الهيئة السعودية للملكية الفكرية
Saudi Authority for Intellectual Property

المملكة العربية السعودية
Kingdom of Saudi Arabia

براءة اختراع

إن الرئيس التنفيذي للهيئة السعودية للملكية الفكرية و بموجب أحكام نظام براءات الإختراع و التصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة و الأصناف النباتية و النماذج الصناعية الصادر بالمرسوم الملكي الكريم رقم م/27 وتاريخ 1425/05/29هـ و المعدل بقرار مجلس الوزراء رقم 536 و تاريخ 1439/10/19هـ ، و لائحته التنفيذية.
يقرر منح :

باير فارما أكتينجسلشافت
Bayer Pharma Aktiengesellschaft

براءة اختراع رقم : SA 11684

بتاريخ : 1444/05/19 هـ
الموافق : 2022/12/13 م

عن الإختراع المسمى :

مشتقات سلفوناميد عطرية

AROMATIC SULFONAMIDE DERIVATIVESss

وفق ما هو موضح في وصف الاختراع المرفق، ولمالك البراءة الحق في الانتفاع بكامل الحقوق النظامية في المملكة العربية السعودية خلال فترة سريان الحماية.

الرئيس التنفيذي

د. عبدالعزيز بن محمد السويلم

الهيئة السعودية للملكية الفكرية
Saudi Authority for Intellectual Property

[19] **الهيئة السعودية للملكية الفكرية**
[11] **رقم البراءة:** SA 11684 B1

[12] **براءة اختراع**

[45] **تاريخ المنح:** 1444/05/19 هـ
الموافق: 2022/12/13 م

[21] رقم الطلب: 518400371
[22] تاريخ دخول المرحلة الوطنية: 1440/02/26 هـ
الموافق: 2018/11/04 م
[30] بيانات الأسبقية:
16167996.4 EP 2016/05/03 م
[72] اسم المخترع: ستيفان ويرنر ، ستيفاني ميستش ، أرويد كليف ، نيكو براور ، سيمون أنتوني هربرت ، ماركوس كوتش ، هنريك داهلوف ، مارين أوسميرز ، إليزابيث هارداكر ، أنتون ليششينسكي
[73] مالك البراءة: باير فارما أكتينجسلشافت
عنوانه: مولِرشتراسِه 178، 13353 برلين، ألمانيا
جنسيته: المانية
[74] الوكيل: التميمي ومشاركوه للمحاماة والإستشارات القانونية

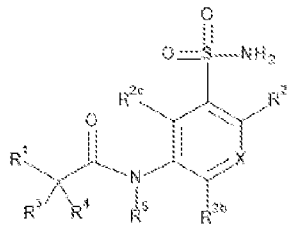
[86] رقم الطلب الدولي: PCT/EP2017/059882
تاريخ إيداع الطلب الدولي: 2017/04/26 م
[87] رقم النشر الدولي: WO/2017/191000
تاريخ النشر الدولي: 2017/11/09 م
[51] التصنيف الدولي(IPC[8]):
C07D 213/085
[56] المراجع:
WO 2015005467

الفاحص: هند مصلح المطيري

[54] اسم الاختراع: مشتقات سلفوناميد عطرية

AROMATIC SULFONAMIDE DERIVATIVES

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بمركبات sulfonamides عطرية مستبدلة بالصيغة (I)



(I)

والتراكيب الصيدلية والتوليفات التي تشمل المركبات المذكورة واستخدام المركبات المذكورة لتصنيع تركيب صيدلي للمعالجة أو الوقاية من مرض.

عدد عناصر الحماية (25)، عدد الأشكال (4)

مشتقات سلفوناميد عطرية

AROMATIC SULFONAMIDE DERIVATIVES

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع بسلفونااميدات عطرية مستبدلة من الصيغة (I) كما هو موضح ومحدد هنا، والتراكيب الصيدلانية والتوليفات التي تشمل المركبات المذكورة، واستخدام المركبات المذكورة لتصنيع تركيبة صيدلانية لعلاج أو الوقاية من المرض. يتعلق الاختراع الحالي، كما هو موضح والمحدد هنا، بالتراكيب الصيدلانية والتوليفات التي تشتمل على عنصر نشط وهو مضاد أو منظم تَفارُغِيّ ل P2X4. تستخدم مثل هذه المركبات لتصنيع تركيبة الصيدلانية لعلاج أو الوقاية من المرض، ولا سيما في الثدييات، على سبيل المثال لا الحصر الألم المصاحب للمرض، أو لعلاج أو الوقاية من الألم أو ضرر الخلايا العصبية والالتهاب في الدماغ أو الحبل الشوكي أو التهاب المفاصل أو متلازمات التهاب الفقار المقسط (الحادة والمزمنة)، والألم الناجم عن الالتهابات، وآلام الأعصاب، وآلام الحوض، والألم الناجم عن الإصابة بالسرطان، والألم الناجم عن الانتباذ البطاني الرحمي وكذلك الانتباذ البطاني الرحمي على هذا النحو، والسرطان على هذا النحو، والتصلب المتعدد على هذا النحو ، اصابات الحبل الشوكي أو إصابات الدماغ القصورية على هذا النحو، كمادة وحيدة أو في تركيبة مع المكونات النشطة الأخرى.

خلفية الاختراع

الألم الالتهابي المزمن كما هو الحال في ولكن ليس على سبيل الحصر حالات الانتباذ البطاني الرحمي و العضال الغدي ، ينشأ كنتيجة للاستجابات الالتهابية التي يشنها الجهاز المناعي بعد تلف الأنسجة أو موت الخلايا المحلي وعموما يستمر طويلا بعد أن تلتئم الإصابة الأولية. وبما أن نسبة كبيرة من المرضى الذين يعانون من الأمراض التهابية لا يستجيبون بشكل كاف للعلاجات المضادة للالتهابات المتاحة حاليا أو الأدوية المسكنة أو يعانون من آثار جانبية لا تطاق، فإن البحث في علاجات بديلة للالتهابات / الاضطرابات له ما يبرره.

Adenosine triphosphate ATP معروف على نطاق واسع باعتباره الناقل العصبي المهم الموجود في مختلف الأدوار الفسيولوجية والمرضية عن طريق العمل من خلال أنواع فرعية مختلفة من مستقبلات purinergic.(Burnstock 1993, Drug Dev Res 28:196-206)، Burnstock 2011, Prog Neurobiol 95:229-274). حتى الآن، تم استنساخ سبعة أفراد من عائلة P2X، وتشمل(Burnstock 2013, Front Cell Neurosci 7:227) . مستقبلات P2X4 هي قناة ligand-gated يتم التعبير عنها على مجموعة متنوعة من أنواع الخلايا المعروفة إلى حد كبير أنها تشارك في العمليات الالتهابية / المناعية وعلى وجه التحديد monocytes, macrophages, mast cells و microglia cells (Wang et al., 2004, BMC Immunol 5:16، Brone et al., 2007 Immunol Lett 113:83-89) . ومن المعروف أن تنشيط P2X4 من قبل ATP الموجود خارج الخلية من بين أمور أخرى تؤدي إلى إطلاق cytokines وال prostaglandins السابقة للالتهابات (Bo et al., 2003 Cell Tissue Res 313:159-165، Ulmann et al., 2010, EMBO Journal 29:2290-2300، de Ribero Vaccari et al., 2012, J Neurosci 32:3058-3066). تربط العديد من خطوط الأدلة في المراجع باستخدام نماذج حيوانية مستقبلات P2X4 باستجابة الجهاز العصبى والألم. الفئران التي تفتقر إلى مستقبلات P2X4 لا يحدث فيها فرط الحساسية للألم في مواجهة العديد من التحديات الالتهابية مثل complete Freunds Adjuvant, carrageenan و formalin (Ulmann et al., 2010, EMBO Journal 29:2290-2300). وبالإضافة إلى ذلك فإن الفئران التي تفتقر إلى P2X4R لا تطور ألم الأعصاب المركزي الحركي بعد إصابة العصب الطرفية، مشيرا إلى دور هام من P2X4 أيضا في حالات الألم المرتبط بالأعصاب (Tsuda et al., 2009, Mol Pain 5:28، Ulmann et al., 2008, J Neurocsci 28:11263-11268).

بالإضافة إلى الدور البارز ل P2X4 في الألم المصاحب للأمراض المزمنة والحادة (Trang and Salter, 2012, Purinergic Signalling 8:621-628، Burnstock , 2013 Eur J Pharmacol 716:24-40), ويعتبر P2X4 وسيط مهم للغاية فى الأمراض الالتهابية مثل أمراض الجهاز التنفسي (مثل الربو، ومرض الانسداد الرئوي المزمن)، وأمراض الرئة بما في ذلك

التليف والسرطان والتصلب العصيدي (Burnstock et al., 2012 Pharmacol Rev. 64:834-868).

يصف EP 2 597 088 A1 مضادات مستقبلات P2X4 وخاصة مشتقات diazepine من الصيغة (III) أو ملح مقبول دوائيا منه. كما كشفت الوثيقة المذكورة عن استخدام مشتقات diazepine لمستقبلات P2X4 الممثلة في الصيغة (III) ,(II) ,(I) أو ملحها المقبول دوائيا، والذي يظهر تأثير مضاد لمستقبلات P2X4، وهو فعال كعامل للوقاية أو المعالجة للالم المرتبط ب الالتهابات وآلام الأعصاب. بمزيد من التفصيل يصف EP 2 597 088 A1 مضادات مستقبلات P2X4 كونها فعالة كعامل وقائي أو علاجي للألم الناجم عن مختلف أنواع السرطان والتهاب الأعصاب السكري والأمراض الفيروسية مثل herpes وهشاشة العظام. ويمكن أيضا استخدام العامل الوقائي أو العلاجي وفقا ل EP 2 597 088 A1 بالاشتراك مع مواد أخرى مثل المسكنات الأفيونية (مثل morphine ، fentanyl)، ومثبطات قناة الصوديوم (مثل novocaine ، lidocaine)، أو مضادات الالتهاب غير الستيرودية (مثل aspirin ، ibuprofen). يمكن استخدام مضادات مستقبلات P2X4 المستخدمة للألم الناجم عن السرطان أيضا في تركيبة مع دواء موقف لسرطان مثل العلاج الكيميائي. يتم الكشف عن مزيد من مضادات مستقبلات P2X4 واستخدامها في WO2013105608، WO2015005467 و WO2015005468.

تم عرض "اكتشاف وتمييز مضادات مستقبلات P2X4 الجديدة والانتقائية والقوية لعلاج الألم" في الاجتماع السنوي لجمعية علم الأعصاب 2014 (Carrie A Bowen et al., poster N. 241.1) يصف الملصق المذكور أساليب التعرف على مركبات صغيرة جديدة وانتقائية وقوية تعمل كمضادات تثبط P2X4 فى كل الفصائل، وكيفية تقييم المركبات المحددة في نماذج تجريبية من الألم العصبي والالتهابات، على وجه الخصوص طريقة للإنسان، الفئران الكبيرة، والفأران الصغيرة و P2X4R Flipr-based screening ، human P2X4R electrophysiology assay وقد تم وصف نموذج اعتلال عصبي فى الفأر مناسب ونموذج التهاب فى الفأر ايضا.

يوجد فى WO2015 / 088564 و WO2015 / 088565 المركبات المنظمة ل مستقبلات P2X4 ، وأساليب تركيبها، والتراكيب الصيدلانية التي تتألف من المركبات، وأساليب استخدامها. تعد المركبات المنظمة ل مستقبلات P2X4 مفيدة للعلاج والوقاية و / أو إدارة اضطرابات مختلفة،

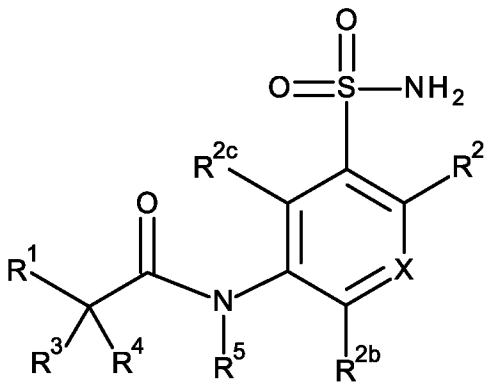
بما في ذلك على سبيل المثال لا الحصر، الألم المزمن، والاعتلال العصبي، والأمراض الالتهابية واضطرابات الجهاز العصبي المركزي.

لا يوجد مرجع فى التقنية عن substituted aromatic sulfonamides من الصيغة العامة (I) كما هو موضح ومحدد هنا او لاستخدام المركبات المذكورة لتصنيع تركيبة صيدلانية لعلاج أو الوقاية من مرض، وخاصة لاستخدام substituted aromatic sulfonamides من الصيغة العامة (I) لعلاج أو الوقاية من الألم المصاحب للامراض، أو لعلاج أو الوقاية من متلازمات الألم (الحادة والمزمنة)، ألم ناجم عن الالتهابات، ألم ناجم عن الأعصاب، آلام الحوض، الالام الناجمة عن مرض السرطان، الالام المصاحبة للانتباذ البطاني الرحمي بالاضافة الى الانتباذ البطاني الرحمي على هذا النحو، والسرطان على هذا النحو، والأمراض الانقسامية على هذا النحو مثل الانتباذ البطاني الرحمي، كمركب وحيد أو في تركيبة مع المكونات النشطة الأخرى.

ولذلك، فإن مثبطات P2X4 من الاختراع الحالي تمثل مركبات قيمة يجب أن تقدم خيارات علاجية إما كمركبات مفردة أو بالاشتراك مع أدوية أخرى.

الوصف العام للاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بمركب له الصيغة (I)

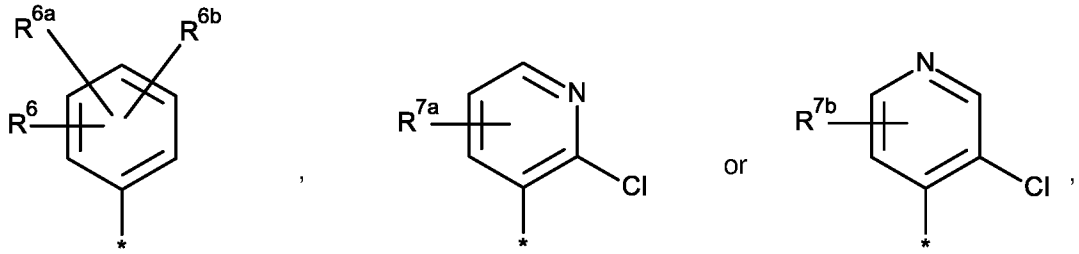


(I)

يتميز بأن:

X تمثل C-R2a او N؛

R1 يمثل مجموعة يتم اختيارها من :



حيث * يشير إلى نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء؛

R2 يمثل phenyl او heteroaryl ،

حيث تكون مجموعتي phenyl أو heteroaryl مستبدلتان اختياريا مرة إلى ثلاث مرات بـ R11، حيث تكون، بشكل مستقل عن بضعها البعض، متماثلة أو مختلفة، أو

تستبدلان مرة واحد بـ R11a واختياريا مرة واحدة أو مرتين بـ R11 حيث تكونان بشكل مستقل عن بعضهما البعض، متماثلتين أو مختلفتين، أو

تستبدلان بمجموعتين بديلتين متجاورتين من R11 والتي تمثلان معا مجموعة methylendioxy لتشكيل حلقة بها 5 أعضاء؛

R2a يمثل hydrogen ، cyano ، nitro ، halogen ، C1-C2-alkyl أو C1-C2-haloalkyl ؛

R2b يمثل hydrogen ، halogen ، C1-C2-alkyl أو C1-C2-haloalkyl ؛

R2c يمثل hydrogen ، halogen ، C1-C2-alkyl أو C1-C2-haloalkyl،

حيث يمثل ما لا يقل عن واحد من R2a ، R2b و R2c hydrogen؛

R3 يمثل hydrogen أو fluoro ؛

R4 يمثل hydrogen ، fluoro ، methyl أو OH؛

R5 يمثل hydrogen أو C1-C3-alkyl؛

R6 يمثل halogen ، cyano ، nitro ، OH ، C1-C4-alkyl ، C1-C4-haloalkyl ، C1-C4-alkoxy ، C1-C4-haloalkoxy أو F3CS-؛

R6a و R6b يكونان متماثلين أو مختلفين وبمثلان، كل على حدة، على الترتيب

R6a hydrogen ، halogen ، hydroxy ، nitro ، cyano ، C1-C4-alkyl ، C3-C6-cycloalkyl ، C1-C4-haloalkyl ، C1-C4-alkoxy ، C1-C4-haloalkoxy ، HO-(C2-C4-alkoxy)- ، (C1-C4-alkoxy)-(C2-C4-alkoxy)- ، R9R10N- ، R8-C(O)-NH- ، R8-C(O)- ، R8-O-C(O)- ، R9R10N-C(O)- أو (C1-C4-alkyl)-SO2-؛

R6b hydrogen ، halogen ، hydroxy ، nitro ، cyano ، C1-C4-alkyl ، C3-C6-cycloalkyl ، C1-C4-haloalkyl ، C1-C4-haloalkoxy ، HO-(C2-C4-alkoxy)- ، (C1-C4-alkoxy)-(C2-C4-alkoxy)- ، R9R10N- ، R8-C(O)-NH- ، R8-C(O)- ، R8-O-C(O)- ، R9R10N-C(O)- أو (C1-C4-alkyl)-SO2-؛ أو

يمثل R6a و R6b المجاورين لبعضهما البعض معا مجموعة يتم اختيارها من -O-CH2-CH2- ، -O-CH2-O- أو -O-CH2-CH2-O-؛

R7a و R7b يكونان متماثلين أو مختلفين ويمثلان، بشكل مستقل عن بعضهما البعض hydrogen ، hydroxy ، halogen ، C1-C4-alkyl أو C1-C4-haloalkyl ؛

R8 يمثل، بشكل مستقل عن كل مرة يحدث فيها، C1-C6-alkyl ، C1-C4-alkoxy-C1-C4-alkyl ، C3-C6-cycloalkyl أو C1-C4-haloalkyl؛

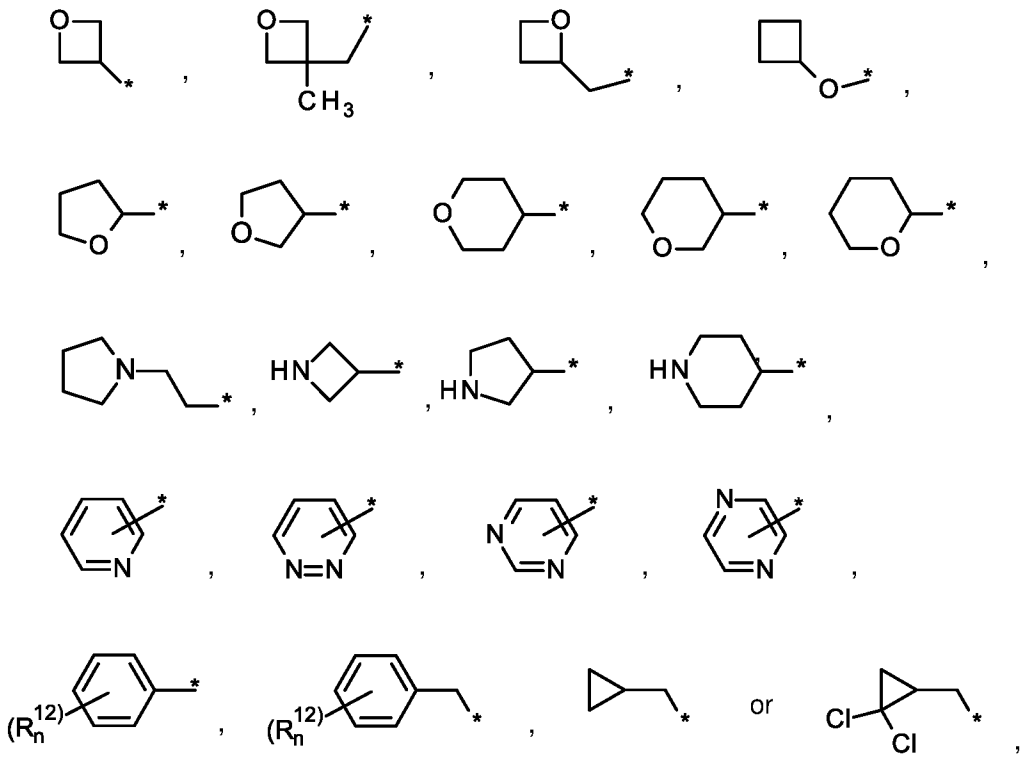
R9 و R10 يكونان متماثلين أو مختلفيت ويمثلان، بشكل مستقل عن بعضهما البعض hydrogen ، C1-C4-alkyl ، C3-C6-cycloalkyl ، C1-C4-haloalkyl أو (CH3)2N-C1-C4-alkyl أو

يشكلان معا مع ذرة nitrogen التي يرتبطان بها

حلقة غير متجانسة تحتوي على nitrogen وبها 4 إلى 6 أعضاء، حيث يتم اختيار الحلقة المذكورة التي تحتوي اختياريا على ذرة مغايرة أضافية من O ، S ، NH ، NRa حيث Ra يمثل مجموعة C1-C6-alkyl أو C1-C6-haloalkyl ويكون مستبدل اختياريا، مرة واحدة إلى ثلاث مرات، بشكل مستقل عن بعضها البعض، بـ halogen أو C1-C4-alkyl ؛

R11 يمثل، بشكل مستقل عن بعضها البعض، halogen ، hydroxy ، nitro ، cyano ، C1-C4-alkyl ، C2-C4-alkenyl ، C1-C4-haloalkyl ، C1-C6-hydroxyalkyl ، C1-C4-alkoxy ، C1-C4-haloalkoxy ، -(C1-C4-alkyl)-(C1-C4-alkoxy)، -(C1-C4-alkyl)-(C1-C4-haloalkoxy) ، R9R10N-(C1-C4-alkyl)- ، R9R10N-، R8-C(O)-NH- ، R8-C(O)- ، R8-O-C(O)- ، R9R10N-C(O)- ، (C1-C4-alkyl)-S- أو (C1-C4-alkyl)-SO2-؛

R11a يمثل مجموعة يتم اختيارها من C3-C6-cycloalkyl ، morpholino ،



حيث * يشير إلى نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء؛

R12 يمثل، بشكل مستقل عن بعضها البعض، halogen ، hydroxy ، nitro ، cyano ، C1-C4-alkyl ، C2-C4-alkenyl ، C1-C4-haloalkyl ، C1-C4-hydroxyalkyl ، C1-C4-alkoxy ، C1-C4-haloalkoxy ، -(C2-C4-alkyl)-(C1-C4-alkoxy)، -(C2-C4-alkyl)-(C1-C4-haloalkoxy) ، R9R10N- ، R8-C(O)-NH- ، R8-C(O)- ، R8-O-C(O)- ، R9R10N-C(O)- أو -SO2-(C1-C4-alkyl)

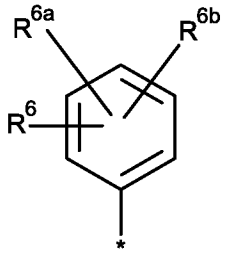
n يمثل ٠، ١، ٢، أو ٣؛

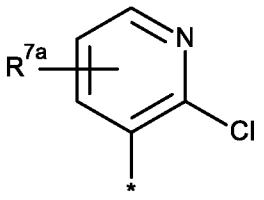
أو N-oxide، ملح، hydrate، ذوابة، صنو أو مصاوغ فراغي للمركب المذكور، أو ملح من N-oxide، الصنو أو المصاوغ الفراغي.

