyl $-(C_{3-6})$ cycloalkyl،

٧١ (٤) $-O-R^{17}$، أو

٧٢ (٥) سيكليل مخلطة heterocyclyl – (C_{0-6}) alkyl- حيث alkyl والسيكليل كل

٧٣ على حدة غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}، ويتم اختيار

٧٤ السيكليل المخلطة heterocyclyl من:

٧٥ azetidine, imidazolidine, morpholine, (1,4)-oxazepane or pyrrolidineأو

٧٦ R^{11} و R^{12} معا ومع ذرة nitrogen المتصلة بهما بتكوين حلقة مختارة من :

٧٧ azetidine, imidazolidine, morpholine, (1,4)-oxazepane piperazine, piperidine,

٧٨ pyrrolidine or thiomorpholine

٧٩ حيث الحلقة غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا أو ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}

٨٠ R^{13} هي fluorine ، -CN، =O، $-C(O)-O-R^{10}-CF_3-OH$، $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$، -

٨١ $N(R^{10})-R^{20}$، (C_{1-3}) alkyl، (C_{3-6}) cycloalkyl، $-O-R^{10}-$ alkylene (C_{0-3})، -Si-

٨٢ $(CH_3)_3$، $-S-R^{10}$، $-SO_2-R^{10}$، $-SO_2-NH$، أو (C_{1-3}) perfluoroalkyl،

٨٣ R^{10} و R^{20} كل علي حدة هي hydrogen ، alkyl أو (C_{1-3}) perfluoroalkyl-،

٨٤ R^{15} و R^{16} كل على حدة هي hydrogen ، (C_{1-6}) alkyl، أو معا تقومان بتكوين حلقة

٨٥ مختارة من cyclopropyl ، cyclobutyl ، cyclopentyl أو cyclohexyl ، حيث كل

٨٦ حلقة غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائي، أو ثلاثيا بواسطة R^{10}، و

٨٧ R^{17} هي (C_{1-6}) alkyl، (C_{1-6}) alkyl OH-، (C_{1-6}) alkyl $-O-(C_{1-6})$ alkyl $(C_{1-}$

٨٨ C_{1-}) alkyl $-C_{3-8}$)) alkyl ،$-C_{1-6}$)) $-O-C_{1-8}$)) alkyl $-C_{3-8}$)) cycloalkyl ،$-_6$)

٨٩ $-_6$)، حيث حلقة cycloalkyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة –

٩٠ OH، alkyl ($-O-C_{1-4}$)) أو R^{10}،

٩١ في كل صورها الأيزوميرية المجسمة stereoisomeric وخليط منها بأي نسبة،

٩٢ وأملاحها المقبولة صيدليا.

١ ٧- مركب له الصيغة I كما ذكر في أي من عناصر الحماية ١- ٦ حيث

٢ R^0 هي (١) phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^8،

٣ (٢) pyridyl أو إندازوليل 1H-، حيث كلاهما غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا

٤ أو ثلاثيا بواسطة R^8،

٥ (٣) سيكليل مخلطة heterocyclyl مختارة من:

٦ ثيا ثاني أزوليل، أيزوكسازوليل وثيازوليل، حيث تستبدل السيليكل المخلطة بشق

٧ مختار من ثاينيل، ٢- ثاينيل و ٣- ثياينيل، حيث هذا الشق غير مستبدلة أو مستبدلة

٨ أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^8

٩ بشرط أن لا تكون R^8 هي alkyl $-O-(C_{1-8})$- عندما تكون R^0 و V هما phenyl ،

١٠ التركيب D هو شق مختار من: phenyl ، بيريديل، ثاينيل أو بيريميدينيل وهو غير

١١ مستبدل أو مستبدل من ١ – ٤ مرات بواسطة R^3 أو مستبدلة مرة أو مرتان بواسطة

١٢ =O،

١٣ (١) هي $-CH_2-C(O)-NH-$ أو methylene،

١٤ R^1 هي halogen ،

١٥ R^2 هي رابطة مباشرة،

١٦ R^{14} هي fluorine أو =O،

١٧ V هي piperidinyl أو phenyl ، حيث phenyl غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا

أو ثلاثيا بواسطة R^{14}،

G هي رابطة مباشرة أو -C(O)-،

M هـــي halogen ، alkyl (C_{2-4})، أيـــزوpropyl، cyclopropyl ، morpholine يـــل،