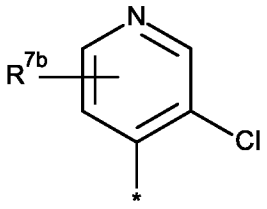
وفي تجسيد آخر، يتعلق الاختراع بمركب من الصيغة (I) ، حيث:

X يمثل C-R2a أو N؛

R1 يمثل مجموعة يتم اختيارها من :



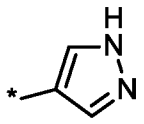
،


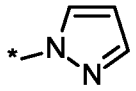
or


،

حيث * يشير إلى نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء؛

R2 يمثل مجموعة يتم اختيارها من:



or


،

حيث * يشير إلى موقع ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء وتكون المجموعات المذكورة اختياريا مستبدلة مرة إلى مرتين بـ R11، حيث تكونان، بشكل مستقل عن بعضهما البعض، مختلفتين أو متماثلتين، أو

تكون مستبدلة مرة واحدة بـ R11a واختياريا مرة واحدة بـ R11 بحيث تكونان مستقلتين عن بعضهما البعض، متماثلتين أو مختلفتين.

R2a يمثل hydrogen ، cyano ، nitro ، halogen ، C1-C2-alkyl أو C1-C2-haloalkyl ؛

R2b يمثل hydrogen ، halogen ، C1-C2-alkyl أو C1-C2-haloalkyl ؛

R2c يمثل hydrogen ، halogen ، C1-C2-alkyl أو C1-C2-haloalkyl، حيث يمثل ما لا يقل عن واحد من R2a ، R2b و R2c hydrogen؛

R3 يمثل hydrogen أو fluoro ؛

R4 يمثل hydrogen ، fluoro ، methyl أو OH؛

R5 يمثل hydrogen أو C1-C3-alkyl؛

R6 يمثل halogen ، cyano ، nitro ، OH ، C1-C4-alkyl ، C1-C4-haloalkyl ، C1-C4-alkoxy ، C1-C4-haloalkoxy أو F3CS-؛

R6a و R6b يكونان متماثلين أو مختلفين ويمثلان، كل على حدة، على الترتيب

R6a يمثل hydrogen ، halogen ، hydroxy ، nitro ، cyano ، C1-C4-alkyl ، C3-C6-cycloalkyl، C1-C4-haloalkyl ، C1-C4-alkoxy ، C1-C4-haloalkoxy ، HO-(C2-C4-alkoxy)- ، (C1-C4-alkoxy)-(C2-C4-alkoxy)- ، R9R10N- ، R8-C(O)-NH- ، R8-C(O)- ، R8-O-C(O)-، R9R10N-C(O)- أو (C1-C4-alkyl)-SO2-؛

R6b يمثل hydrogen ، halogen ، hydroxy ، nitro ، cyano ، C1-C4-alkyl ، C3-C6-cycloalkyl، C1-C4-haloalkyl، C1-C4-haloalkoxy ، HO-(C2-C4-alkoxy)- ، (C1-C4-alkoxy)-(C2-C4-alkoxy)- ، R9R10N- ، R8-C(O)-NH-، R8-C(O)- ، R8-O-C(O)- ، R9R10N-C(O)- أو (C1-C4-alkyl)-SO2-؛ أو

يمثل R6a و R6b المجاورين لبعضهما البعض معا مجموعة يتم اختيارها من -O-CH2-CH2-O- ، -O-CH2-O- أو -O-CH2-CH2-O-؛

R7a و R7b يكونان متماثلين أو مختلفين ويمثلان، بشكل مستقل عن بعضهما البعض hydrogen ، hydroxy ، halogen ، C1-C4-alkyl أو C1-C4-haloalkyl ؛

R8 يمثل، بشكل مستقل عن كل مرة يحدث فيها، C1-C6-alkyl ، C1-C4-alkoxy-C1-C4-alkyl ، C3-C6-cycloalkyl أو C1-C4-haloalkyl؛

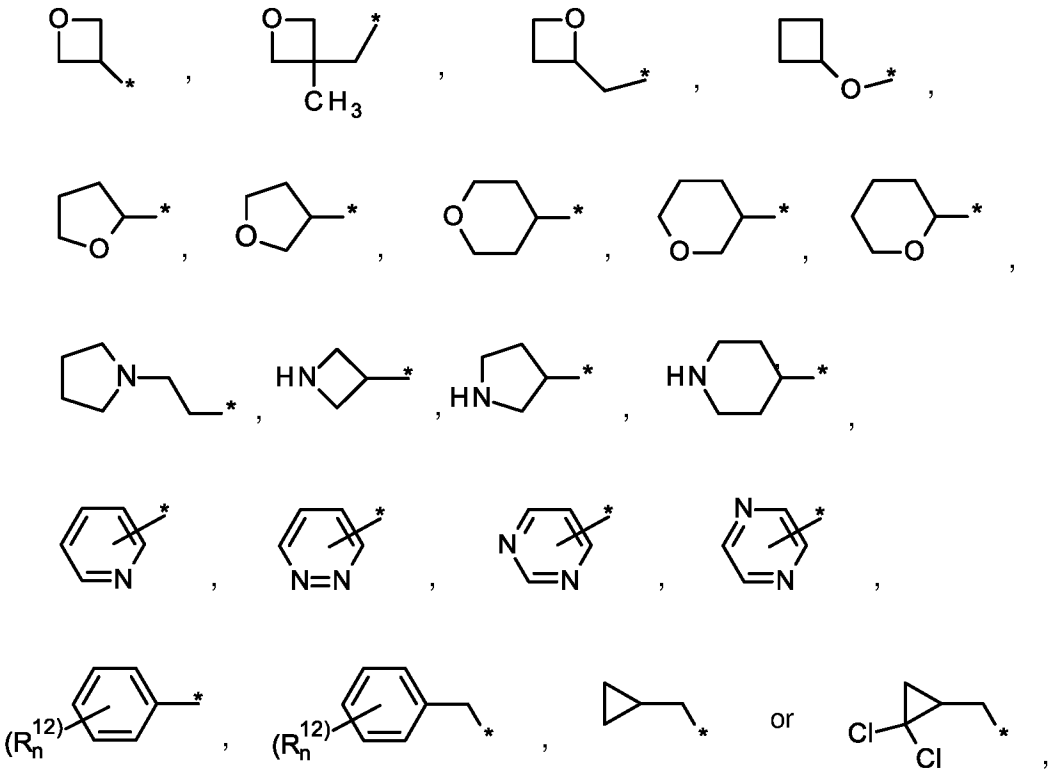
R9 و R10 يكونان متماثلين أو مختلفين ويمثلان، بشكل مستقل عن بعضهما البعض hydrogen ، C1-C4-alkyl ، C3-C6-cycloalkyl ، C1-C4-haloalkyl أو (CH3)2N-C1-C4-alkyl أو

يشكلان معا مع ذرة nitrogen التي يرتبطان بها

حلقة غير متجانسة تحتوي على nitrogen وبها 4 إلى 6 أعضاء، حيث يتم اختيار الحلقة المذكورة التي تحتوي اختياريا على ذرة مغايرة أضافية من O ، S ، NH ، NRa حيث Ra يمثل مجموعة C1-C6-alkyl أو C1-C6-haloalkyl ويكون مستبدل اختياريا، مرة واحدة إلى ثلاث مرات، بشكل مستقل عن بعضها البعض، بـ halogen أو C1-C4-alkyl ؛

R11 يمثل، بشكل مستقل عن بعضها البعض، halogen ، hydroxy ، nitro ، cyano ، C1-C4-alkyl ، C2-C4-alkenyl ، C1-C4-haloalkyl ، C1-C6-hydroxyalkyl ، C1-C4-alkoxy ، C1-C4-haloalkoxy ، -(C1-C4-alkyl)-(C1-C4-alkoxy) ، R9R10N-(C1-C4-alkyl)- ، -(C1-C4-alkyl)-(C1-C4-haloalkoxy) ، R9R10N-C(O)- ، R8-O-C(O)- ، R8-C(O)- ، R8-C(O)-NH- ،R9R10N- ، (C1-C4-alkyl)-S- أو (C1-C4-alkyl)-SO2-؛

R11a يمثل مجموعة يتم اختيارها من C3-C6-cycloalkyl ، morpholino ،



حيث * يشير إلى نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء؛

R12 يمثل، بشكل مستقل عن بعضها البعض، halogen ، hydroxy ، nitro ، cyano ، C1-C4-alkyl ، C2-C4-alkenyl ، C1-C4-haloalkyl ، C1-C4-hydroxyalkyl ، (C1-C4-alkoxy)-(C2-C4-alkyl)- ، C1-C4-alkoxy ، C1-C4-haloalkoxy ، (C1-C4-haloalkoxy)-(C2-C4-alkyl)- ، R9R10N- ، R8-C(O)-NH- ، R8-C(O)- ، R8-O-C(O)- ، R9R10N-C(O)- أو (C1-C4-alkyl)-SO2-

R12 يمثل، بشكل مستقل عن بعضها البعض، halogen ، hydroxy ، nitro ، cyano ، C1-C4-alkyl ، C2-C4-alkenyl ، C1-C4-haloalkyl ، C1-C4-hydroxyalkyl ، (C1-C4-alkoxy)-(C2-C4-alkyl)- ، C1-C4-alkoxy ، C1-C4-haloalkoxy ، (C1-C4-haloalkoxy)-(C2-C4-alkyl)- ، R9R10N- ، R8-C(O)-NH- ، R8-C(O)- ، R8-O-C(O)- ، R9R10N-C(O)- أو (C1-C4-alkyl)-SO2-

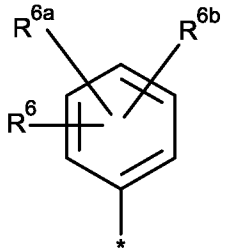
n يمثل ٠، ١، ٢، أو ٣ ؛

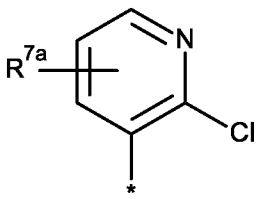
أو N-oxide، ملح، hydrate، ذوابة، صنو أو مصاوغ فراغي للمركب المذكور، أو ملح من N-oxide، الصنو أو المصاوغ الفراغي.

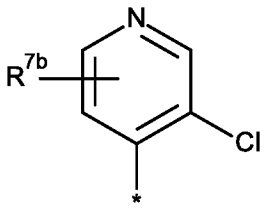
فى تجسيد مفضل يتعلق الاختراع بمركب من الصيغة (I) حيث:

X يمثل C-R2a أو N؛

R1 يمثل مجموعة يتم اختيارها من :



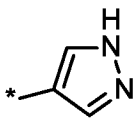
،


or


،

حيث * يشير إلى نقطة ارتباط الجموعة المذكورة بباقي الجزيء؛

R2 يمثل



،

حيث * يشير إلى موقع ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء وتكون المجموعات المذكورة اختياريا مستبدلة مرة إلى مرتين بـ R11، حيث تكونان، بشكل مستقل عن بعضهما البعض، مختلفتين أو متماثلتين، أو

تكون مستبدلة مرة واحدة بـ R11a واختياريا مرة واحدة بـ R11 بحيث تكونان مستقلتين عن بعضهما البعض، متماثلتين أو مختلفتين.

R2a يمثل hydrogen ، fluoro ، chloro أو cyano ؛

R2b يمثل hydrogen ، fluoro أو chloro

R2c يمثل hydrogen ، fluoro أو chloro

حيث يمثل ما لا يقل عن واحد من R2a, R2b و R2c hydrogen.

R3 يمثل hydrogen أو fluoro ؛

R4 يمثل hydrogen ، fluoro ، أو OH ؛

R5 يمثل hydrogen او methyl ؛

R6 يمثل fluoro ، chloro ، ، bromo ، cyano ، nitro ، OH ، C1-C3-alkyl ، difluoromethyl ، trifluoromethyl ، methoxy ، difluoromethoxy أو ethoxy trifluoromethoxy ؛

R6a و R6b يكونان متماثلين أو مختلفين وبمثلان، كل على حدة، على الترتيب

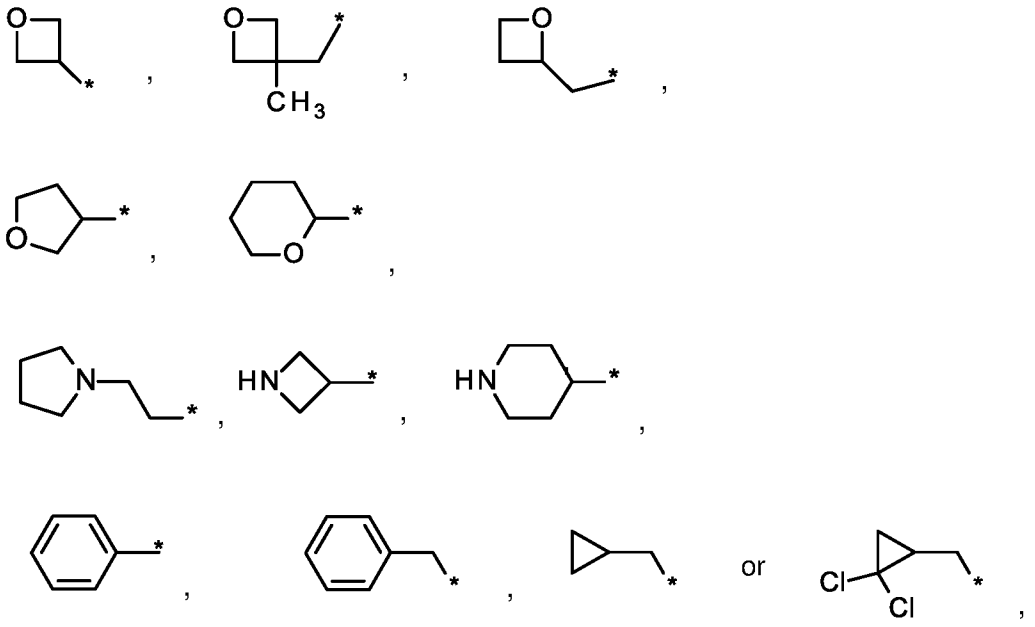
R6a hydrogen ، fluoro ، chloro ، bromo ، cyano ، methyl ، trifluoromethyl او methoxy ؛

R6b يمثل hydrogen أو fluoro

R7a و R7b تمثل hydrogen ؛

R11 يمثل كل على حدة ، ، C1-C4-alkyl cyano ، difluoromethyl ، trifluoromethyl ، difluoroethyl ، C1-C6-hydroxyalkyl ، (C1-C3-alkoxy)- ، trifluoromethoxy-ethyl- ، ethyl ، H3C-C(O)- ، F2CH-CH2-NH-CH2 ، H3C-CH2-O-C(O) ؛

R11a يمثل مجموعة يتم اختيارها من cyclopropyl ،



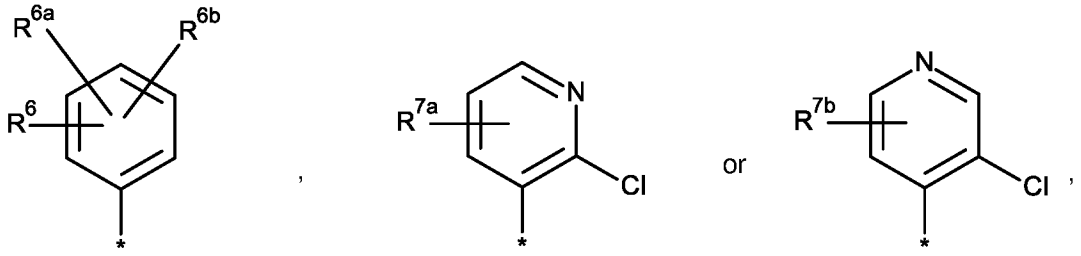
حيث * يشير إلى نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء؛

أو N-oxide، ملح، hydrate، ذوابة، صنو أو مصاوغ فراغي للمركب المذكور، أو ملح من N-oxide، الصنو أو المصاوغ الفراغي.

فى تجسيد مفضل يتعلق الاختراع بمركب من الصيغة (I) حيث :

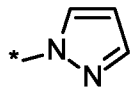
X يمثل C-R2a او N،

R1 يمثل مجموعة يتم اختيارها من :



حيث * يشير إلى نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء ؛

R2 يمثل



،

حيث * يشير إلى موقع ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء وتكون المجموعات المذكورة اختياريا مستبدلة مرة إلى مرتين بـ R11، حيث تكونان، بشكل مستقل عن بعضهما البعض، مختلفتين أو متماثلتين، أو تكون مستبدلة مرة واحدة بـ R11a واختياريا مرة واحدة بـ R11 بحيث تكونان مستقلتين عن بعضهما البعض، متماثلتين أو مختلفتين.

R2a يمثل hydrogen ، fluoro ، chloro او cyano،

R2b يمثل hydrogen ، fluoro او chloro،

R2c يمثل hydrogen ، fluoro او chloro .

حيث يمثل ما لا يقل عن واحد من R2a، R2b و R2c hydrogen.

R3 يمثل hydrogen او fluoro،

R4 يمثل hydrogen ، fluoro او methyl،

R5 يمثل hydrogen او methyl،

R6 يمثل fluoro ، chloro ، bromo ، cyano ، nitro ، OH ، C1-C3-alkyl ، difluoromethyl ، trifluoromethyl ، methoxy ، ethoxy ، difluoromethoxy او trifluoromethoxy،

R6a و R6b يكونان متماثلين أو مختلفين وبمثلان، كل على حدة، على الترتيب

R6a hydrogen، fluoro ، chloro ، bromo ، cyano ، methyl ، trifluoromethyl او methoxy ؛

R6b hydrogen او fluoro ؛

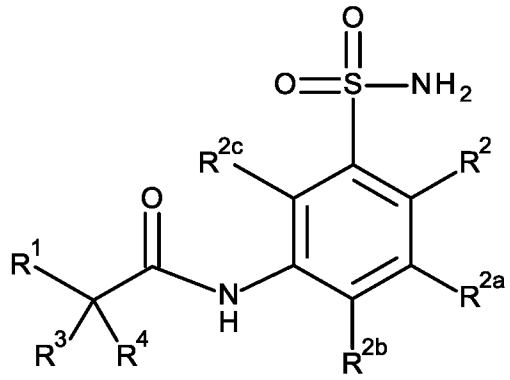
R7a و R7b تمثل hydrogen ؛

R11 يمثل كل على حدة fluoro ، chloro ، bromo ، cyano ، methyl ،
hydroxypropyl ، difluoroethyl ، trifluoromethyl ، difluoromethyl ،
F2CH-CH2- ، F2CH-CH2-NH-CH2- ، methoxy-ethyl- ، C1-C3-alkoxy
NH- ، H3C-C(O)- ، H3C-CH2-O-C(O)- او H3C-S- ؛

R11a يمثل cyclopropyl، pyridyl او pyrazinyl ،

أو N-oxide، ملح، hydrate، ذوابة، صنو أو مصاوغ فراغي للمركب المذكور، أو ملح من N-oxide، الصنو أو المصاوغ الفراغي.

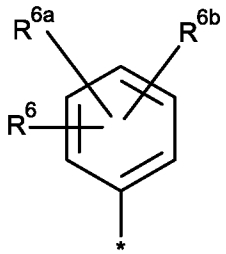
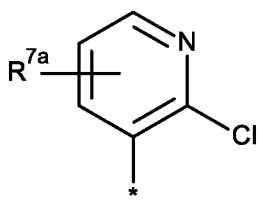
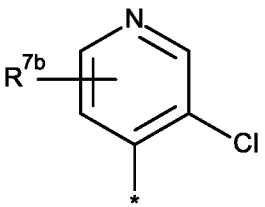
في جانب ثاني، يتعلق الاختراع على وجه الخصوص بمركبات من الصيغة (Ia)



(Ia)

يتميز بأن:

R1 مجموعة يتم اختيارها مما يلي:

حيث * تشير إلى نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء؛

R2 يمثل phenyl أو heteroaryl،

حيث تستبدل مجموعات phenyl أو heteroaryl اختياريا مرة إلى ثلاث مرات بـ R11، حيث تكون، بشكل مستقل عن بضعها البعض، متماثلة أو مختلفة، أو

تستبدلان مرة واحد بـ R11a واختياريا مرة واحدة أو مرتين بـ R11 حيث تكونان بشكل مستقل عن بعضهما البعض، متماثلتين أو مختلفتين، أو

تستبدلان بمجموعتين بديلتين متجاورتين من R11 والتي تمثلان معا مجموعة methylendioxy لتشكيل حلقة بها خمسة أعضاء ؛

R2a يمثل hydrogen، cyano، nitro، halogen، C1-C2-alkyl أو C1-C2-haloalkyl ؛

R2b يمثل hydrogen، أو halogen؛

R2c يمثل hydrogen، أو halogen؛

حيث يمثل ما لا يقل عن واحد من R2a، R2b و R2c hydrogen؛

R3 يمثل hydrogen أو fluoro؛

R4 يمثل hydrogen، fluoro، methyl أو OH;

R6 يمثل halogen، cyano، nitro، OH، C1-C4-alkyl، C1-C4-haloalkyl، C1-C4-alkoxy، C1-C4-haloalkoxy أو F3CS-;

R6a و R6b يكونان متماثلين أو مختلفين ويمثلان، كل على حدة، على الترتيب

R6a ydrogen، halogen، hydroxy، nitro، cyano، C1-C4-alkyl، C3-C6-cycloalkyl، C1-C4-haloalkyl، C1-C4-alkoxy، C1-C4-haloalkoxy، HO-(C2-C4-alkoxy)-، (C1-C4-alkoxy)-(C2-C4-alkoxy)-، R9R10N-، R8-C(O)-NH-،

،R8-C(O)-

;(C1-C4-alkyl)-SO2- أو R9R10N-C(O)- ،R8-O-C(O)-

C3-C6- ،C1-C4-alkyl ،cyano ،nitro ،hydroxy ،halogen ،ydrogen R6b

،cycloalkyl

،HO-(C2-C4-alkoxy)- ، C1-C4-haloalkoxy ،C1-C4-haloalkyl

،R8-C(O)-NH- ،R9R10N- ،(C1-C4-alkoxy)-(C2-C4-alkoxy)-

،R8-C(O)-

؛ أو (C1-C4-alkyl)-SO2- أو R9R10N-C(O)- ،R8-O-C(O)-

يمثل R6a و R6b المجاورين لبعضهما البعض مجموعة يتم اختيارها من

-O-CH2-CH2-، -O-CH2-O- أو -O-CH2-CH2-O- ؛

R7a و R7b يكونان متماثلين أو مختلفين ويمثلان، كل على حدة، hydrogen، hydroxy، halogen، C1-C4-alkyl أو C1-C4-haloalkyl؛

R8 يمثل، بشكل مستقل عن كل حدوث خاص به، C1-C6-alkyl ،

;C1-C4-haloalkyl أو C3-C6-cycloalkyl ،C1-C4-alkoxy-C1-C4-alkyl

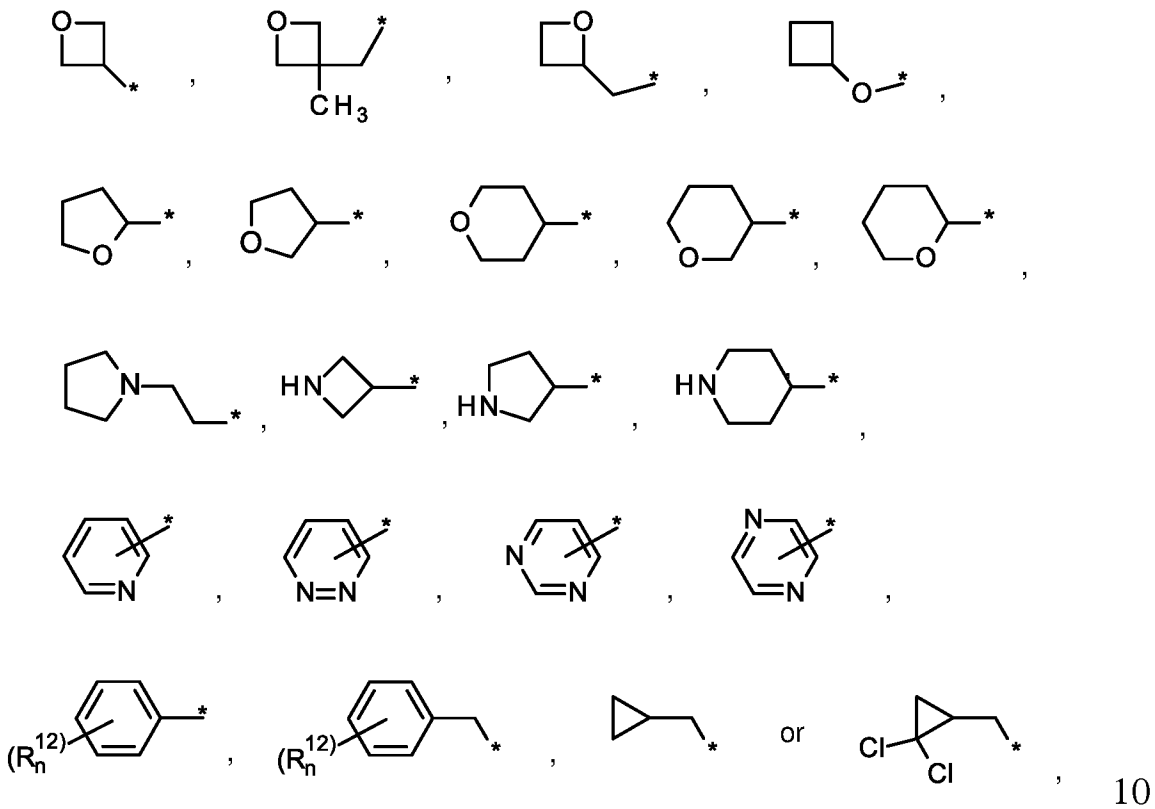
R9 و R10 يكونان متماثلين أو مختلفين ويمثلان، كل على حدة، hydrogen، C1-C4-alkyl، C3-C6-cycloalkyl، C1-C4-haloalkyl أو

أو (CH3)2N-C1-C4-alkyl

يشكلان معا ومع ذرة nitrogen حلقة غير متجانسة تحتوي على nitrogen التي يرتبطان حلقة مغايرة بها 4 إلى 6 أعضاء، حيث تحتوي الحلقة المذكورة بشكل اختياري ذرة مغايرة إضافية واحدة يتم اختيارها من O، S، NH، NRa حيث يمثل Ra مجموعة C1-C6-alkyl أو C1-C6-haloalkyl ويكون مستبدل اختياريا، مرة إلى ثلاث مرات، بشكل مستقل عن بعضها البعض، بـ halogen أو C1-C4-alkyl ؛

R11 يمثل، بشكل مستقل عن بعضها البعض، halogen، hydroxy، nitro، cyano، C1-C6-hydroxyalkyl، C1-C4-haloalkyl، C2-C4-alkenyl، C1-C4-alkyl، (C1-C4-alkoxy)-(C1-C4-alkyl)-، C1-C4-haloalkoxy، C1-C4-alkoxy، R9R10N-(C1-C4-alkyl)-، (C1-C4-haloalkoxy)-(C1-C4-alkyl)-، R9R10N-، (C1-C4- ،R9R10N-C(O)- ،R8-O-C(O)- ،R8-C(O)- ،R8-C(O)-NH- alkyl)-S- أو
(C1-C4-alkyl)-SO2-؛

R11a يمثل مجموعة مختارة من C3-C6-cycloalkyl، morpholino،



حيث * يمثل نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء

R12 يمثل، بشكل مستقل عن بعضها البعض، halogen، hydroxy، nitro، cyano، C1-C4-hydroxyalkyl، C1-C4-haloalkyl، C2-C4-alkenyl، C1-C4-alkyl، (C1-C4-alkoxy)-(C2-C4-alkyl)-، C1-C4-haloalkoxy، C1-C4-alkoxy،

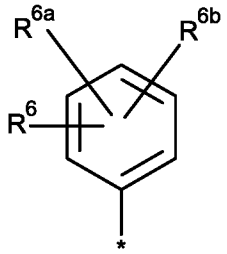
-(C1-C4-haloalkoxy)، -(C2-C4-alkyl)-R9R10N، -R8-C(O)-NH،
-R8-C(O)،
-R8-O-C(O)، -R9R10N-C(O) أو -(C1-C4-alkyl)-SO2؛

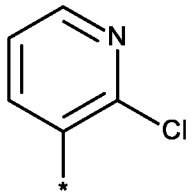
n يمثل ٠ ، ١، ٢ أو ٣ ؛

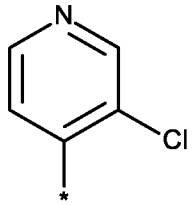
أو N-oxide، ملح، hydrate، ذوابة، صنو أو مصاوغ فراغي للمركب المذكور، أو ملح من N-oxide، الصنو أو المصاوغ الفراغي.

في جانب ثالث، يتعلق الاختراع على وجه الخصوص بمركبات من الصيغة (Ia) أعلاه حيث :

R1 مجموعة يتم اختيارها مما يلي:



،


or


،

حيث * تشير إلى نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء؛

R2 يمثل phenyl أو heteroaryl،

حيث تستبدل مجموعات phenyl أو heteroaryl اختياريا مرة إلى ثلاث مرات بـ R11، حيث تكون، بشكل مستقل عن بضعها البعض، متماثلة أو مختلفة، أو

تستبدلان مرة واحد بـ R11a واختياريا مرة واحدة أو مرتين بـ R11 حيث تكونان بشكل مستقل عن بعضهما البعض، متماثلتين أو مختلفتين ؛

R2a يمثل hydrogen ، chloro او cyano،

R2b يمثل hydrogen او fluoro،

R2c يمثل hydrogen او fluoro،

حيث يمثل ما لا يقل عن واحد من R2a، R2b و R2c hydrogen؛

R3 تمثل hydrogen او fluoro،

R4 تمثل hydrogen ، fluoro ، methyl او OH،

R6 تمثل halogen ، cyano ، nitro ، OH ، C1-C4-alkyl ، C1-C4-haloalkyl ، C1-C4-alkoxy ، C1-C4-haloalkoxy او F3CS-،

R6a و R6b يكونان متماثلين أو مختلفين ويمثلان، كل على حدة، على الترتيب

R6a hydrogen، halogen، hydroxy، nitro، cyano، C1-C4-alkyl، C3-C6-cycloalkyl،

C1-C4-haloalkyl، C1-C4-alkoxy، C1-C4-haloalkoxy، HO-(C2-C4-alkoxy)-،

(C1-C4-alkoxy)-(C2-C4-alkoxy)-، R9R10N-، R8-C(O)-NH-،

R8-C(O)-،

R8-O-C(O)-، R9R10N-C(O)- أو (C1-C4-alkyl)-SO2- ؛

R6b hydrogen، halogen، hydroxy، nitro، cyano، C1-C4-alkyl، C3-C6-cycloalkyl،

C1-C4-haloalkyl، C1-C4-haloalkoxy، HO-(C2-C4-alkoxy)-،

(C1-C4-alkoxy)-(C2-C4-alkoxy)-، R9R10N-، R8-C(O)-NH-،

R8-C(O)-،

R8-O-C(O)-، R9R10N-C(O)- أو (C1-C4-alkyl)-SO2-؛

R8 يمثل، بشكل مستقل عن كل حدوث خاص به ، C1-C6-alkyl ،

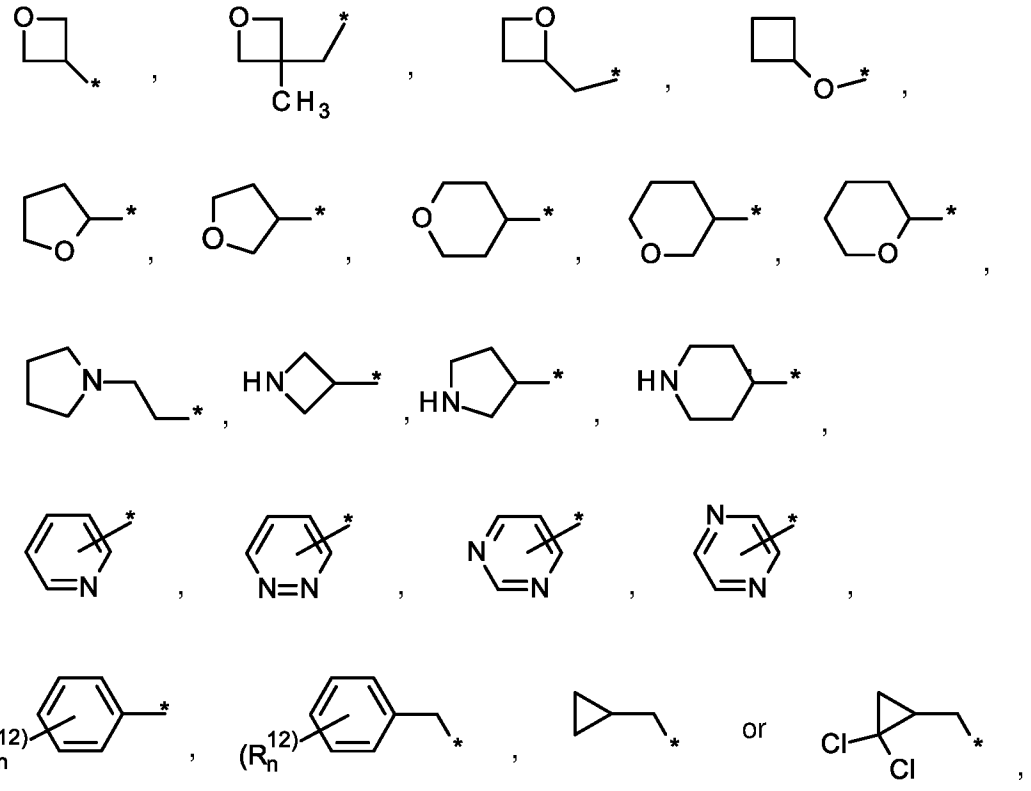
R9 و R10 يكونان متماثلين أو مختلفين ويمثلان، كل على حدة، hydrogen، C1-C4-alkyl، C3-C6-cycloalkyl، C1-C4-haloalkyl أو

(CH3)2N-C1-C4-alkyl أو

يشكلان معا ومع ذرة nitrogen حلقة غير متجانسة تحتوي على nitrogen التي يرتبطان حلقة مغايرة بها 4 إلى 6 أعضاء،

R11 يمثل، بشكل مستقل عن بعضها البعض، halogen، hydroxy، cyano ، ،C1-C4-alkyl ، C1-C4-haloalkyl، C1-C6-hydroxyalkyl، C1-C4-alkoxy، C1-C4-haloalkoxy، C1-C4-alkoxy)-(C1-C4-alkyl)-، (C1-C4-haloalkoxy)-(C1-C4-alkyl)-، R9R10N-(C1-C4-alkyl)-، R9R10N-، R8-C(O)-NH-، R8-C(O)-، R8-O-C(O)-، R9R10N-C(O)-، (C1-C4-alkyl)-S- أو (C1-C4-alkyl)-SO2-؛

R11a يمثل مجموعة مختارة من C3-C6-cycloalkyl، morpholino،



حيث * يمثل نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء ؛

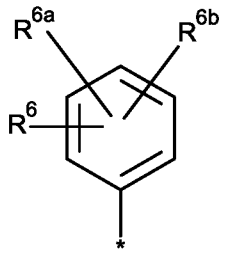
R12 يمثل، بشكل مستقل عن بعضها البعض، halogen، hydroxy، nitro، cyano، C1-C4-alkyl، C1-C4-haloalkyl، C1-C4-alkoxy، C1-C4-haloalkoxyn

يمثل ٠ او ١ ؛

أو N-oxide، ملح، hydrate، ذوابة، صنو أو مصاوغ فراغي للمركب المذكور، أو ملح من N-oxide، الصنو أو المصاوغ الفراغي

في جانب رابع، يتعلق الاختراع بمركبات محددة من الصيغة (Ia) العليا بحيث فيها:

R1 يمثل



,

حيث يشير * إلى نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء؛

R2 يمثل phenyl أو heteroaryl،

حيث تستبدل ملغموعات phenyl أو heteroaryl اختياريا مرة إلى ثلاث مرات بـ R11، حيث تكون، بشكل مستقل عن بضعها البعض، متماثلة أو مختلفة، أو

تستبدلان مرة واحد بـ R11a واختياريا مرة واحدة أو مرتين بـ R11 حيث تكونان بشكل مستقل عن بعضهما البعض، متماثلتين أو مختلفتين، أو

R2a تمثل hydrogen ، chloro او cyano،

R2b تمثل hydrogen او fluoro،

R2c تمثل hydrogen او fluoro،

حيث يمثل ما لا يقل عن واحد من R2a، R2b و R2c hydrogen؛

R3 تمثل hydrogen،

R4 تمثل hydrogen،

R6 تمثل halogen ، OH ، C1-C4-alkyl ، C1-C4-haloalkyl ، C1-C4-alkoxy او C1-C4-haloalkoxy،

R6a و R6b يكونان متماثلين أو مختلفين ويمثلان، كل على حدة، على الترتيب

R6a hydrogen، halogen ، C1-C4-alkyl ، C1-C4-haloalkyl أو C1-C4-alkoxy ؛

R6b hydrogen او fluoro ؛

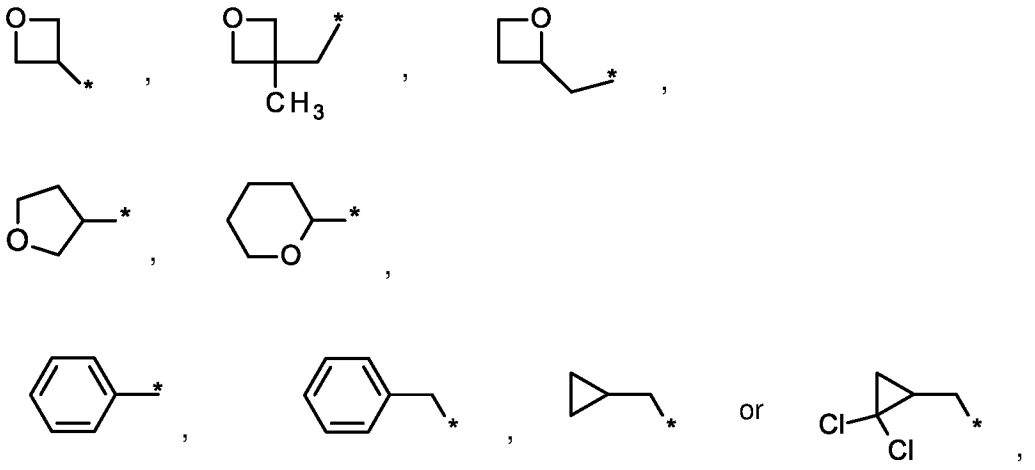
R8 يمثل، بشكل مستقل عن كل حدوث خاص به، methyl او ethyl؛

R9 و R10 يكونان متماثلين أو مختلفين ويمثلان، كل على حدة، hydrogen، C1-C4-alkyl، C1-C2-haloalkyl أو cyclopropyl

يشكلان معا ومع ذرة nitrogen حلقة غير متجانسة تحتوي على nitrogen التي يرتبطان حلقة مغايرة بها خمسة أعضاء،

R11 يمثل، بشكل مستقل عن بعضها البعض halogen ، cyano ، C1-C4-alkyl ، C1-C4-haloalkyl ، C1-C6-hydroxyalkyl ، C1-C4-alkoxy ، C1-C4-haloalkoxy ، (C1-C3-alkoxy)-ethyl- ، methoxy-ethyl- ، R9R10N- ، R8-C(O)- ، R8-O-C(O)- او R9R10N-C(O)-،

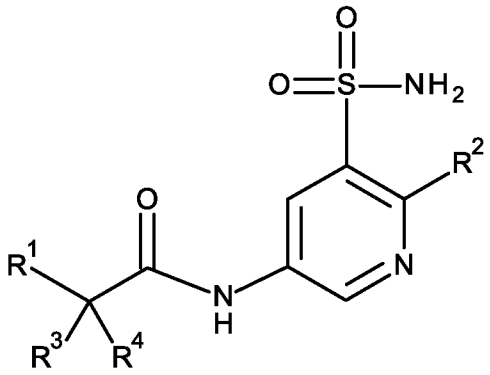
R11a تمثل مجموعة مختارة من C3-C5-cycloalkyl ،



حيث * يمثل نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء؛

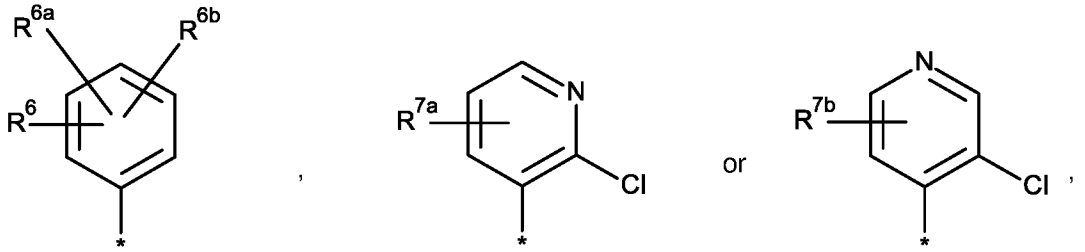
أو N-oxide، ملح، hydrate، ذوابة، صنو أو مصاوغ فراغي للمركب المذكور، أو ملح من N-oxide، الصنو أو المصاوغ الفراغي.