بيرازينيل، piperidinyl ، بيرازينيل، بيريديل، بيريميدينيل، pyrrolidine يل أو ١ ٦ ٨

– ثيومorpholine يل، حيث هذه الشقوق غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديـــا، ثنائيـــا أو

ثلاثيا بواسطة R^{14}،

R^3 هي (١) halogen ،

(٢) fluorine ، chlorine ،

(٣) alkyl (C_{1-4}) بديل R^{13}،

(٤) R^{19} –O– alkylene (C_{0-Z})، حيث R^{19} هي

(أ) halogen

(ب) alkyl (C_{1-4}) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}، أو

(ج) $-CF_3$.

(٥) $-SO_2-R^{11}$،

(٦) $-(C_{0-4})$ alkylene $-C(O)-O-R^{11}$،

(٧) $-(C_{0-4})$ alkylene $-N(R^{11})-R^{12}$،

(٨) alkyl (C_{1-6}) -O-C(O)-O- alkylene (C_{2-4})-O-C(O)- alkylene $(C_{0-2})-$، أو

(٩) $-C(O)-O-(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$،

R^{11} و R^{12} كل علي حدة، متماثلين أو مختلفين هما:-

(أ) halogen ،

(٢) alkyl (C_{1-4}) غير مستبدلة أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}، أو

(٣) cycloalkyl (C_{3-6}) alkyl $-(C_{0-6})-$، أو

R^{11} و R^{12} معاً ومع nitrogen المتصلة بهما تقوم بتكـــوين حلقـــة مختـــارة مـــن:

azetidine, morpholine, (1,4)-oxazepane or piperidine ، حيث الحلقة غير مستبدلة

أو مستبدلة أحاديا، ثنائيا أو ثلاثيا بواسطة R^{13}،

R^{13} هي fluorine ، =O، -OH، $-CF_3$، $-C(O)-O-R^{10}$، (C_{1-3}) alkyl، (C_{3-6}) cycloalkyl،

(C_{0-3}) alkylene $-O-R^{10}$ أو $-(C_{0-3})$،

R^{10} هي halogen أو (C_{1-4}) alkyl،

R^{15} و R^{16} كل علي حدة هي halogen أو (C_{1-4}) alkyl، و

R^{17} هي $-(C_{1-6})$ alkyl، $-(C_{1-6})$ alkyl -OH، أو $-(C_{3-8})$ cycloalkyl $(C_{0-4})-$،

في كل صورها الأيزوميرية المجسمة stereoisomeric وخليط منها بأي نسبة، وأملاحها المقبولة صيدليا

٨- مركب له الصيغة I كما ذكر في أي من عناصر الحماية ١- ٦ حيث

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide,

Example 2: 1-[(4-Chloro-phenylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl- piperidin-4-yl)-amide,

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1- isopropyl-piperidine-4-yl)-amide,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-pyrimidine-4-yl-piperidine-4-yl)-amide,