في جانب خامس، يتعلق الاختراع على وجه الخصوص بمركبات من الصيغة (Ib) بحيث فيها:



(Ib)

R1 يمثل مجموعة يتم اختيارها من:



حيث * يمثل نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء؛

R2 يمثل phenyl أو heteroaryl،

حيث يتم تستبدل مجموعات phenyl أو heteroaryl اختياريا مرة إلى ثلاث مرات بـ R11، حيث تكون، بشكل مستقل عن بضعها البعض، متماثلة أو مختلفة، أو

تستبدلان مرة واحد بـ R11a واختياريا مرة واحدة أو مرتين بـ R11 حيث تكونان بشكل مستقل عن بعضهما البعض، متماثلتين أو مختلفتين، أو

تستبدلان بمجموعتين بديلتين متجاورتين من R11 والتي تمثلان معا مجموعة methylendioxy لتشكيل حلقة بها 5 أعضاء؛

R3 يمثل hydrogen أو fluoro؛

R4 يمثل hydrogen، fluoro، methyl أو OH؛

R6 يمثل halogen، cyano ، nitro، OH، C1-C4-alkyl، C1-C4-haloalkyl، C1-C4-alkoxy، C1-C4-haloalkoxy أو F3CS-؛

R6a و R6b يكونان متماثلين أو مختلفين ويمثلان، كل على حدة، على الترتيب

R6a hydrogen، halogen، hydroxy، nitro، cyano، C1-C4-alkyl، C3-C6-cycloalkyl، C1-C4-haloalkyl، C1-C4-alkoxy، C1-C4-haloalkoxy، HO-(C2-C4-alkoxy)-، (C1-C4-alkoxy)-(C2-C4-alkoxy)-، R9R10N-، R8-C(O)-NH-، R8-C(O)-، R8-O-C(O)-، R9R10N-C(O)- أو (C1-C4-alkyl)-SO2-؛

R6b hydrogen، halogen، hydroxy، nitro، cyano، C1-C4-alkyl، C3-C6-cycloalkyl،

HO-(C2-C4-alkoxy)-، C1-C4-haloalkoxy ،C1-C4-haloalkyl،
(C1-C4-alkoxy)-(C2-C4-alkoxy)-، R9R10N-، R8-C(O)-NH-،
R8-C(O)-،
R9R10N-C(O)- أو R8-O-C(O)-، (C1-C4-alkyl)-SO2-؛ أو

يمثل R6a و R6b المجاورين لبعضهما البعض مجموعة يتم اختيارها من
-O-CH2-CH2-O-، -O-CH2-O- أو -O-CH2-CH2-O-;

R7a و R7b يكونان متماثلين أو مختلفين ويمثلان، كل على حدة، hydrogen, hydroxy, halogen, C1-C4-alkyl أو C1-C4-haloalkyl;

R8 يمثل، بشكل مستقل عن كل حدوث خاص به، C1-C6-alkyl, C1-C4-alkoxy-C1-C4-alkyl, C3-C6-cycloalkyl أو C1-C4-haloalkyl;

R9 و R10 يكونان متماثلين أو مختلفين ويمثلان، بشكل مستقل عن بعضهما البعض hydrogen, C1-C4-alkyl, C3-C6-cycloalkyl, C1-C4-haloalkyl أو (CH3)2N-C1-C4-alkyl أو

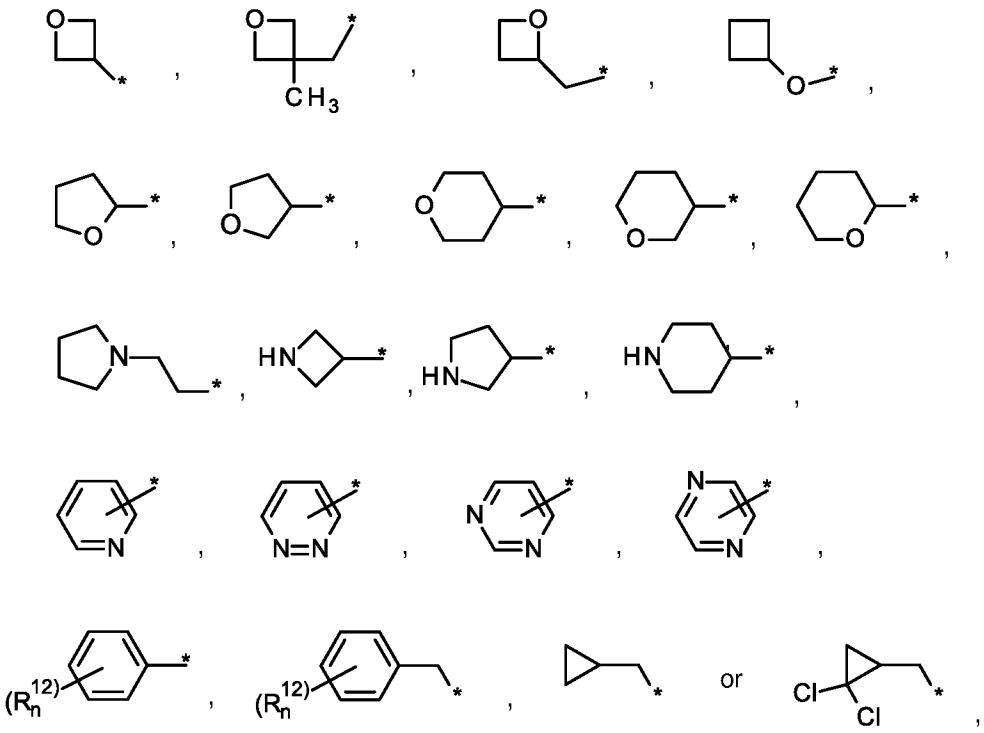
يشكلان معا ومع ذرة nitrogen التي يرتبطان بها حلقة غير متجانسة تحتوي على nitrogen وبها 4 إلى 6 أعضاء، حيث تحتوي الحلقة المذكورة بشكل اختياري ذرة مغايرة إضافية واحدة يتم اختيارها من O, S, NH, NRa حيث يمثل Ra مجموعة C1-C6-alkyl أو C1-C6-haloalkyl ويكون مستبدل اختياريا، مرة إلى ثلاث مرات، بشكل مستقل عن بعضها البعض، بـ halogen أو C1-C4-alkyl ؛

R11 يمثل، بشكل مستقل عن بعضها البعض، halogen، hydroxy، nitro، cyano، C1-C4-alkyl، C2-C4-alkenyl، C1-C4-haloalkyl، C1-C6-hydroxyalkyl، C1-C4-alkoxy، C1-C4-haloalkoxy، (C1-C4-alkyl)-(C1-C4-alkoxy)-، (C1-C4-haloalkoxy)-(C1-C4-alkyl)-، R9R10N-(C1-C4-alkyl)-، R9R10N-، R8-C(O)-NH-، R8-C(O)-، R8-O-C(O)-، R9R10N-C(O)-، (C1-C4-

alkyl)-S- أو

;(C1-C4-alkyl)-SO2-

R11a يمثل مجموعة يتم اختيارها من C3-C6-cycloalkyl، morpholino،



حيث يشير * إلى نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء؛

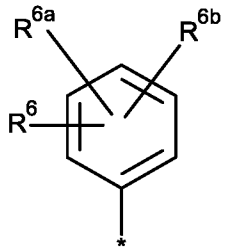
R12 يمثل، بشكل مستقل عن بعضها البعض، ، halogen، hydroxy، nitro، cyano، C1-C4-alkyl، C2-C4-alkenyl، C1-C4-haloalkyl، C1-C4-hydroxyalkyl، C1-C4-alkoxy، C1-C4-haloalkoxy، -(C2-C4-alkyl)-(C1-C4-alkoxy)، -(C2-C4-alkyl)-(C1-C4-haloalkoxy)، R9R10N-، R8-C(O)-NH-، R8-C(O)-، R8-O-C(O)-، R9R10N-C(O)- أو -SO2-(C1-C4-alkyl)؛

n يمثل ٠، ١، ٢ أو ٣ ؛

أو N-oxide، ملح، hydrate، ذوابة، صنو أو مصاوغ فراغي للمركب المذكور، أو ملح من N-oxide، الصنو أو المصاوغ الفراغي.

في جانب سادس، يتعلق الاختراع على وجه الخصوص بمركبات من الصيغة (Ib) أعلاه بحيث فيها:

R1 تمثل



،

حيث * يمثل نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء؛

R2 تمثل heteroaryl ،

حيث ان فى مجموعات heteroaryl المذكورة تستبدل اختياريا ب R11،

R3 تمثل hydrogen،

R4 تمثل hydrogen،

R6 تمثل halogen،

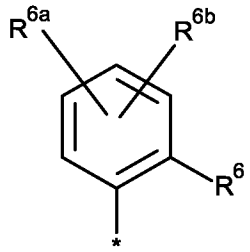
R6a و R6b تمثلان hydrogen،

R11 يمثل، بشكل مستقل عن بعضها البعض، halogen ، cyano ، C1-C4-alkyl او C1-C4-haloalkyl،

أو N-oxide، ملح، hydrate، ذوابة، صنو أو مصاوغ فراغي للمركب المذكور، أو ملح من N-oxide، الصنو أو المصاوغ الفراغي.

على وجه الخصوص يشير الاختراع إلى مركبات الصيغة (I) و (Ia) و (Ib) الموصوفة اعلاه حيث:

R1 تمثل



،

حيث * يمثل نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء؛

R6 يمثل halogen ، halogen، cyano، nitro ، OH، C1-C4-alkyl، C1-C4- haloalkyl ، C1-C4-haloalkoxy ، C1-C4-alkoxy ؛

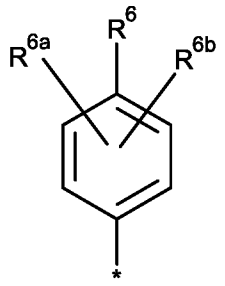
R6a و R6b يكونان متماثلين أو مختلفين ويمثلان، كل على حدة، على الترتيب

R6a hydrogen ، halogen ، hydroxyl ، nitro ، cyano، C1-C4-alkyl ، C3- C6-cycloalkyl، C1-C4-haloalkyl ، C1-C4-alkoxy، C1-C4-haloalkoxy، HO-(C2-C4-alkoxy)-، (C1-C4-alkoxy)-(C2-C4-alkoxy)-، R9R10N-، R8-C(O)-NH-، R8-C(O)-، R8-O-C(O)- ، R9R10N-C(O)- او (C1-C4-alkyl)-SO2- ؛

R6b hydrogen، halogen، hydroxy، nitro، cyano، C1-C4-alkyl، C3-C6-cycloalkyl، C1-C4-haloalkyl، C1-C4-haloalkoxy، HO-(C2-C4-alkoxy)-، (C1-C4-alkoxy)-(C2-C4-alkoxy)-، R9R10N-، R8-C(O)-NH-، R8-C(O)-، R8-O-C(O)-، R9R10N-C(O)- أو (C1-C4-alkyl)-SO2- .

وفقا لبديل آخر يشير الاختراع إلى مركبات الصيغة (I) و (Ia) و (Ib) الموصوفة اعلاه حيث:

R1 تمثل



,

حيث * يمثل نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء؛

R6 يمثل halogen ، halogen، cyano، nitro ، OH، C1-C4-alkyl، C1-C4- haloalkyl ، C1-C4-haloalkoxy ، C1-C4-alkoxy ؛

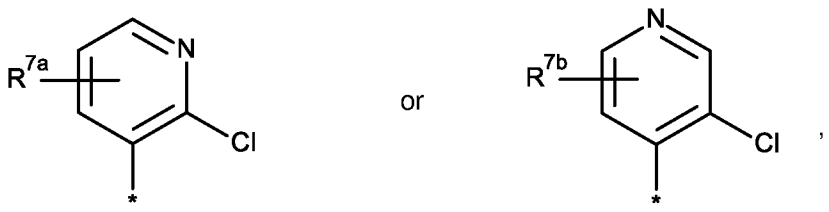
R6a و R6b يكونان متماثلين أو مختلفين ويمثلان، كل على حدة، على الترتيب

R6a hydrogen ، halogen ، hydroxyl ، nitro ، cyano، C1-C4-alkyl ، C3- C6-cycloalkyl، C1-C4-haloalkyl ، C1-C4-alkoxy، C1-C4-haloalkoxy، HO-(C2-C4-alkoxy)-، (C1-C4-alkoxy)-(C2-C4-alkoxy)-، R9R10N-، R8-C(O)-NH-، R8-C(O)-، R8-O-C(O)-، R9R10N-C(O)- ، (C1-C4- او alkyl)-SO2- ؛

R6b hydrogen، halogen، hydroxy، nitro، cyano، C1-C4-alkyl، C3-C6- cycloalkyl، C1-C4-haloalkyl، C1-C4-haloalkoxy، HO-(C2-C4-alkoxy)-، (C1-C4-alkoxy)-(C2-C4-alkoxy)-، R9R10N-، R8-C(O)-NH-، R8-C(O)-، R8-O-C(O)-، R9R10N-C(O)- أو (C1-C4-alkyl)-SO2- .

على وجه الخصوص يشير الاختراع إلى مركبات الصيغة (I) و (Ia) و (Ib) الموصوفة اعلاه حيث:

R1 تمثل مجموعة مختارة من:



حيث * يمثل نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء؛

R7a و R7b يكونان متماثلين أو مختلفين ويمثلان، كل على حدة، hydrogen، hydroxy، fluoro ، chloro، C1-C4-alkyl، difluoromethyl او trifluoromethyl.

على وجه الخصوص يشير الاختراع إلى مركبات الصيغة (I) و (Ia) و (Ib) الموصوفة اعلاه حيث:

R2 تمثل phenyl،

حيث تستبدل مجموعات phenyl اختياريا مرة إلى ثلاث مرات بـ R11، حيث تكون، بشكل مستقل عن بضعها البعض، متماثلة أو مختلفة، أو

تستبدلان مرة واحد بـ R11a واختياريا مرة واحدة أو مرتين بـ R11 حيث تكونان بشكل مستقل عن بعضهما البعض، متماثلتين أو مختلفتين، أو

تستبدلان بمجموعتين بديلتين متجاورتين من R11 والتي تمثلان معا مجموعة methylendioxy لتشكيل حلقة بها 5 أعضاء.

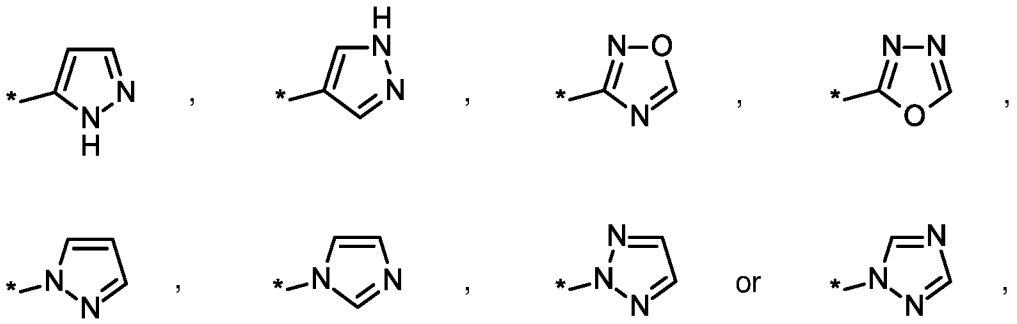
على وجه الخصوص يشير الاختراع إلى مركبات الصيغة (I) و (Ia) و (Ib) الموصوفة اعلاه حيث:

R2 يمثل monocyclic heteroaryl به ٥ أعضاء

حيث تكون مجموعات heteroaryl المذكورة مستبدلة اختياريا مرة إلى ثلاث مرات بـ R11، حيث تكون، بشكل مستقل عن بعضها البعض، متماثلة أو مختلفة، أو
مستبدلة مرة واحدة بـ R11a واختياريا مرة إلى مرتين بـ R11 حيث تكونان بشكل مستقل عن بعضهما البعض، متماثلتين أو مختلفتين.

على وجه الخصوص يشير الاختراع إلى مركبات الصيغة (I) و (Ia) و (Ib) الموصوفة اعلاه حيث:

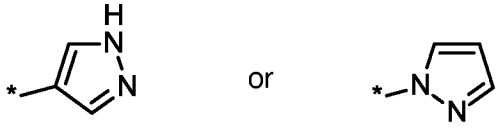
R2 تمثل مجموعة مختارة من:



حيث * يمثل نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء؛ حيث تكون المجموعات المذكورة مستبدلة اختياريا مرة إلى ثلاث مرات بـ R11، حيث تكون، بشكل مستقل عن بعضها البعض، متماثلة أو مختلفة، أو مستبدلة مرة واحدة بـ R11a واختياريا مرة إلى مرتين بـ R11 حيث تكونان بشكل مستقل عن بعضهما البعض، متماثلتين أو مختلفتين.

على وجه الخصوص يشير الاختراع إلى مركبات الصيغة (I) و (Ia) و (Ib) الموصوفة اعلاه حيث:

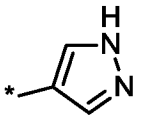
R2 تمثل مجموعة مختارة من:



حيث * يمثل نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء؛ حيث تكون المجموعات المذكورة مستبدلة اختياريا مرة إلى ثلاث مرات بـ R11، حيث تكون، بشكل مستقل عن بعضها البعض، متماثلة أو مختلفة، أو مستبدلة مرة واحدة بـ R11a واختياريا مرة إلى مرتين بـ R11 حيث تكونان بشكل مستقل عن بعضهما البعض، متماثلتين أو مختلفتين.

على وجه الخصوص يشير الاختراع إلى مركبات الصيغة (I) و (Ia) و (Ib) الموصوفة اعلاه حيث:

R2 تمثل

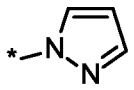


،

حيث * يمثل نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء؛ حيث تكون المجموعات المذكورة مستبدلة اختياريا مرة إلى ثلاث مرات بـ R11، حيث تكون، بشكل مستقل عن بعضها البعض، متماثلة أو مختلفة، أو مستبدلة مرة واحدة بـ R11a واختياريا مرة إلى مرتين بـ R11 حيث تكونان بشكل مستقل عن بعضهما البعض، متماثلتين أو مختلفتين.

على وجه الخصوص يشير الاختراع إلى مركبات الصيغة (I) و (Ia) و (Ib) الموصوفة اعلاه حيث:

R2 تمثل



،

حيث * يمثل نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء؛ حيث تكون المجموعات المذكورة مستبدلة اختياريا مرة إلى ثلاث مرات بـ R11، حيث تكون، بشكل مستقل عن بعضها البعض، متماثلة أو مختلفة، أو مستبدلة مرة واحدة بـ R11a واختياريا مرة إلى مرتين بـ R11 حيث تكونان بشكل مستقل عن بعضهما البعض، متماثلتين أو مختلفتين.

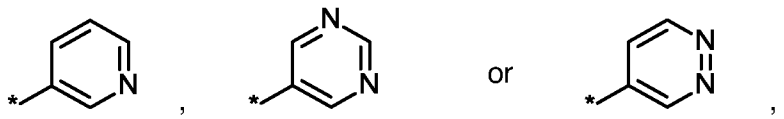
على وجه الخصوص يشير الاختراع إلى مركبات الصيغة (I) و (Ia) و (Ib) الموصوفة اعلاه حيث:

R2 يمثل monocyclic heteroaryl به 6 أعضاء،

حيث تكون مجموعات heteroaryl المذكورة مستبدلة اختياريا مرة إلى ثلاث مرات بـ R11، حيث تكون، بشكل مستقل عن بعضها البعض، متماثلة أو مختلفة، أو
مستبدلة مرة واحدة بـ R11a واختياريا مرة إلى مرتين بـ R11 حيث تكونان بشكل مستقل عن بعضهما البعض، متماثلتين أو مختلفتين.

على وجه الخصوص يشير الاختراع إلى مركبات الصيغة (I) و (Ia) و (Ib) الموصوفة اعلاه حيث:

R2 تمثل مجموعة مختارة من:



حيث تكون المجموعات المذكورة مستبدلة اختياريا مرة إلى ثلاث مرات بـ R11، حيث تكون، بشكل مستقل عن بعضها البعض، متماثلة أو مختلفة، أو مستبدلة مرة واحدة بـ R11a واختياريا مرة إلى مرتين بـ R11 حيث تكونان بشكل مستقل عن بعضهما البعض، متماثلتين أو مختلفتين.

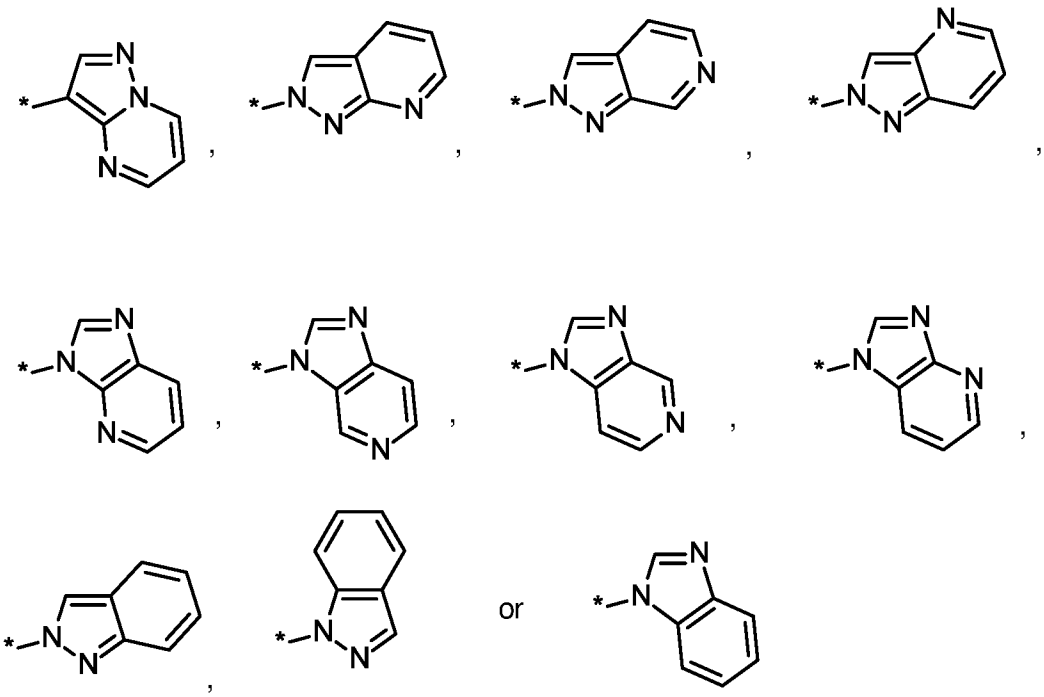
على وجه الخصوص يشير الاختراع إلى مركبات الصيغة (I) و (Ia) و (Ib) الموصوفة اعلاه حيث:

R2 يمثل [5,6]-annellated bicyclic heteroaryl،

حيث تكون مجموعات heteroaryl المذكورة مستبدلة اختياريا مرة إلى ثلاث مرات بـ R11، حيث تكون، بشكل مستقل عن بعضها البعض، متماثلة أو مختلفة، أو
مستبدلة مرة واحدة بـ R11a واختياريا مرة إلى مرتين بـ R11 حيث تكونان بشكل مستقل عن بعضهما البعض، متماثلتين أو مختلفتين.

على وجه الخصوص يشير الاختراع إلى مركبات الصيغة (I) و (Ia) و (Ib) الموصوفة اعلاه حيث:

R2 تمثل مجموعة مختارة من:



حيث * يمثل نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء؛

وفقا لجانب اضافى من مركبات الاختراع الحالى من الصيغة (I) و (Ia) و (Ib) الموصوفة اعلاه و التى فيها:

R3 تمثل hydrogen ، و

R4 تمثل hydrogen ، methyl او OH .

وفقا لجانب اضافى من مركبات الاختراع الحالى من الصيغة (I) و (Ia) و (Ib) الموصوفة اعلاه و التى فيها:

R3 تمثل hydrogen ، و

R4 تمثل hydrogen .

وفقا لجانب اضافى من مركبات الاختراع الحالى من الصيغة (I) و (Ia) و (Ib) الموصوفة اعلاه التى فيها:

R3 تمثل fluoro ، و

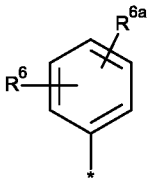
R4 تمثل fluoro .

وفقا لجانب محدد اكثر من مركبات الاختراع الحالى من الصيغة (I) و (Ia) و (Ib) الموصوفة اعلاه و التى فيها:

R5 تمثل hydrogen .

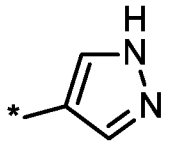
وفقا لصورة اضافية محددة عن مركبات الاختراع الحالى من الصيغة (Ia) و (Ib) هى التى فيها:

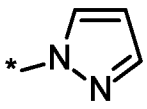
R1 تمثل



حيث * يمثل نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء؛ و R6a،R6 تمثل يمثل، بشكل مستقل عن بضعها البعض fluorine ، chlorine او hydrogen ؛

R2 تمثل





او

حيث * يمثل نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء؛ حيث تكون المجموعات المذكورة مستبدلة اختياريا مرة إلى ثلاث مرات بـ R11، حيث تكون، بشكل مستقل عن بعضها البعض، متماثلة أو مختلفة، أو مستبدلة مرة واحدة بـ R11a واختياريا مرة إلى مرتين بـ R11 حيث تكونان بشكل مستقل عن بعضهما البعض، متماثلتين أو مختلفتين

R2b،R2a ، و R2c تمثل hydrogen .

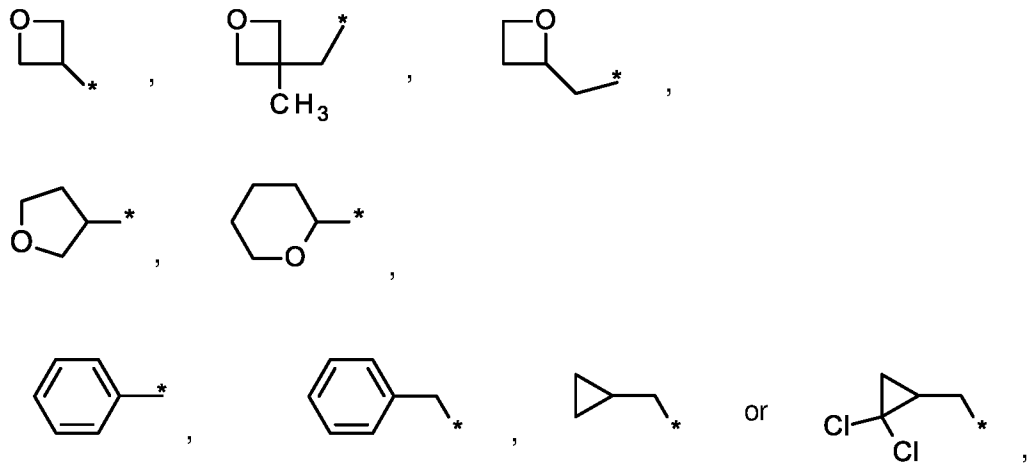
R3 .R5 R4 تمثل hydrogen .

R9 و R10 يكونان متماثلين أو مختلفين ويمثلان، بشكل مستقل عن بعضهما البعض ، hydrogen، C1-C4-alkyl، C1-C2-haloalkyl او cyclopropyl

يشكلان معا ومع ذرة nitrogen التي يرتبطان بها حلقة غير متجانسة تحتوي على nitrogen وبها ٥ أعضاء.

R11 يمثل، بشكل مستقل عن بعضها البعض، halogen, cyano, C1-C4-alkyl, C1-C4-haloalkyl, C1-C6-hydroxyalkyl, C1-C4-alkoxy, C1-C4-haloalkoxy, (C1-C3-alkoxy)-ethyl, methoxy-ethyl, R9R10N- , R8-C(O)- , R8-O-C(O)- او R9R10N-C(O)- ؛

R11a تمثل مجموعة مختارة من C3-C5-cycloalkyl،

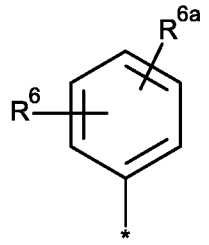


حيث * يمثل نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء؛

أو N-oxide، ملح، hydrate، ذوابة، صنو أو مصاوغ فراغي للمركب المذكور، أو ملح من N-oxide، الصنو أو المصاوغ الفراغي.

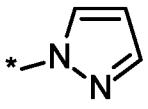
وفقا لصورة اضافية محددة عن مركبات الاختراع الحالى من الصيغة (Ia) و (Ib) هى التى فيها:

R1 تمثل



حيث * يمثل نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء و R6a،R6 تمثل بشكل مستقل عن بعضهما البعض fluorine، chlorine او hydrogen؛

R2 تمثل



،

حيث * يمثل نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء حيث تكون المجموعات المذكورة مستبدلة اختياريا مرة إلى مرتين بـ R11 بشكل مستقل عن بعضها البعض مختلفة او متشابه ، halogen، cyano، C1-C4-alkyl او C1-C4-haloalkyl،

R2a،R2b ، و R2c تمثل hydrogen .

R3. R4 R5 تمثل hydrogen .

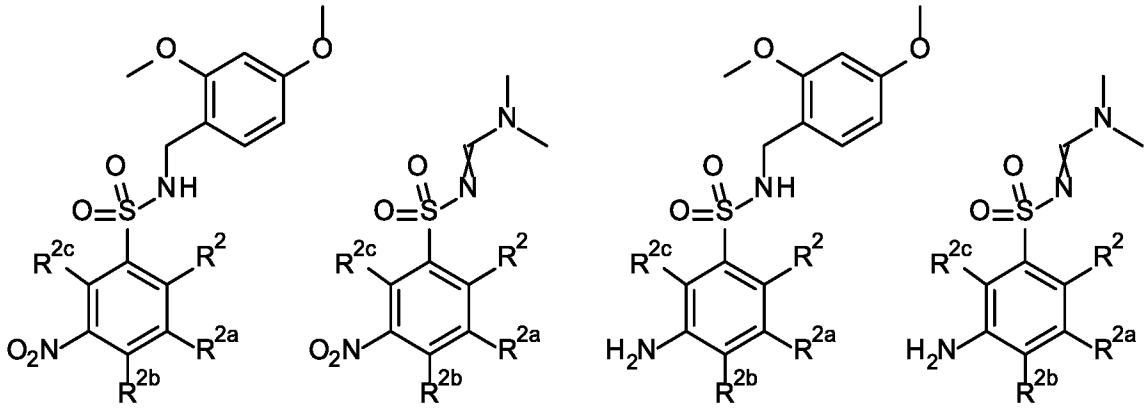
R6a و R6b تمثل hydrogen؛

R11 تمثل بشكل مستقل عن بعضهم البعض، halogen، cyano ، C1-C4-alkyl او C1-C4-haloalkyl،

أو N-oxide، ملح، hydrate، ذوابة، صنو أو مصاوغ فراغي للمركب المذكور، أو ملح من N-oxide، الصنو أو المصاوغ الفراغي.

ويتمثل احد جوانب الاختراع فى مركبات الصيغة (I)،(Ia)، (Ib) كما هى موضحة في الأمثلة وكما تم تميزها بأسمائها في العنوان وهياكلها وكذلك التراكيب الفرعية لجميع الاجزاء الباقية التي تم الكشف عنها بالتحديد في المركبات التى فى الأمثلة.

جانب اخر من الاختراع الحالى هو المركبات الوسيطة طبقا للصيغ 3a، 3b، 4a و 4b



3a **3b** **4a** **4b**

بحيث فيهم R2، R2a، R2b و R2c تم وصفهم فى التعريف وعناصر حماية هذا الاختراع.

في تجسيد خاص للاختراع الحالي، في الصيغ 3a، 3b، 4a و 4b المجموعات R2، R2a، R2b و R2c محددين كالتالى:

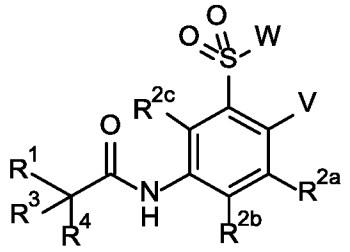
R2 تمثل

او ،

حيث * يمثل نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزئ حيث تكون المجموعات المذكورة مستبدلة اختياريا مرة إلى مرتين بـ R11، حيث تكون، بشكل مستقل عن بعضها البعض، متماثلة أو مختلفة، أو مستبدلة مرة واحدة بـ R11a واختياريا مرة بـ R11 حيث تكونان بشكل مستقل عن بعضهما البعض، متماثلتين أو مختلفتين.

R2a، R2b ، و R2c تمثل hydrogen.

وعلاوة على ذلك يشير الاختراع الحالي إلى مركبات وسيطة وفقا للصيغة ٣٠



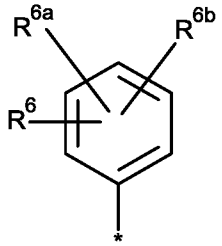
30

بحيث فيهم R1، R2a، R2b، R2c، R3 و R4 تم وصفهم فى التعريف وعناصر حماية هذا الاختراع.

W تمثل amino group والتى يمكن الاستبدال فيها اختياريا بمجموعة حماية (مثل (dimethylamino)methylene او 2،4-dimethoxybenzyl) و V تمثل chloro او bromo.

في تجسيد خاص للاختراع الحالي، مجموعات الصيغة 30 يتم تعريفها كالتالى:

R1 تمثل



حيث * يمثل نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزئ

R6 تمثل halogen، cyano، nitro، OH، C1-C4-alkyl، C1-C4-haloalkyl ، C1-C4-alkoxy او C1-C4-haloalkoxy،

R6a و R6b يكونان متماثلين أو مختلفين وبمثلان، كل على حدة، على الترتيب

R6a hydrogen ,halogen ,hydroxy ,nitro ,cyano ,C1-C4-alkyl ,C3-C6- ;SO2- أو (C1-C4-alkyl)- ,R9R10N-C(O)- ,R8-O-C(O)- ,R8-C(O)-,C(O)-NH- ,R8- ,R9R10N- ,(C1-C4-alkoxy)-(C2-C4-alkoxy)- ,(C2-C4-alkoxy)- ,HO- ,C1-C4-haloalkoxy ,C1-C4-alkoxy ,C1-C4-haloalkyl ,cycloalkyl

R6b hydrogen ,halogen ,hydroxy ,nitro ,cyano ,C1-C4-alkyl ,C3-C6- ,R8-C(O)- ,R8-C(O)-NH- ,R9R10N- ,(C1-C4-alkoxy)-(C2-C4-alkoxy)- ,HO-(C2-C4-alkoxy)- ,C1-C4-haloalkoxy ,C1-C4-haloalkyl ,cycloalkyl ,

.(C1-C4-alkyl)-SO2- أو R9R10N-C(O)- ,R8-O-C(O)-

R2a، R2b ، و R2c تمثل hydrogen .

R3. R4 R5 تمثل hydrogen .

المركبات الوسيطة المحددة لتصنيع مركبات الصيغة (I) و (Ia) و (Ib)طبقا للاختراع الحالى هى:

١ 2-Chloro-N-(2،4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide

٢ N-(2،4-Dimethoxybenzyl)-2-fluoro-5-nitrobenzenesulfonamide

٣ N-(2،4-Dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide

٤ 2-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2،4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide

٥ N-(2،4-Dimethoxybenzyl)-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide

٦ 4-dimethoxybenzyl)-5-،2-(4-Bromo-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2
nitrobenzenesulfonamide

٧ 4-Dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-[3-(trifluoromethyl)-1H-،N-(2
4-triazol-1-yl]benzene-sulfonamide،2،1

٨ 4-،4-triazol-1-yl]-N-(2،2،2-[3-(Difluoromethyl)-1H-1
dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzene-sulfonamide

٩ 4-dimethoxybenzyl)-5-،2-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2
nitrobenzenesulfonamide

١٠ 4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-،5-Amino-N-(2
pyrazol-1-yl]benzene-sulfonamide

١١ 4-،5-Amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2
dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide

١٢ 4-dimethoxybenzyl)-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-،5-Amino-N-(2
yl)benzenesulfonamide

١٣ 4-،5-Amino-2-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2
dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide

١٤ 4-dimethoxybenzyl)-2-[3-(trifluoromethyl)-1H-،5-Amino-N-(2
4-triazol-1-yl]-benzenesulfonamide،2،1

١٥ 4-triazol-1-،2،2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[3-(difluoromethyl)-1H-1
4-dimethoxy-benzyl)sulfamoyl]phenyl}acetamide،yl]-3-[(2

١٦ 4-،4-triazol-1-yl]-3-[(2،2،N-{4-[3-(Difluoromethyl)-1H-1
dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-phenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide

١٧ 2-Chloro-N-[(dimethylamino)methylene]-5-nitrobenzenesulfonamide

١٨ N-[(Dimethylamino)methylene]-5-nitro-2-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]benzene-sulfonamide

١٩ 5-Amino-N-[(dimethylamino)methylene]-2-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]benzene-sulfonamide

٢٠ 2-[1-(Difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(dimethylamino)methylene]-5-nitrobenzene¬sulfonamide

٢١ 5-Amino-2-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(dimethylamino)methylene]-benzenesulfonamide

٢٢ 2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}-4-[4-(trifluoro-methyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl)acetamide

٢٣ 2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}-4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)phenyl]acetamide

٢٤ 4-Dimethoxybenzyl)-2-(4-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-،N-(2 nitrobenzenesulfonamide

٢٥ 4-triazol-1-yl)-،2،4-Dimethoxybenzyl)-2-(3-methoxy-1H-1،N-(2 5-nitrobenzene-sulfonamide

٢٦ 4-dimethoxybenzyl)-5-،2-(4-Cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(2 nitrobenzene-sulfonamide

٢٧ 4-Dimethoxybenzyl)-2-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-5-،N-(2 nitrobenzenesulfonamide

٢٨ 4-dimethoxybenzyl)-5-،2-(3-Cyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2
nitrobenzene-sulfonamide

٢٩ 4-b]pyridin-،4-Dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-(2H-pyrazolo[3،N-(2
2-yl)benzene-sulfonamide

٣٠ 4-c]pyridin-،4-Dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-(2H-pyrazolo[3،N-(2
2-yl)benzene-sulfonamide

٣١ 3-b]pyridin-،4-Dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-(2H-pyrazolo[4،N-(2
2-yl)benzene-sulfonamide

٣٢ 4-Dimethoxybenzyl)-2-[4-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-1-،N-(2
yl]-5-nitrobenzene-sulfonamide

٣٣ 4-Dimethoxybenzyl)-2-(3-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-5-،N-(2
nitrobenzenesulfonamide

٣٥ 4-،2-Difluoroethyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2،2-{4-[(2
dimethoxybenzyl)-5-nitro-benzenesulfonamide

٣٦ 4-Dimethoxybenzyl)-2-[4-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrazol-1-،N-(2
yl]-5-nitrobenzene-sulfonamide

٣٧ 4-Dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-[4-(2-oxoethyl)-1H-pyrazol-،N-(2
1-yl]benzene-sulfonamide

٣٨ 4-،2-Difluoroethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2،2-[4-(2
dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzene-sulfonamide

٣٩ 2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-1-،2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[4-(2
4-dimethoxy-benzyl)sulfamoyl]phenyl}acetamide،yl]-3-[(2

٤٢ 4-،2-Difluoroethyl)amino]methyl}-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2،2-(4-{[(2
dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide

٤٣ 4-،2-difluoroethyl)[(1-{2-[(2،tert-Butyl (2
dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-nitrophenyl}-1H-pyrazol-4-
yl)methyl]carbamate

٤٤ 4-،tert-Butyl {[1-(4-{[(2-chlorophenyl)acetyl]amino}-2-[(2
2-،dimethoxybenzyl)¬sulfa-moyl]¬¬phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]methyl}(2
difluoroethyl)carbamate

٤٥ 2-(Benzylsulfanyl)-4-nitrobenzonitrile

٤٦ 4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide،2-Cyano-N-(2

٤٧ 4-Dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-N'-hydroxy-4-،2-[(2
nitrobenzenecarboximidamide

٤٨ 4-،2،4-Dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-[5-(trifluoromethyl)-1،N-(2
oxadiazol-3-yl]benzene-sulfonamide

٤٩ 4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[5-،2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2
4-oxadiazol-3-yl]phenyl}acetamide،2،(trifluoromethyl)-1

٥٠ 4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(4-،2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2
methyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl}acetamide

٥١ 4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(3-،2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2
4-triazol-1-yl)phenyl}acetamide،2،methoxy-1H-1

٥٢ 2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-(4-cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-3-
4-dimethoxy-benzyl)sulfamoyl]phenyl}acetamide،[(2

٥٣ 4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(4-،2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2
methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl}acetamide

٥٤ 2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-
4-dimethoxy-benzyl)sulfamoyl]phenyl}acetamide،[(2

٥٥ 4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-،2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2
4-b]pyridin-2-yl)phenyl}acetamide،(2H-pyrazolo[3

٥٦ 4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-،2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2
4-c]pyridin-2-yl)phenyl}acetamide،(2H-pyrazolo[3

٥٧ 4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-،2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2
3-b]pyridin-2-yl)phenyl}acetamide،(2H-pyrazolo[4

٥٨ 4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[4-،2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2
(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

٥٩ 4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(3-،2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2
fluoro-1H-pyrazol-1-yl)phenyl}acetamide

٦٠ 2-difluoroethyl)amino]-1H-،2-(2-Chlorophenyl)-N-(4-{4-[(2
4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)acetamide،pyrazol-1-yl}-3-[(2

٦١ 4-Dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(4-methyl-1H-pyrazol-،N-{3-[(2
1-yl)phenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide

٦٢ 2-(2-Fluorophenyl)-N-{4-(4-cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-3-
4-dimethoxybenzyl)-sulfamoyl]phenyl}acetamide،[(2

٦٣ 4-،N-{4-(3-Cyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-[(2
dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide

٦٤ 4-Dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[4-(2-methoxyethyl)-،N-{3-[(2
1H-pyrazol-1-yl]-phenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide

٦٦ 2-(Benzylsulfanyl)-4-nitrobenzohydrazide

٦٧ 2-(Benzylsulfanyl)-4-nitro-N'-(trifluoroacetyl)benzohydrazide

٦٨ 4-،3،2-[2-(Benzylsulfanyl)-4-nitrophenyl]-5-(trifluoromethyl)-1
oxadiazole

٦٩ 4-،3،4-Dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-[5-(trifluoromethyl)-1،N-(2
oxadiazol-2-yl]benzene-sulfonamide

٧٠ 4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[5-،2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2
4-oxadiazol-2-yl]phenyl}acetamide،3،(trifluoromethyl)-1

٧١ 4-Dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[5-(trifluoromethyl)-،N-{3-[(2
4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide،3،1

٧٢ 4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide،2-Bromo-N-(2

٧٣ 4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide،5-Amino-2-bromo-N-(2

٧٤ 4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-،N-{4-Bromo-3-[(2
chlorophenyl)acetamide

٧٦ 2-Bromo-N-[(dimethylamino)methylidene]-5-
nitrobenzenesulfonamide

٧٧ 5-Amino-2-bromo-N-
[(dimethylamino)methylidene]benzenesulfonamide

٧٨	N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide
٧٩	N-(4-Bromo-3-{(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-fluorophenyl)acetamide
٨٠	N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chloro-4-fluorophenyl)acetamide
٨١	2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]acetamide
٨٢	4-dimethoxybenzyl)biphenyl-2-sulfonamide،4-Amino-N-(2
٨٣	5-Amino-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)benzenesulfonamide
٨٤	5-Amino-2-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-[(dimethylamino)methylidene] benzenesulfonamide
٨٥	5-Amino-2-(1-tert-butyl-1H-pyrazol-4-yl)benzenesulfonamide
٨٦	5-Amino-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)benzenesulfonamide
٨٧	5-Amino-N-[(dimethylamino)methylidene]-2-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]benzenesulfonamide
٨٨	5-Amino-2-(1-cyclopentyl-1H-pyrazol-4-yl)benzenesulfonamide
٨٩	5-Amino-2-[1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzenesulfonamide
٩٠	3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)benzenesulfonamide،5-Amino-2-(1

٩١ 5-Amino-2-[1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl]benzenesulfonamide

٩٢ 5-Amino-N-[(dimethylamino)methylidene]-2-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-benzenesulfonamide

٩٣ 5-Amino-2-(1-3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)benzenesulfonamide،

٩٤ 5-Amino-2-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzenesulfonamide

٩٥ Tert-butyl 4-[4-(4-amino-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

٩٧ 5-Bromo-2-chloro-N-[(dimethylamino)methylidene]pyridine-3-sulfonamide

٩٨ 2-Chloro-N-[(dimethylamino)methylidene]-5-[(diphenylmethylidene)amino]pyridine-3-sulfonamide

٩٩ 2-[1-(Difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(dimethylamino)methylidene]-5-[(diphenyl-methylidene)amino]pyridine-3-sulfonamide

١٠٠ 5-Amino-2-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(dimethylamino)methylidene] pyridine-3-sulfonamide

١٠١ N-[(Dimethylamino)methylidene]-5-[(diphenylmethylidene)amino]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridine-3-sulfonamide

١٠٢ 5-Amino-N-[(dimethylamino)methylidene]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridine-3-sulfonamide

١٠٣ N-[(Dimethylamino)methylidene]-5-[(diphenylmethylidene)amino]-3'-bipyridine-3-sulfonamide،5'-(trifluoromethyl)-2

١٠٤ 3'-،5-Amino-N-[(dimethylamino)methylidene]-5'-(trifluoromethyl)-2-bipyridine-3-sulfonamide

١٠٥ 2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-(4،4،5،5-tetramethyl-1،3،2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]acetamide

١٠٦ 1-(5-cyclopropyl-2-oxadiazol-4-yl)-N-،3،5-Amino-2-[(dimethylamino)methylidene]-benzenesulfonamide