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester,

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-

ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester, ١٣

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ١٤

ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid, ١٥

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ١٦

ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid, ١٧

1-[2-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-thiazol-5-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ١٨

ylcarbamoyl)- 1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester, ١٩

3-[2-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-thiazol-5-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ٢٠

ylcarbamoyl)- 3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester, ٢١

1-[2-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-thiazol-5-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ٢٢

ylcarbamoyl)- 1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid, ٢٣

3-[2-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-thiazol-5-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ٢٤

ylcarbamoyl)- 3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid, ٢٥

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ٢٦

ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester, ٢٧

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ٢٨

ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester, ٢٩

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ٣٠

ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid, ٣١

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ٣٢

ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-4-carboxylic acid, ٣٣

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b] ٣٤

pyridine-2- carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide, ٣٥

٣٦ 1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-
٣٧ ylcarbamoyl)-1H- benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester,
٣٨ 1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-
٣٩ ylcarbamoyl)-1H- benzoimidazole-4-carboxylic acid,
٤٠ 1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-
٤١ ylcarbamoyl)-1H- benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester,
٤٢ 3-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-
٤٣ ylcarbamoyl)-3H- benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester,
٤٤ 1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-
٤٥ ylcarbamoyl)-1H- benzoimidazole-5-carboxylic acid,
٤٦ 3-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-
٤٧ ylcarbamoyl)-3H- benzoimidazole-5-carboxylic acid,
٤٨ 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-
٤٩ ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid 1-ethoxycarbonyloxy-ethyl
٥٠ ester,
٥١ 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-
٥٢ ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid 1-
٥٣ cyclohexyloxycarbonyloxy-ethyl ester,
٥٤ 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2,4-
٥٥ dicarboxylic acid 4-[(2-hydroxy-ethyl)-amide] 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-
٥٦ amide],
٥٧ 1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-4-(3-hydroxy-azetidine-1-
٥٨ carbonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-

amide, ٥٩

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2,4- ٦٠

dicarboxylic acid 4-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amide] 2-[(1-isopropyl- ٦١

piperidin-4-yl)-amide], ٦٢

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2,5- ٦٣

dicarboxylic acid 5-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amide] 2-[(1-isopropyl- ٦٤

piperidin-4-yl)-amide], ٦٥

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-(3-hydroxy-azetidine-1- ٦٦

carbonyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)- ٦٧

amide, ٦٨

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ٦٩

ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid 1-ethoxycarbonyloxy-ethyl ٧٠

ester, ٧١

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ٧٢

ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid 1- ٧٣

cyclohexyloxycarbonyloxy-ethyl ester, ٧٤

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-(2-hydroxy- ٧٥

ethanesulfonyl)-1H- benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin- ٧٦

4-yl)-amide, ٧٧

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-6-(2-hydroxy- ٧٨

ethanesulfonyl)-1H- benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin- ٧٩

4-yl)-amide, ٨٠

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2,4- ٨١

dicarboxylic acid 4- [(2-hydroxy-ethyl)-amide] 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)- ٨٢
amide], ٨٣
1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2,4- ٨٤
dicarboxylic acid 4- [(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amide] 2-[(1-isopropyl- ٨٥
piperidin-4-yl)-amide], ٨٦
1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(3-hydroxy-azetidine-1- ٨٧
carbonyl)-1H- benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)- ٨٨
amide, ٨٩
1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ٩٠
ylcarbamoyl)-1H- benzoimidazole-4-carboxylic acid 1-ethoxycarbonyloxy-ethyl ٩١
ester, ٩٢
1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ٩٣
ylcarbamoyl)-1H- benzoimidazole-4-carboxylic acid 1- ٩٤
cyclohexyloxycarbonyloxy-ethyl ester, ٩٥
Example 35: 1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole- ٩٦
2-carboxylic acid [4-(3- oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amide, ٩٧
1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)- ٩٨
phenylcarbamoyl]- H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester, ٩٩
1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2- ١٠٠
carboxylic acid [4-(4-oxo-4H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide, ١٠١
1-(3-Methoxy-benzyl)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid [4-(4-oxo-4H- ١٠٢
pyridin-1-yl)- phenyl]-amide, ١٠٣
1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic ١٠٤

acid [4-(4-oxo-4H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide, ١٠٥

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2- ١٠٦

carboxylic acid (8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-amide, ١٠٧

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2- ١٠٨

carboxylic acid [4-(2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-phenyl]-amide, ١٠٩