١٠٧ 2-[4-(Difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-N-[(dimethylamino)methylene]-5-nitro-benzenesulfonamide

١٠٨ 5-Amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-[(dimethylamino)methylene]pyridine-3-sulfonamide

١٠٩ 5-Amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-[(dimethylamino)methylene]pyridine-3-sulfonamide

١١٠ 5-Amino-2-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-N-[(dimethylamino)methylene]pyridine-3-sulfonamide

١١١ 5-Amino-N-[(dimethylamino)methylene]-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)pyridine-3-sulfonamide

١١٢ 5-Amino-N-[(dimethylamino)methylidene]-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-pyridine-3-sulfonamide

١١٣ Methyl 1-(4-{[(2-chlorophenyl)acetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate

١١٤ N-(4-Bromo-3-sulfamoylphenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide

١١٥ N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide

١١٦ N-[(Dimethylamino)methylene]-5-nitro-2-[4-(trifluoromethyl)-2H-1،2،3-triazol-2-yl]benzenesulfonamide

١١٧ N-[(Dimethylamino)methylene]-5-nitro-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-1،2،3-triazol-1-yl]benzenesulfonamide

١١٨ 2-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide

١١٩ 5-Amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide

١٢٠ Ethyl 1-{2-[(2،4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-nitrophenyl}-1H-pyrazole-4-carboxylate

١٢١ 1-{2-[(2،4-Dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-nitrophenyl}-1H-pyrazole-4-carboxylic acid

١٢٢ (2-(Trimethylsilyl)ethyl [1-{2-[(2،4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-nitrophenyl}-1H-pyrazol-4-yl]carbamate

١٢٣ 2-(Trimethylsilyl)ethyl [1-(4-{[(2-chlorophenyl)acetyl]amino}-2-[(2،4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]carbamate

١٢٤ N-{4-(4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)-3-[(2،4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-chlorophenyl)acetamide

١٢٥ N-[1-(4-{[(2-Chlorophenyl)acetyl]amino}-2-[(2،4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2،2-difluoroacetamide

١٢٦ 4-،N-[1-(4-{[(2-Chlorophenyl)acetyl]amino}-2-[(2
3-،3،dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3
trifluoropropanamide

١٢٧ 4-،(±)-N-[1-(4-{[(2-Chlorophenyl)acetyl]amino}-2-[(2
3-trifluoro-2-،3،dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3
methylpropanamide

١٢٨ 4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-{4-،2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-[(2
5-dimethyl-pyrrolidin-1-yl)-1H-pyrazol-1-yl}phenyl)acetamide ،(2
(Mixture of مصاوغ فراغى (s

١٢٩ 4-،2-Difluoroethyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-3-[(2،N-(4-{4-[(2
dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-2-(2-fluorophenyl)acetamide

١٣٠ 2-Trifluoroethyl)-1H-pyrazol-4-amine،2،N-(2

١٣١ 2-،2،4-Dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-{4-[(2،N-(2
trifluoroethyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}benzenesulfonamide

١٣٢ 4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-{4-،2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-[(2
2-trifluoroethyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}phenyl)acetamide،2،[(2

١٣٣ 4-Dimethoxybenzyl)-2-(4-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-،N-(2
nitrobenzenesulfonamide

١٣٤ 4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(4-،2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2
isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl}acetamide

١٣٥ 4-Dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(4-isopropyl-1H-،N-{3-[(2
pyrazol-1-yl)phenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide

١٣٨ 2-trifluoroethyl)-1H-،2،4-Dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-[4-(2،N-(2
pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide

١٣٩ 4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[4-،2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2
2-trifluoroethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide،2،(2

١٤٠ 2-،2،4-Dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[4-(2،N-{3-[(2
trifluoroethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide

١٤١ 4-،4-oxadiazol-3-yl)-N-(2،2،2-(5-Cyclopropyl-1
dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide

١٤٢ 4-oxadiazol-3-yl)-،2،2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-(5-cyclopropyl-1
4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}acetamide،3-[(2

١٤٣ 4-،2،5-[2-(Benzylsulfanyl)-4-nitrophenyl]-3-(trifluoromethyl)-1
oxadiazole

١٤٤ 4-،2،4-Dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-[3-(trifluoromethyl)-1،N-(2
oxadiazol-5-yl]benzene-sulfonamide

١٤٥ 4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[3-،2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2
4-oxadiazol-5-yl]phenyl}acetamide،2،(trifluoromethyl)-1

١٤٦ 2-(Benzylsulfanyl)-N'-(difluoroacetyl)-4-nitrobenzohydrazide

١٤٧ 4-،3،2-[2-(Benzylsulfanyl)-4-nitrophenyl]-5-(difluoromethyl)-1
oxadiazole

١٤٨ 4-،4-oxadiazol-2-yl]-N-(2،3،2-[5-(Difluoromethyl)-1
dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzene-sulfonamide

١٤٩ 4-oxadiazol-2-،3،2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[5-(difluoromethyl)-1
4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}acetamide،yl]-3-[(2

١٥٠ 4-،4-oxadiazol-2-yl]-3-[(2،3،N-{4-[5-(Difluoromethyl)-1
dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide

١٥١ 4-oxadiazole،2،5-[2-(Benzylsulfanyl)-4-nitrophenyl]-3-methyl-1

١٥٢ 4-oxadiazol-2-yl)-5-،3،4-Dimethoxybenzyl)-2-(5-methyl-1،N-(2
nitrobenzenesulfonamide

١٥٣ 4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(5-،2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2
4-oxadiazol-2-yl)phenyl}acetamide،3،methyl-1

١٥٤ 4-،3،4-Dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(5-methyl-1،N-{3-[(2
oxadiazol-2-yl)phenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide

١٥٥ 4-،3،4-Dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(5-methyl-1،N-{3-[(2
oxadiazol-2-yl)phenyl}-2-(4-methylphenyl)acetamide

١٥٦ tert-Butyl 3-(4-{[(2-chlorophenyl)acetyl]amino}-2-
{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}phenyl)-1H-pyrrole-1-carboxylate

١٥٧ 2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}-
4-(1H-pyrrol-3-yl)phenyl]acetamide

١٥٨ 2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}-
4-(1-methyl-1H-pyrrol-3-yl)phenyl]acetamide

159 2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-
{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}phenyl]acetamide

جانب آخر من الاختراع يتعلق باستخدام أي من المركبات الوسيطة الموصوفة هنا لإعداد مركب من الصيغة (I) على النحو المحدد هنا أوsolvate، hydrate، salt، N-oxide ، صِنْو او مصاوغ فراغى من المركب المسمى فى العنوان ، او ملح من N oxide، صِنْو او مصاوغ فراغى المذكورين.

المركبات الوسيطة المفضلة هي الأمثلة الوسيطة كما هو موضح أدناه.

وهناك جانب آخر من الاختراع هو مركبات الصيغة (I) و (Ia) و (Ib) التي توجد كأملاح لها.

يجب أن يكون مفهوما أن الاختراع الحالي يتعلق بأي تركيبة فرعية داخل أي تجسيد أو جانب من الاختراع الحالي للمركبات ذات الصيغة العامة (I) و (Ia) و (Ib) العليا.

وبالتحديد اكثر الاختراع الحالي يغطي مركبات الصيغة العامة (I) و (Ia) و (Ib) التي تم الكشف عنها في قسم المثال من هذا النص، أدناه.

وفقا لجانب آخر، يغطي الاختراع الحالي طرق تحضير مركبات الاختراع الحالي، الطرق المذكورة تتضمن الخطوات الموضحة في القسم التجريبي هنا.

وثمة تجسيد آخر للاختراع عبارة عن مركبات وفقا لعناصر الحماية كما هو مبين في قسم عناصر الحماية، حيث تكون التعريفات محددة وفقا للتعريفات المفضلة أو الأكثر تفضيلا على النحو المبين أدناه أو المخلفات المفصح عنها تحديدا للمركبات النموذجية والمزيجات الفرعية له.

تعريفات

يجوز الاستبدال فى المكونات التي يتم الاستبدال فيها اختياريا كما هو موضح هنا، ما لم يذكر خلاف ذلك، مرة أو أكثر، بشكل مستقل عن بعضها البعض وفي أي مكان ممكن. عندما يتواجد أي متغير أكثر من مرة في أي مكون، يكون كل تعريف مستقل. على سبيل المثال، عندما يتواجد R1 و R2 و R3 و R4 و R5 و R6 و R7 و R8 و R9 و R10 و R11 و R12 و X و / أو Y أكثر من مرة في أي مركب من الصيغة (I) يكون تعريف كل R1 ، R2، R3، R4، R5، R6، R7، R8، R9، R10، R11، R12، X و Y مستقل.

إذا كان المكون مكون من أكثر من جزء، على سبيل المثال: C1-C4--C1-C4-alkoxy alkyl، يمكن أن يكون موضع الاستبدال موجود في أي من هذه الأجزاء في أي موضع مناسب. hyphen في بداية المكون تشكل نقطة التعلق لبقية الجزيء. إذا كان يمكن استبدال حلقة يمكن أن يكون البديل في أي موقف مناسب من الحلقة، وأيضا على ذرة نيتروجين الحلقة إذا كان ذلك مناسبا.

وعلاوة على ذلك، فإن المكون المكون من أكثر من جزء ويتألف من عدة مخلفات كيميائية، C1-C4-alkyl-C4-alkoxy أو C1-C4-alkyl-phenyl، يجب أن يقرأ من اليسار إلى اليمين مع نقطة التعلق ببقية الجزيء في الجزء الأخير (في المثال المذكور سابقا على بقايا C1-C4-alkyl)

ويضم مصطلح "يشمل" عند استخدامه في المواصفات "يتألف من".
إذا تمت الإشارة إلى "كما هو مذكور أعلاه" أو "المذكورة أعلاه" ضمن الوصف، فإنه يشار إلى أي من الإفصاحات الواردة في المواصفات في أي من الصفحات السابقة.

"مناسبة" بالمعنى المقصود بالاختراع يعني أن يكون ممكنا كيميائيا من خلال أساليب في نطاق معرفة شخص ماهر.

ويفضل أن تكون المصطلحات الواردة في النص الحالي هي المعاني التالية:

مصطلح "halogen"، "halogen atom"، "halo-" أو "Hal-" يجب أن يفهم على أنه يعني ذرة fluorine, chlorine, bromine او iodine ، ويفضل أن تكون fluorine او chlorine.

وينبغي فهم المصطلح "C1-C4-alkyl" على أنه يفضل أن يعني مجموعة هيدروكربونية خطية أو متفرعة أو مشبعة أحادية التكافؤ ذات 1 أو 2 أو 3 أو 4 ذرات كربون ، على سبيل المثال: مجموعة methyl، ethyl، propyl، butyl، iso-propyl، iso-butyl، sec-butyl، tert-butyl ، وخاصة 1 أو 2 أو 3 ذرات كربون ("C1-C3-alkyl") على سبيل المثال: مجموعة methyl، ethyl، n-propyl- او iso-propyl group.

يجب أن يفهم المصطلح "C1-C4-haloalkyl" على أنه يفضل أن يكون عبارة عن مجموعة هيدروكربونية خطية أو متفرعة ومشبعة أحادية التكافؤ يتم فيها تعريف المصطلح "C1-C4-alkyl" بالعليا، وحيث تكون ذرة هيدروجين واحدة أو أكثر تحل محلها ذرة halogen بشكل متماثل أو مختلف، أي ذرة halogen واحدة مستقلة عن ذرة أخرى. وعلى وجه الخصوص، ذرة halogen هي F.

مجموعة C1-C4-haloalkyl المذكورة هى على سبيل المثال:- -CF3, -CHF2, -CH2F, CF2CF3, or-CH2CF3.

ينبغى أن يفهم المصطلح "C1-C4-alkoxy" على أنه يفضل أن يكون عبارة عن مجموعة خطية أو متفرعة، مشبعة، أحادية التكافؤ، هيدروكربون من الصيغة -O-alkyl، حيث يتم تعريف مصطلح "alkyl" بالعليا، على سبيل المثال مجموعة methoxy, ethoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, iso-butoxy, tert-butoxy او sec-butoxy أو أيزومر منه.

ينبغى أن يفهم المصطلح "C1-C4-haloalkoxy" على أنه يفضل أن يكون خطي أو متفرع، مشبع، أحادي التكافؤ C1-C4-alkoxy، على النحو المحدد بالعليا، حيث يتم استبدال واحدة أو أكثر من ذرات الهيدروجين، بشكل متماثل او مختلف، بواسطة ذرة halogen. وعلى وجه الخصوص ذرة ال halogen المذكورة هي F. مجموعات C1-C4-haloalkoxy المذكورة هى على سبيل المثال، -OCF3، -OCHF2، -OCH2F، -OCF2CF3، أو -OCH2CF3.

وينبغي أن يفهم المصطلح "C1-C4- hydroxyalkyl " على أنه يعني مجموعة هيدروكربونية خطية أو متفرعة ومشبعة أحادية التكافؤ يعبر فيها المصطلح "C1-C4-alkyl" بالعليا، ويتم فيه استبدال ذرة هيدروجين أو أكثر بواسطة مجموعة هيدروكسي، على سبيل المثال: مجموعة hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl, 2-hydroxyethyl, 1,2-dihydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2-hydroxypropyl, 2,3-dihydroxypropyl, 1,3-dihydroxypropan-2-yl, 3-hydroxy-2-methyl-propyl, 2-hydroxy-2-methyl-propyl, 1-hydroxy-2-methyl-propyl.

ينبغى فهم المصطلح "C1-C4-alkyl-C1-C4-alkoxy" على أنه يفضل أن يعني مجموعة alkyl خطية أو متفرعة، مشبعة، أحادية التكافؤ، الموصوفة بالعليا، يتم فيها استبدال واحد أو أكثر من ذرات الهيدروجين، بشكل متماثل أو مختلف، من قبل مجموعة C1-C4-alkoxy، على النحو المحدد أعلاه، على سبيل المثال مجموعة methoxyalkyl, ethoxyalkyl, propyloxyalkyl, iso-propoxyalkyl, butoxyalkyl, iso-butoxyalkyl, tert-butoxyalkyl او sec-butoxyalkyl ، حيث يتم تعريف المصطلح "C1-C4-alkyl" بالعليا أو أيزومر منه.

وينبغي أن يفهم المصطلح "C3-C6- cycloalkyl " بأنه يعني حلقة هيدروكربونية مشبعة أو أحادية التكافؤ أو أحادية أو ثنائية الحلقات تحتوي على عدد ذرات كربون 3 أو 4 أو 5 أو 6 ("C3-C6- cycloalkyl "). مجموعة C3-C6 cycloalkyl المذكورة هى على سبيل المثال، حلقة هيدروكربونية احادية على سبيل المثال. cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl او cyclohexyl ، أو حلقة هيدروكربونية ثنائية الحلقات.

مصطلح "4- to 6-membered heterocycloalkyl " أو " 4- to 6-membered heterocyclic ring "، يجب أن يفهم على أنه يعني حلقة هيدروكربونية مشبعة أحادية التكافؤ أحادية أو ثنائية الحلقات تحتوي على عدد ذرات كربون 3 أو 4 أو 5، مجموعة محتوية على heteroatom او اكثر مختارة من C(=O), O, S, S(=O), S(=O)2, NH, NRa, بحيث فيها Ra تمثل C1-C6-alkyl- او مجموعة C1-C6-haloalkyl. من الممكن أن تكون مجموعة heterocycloalkyl المذكورة لتعلق على بقية الجزيء عن طريق أي واحد من ذرات الكربون أوذرة النيتروجين إذا كانت موجودة.

وعلى وجه الخصوص، يمكن أن يحتوي heterocycloalkyl على 4 أو 5 ذرات كربون، وواحدة أو أكثر من المجموعات المحتوية على heteroatom (المذكورة أعلاه) (5- to 6-membered heterocycloalkyl).

على وجه الخصوص، من دون أن يقتصر على ذلك، يمكن أن تكون heterocycloalkyl المذكورة حلقة 4-عضو مثل azetidinyl, oxetanyl، أو حلقة 5-اعضاء مثل

tetrahydrofuranyl, dioxolinyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, pyrrolinyl أو 6-اعضاء مثل tetrahydropyranyl, piperidinyl, morpholinyl, dithianyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, او trithianyl على سبيل المثال. اختياريا، يمكن ان تكون heterocycloalkyl المذكورة ملتحمة ب benzen .

ويفهم مصطلح "heteroaryl " على أنه يفضل أن يكون نظام حلقة عطرية أحادية التكافؤ أحادية أو ثنائية أو ثلاثية الحلقات بحيث ان الحلقة بها 5 أو 6 أو 7 أو 8 أو 9 أو 10 أو 11 أو 12 أو 13 أو 14 ذرة (مجموعة heteroary بها 5 الى 14 عضو) بالتحديد حلقة بها 5 او 6 او 9 او 40 ذرات ، والتي تحتوي على واحد على الأقل heteroatom التي قد تكون متطابقة أو مختلفة، وال heteroatom المذكورة مثل الأكسجين والنيتروجين أو الكبريت. وبالإضافة إلى ذلك النظام الحلقى المذكور يمكن أن يكون benzocondensed. على وجه الخصوص، يتم اختيار heteroaryl من thienyl, furanyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, thia 4H pyrazolyl, ومشتقات benzo منهم على سبيل المثال benzofuranyl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, indazolyl, indolyl, isoindolyl، او pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, و مشتقات benzo منهم على سبيل المثال quinolinyl, quinazolinyl, isoquinolinyl، او azocinyl, indolizinyl, purinyl, ومشتقات benzo منها، او cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthpyridinyl, pteridinyl, carbazolyl, acridinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, xanthenyl او oxepinyl

بشكل عام، وما لم يذكر خلاف ذلك فإن الجذر الحر heteroarylic يتضمن جميع الأشكال الأيزومرية الممكنة منها، على سبيل المثال. الإيزوميرات الموضعية منه. وهكذا، بالنسبة لبعض الأمثلة التوضيحية غير المقيدة، فإن مصطلح pyridyl يتضمن pyridin 2 yl و pyridin 3 yl و pyridin 4 yl، أو مصطلح thienyl يتضمن thien 2 yl و thien 3 yl. ويفضل أن تكون مجموعة heteroaryl ملغموعة pyridyl.

وكما ذكر أعلاه، يمكن أن تكون الحلقة المحتوية على ذرات النيتروجين غير مشبعة جزئيا، أي أنه يمكن أن تحتوي على رابطة مزدوجة أو أكثر، على سبيل المثال، دون أن تقتصر عليها: حلقة dihydro-1H-pyrrolyl, 4H-[1,3,4]thiadiazinyl, 4,5-dihydrooxazolyl,-2,5 او 4H-[1,4]thiazinyl على سبيل المثال، أوقد تكون مدمجة مع benzene على سبيل المثال دون أن تقتصر عليه حلقة dihydroisoquinolinyl على سبيل المثال.

مصطلح ""C1-C4، كما هو مستخدم في هذا النص ،على سبيل المثال في سياق تعريف "C1-C4-alkyl" أو "C1-C4-haloalkyl" أو "C1-C4-alkoxy" أو "C1-C4-haloalkoxy" ينبغي فهمه على أنه يعني مجموعة alkyl لها عدد محدود من ذرات الكربون من 1 إلى 4، أي 1، 2، 3 أو 4 ذرات كربون. وينبغي أن يكون مفهوما كذلك أن المصطلح المذكور ""C1-C4 يفسر على أنه: أي نطاق فرعي يتألف منه، على سبيل المثال. C1-C4 و C2-C4 و C3-C4 و C1-C2 و C1-C3 وخاصة C1-C2 و C1-C3 و C1-C4 في حالة "C1-C6-haloalkyl" أو "C1-C4- haloalkoxy "بشكل أكثر تحديدا C1-C2.

وعلاوة على ذلك، وكما هو مستخدم هنا، فإن المصطلح ""C3-C6، المستخدم في هذا النص، على سبيل المثال. في سياق تعريف "C3-C6-cycloalkyl"، على أنه يعني مجموعة cycloalkyl لها عدد محدود من ذرات الكربون من 3 إلى 6، أي 3 أو 4 أو 5 أو 6 ذرات كربون. وينبغي أن يفهم كذلك أن المصطلح المذكور ""C3-C6 يفسر على أنه أي نطاق فرعي يتألف منه، على سبيل المثال. C3-C6، C4-C5، C3-C5، C3-C4، C4-C6، C5-C6؛ ولا سيما .C3-C6

وتشمل المجموعة -C(O)-R9R10N على سبيل المثال، -C(O)NH2, -C(O)N(H)CH3, -C(O)N(CH3)2, -C(O)N(H)CH2CH3, -C(O)N(CH3)CH2CH3 او -C(O)N(CH2CH3)2

وتشمل مجموعة -R9R10N على سبيل المثال -NH2, -N(H)CH3, -N(CH3)2, -N(H)CH2CH3 و -N(CH3)CH2CH3 في حالة -R9R10N، عندما R9 و R10 جنبا إلى جنب مع ذرة

النيتروجين التي تعلق عليها تشكل حلقة غير متجانسة مكونة من 4-6 اعضاء محتوية على النيتروجين ، تحتوي الحلقة المذكورة اختياريا على واحدة heteroatom إضافية مختارة من O او NH, NRa التي فيها Ra تمثل مجموعة C1-C6-alkyl أو C1-C6-haloalkyl، وخاصة CH3، أو S و يتم الاستبدال فيها اختياريا، من مرة إلى ثلاث مرات، بشكل مستقل عن بعضها البعض، مع halogen أو C1-C4-alkyl، .

"استبدال" يعني أن واحد أو أكثر من الهيدروجين على ذرة معينة يتم استبدالها مع مجموعة مختارة من المجموعات المشار إليها، شريطة أن لا يتم تجاوز التكافؤ العالى للذرة المصممة المعينة في ظل الظروف الحالية، وأن الاستبدال ينتج عنه مركب مستقر. ولا يجوز الجمع بين البدائل و / أو المتغيرات إلا إذا أسفرت هذه التركيبات عن مركبات مستقرة.

المصطلح "استبداليا اختياريا" يعني استبدال اختياري مع المجموعات المحددة، جذور حرة أو شقات .

ويعني بديل النظام الحلقى: بديلا متصلا بنظام حلقة عطرية أو غير عطرية يتم فيها على سبيل المثال استبدال الهيدروجين المتوفر على الحلقة.

وكما هو مستخدم هنا، فإن عبارة "واحد أو أكثر"، على سبيل المثال في تعريف بدائل مركبات الصيغ العامة للاختراع الحالي، على أنه يعني "واحد أو اثنين أو ثلاثة أو أربعة أو خمسة، ولا سيما واحد أو اثنين أو ثلاثة أو أربعة، وعلى الأخص واحد أو اثنين أو ثلاثة، ولا سيما بالتحديد الكثر واحد أو اثنين ".

ويشمل الاختراع أيضا جميع الاختلافات النظيرية المناسبة لمركب الاختراع. ويعرف الاختلاف النظيري لمركب الاختراع بأنه واحد تستبدل فيه ذرة واحدة على الأقل بذرة لها نفس العدد الذري ولكن كتلة ذرية تختلف عن الكتلة الذرية العادية أو التي توجد في الغالب في الطبيعة. وتشمل الأمثلة على النظائر المشعة التي يمكن إدراجها في مركب الاختراع نظائر hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorus, sulphur, fluorine, chlorine, bromine و iodine مثل 2H (deuterium), 3H (tritium), 11C, 13C, 14C, 15N, 17O, 18O, 32P, 33P, 33S, 34S, 35S, 36S, 18F, 36Cl, 82Br, 123I, 124I, 125I,

129I و 131I على الترتيب. بعض الاختلافات النظيرية لمركب الاختراع على سبيل المثال تلك التي يكون فيها واحد أو أكثر من النظائر المشعة مثل H3 أو C14 مدمجة، تكون مفيدة في دراسات توزيع الدواء فى الأنسجة. يفضل مُعالَجٌ بالتريتيوم و carbon-14, i.e., 14C و نظائره بشكل خاص لسهولة الإعداد وقابلية الكشف. وعلاوة على ذلك الاستبدال مع النظائر مثل deuterium قد تحمل بعض المزايا العلاجية الناجمة عن زيادة الاستقرار الأيضي على سبيل المثال زيادة نصف العمر فى الجسم الحي أو انخفاض متطلبات الجرعة وبالتالى قد يكون من المفضل في بعض الظروف. يمكن عموما أن تعد الاختلافات النظيرية لمركب الاختراع من خلال الإجراءات التقليدية المعروفة من قبل شخص ماهر في التقنية مثل الطرق التوضيحية أو التحضيرات الموصوفة في الأمثلة فيما بعد باستخدام الاختلافات النظائرية المناسبة من الكواشف المناسبة.

حيث يتم استخدام صيغة الجمع لمركبات الكلمة، الأملاح، الأشكال المتعددة، الهيدرات، ذوابات، وما شابه ذلك، وهذا يعني أيضا مركب واحد، ملح، متعدد الأشكال، إيزومر، هيدرات، ذوبات أو ما شابه ذلك.

من خلال "مركب مستقر" أو "بنية مستقرة" المقصود هو المركب الذي هو قوي بما فيه الكفاية لينجو من الفصل إلى درجة مفيدة من النقاء من خليط التفاعل، وصياغته إلى عامل علاجي فعال.

قد تحتوي مركبات هذا الاختراع على مركز واحد أو أكثر غير متماثل، تبعا لموقع وطبيعة البدائل المطلوبة المختلفة. قد تكون ذرات الكربون غير المتماثلة موجودة في التكوين ((R أو ((S، مما يؤدي إلى مخاليط راسيمية في حالة مركز واحد غير متماثل، ومخاليط المقابلات غير الضوئية في حالة مراكز غير متماثلة متعددة. في حالات معينة، قد يكون التماثل أيضا موجودا بسبب دوران مقيد حول رابطة معينة على سبيل المثال: الرابطة المركزية المجاورة لحلقتين عطريتين مستبدلتين بالمركبات المحددة.

ويمكن أيضا أن تكون المواد المستبدلة الموجودة على حلقة موجودة إما في شكل cis. او trans ومن المزمع أن يتم تضمين جميع هذه التشكيلات (بما في ذلك مصاوغات مرآتية و مقابلات غير ضوئية)، في نطاق الاختراع الحالي.

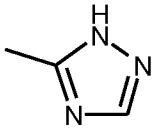
المركبات المفضلة هي تلك التي تنتج النشاط البيولوجي أكثر من المرغوب فيه. يتم أيضا تضمين الأيزومرات المنفصلة أو النقية أو الجزئية، أو الاستريوسمرات أو مخاليط راسيمية أو مقابلات غير ضوئية من مركبات هذا الاختراع ضمن نطاق الاختراع الحالي. ويمكن تحقيق تنقية وفصل هذه المواد عن طريق التقنيات القياسية المعروفة في التقنية.

ويمكن الحصول على الأيزومرات الضوئية عن طريق حل مخاليط راسيمية وفقا للعمليات التقليدية، على سبيل المثال من خلال تشكيل أملاح المقابلات غير الضوئية باستخدام حمض نشط بصريا أو قاعدة أو تشكيل مقابلات غير ضوئية تساهمية. أمثلة من الأحماض المناسبة هي حمض tartaric, diacetyltartaric, ditoluoyltartaric و camphorsulfonic. يمكن فصل مخاليط من المقابلات غير الضوئية إلى المقابلات غير ضوئية الفردية الخاصة بها على أساس الاختلافات المادية و / أو الكيميائية من خلال الطرق المعروفة في التقنية، على سبيل المثال، عن طريق الاستشراب أو البلورة الجزئية. ثم يتم تحرير القواعد والاحماض النشطة أو البصرية من أملاح المقابلات غير الضوئية المفصولة. وهناك عملية مختلفة لفصل الأيزومرات الضوئية تحتوى على استخدام الاستشراب الكيرالي (e.g., chiral HPLC columns) ، مع أو بدون المشتقات التقليدية، وتعد اختيار الأمثل لتحقيق أقصى قدر من الانفصال ل مصاوغات مرآتية. يتم تصنيع أعمدة Chiral HPLC مناسبة من قبل Daicel ، على سبيل المثال Chiracel OD و Chiracel OJ من بين العديد من الآخرين، يتم اختيارهم بشكل روتيني. كما أن الفواصل الأنزيمية، مع أو بدون مشتقات، مفيدة أيضا. ويمكن أيضا الحصول على المركبات النشطة بصريا من هذا الاختراع عن طريق التصنيعات chiral باستخدام مواد بداية نشطة بصريا.

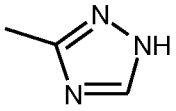
من أجل الحد من أنواع الأيزومرات المختلفة من بعضهم البعض ، تم عمل مرجع ل IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

ويشمل الاختراع الحالي جميع المصاوغات الفراغية الممكنة لمركبات الاختراع الحالي ك مصاوغ فراغى مفردة، أو أي خليط من المصاوغات الفراغية المذكورة، على سبيل المثال: R- او S- isomers, او E- او Z-isomers بأي نسبة. عزل مصاوغ فراغى على سبيل المثال: مصاوغ مرآتي وحيد أو مقابل غير ضوئي وحيد يمكن تحقيقه لمركب من الاختراع الحالي بواسطة أي طريقة مناسبة فى التقنية مثل الاستشراب ، وخاصة الاستشراب الكيرالي على سبيل المثال.

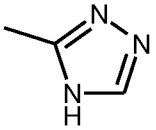
وعلاوة على ذلك، يمكن أن تكون مركبات الاختراع الحالي موجودة على شكل صِنْو s . على سبيل المثال، أي مركب من الاختراع الحالي يحتوي على شقpyrazole كمجموعة heteroaryl على سبيل المثال يمكن أن توجد على شكل 1H توتومر، أو 2H توتومر، أو حتى خليط في أي كمية من اثنين صِنْو s ، أو شقtriazole على سبيل المثال يمكن أن توجد باعتبارها 1H صِنْو 2H , صِنْو , او 4H صِنْو ، أو حتى خليط في أي كمية من 1H, 2H و 4H صِنْو s المذكورين وهي:



1H-tautomer



2H-tautomer



4H-tautomer

.

يتضمن الاختراع الحالي جميع الصِنْو الممكنة من مركبات الاختراع الحالي ك صِنْو واحد، أو أي خليط من الصِنْو المذكورة، في أي نسبة.

وعلاوة على ذلك، يمكن أن توجد مركبات الاختراع الحالي كما N-oxides ، والتي يتم تعريفها في أن ذرة نيتروجين واحدة على الأقل من مركبات الاختراع الحالي هو المؤكسد. ويشمل الاختراع الحالي كل N-oxides الممكنة.

يتعلق الاختراع الحالي أيضا بأشكال مفيدة للمركبات كما تم الكشف عنها هنا، مثل الأيضات، الهيدرات، المذيبات، العقاقير الأولية، الأملاح، وخاصة الأملاح المقبولة صيدلانيا، والرواسب المشتركة.

يمكن أن توجد مركبات الاختراع الحالي على شكل هيدرات، أو كذائبة، حيث تحتوي مركبات الاختراع الحالي على مذيبات قطبية، ولا سيما ماء،methanol او ethanol على سبيل المثال كعنصر هيكلي للشبك البلوري للمركبات. قد تكون كمية المذيبات القطبية، وخاصة الماء، موجودة بنسبة متكافئة أو غير متكافئة. وفي حالة المحاليل المتكافئة، على سبيل المثال. hydrate, hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta- الخ. ويشمل الاختراع الحالي كل هذه الهيدرات أو المذيبات.

وعلاوة على ذلك، يمكن أن تكون مركبات الاختراع الحالي موجودة في شكل حر، على سبيل المثال. كقاعدة حرة، أو كحامض حر، أو zwitterion ، أو يمكن أن توجد في شكل ملح. قد يكون الملح المذكور أي ملح إما ملح عضوي أو غير عضوي بالإضافة إلى أي ملح عضوي أو غير عضوي مقبول صيدلانيا يستخدم عادة في الصيدلة.

يشير مصطلح "الملح المقبول صيدلانيا" إلى ملح إضافة حمض غير سام أو غير عضوي أو عضوي نسبيا لمركب من الاختراع الحالي، على سبيل المثال، انظر S. M. Berge, et al. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

قد يكون ملح مقبول صيدلانيا مناسب من مركبات الاختراع الحالي، على سبيل المثال ملح إضافة حمضي لمركب من الإختراع الحالي يحمل ذرة نيتروجين في سلسلة أو في حلقة على سبيل المثال ملح إضافة حمضي مع حمض غير عضوي، مثل hydrobromic،hydrochloric ، phosphoric، bisulfuric، sulfuric،hydroiodic او nitric acid على سبيل المثال، أو مع حمض عضوي، مثل trifluoroacetic، pyruvic، acetoacetic، acetic،formic ، benzoic، lauric، undecanoic، heptanoic، hexanoic، butyric،propionic ، cinnamic، camphoric، 2-(4-hydroxybenzoyl)-benzoic،salicylic ، nicotinic، 3-hydroxy-2-naphthoic، digluconic،cyclopentanepropionic ، 2-، pivalic، picric، 3-phenylpropionic، persulfuric، pectinic،pamoic ، trifluoromethanesulfonic، sulfamic، itaconic،hydroxyethanesulfonate ، para-toluenesulfonic، benzenesulfonic، ethansulfonic،dodecylsulfuric ، naphthalinedisulfonic، 2-naphthalenesulfonic،methansulfonic ، malonic، oxalic، lactic، stearic، tartaric، citric،camphorsulfonic acid ، mandelic، D-gluconic، fumaric، maleic، alginic، adipic، malic،succinic ، sulfosalicylic، aspartic، glycerophosphoric، glucoheptanoic،ascorbic ، hemisulfuric، او thiocyanic acid.

وعلاوة على ذلك، فإن ملح آخر مقبول صيدليا مناسب لمركب من الإختراع الحالي يكون حمضي بما فيه الكفاية، عندما يكون ملح فلز قلوي على سبيل المثال ملح sodium او potassium ،

ملح فلز قلوي أرضي على سبيل المثال ملح calcium او magnesium ، ملح ammonium أو ملح يحتوي على قاعدة عضوية تحتوي على كاتيون مقبول من الناحية الفسيولوجية، على سبيل المثال ملح مع N-methyl-glucamine, dimethyl-glucamine, ethyl-glucamine, lysine, dicyclohexylamine, 1,6-hexadiamine, ethanolamine, glucosamine, sarcosine, serinol, tris-hydroxy-methyl-aminomethane, aminopropandiol, sovak-base, 1-amino-2,3,4-butantriol. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن تكون المجموعات الأساسية المحتوية على Nitrogen رباعية مع مواد مثل alkyl halides أقل مثل methyl, ethyl, propyl, و butyl chlorides, bromides و dialkyl sulfates،iodides مثل,dimethyl, diethyl، و dibutyl sulfate و diamyl sulfates, long chain halides و decyl, lauryl, myristyl مثل و strearyl chlorides, bromides و iodides, aralkyl halides مثلbenzyl و phenethyl bromides واخرين.

أولئك المهرة في التقنية سوف يدركوا كذلك أن أملاح الإضافة الحمضية للمركبات المطالب بها يمكن تحضيرها من خلال تفاعل المركبات مع حمض غير عضوي أو عضوي مناسب عبر أي من الطرق المعروفة. بدلا من ذلك، يتم تحضير أملاح الفلزات القلوية والقلوية للمركبات الحمضية للاختراع عن طريق تفاعل مركبات الاختراع مع القاعدة المناسبة عبر مجموعة متنوعة من الطرق المعروفة.

يتضمن الاختراع الحالي جميع الأملاح الممكنة لمركبات الاختراع الحالي كأملاح مفردة، أو أي خليط من الأملاح المذكورة، بأي نسبة.

في النص الحالي، ولا سيما في القسم التجريبي، لتصنيع المركبات الوسيطة وأمثلة من الإختراع الحالي، عندما يذكر المركب على أنه شكل ملح مع القاعدة أو الأحماض المقابلة، فإن التركيب المتكافئ الدقيق لنموذج الملح المذكور، كما تم الحصول عليها من قبل فى عملية الإعداد و / أو عملية تنقية، هو، في معظم الحالات، غير معروف.

وما لم يحدد خلاف ذلك، فإن اللاحقات للأسماء الكيميائية أو الصيغ الهيكلية مثل " hydrochloride " أو "trifluoroacetate " أو "ملح sodium " أو "HCl x " أو " x

"CF3COOH" أو "Na+ x"، على سبيل المثال، فانها تفهم على انها ليست مواصفات متكافئة، ولكن فقط كملح شكل.

وينطبق ذلك بشكل مماثل على الحالات التي تم فيها الحصول على مركبات وسيطة مصنعة أو مركبات كأمثلة أو أملاح منها، من خلال عمليات التحضير و / أو التنقية الموصوفة، كمذوبات، مثل الهيدرات (إذا كانت محددة) مع تكوين كيميائي غير معروف.

وتشمل الأملاح : الغير قابلة للذوبان فى الماء و القابلة للذوبان في الماء(بالاخص).

وعلاوة على ذلك، فإن مشتقات مركبات الصيغة (I) وأملاحها التي تتحول إلى مركب له الصيغة (I) أو ملح منه في نظام بيولوجي (bioprecursors أو pro-drugs) يتم تغطيتها بواسطة الاختراع. النظام البيولوجي المذكور هو على سبيل المثال كائن حيواني ثديي، ولا سيما إنساني ، يتم تحويل bioprecursors إلى مركب الصيغة (I) أو ملح منه بعمليات التمثيل الغذائي.

وعلاوة على ذلك، يشمل الاختراع الحالي جميع الأشكال البلورية الممكنة، أو الأشكال المتعددة، لمركبات الاختراع الحالي، إما على شكل متعدد الأشكال، أو كخليط من أكثر من بوليمورف واحد، بأي نسبة.

في سياق خصائص مركبات الاختراع الحالي تعني مصطلح "الملف الصيدلاني الحركى " عامل واحد أو توليفة منها بما في ذلك النفاذية والتوافر البيولوجي والتعرض والمواد الدوائية مثل المدة أو حجم التأثير الدوائي كما يتم قياسه في تجربة مناسبة. يمكن استخدام المركبات ذات الملامح الدوائية المحسنة على سبيل المثال، في جرعات أقل لتحقيق التأثير نفسه، قد تحقق فترة أطول من العمل، أو قد تحقق مزيجا من كلا التأثيرين.

وقد تم العثور الآن وايضا يشكل الأساس للاختراع الحالي، أن مركبات الاختراع الحالي لها خصائص مدهشة ومفيدة.

على وجه الخصوص قد وجد من المستغرب أن المركبات وفقا للاختراع الحالي تكون فعالة بنشاط كمضاد أو معدل تفارغي سلبي ل P2X4.

معدل تفارغي هو المادة التي تؤثر بشكل غير مباشر (ينظم) تأثير منشط أو منشط معكس في البروتين المستهدف، على سبيل المثال فى المستقبلات. معدل تفارغي ترتبط بموقع متميز عن موقع ارتباط منشط تجسيمى. وعادة ما تحفز على تغيير تركيبى داخل هيكل البروتين. المغير السلبي (NAM) يقلل من تأثير ربيطة تجسيمية ، ولكن غير نشط في غياب ربيطة تجسيمية.

الفائدة التجارية والمؤشرات الطبية

وكما ذكر أعلاه، وجد أن من المستغرب أن تكون مركبات الاختراع الحالي فعالة كمضاد أو متحكم allosteric سالب ل P2X4.

ويستخدم المركب وفقا للاختراع لتصنيع دواء.

وهناك جانب آخر من الاختراع هو استخدام المركبات وفقا للصيغة (I), (Ia), (Ib) لعلاج أو الوقاية من مرض

وعلاوة على ذلك، يتعلق الاختراع بمركب من الصيغة العامة (I), (Ia), (Ib) أو N-OXIDE ، ملح، أو صِنْو او مصاوغ فراغى من المركب المسمى فى العنوان ، أو ملح من N-oxide, صِنْو او مصاوغ فراغى خاصة ملح مقبول صيدلانيا منه، أو خليط من نفسه، كما هو موضح والمحدد هنا، لاستخدامها في العلاج أو الوقاية من المرض.

ويتعلق الاختراع كذلك بطريقة لاستخدام مركبات الصيغة العامة (I), (Ia), (Ib) أو ملح او N-oxide, صِنْو او مصاوغ فراغى من المركب المسمى فى العنوان أو ملح من N-oxide, صِنْو او مصاوغ فراغى المذكورين لعلاج الأمراض والاضطرابات الثديية والبشرية، والتي تشمل ولكن لا تقتصر على:

• حالات مرضية أو اضطراب تناسلي بولي، معدي معوي، رئوي، تكاثري أو ألم مصاحب لمرض؛

• الأمراض النسائية بما في ذلك عسر الطمث الابتدائي والثانوي و عسر الجماع و التهاب الإحليل و الانتباذ البطاني الرحمي، و عُضالٌ غُدِّيّ؛ الألم المصاحب للانتباذ البطاني الرحمي؛ الأعراض المصاحبة للانتباذ البطاني الرحمي،حيث تكون الأعراض المذكورة عبارة تحديدا عن ألم فى البطن

، عسر الطمث، عسر الجماع، عسر البول، أو عسر التغوط المصاحب للانتباذ البطاني الرحمي؛ فرط التحسس في الحوض؛.

• أمراض الجهاز البولي بما في ذلك تلك المرتبطة بانسداد مخرج المثانة و حالات سلس البول مثل انخفاض السعة المثانية و زيادة تواتر التبول وسلس البول المحرك و سلس البول الإجهادى أو زيادة نشاط المثانة و تضخم البروستاتا الحميد؛ تضخم البروستاتا؛ التهاب البروستاتا و زيادة منعكسات العضلة النافصة و المثانة البولية المفرطة النشاط والأعراض المتعلقة بالمثانة البولية المفرطة النشاط حيث الأعراض المذكورة هي على وجه الخصوص زيادة تواتر التبول و التبول الليلي و إلحاح البول أو سلس البول و فرط الحساسية في الحوض و التهاب الحالبين و التهاب البروستاتا و أَلَمُ البرُوسْتاتَة؛ التهاب المثانة ولا سيما التهاب المثانة الخلالي و فرط حساسية المثانة مجهول السبب و أمراض الكلى كمتلازمة زيادة prostaglandin E و متلازمة بارتر الكلاسيكية.

• السرطان، الألم المصاحب لمرض السرطان و دنف السرطان.

• الصرع، النوبات الجزئية والعامة.

• اضطرابات الجهاز التنفسي بما في ذلك الربو و مرض الانسداد الرئوي المزمن و التليف الرئوي و التليف الرئوي الخلالي والتشنج قصبي والكحة المزمنة و السعال المزمن المقاوم و السعال المزمن مجهول السبب.

• اضطرابات الجهاز الهضمي بما في ذلك متلازمة الأمعاء المتهيج (IBS)، مرض الأمعاء الالتهابي (IBD)، مغص مراري و غير ذلك من الاضطرابات الصفراوية، المغص الكلوي، IBS يسوده الإسهال، الارتجاع المعدي، انتفاخ المعدة والأمعاء، مرض كرون وما شابه ذلك؛

• اضطرابات الكبد الدهنية و لا سيما NASH (التهاب الكبد الدهنى غير الكحولى).الأمراض التليفية بما في ذلك تليف الرئة وتليف القلب وتليف الكلى وتليف الأعضاء الأخرى و متلازمة التمثيل الغذائي بما في ذلك و على سبيل المثال: مقاومة الانسولين وارتفاع ضغط الدم و ارتفاع ضغط الدم العنيد و شذوذ البروتين الشحمى فى الدم والسمنة و مرض السكري و لا سيما مرض السكري من النوع الثاني و احتشاء عضلة القلب و التصلب العصيدي و الاضطرابات الدهنية.

• اضطرابات الاعصاب مثل مرض ألزهايمر و التصلب المتعدد و مرض باركنسون و نقص تروية الدماغ و الإصابات في الدماغ و إصابة الحبل الشوكي.

• الحكاك.