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2- ١١٠

carboxylic acid [4-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-phenyl]-amide, ١١١

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic ١١٢

acid [4-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-phenyl]-amide, ١١٣

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic ١١٤

acid [4-(2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-phenyl]-amide, ١١٥

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2- ١١٦

carboxylic acid [4-(4-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-amide, ١١٧

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2- ١١٨

carboxylic acid [4-(1,1-dioxo-1l6-thiomorpholin-4-yl)-phenyl]-amide, ١١٩

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic ١٢٠

acid [4-(1,1-dioxo-1l6-thiomorpholin-4-yl)-phenyl]-amide, ١٢١

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2- ١٢٢

carboxylic acid [4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amide, ١٢٣

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic ١٢٤

acid [4-(2- oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amide, ١٢٥

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-benzoimidazole-2- ١٢٦

carboxylic acid [4-(2-oxo-piperazin-1-yl)-phenyl]-amide, ١٢٧

١٢٨ 1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic
١٢٩ acid [4-(2- oxo-piperazin-1-yl)-phenyl]-amide,
١٣٠ 1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(2-methoxy-ethoxy)-1H-
١٣١ benzoimidazole-2- carboxylic acid [4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amide,
١٣٢ 1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-
١٣٣ phenylcarbamoyl]- 1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid,
١٣٤ 1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-5-(3-hydroxy-azetidine-1-
١٣٥ carbonyl)-1H- benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-
١٣٦ amide,
١٣٧ 1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-6-(3-hydroxy-azetidine-1-
١٣٨ carbonyl)-1H- benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-
١٣٩ amide,
١٤٠ 1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2,5-
١٤١ dicarboxylic acid 5- [(2-hydroxy-ethyl)-amide] 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-
١٤٢ amide],
١٤٣ 3-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-3H-benzoimidazole-2,5-
١٤٤ dicarboxylic acid 5- [(2-hydroxy-ethyl)-amide] 2-[(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-
١٤٥ amide],
١٤٦ 1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-1H-benzoimidazole-2,5-
١٤٧ dicarboxylic acid 5- [(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amide] 2-[(1-isopropyl-
١٤٨ piperidin-4-yl)-amide],
١٤٩ 3-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-3H-benzoimidazole-2,5-
١٥٠ dicarboxylic acid 5- [(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amide] 2-[(1-isopropyl-

piperidin-4-yl)-amide], ١٥١

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ١٥٢

ylcarbamoyl)-1H- benzoimidazole-5-carboxylic acid 1- ١٥٣

cyclohexyloxycarbonyloxy-ethyl ester, ١٥٤

3-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ١٥٥

ylcarbamoyl)-3H- benzoimidazole-5-carboxylic acid 1- ١٥٦

cyclohexyloxycarbonyloxy-ethyl ester, ١٥٧

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ١٥٨

ylcarbamoyl)-1H- benzoimidazole-5-carboxylic acid 1-ethoxycarbonyloxy-ethyl ١٥٩

ester, ١٦٠

3-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ١٦١

ylcarbamoyl)-3H- benzoimidazole-5-carboxylic acid 1-ethoxycarbonyloxy-ethyl ١٦٢

ester, ١٦٣

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ١٦٤

ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid 2-hydroxy-ethyl ester, ١٦٥

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ١٦٦

ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid 2-hydroxy-ethyl ester, ١٦٧

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ١٦٨

ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid carboxymethyl ester, ١٦٩

1-(3-Methoxy-benzyl)-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-1H- ١٧٠

benzoimidazole-4- carboxylic acid, ١٧١

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-5-(2-hydroxy-ethanesulfonyl)- ١٧٢

1H- benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide, ١٧٣

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-6-(2-hydroxy-ethanesulfonyl)- ١٧٤

1H- benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide, ١٧٥

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ١٧٦

ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid cyclopropylmethyl ester, ١٧٧

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ١٧٨

ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid 2-methoxy-ethyl ester, ١٧٩

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-hydroxymethyl-1H- ١٨٠

benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide, ١٨١

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(2-methoxy-ethoxymethyl)-1H- ١٨٢

benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide, ١٨٣

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(morpholine-4-carbonyl)-1H- ١٨٤

benzoimidazole- 2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide, ١٨٥

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-([1,4]oxazepane-4-carbonyl)- ١٨٦

1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide, ١٨٧

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(2,6-dimethyl-piperidine-1- ١٨٨

carbonyl)-1H- benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)- ١٨٩

amide, ١٩٠

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(4,4-difluoro-piperidine-1- ١٩١

carbonyl)-1H- benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)- ١٩٢

amide, ١٩٣

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-5-([1,4]oxazepane-4-carbonyl)- ١٩٤

1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide, ١٩٥

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ١٩٦

ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid 2-hydroxy-ethyl ester, ١٩٧

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ١٩٨

ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid carboxymethyl ester, ١٩٩

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-4-(3-methoxy-azetidine-1- ٢٠٠

carbonyl)- 1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)- ٢٠١

amide, ٢٠٢

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-1H- ٢٠٣

benzoimidazole-4- carboxylic acid, ٢٠٤

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3-(3-methoxy-benzyl)-3H- ٢٠٥

benzoimidazole-4- carboxylic acid, ٢٠٦

1-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H- ٢٠٧

benzoimidazole- 4-carboxylic acid, ٢٠٨

3-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H- ٢٠٩

benzoimidazole- 4-carboxylic acid, ٢١٠

4-(3-Hydroxy-azetidine-1-carbonyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-1H-benzoimidazole- ٢١١

2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide, ٢١٢

1-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-4-(3-hydroxy-azetidine-1-carbonyl)-1H- ٢١٣

benzoimidazole-2- carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide, ٢١٤

1-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-4-(3-methoxy-azetidine-1-carbonyl)-1H- ٢١٥

benzoimidazole-2- carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide, ٢١٦

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-1H- ٢١٧

benzoimidazole-5- carboxylic acid methyl ester, ٢١٨

2-(1-Isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3-(3-methoxy-benzyl)-3H- ٢١٩

benzoimidazole-5- carboxylic acid methyl ester, ٢٢٠

1-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H- ٢٢١

benzoimidazole- 5-carboxylic acid methyl ester, ٢٢٢

3-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H- ٢٢٣

benzoimidazole- 5-carboxylic acid methyl ester, ٢٢٤

1-[2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H- ٢٢٥

benzoimidazole- 5-carboxylic acid, ٢٢٦

1-(5-Chloro-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ٢٢٧

ylcarbamoyl)-1H- benzoimidazole-4-carboxylic acid, ٢٢٨

3-(5-Chloro-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ٢٢٩

ylcarbamoyl)-3H- benzoimidazole-4-carboxylic acid, ٢٣٠

1-(5-Chloro-1H-indazol-3-ylmethyl)-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)- ٢٣١

1H- benzoimidazole-4-carboxylic acid, ٢٣٢

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-4-(4-hydroxy-piperidine-1- ٢٣٣

carbonyl)- 1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)- ٢٣٤

amide, ٢٣٥

7-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1,3-dimethyl-2,6-dioxo- ٢٣٦

2,3,6,7- tetrahydro-1H-purine-8-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)- ٢٣٧

amide, ٢٣٨

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin- ٢٣٩

4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester, ٢٤٠

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin- ٢٤١

4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid methyl ester, ٢٤٢

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid, ٢٤٣ ٢٤٤

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid, ٢٤٥ ٢٤٦

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid, ٢٤٧ ٢٤٨

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-4-carboxylic acid, ٢٤٩ ٢٥٠

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)- 1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ester, ٢٥١ ٢٥٢

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)- 1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid, ٢٥٣ ٢٥٤

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)- 1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid cyclopropylmethyl ester, ٢٥٥ ٢٥٦

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-6-carboxylic acid, ٢٥٧ ٢٥٨

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-4-carboxylic acid, ٢٥٩ ٢٦٠

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-6-carboxylic acid, ٢٦١ ٢٦٢

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-4-carboxylic acid, ٢٦٣ ٢٦٤

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-3H-thieno[3,4- ٢٦٥

d]imidazole-2,6-dicarboxylic acid 6-[(2-hydroxy-ethyl)-amide] 2-[(1-isopropyl- ٢٦٦

piperidin-4-yl)- amide], ٢٦٧

3-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ٢٦٨

ylcarbamoyl)-3H- thieno[3,4-d]imidazole-6-carboxylic acid, ٢٦٩

3-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ٢٧٠

ylcarbamoyl)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-4-carboxylic acid, ٢٧١

3-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-6-([1,4]oxazepane-4-carbonyl)- ٢٧٢

3H-thieno[3,4- d]imidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)- ٢٧٣

amide, ٢٧٤

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ٢٧٥

ylcarbamoyl)-6-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-3H-thieno[3,4-d]imidazole-4- ٢٧٦

carboxylic acid methyl ester, ٢٧٧

1-[3-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-5-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin- ٢٧٨

4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid, ٢٧٩

3-[3-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-5-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin- ٢٨٠

4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid ٢٨١

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl- ٢٨٢

piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid, ٢٨٣

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl- ٢٨٤

piperidin-4-ylcarbamoyl)-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid, ٢٨٥

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(2-methoxy-ethoxy)-1H- ٢٥٦

benzoimidazole-2- carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide, ٢٨٧

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(2-ethoxy-ethoxy)-1H- ٢٨٨

benzoimidazole-2- carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide, ٢٨٩

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-4-(2-hydroxy-ethoxy)-1H- ٢٩٠

benzoimidazole-2-carboxylic acid (1-isopropyl-piperidin-4-yl)-amide, ٢٩١

1-[(5-Chloro-pyridin-2-ylcarbamoyl)-methyl]-2-[2-fluoro-4-(pyrrolidine-1- ٢٩٢

carbonyl)-phenylcarbamoyl]-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid methyl ٢٩٣

ester, ٢٩٤

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin- ٢٩٥

4-ylcarbamoyl)-7-methyl-1H-benzoimidazole-5-carboxylic acid, ٢٩٦

3-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-cyclopropyl-piperidin- ٢٩٧

4-ylcarbamoyl)-7-methyl-3H-benzoimidazole-5-carboxylic acid, ٢٩٨

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-5-fluoro-2-(1-isopropyl- ٢٩٩

piperidin-4-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid, ٣٠٠

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-2-(1-isopropyl-piperidin-4- ٣٠١

ylcarbamoyl)-5-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-1H-benzoimidazole-4-carboxylic acid ٣٠٢

or ٣٠٣

1-[5-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-4-(3-hydroxy-azetidine-1- ٣٠٤

carbonyl)-5- (2,2,2-trifluoro-ethoxy)-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid (1- ٣٠٥

isopropyl-piperidin-4-yl)-amide.

١ ٩- مستحضر صيدلي طبقا لاي من عناصر الحماية ١-٨، تشتمل على مركب واحد

٢ على الأقل ذو الصيغة I بكل صورة stereoisomeric وخليط منها بأي نسبة و/ أو

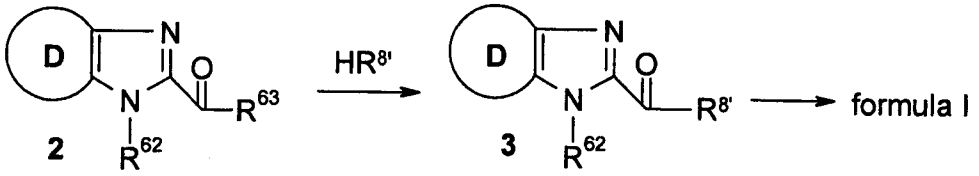
٣ أملاحها المقبولة فسيولوجيا ومادة حاملة مقبولة صيدليا.

١٠- استخدام مركب واحد على الأقل ذو الصيغة I طبقا لاي من عناصر الحماية ١- ٨ بكل صورة stereoisomeric وخليط منها بأي نسبة و/ أو أملاحها المقبولة فسيولوجيا لتحضير عقاقير لتثبيط العامل Xa و/ أو العامل VIIa للتأثير على تجلط الدم أو التحلل الفيبريني fibrinolysis .

١١- استخدام طبقا للعنصر ١٠ في علاج جلطات الدم الغير طبيعية abnormal thrombus formation ، احتشاء القلب الحاد acute myocardial infarction ، الذبحة الصدرية angina pectoris الغير مستقرة unstable angina ، الجلطات الأنسدادية thromboembolism ، انسداد الأوعية الحاد المصاحب للعلاج بمذيبات الجلطات acute vessel closure associated with thrombolytic therapy أو عمليات تغيير الشرايين percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) نوبات الاسيكيما المؤقتة، السكتة الدماغية stroke ، الآلام المتقطعة intermittent claudication أو ترقيع الشرايين التاجية أو الطرفية bypass grafting of the coronary or peripheral arteries، ضيق الأوعية vascular restenosis ، عودة ضيق الأوعية vascular restenosis بعد عمليات تغيير الشرايين، الحفاظ على عدم انسداد الأوعية في حالات الغسيل الكلوي طويل المدى، تكوين الجلطات المرضي في أوردة الساقين بعد جراحات البطن، الركبة أو الحوض، خطورة حدوث جلطات في الشريان الرئوي، او التجلط المرضي المنتشر داخل الأوعية (DIC) أثناء الصدمة الجرثومية، بعض العدوى الفيروسية أو السرطان لتقليل الاستجابة الالتهابية. أمراض الشريان التاجي coronary heart disease ، احتشاء عضلة القلب myocardial infarction ، الذبحة الصدرية angina pectoris ضيق الأوعية vascular restenosis ، مثلا بعد عمليات تغيير الشرايين percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA)، متلازمة ضيق التنفس لدى البالغين (ARDS)، الفشل المتعدد في وظائف الأعضاء والتجلط المنتشر

داخل الأوعية (DIC). وأمثلة مضاعفات الجراحات هي الجلطات مثلا الجلطات الوريدية العميقة والجلطات الوريدية في الأوردة القريبة، والتي قد يحدث بعد الجراحات.

١٢- طريقة لتحضير مركب الصيغة I طبقا لأي من العناصر ١-٨، وتتضمن تكثيف مركب الصيغة (٢) مع مركب الصيغة $HR^{8'}$ للحصول على مركب الصيغة (٣) واختياريا تحويل مركب الصيغة (٣) إلى مركب الصيغة (I)،



حيث فيها الشق $R^{8'}$ يعني $-N(R`)\ R^2\text{-}V\text{-}G\text{-}M-$ كما في العناصر ١-٨، ولكن فيها يمكن أن تتواجد المجموعات الوظيفية $R^{8'}$ في صورة ١ مجموعات يتم تحويلها إلى المجموعات الوظيفية النهائية $-N(R`)\ R^2\text{-}V\text{-}G\text{-}M-$، وفيها R^{62} تشير إلى المجموعة - $Q\text{-}R^0$ أو قد تعني مجموعة يتم تحويلها فيما بعد إلى المجموعة $-Q\text{-}R^0$ وفيها قد تكون المجموعة $-C(O)\text{-}R^{63}$ هي مجموعة carboxylic acid أو مشتقا منه، كما في العناصر ١-٨، وفيها قد توجد المجموعات الوظيفية كذلك في صورة ذات حماية أو في صورة مجموعات أولية.