• اضطرابات القلب بما في ذلك إصابة نقص التروية القصورية و نقص تروية القلب،

ويتعلق الاختراع الحالي كذلك بطريقة تستخدم فيها مركبات الصيغة العامة (I), (Ia), (Ib) أو N-OXIDE أو ملح أو صِنْو او مصاوغ فراغى من المركب المسمى فى العنوان أو ملح من N-oxide أو صِنْو او مصاوغ فراغى خاصة ملح مقبول دوائيا منه، أو خليط من نفسه، لعلاج اضطرابات الثدييات المرتبطة بالألم والأمراض، والتي تشمل ولكن لا تقتصر على

•والأمراض أو المتلازمات المصاحبة للألم المختارة من مجموعة تتكون من فرط التألم والألم الجلدي واضطرابات الأمعاء الوظيفية (مثل متلازمة الأمعاء المتهيجة) والنقرس والتهاب المفاصل (مثل الفصال العظمى والتهاب المفاصل الروماتويدي والتهاب الفقار المقسط.)، والألم الناجم من متلازمة الفم الحارق، الألم الناجم من الحروق، الألم الناجم من الشقيقة، أنواع الصداع العنقودي، الألم الناجم من إصابة العصب ، الألم الناجم من إصابة عصب صدمية، الألم الناجم من إصابات ما بعد الصدمة (بما في ذلك الكسور والإصابات الرياضية)، والتهاب الأعصاب، الالام العصبية، والتسمم، والإصابة الدماغية، والتهاب المثانة الخلالي، والسرطان، الألم الناجم من ألم العصب الثلاثي التوائم، الألم المصاحب لاعتلال العصبي صغير الألياف، الألم المصاحب للاعتلال السكري ألم أسفل الظهر المزمن، والالام العصبية ذات الصلة بها و HIV و الاعتلال العصبي الناجم من علاج HIV، الحكاك، ضعف التئام الجروح ومرض في الهيكل العظمي مثل تنكس المفاصل، التهاب الفقار المقسط.

وعلاوة على ذلك، يتعلق الاختراع الحالي بطريقة لاستخدام مركبات المركبات ذات الصيغة العامة (I), (Ia), (Ib) أو N-OXIDE أو ملح أو صِنْو او مصاوغ فراغى من المركب المسمى فى العنوان أو ملح N-OXIDE أو صِنْو او مصاوغ فراغى المذكورين خاصة ملح مقبول صيدلانيا منه أو خليط من نفسه لعلاج اضطرابات الثدييات والبشر والأمراض المصاحبة للألم أو متلازمات مصاحبة للألم بشكل خاص:

متلازمة مصاحبة للألم (بما في ذلك فرط التألم، الألم المركزى، الألم الحاد، المزمن، الالتهابي والعصبي)، على نحو مفضل الألم الالتهابي، ألم أسفل الظهر ، الألم الناجم من الجراحة، الألم الحشوي، ألم الأسنان، ألم ما قبل الحيض، الألم المصاحب للانتباذ البطاني الرحمي، الألم المصاحب للأمراض التليفية،الألم الناجم من متلازمة الفم الحارق، الألم الناجم من الحروق، الألم الناجم من الشقيقة، أنواع الصداع العنقودي، الألم الناجم عن إصابة العصب، الألم الناجم عن التهاب الأعصاب، ، ألم ناجم التسمم، ألم ناجم عن إصابة الدماغية، ألم بسبب التهاب المثانة الخلالي، ألم ناجم عن السرطان، ألم بسبب التهابات فيروسية أو طفيليات أو بكتيرية، الألم الناجم من إصابة عصب صدمية، الألم الناجم من إصابات ما بعد الصدمة (بما في ذلك الكسور والإصابات الرياضية)، الألم الناجم من ألم العصب الثلاثي التوائم، الألم المصاحب لاعتلال العصبي صغير الألياف، الألم المصاحب للاعتلال السكري، ألم أسفل الظهر المزمن، ألم ما بعد الإصابة بفيروس الهربس، ألم الرقبة،ألم الطرف الشبحي، متلازمة آلام الحوض، آلام الحوض المزمنة، ألم الورم العصبي، متلازمة الألم الناحي المركب، الألم المتعلق باللفافة العضلية، الألم الناجم عن الورم العضلى الليفى، الألم المصاحب للانتفاخ المعدي المعوي، ألم المفاصل المزمن والألم العصبي المرتبط به، الألم المصاحب للسرطان، الألم المصاحب لمقاومة المورفين، الألم المصاحب للعلاج الكيميائي، HIV و الاعتلال العصبي الناجم من علاج HIV، الألم المصاحب لمجموعة من الامراض والاضطرابات المختارة من مجموعة تتكون من ألم البطن مثل اضطرابات الأمعاء الوظيفية، متلازمة الأمعاء المتهيجة ، مرض الأمعاء الالتهابي و مجموعة مختارة من مجموعة من التهاب المفاصل (مثل الفصال العظمى،التهاب المفاصل الروماتيدي، التهاب الفقار المقسط.

ومن المتوقع بالتالي أن تكون مركبات الاختراع مفيدة في علاج الالتهاب. ومن المفهوم أيضا أن مصطلح "التهاب" يشمل أي مرض التهاب أو اضطراب أو حالة مرضية في حد ذاتها، أي حالة لها عنصر التهابي المرتبطة به، و / أو أي حالة تتميز بالالتهاب كعرض، بما في ذلك، في جملة أمور ، الأمراض التقرحية، التليفية، أمراض الحساسية و المناعة الذاتية المزمنة والحادة ، عدوى بواسطة مسببات الأمراض، ردود فعل مناعية بسبب فرط الحساسية، دخول الأجسام الغريبة، الإصابات الجسدية، نخر ، انتباذ بطاني رحمي وغيرها من أشكال الالتهاب المعروفة للمهرة في

التقنية. ويشمل المصطلح أيضا، لأغراض هذا الاختراع، الألم الالتهابي، الألم عموما و / أو الحمى. ويمكن أن تكون مركبات الاختراع الحالي مفيدة أيضا في العلاج والعدوى الفيروسية (مثل الأنفلونزا ونزلات البرد والحمى النطاقية والتهاب الكبد C وفيروس نقص المناعة البشرية) والالتهابات البكتيرية والالتهابات الفطرية والعمليات الجراحية أو عمليات الأسنان والأورام الخبيثة (مثل سرطان الجلد وسرطان الثدي ، سرطان القولون، سرطان الرئة وسرطان البروستاتا)، التهاب المفاصل، الفصال العظمي، الالتهاب المفصلى اليفعى، الالتهاب المفصلي الروماتويدي، الالتهاب المفصلي الروماتويدي اليفعى، الحمى الروماتيزمية، التهاب الفقار المقسط، مرض هودجكين، الذئبة الحمامية الجهازية، التهاب الأوعية الدموية، التهاب البنكرياس، التهاب الكلية، التهاب كيسي، التهاب الملتحمة، ، التهاب الصلبة، التهاب القزحية، التئام الجروح، التهاب الجلد، الأكزيما، السكتة الدماغية، مرض السكري، أمراض المناعة الذاتية، اضطرابات الحساسية، التهاب الأنف، القرحة، خفيفة إلى معتدلة نشطة التهاب القولون التقرحي، داء السلائل الغدية العائلي، مرض القلب التاجي، الساركويد وأي مرض آخر مع مكون التهابي .

ومن المتوقع أيضا أن تكون مركبات الاختراع مفيدة في علاج الحالات المرتبطة أو التسبب في فقدان العظام . وتشمل الشروط التي يمكن ذكرها في هذا الصدد هشاشة العظام،الفصال العظمي، مرض باجيت و / أو أمراض اللثة.

واستنادا إلى النشاط المضاد ل P2X4 لمركبات الاختراع فإنها تكون مفيدة للتخفيف من الألم والحمى والالتهاب و مجموعة متنوعة من الحالات بما في ذلك الحمى الروماتيزمية والأعراض المرتبطة بالأنفلونزا أو غيرها من العدوى الفيروسية والبرد وأعراض الآم الظهر والرقبة، عسر الطمث، والصداع، والشقيقة (الحاد والعلاج والوقائي)، وآلام الأسنان والالتواءات ، التهاب العضلات، ألم عصبي، التهاب الزليل، التهاب المفاصل، بما في ذلك الالتهاب المفصلي الروماتويدي، الالتهاب المفصلي الروماتويدي اليفعي، أمراض المفاصل التنكسية (الفصال العظمي)، النقرس الحاد والتهاب الفقار المقسط، ومتلازمة الألم العضلي الهيكلي المزمن والحاد وتحت الحاد مثل التهاب الجرابات الموجودة فى المفاصل Bursa، والألم الناجم عن الحروق، واللألم الناجم عن الإصابات، والألم الناجم عن العمليات الجراحية وعمليات طب الأسنان، وكذلك العلاج الوقائي من الألم الجراحي. الألم قد يكون ألم خفيف، ألم معتدل، ألم شديد، ألم عضلي

هيكلي، متلازمة الألم الناحي المركب، ألم الأعصاب، آلام الظهر مثل الألم الحشوي الحاد، اعتلال الأعصاب، الألم الناجم من إصابة عصب صدمية، حالات الالم العصبى الاحادى الناتجة عن العلاج الكيميائي ، حالات ألم اعتلال الأعصاب المتعدد (مثل الاعتلال العصبي الطرفى السكري و / أو الاعتلال العصبي الناجم عن العلاج الكيميائي)، حالات الم الاعصاب اللاإرادي ، شقوق الجهاز العصبي الطرفى (PNS) أو الجهاز العصبي المركزي (CNS) ، الشقوق او الألم المصاحب للأمراض ، اعتلال الجذور والعضلات من النوع المصاحب لفقرات العنق او الفقرات القطنية أو عرق النسا، متلازمة ذيل الفرس، متلازمة الكمثري، شلل نصفي، شلل رباعي، حالات الألم المصاحبة لمختلف حالات التهاب الأعصاب التي تكمن وراءها العدوى المختلفة، والإصابات الكيميائية، والتعرض للإشعاع، والأمراض الكامنة أو حالات النقص (مثل البري بري ونقص الفيتامينات ونقص هرمون الغدة الدرقية والبُرْفيرِيَّة والسرطان وفيروس نقص المناعة البشرية وأمراض المناعة الذاتية مثل التصلب المتعدد وإصابة الحبل الشوكي، ألم عضلي ليفي، إصابة العصب، نقص التروية، التنكس العصبي (ضمور الاعصاب) الم السكتة الدماغية، الألم التالى السكتة الدماغية، الامراض الالتهابية، التهاب المريء، اضطراب الارتجاع المعدى (GERD)، متلازمة الأمعاء المتهيج، مرض الأمعاء الالتهابي، زيادة نشاط المثانة ، فرط الحساسية في الحوض، سلس البول، التهاب المثانة، قرحة المعدة، قرحة الاثني عشر، ألم العضلات، وألم المغص والألم الرجيع. قد تكون مركبات الاختراع الممثلة مفيدة أيضا لعلاج أو منع اعتلال المفاصل الهيموفيلي ومرض باركنسون.

يتعلق الاختراع أيضا بطريقة لاستخدام مركبات الصيغة العامة (I), (Ia), (Ib) أو N-OXIDE أو ملح أو صِنْو او مصاوغ فراغى للمركب المذكور أو ملح من N-OXIDE ، صِنْو او مصاوغ فراغى المذكورين خاصة ملح مقبول صيدلانيا منه، أو خليط من نفسه، لعلاج الحالات التي يمكن علاجها عن طريق تثبيط تقلص العضلات الملساء الناجم عنprostanoids عن طريق منع تصنيع prostanoids القابضة وبالتالي قد تكون ذات صلة لاستخدامها في علاج الولادة السابقة لأوانها بسبب عسر الطمث والربو.

يتعلق الاختراع الحالي بطريقة لمركبات الصيغة العامة (I), (Ia), (Ib) أو N-OXIDE أو ملح أو صِنْو او مصاوغ فراغى من المركب المسمى فى العنوان أو ملح من N-OXIDE او صِنْو او

مصاوغ فراغى المذكورين خاصة ملح مقبول صيدلانيا منه أو خليط من نفسه، لعلاج السرطان واضطرابات فرط الانقسام. وتشمل اضطرابات فرط الانقسام على سبيل المثال لا الحصر: الصدفية، الجدرات، وحالات التضخم الأخرى التي تؤثر على الجلد، تضخم البروستاتا الحميد (BPH)، والأورام الصلبة، مثل سرطانات الثدي والجهاز التنفسي والدماغ والأعضاء التناسلية والجهاز الهضمي ، المسالك البولية، العين، الكبد، الجلد، الرأس والرقبة، الغدة الدرقية، الغدة فوق الدرقية، والانتشارات البعيدة. وتشمل هذه الاضطرابات أيضا الأورام اللمفاوية، الساركوما، و سرطان الدم

ومن الأمثلة على سرطان الثدي، على سبيل المثال لا الحصر، سرطان الأقنية الاختراقى، وسرطانات الفصوص الاختراقية، وسرطان الأقنية الموقعية، والسرطان الفصى الموقعى.

ومن أمثلة سرطانات الجهاز التنفسي، على سبيل المثال لا الحصر، سرطان الرئة في الخلايا الصغيرة وغير الصغيرة، فضلا عن الورم الحميد القصبي و الورم الجنبى الرئوى.

ومن الأمثلة على سرطانات الدماغ، على سبيل المثال لا الحصر ورم دبقى مخيخى او التحت المهادى والورم النجمى الدماغى،الورم النخاعى والورم البطانى العصبى و الورم الصنوبرى و المتعلق بالأديم الظاهر العصبي.

وتشمل أورام الأعضاء التناسلية للذكور، على سبيل المثال لا الحصر، سرطان البروستاتا والخصية.

وتشمل أورام الأعضاء التناسلية الأنثوية، على سبيل المثال لا الحصر، سرطان الرحم، وسرطان عنق الرحم، و سرطان المبيض، وسرطان المهبل، وسرطان الفرج، وكذلك ساركوما الرحم.

وتشمل أورام الجهاز الهضمي على سبيل المثال لا الحصر، سرطان الشرج، سرطان القولون، وسرطان المستقيم، سرطان المريء، سرطان المرارة، سرطان المعدة، سرطان البنكرياس، سرطان المستقيم، سرطان الأمعاء الدقيقة، وسرطان الغدة اللعابية.

وتشمل أورام الجهاز البولي ولكن لا تقتصر على، سرطان المثانة، سرطان القضيب، سرطان الكلى، وسرطان الحوض الكلوي، سرطان الحالب، سرطان مجرى البول والسرطان الكلوي الحليمي البشري.

وتشمل سرطانات العين، ولكن لا تقتصر على، سرطان الجلد داخل العين و ورم أرومي شبكي.

ومن الأمثلة على سرطانات الكبد، على سبيل المثال لا الحصر، سرطان الخلايا الكبدية (سرطان الخلايا الكبدية مع أو بدون تغير fibrolamellar)، سرطان الصفراوية داخل الكبد (سرطان القناة الصفراوية داخل الكبد)، وسرطان الصفراوية الكبدية المختلطة.

وتشمل سرطانات الجلد، ولكن لا تقتصر على، سرطان الخلايا الحرشفية، ساركوما كابوسي، سرطان الجلد الخبيث، سرطان خلايا ميركل فى الجلد ، وسرطان الجلد غير المرتبط بالميلانوما.

وتشمل سرطانات الرأس والرقبة، على سبيل المثال لا الحصر، سرطان الحنجرة، البلعوم، البلعوم الأنفي، البلعوم الفمى، الشفة وسرطان تجويف الفم والخلايا الحرشفية.

وتشمل الأورام اللمفاوية، على سبيل المثال لا الحصر، سرطان الغدد الليمفاوية المتعلقة بالإيدز، سرطان الغدد الليمفاوية غير هودجكين، سرطان الغدد الليمفاوية الجلدية المرتبطة بالخلايا التائية ، سرطان الغدد الليمفاوية Burkitt ، مرض هودجكين، وسرطان الغدد الليمفاوية في الجهاز العصبي المركزي.

وتشمل الساركومات، على سبيل المثال لا الحصر، ساركوما الأنسجة الرخوة، ساركوما العظام، ورم الانسجة الليفية الخبيث، والساركومة اللمفاوية، والساركومة العضلية.

ويشمل سرطان الدم ولكن لا تقتصر على، سرطان الدم النخاعي الحاد، سرطان الدم الليمفاوي الحاد، سرطان الدم الليمفاوي المزمن، وسرطان الدم النقوى المزمن، وسرطان الدم للخلايا الشعرية.

يتعلق تجسيد مفضل للاختراع الحالي بطريقة لاستخدام مركبات الصيغة العامة (I), (Ia), (Ib) أو N-OXIDE أو ملح أو صِنْو أو مصاوغ فراغى من المركب المسمى فى العنوان أو ملح من (N-OXIDE) أو صِنْو او مصاوغ فراغى خاصة ملح مقبول صيدلانيا منه أو خليط من نفسه لعلاج الامراض النسائية، ويفضل أن يكون عسر الطمث، عُسْرُ الجِماع ،التهاب الإحليل أو الانتباذ

البطانى الرحمي، الألم المرتبط بالانتباذ البطانى الرحمي ، أو غيرها من الأعراض المرتبطة بالانتباذ البطانى الرحمى المذكورة والأعراض هي على وجه الخصوص الألم الحاد والمزمن في البطن، عسر الطمث، عسر الجماع، عسر البول، أو عُسْرُ التغوط.

وثمة تجسيد مفضل آخر للاختراع الحالي يتعلق بطريقة لاستخدام مركبات الاختراع الحالي وتركيباته، لعلاج مرض الجهاز البولي، وخاصة المثانة مفرطة النشاط أو التهاب المثانة، ويفضل أن يكون التهاب المثانة الخلالي.

وثمة تجسيد مفضل آخر للاختراع الحالي يتعلق بطريقة لاستخدام مركبات الاختراع الحالي وتكويناته، لعلاج اضطراب الجهاز التنفسي، ويفضل أن يكون السعال، وخاصة السعال المزمن.

وثمة تجسيد مفضل آخر للاختراع الحالي يتعلق بطريقة لاستخدام مركبات الاختراع الحالي وتراكيبه، لعلاج اضطرابات الاعصاب، ويفضل أن تكون إصابات الدماغ الناجمة عن عدم التروية، وإصابة الحبل الشوكي والتصلب المتعدد.

وثمة تجسيد مفضل آخر للاختراع الحالي يتعلق بطريقة لاستخدام الصيغة العامة (I), (Ia), (Ib) أو N-OXIDE أو ملح أو صِنْو او مصاوغ فراغى للمركب المذكور أو ملح N- oxide أو صِنْو او مصاوغ فراغى خاصة ملح مقبول صيدلانيا منه، أو خليط من نفسه، لعلاج التهاب المفاصل، وخاصة الالتهاب المفصلي الروماتويدي و التهاب الفقار المقسط (Burnstock et al., 2012 Pharmacol Rev. 64:834-868).

وقد تم تمييز هذه الاضطرابات بشكل جيد في البشر، ولكن توجد أيضا مع مسببات مماثلة في الثدييات الأخرى، ويمكن علاجها عن طريق تناول التركيبات الصيدلانية للاختراع الحالي.

يستخدم مصطلح "علاج" أو "معالجة" كما هو منصوص عليه في هذه الوثيقة بشكل تقليدي، على سبيل المثال، إدارة أو رعاية أحد الأشخاص لغرض مكافحة المرض أو التخفيف منه أو تخفيفه أو تحسين حالته أو اضطراب، مثل الأمراض النسائية أو مرض يرتبط الانقسام غير المرغوب فيه مثل الإنتباذ البطاني الرحمي أو السرطان.

يفضل أن الأمراض التي تعالج بالطريقة المذكورة هيالأمراض النسائية بما في ذلك عسر الطمث، عسر الجماع، الانتباذ البطاني الرحمي، و عُضالٌ غُدِّيّ؛ الألم المصاحب للانتباذ البطاني الرحمي؛ الأعراض المصاحبة للانتباذ البطاني الرحمي، حيث تكون الأعراض المذكورة عبارة تحديدا عن الآم البطن الحادة والمزمنة، عسر الطمث، عسر الجماع، عسر البول، أو عسر التغوط؛

أمراض أخرى، والتي يمكن علاجها مع الطريقة المذكورة، هي الفصال العظمي، و الألم المصاحب للاعتلال السكري، الألم الناجم من متلازمة الفم الحارق، الألم الناجم من الحروق، الألم الناجم من الشقيقة، والسعال المزمن، والربو، والحكاك، و مرض الأمعاء الالتهابي، المثانة البولية المفرطة النشاط، تضخم البروستاتا، التهاب المثانة الخلالي.

ويفضل أن تكون طريقة علاج الأمراض المذكورة أعلاه لا تقتصر على علاج هذا المرض بل تشمل أيضا علاج الألم المصاحب للأمراض المذكورة.

يمكن استخدام مركبات الاختراع الحالي بالتحديد في العلاج والوقاية، أي الوقاية، من أمراض واضطرابات الجهاز التناسلى البولي، الجهاز الهضمي، الجهاز التنفسي أو الألم المصاحب له.

التركيبات الصيدلانية لمركبات الاختراع

يتعلق هذا الاختراع أيضا بالتراكيب الصيدلانية التي تحتوي على مركب واحد أو أكثر من الإختراع الحالي. ويمكن استخدام هذه التركيبات لتحقيق التأثير الدوائي المطلوب بعد اعطائها لمريض في حاجة إليها. والمريض الذى يمكن ان يستفيد من هذا الاختراع هو الثدييات، بما في ذلك الإنسان عندما يكون في حاجة إلى علاج لحالة معينة أو مرض.

ولذلك، فإن الاختراع الحالي يشمل التركيبات الصيدلانية التي تتألف من اوساط حاملة مقبولة صيدلانية او مادة مساعدة مقبولة وكمية صيدلانية فعالة من مركب، أو ملح منه، من الاختراع الحالي.

جانب آخر من الاختراع هو تركيبة صيدلانية تحتوي على كمية فعالة صيدلانيا من مركب الصيغة (I) و مادة مساعدة مقبولة دوائيا لعلاج مرض من الامراض المذكورة أعلاه، وخاصة لعلاج أورام الدم والأورام الصلبة و / أو الانتشارات منها.

ويفضل أن يكون الاوساط أو المواد المساعدة المقبولة صيدلانيا غير سامة وغير ضارة للمريض بتركيزات تتفق مع النشاط الفعال للمكون النشط بحيث لا تؤدي أي آثار جانبية يمكن أن تنسب فى تبديد التأثيرات النافعة للمكون النشط. الاوساط أو المواد المساعدة هي جميع أنواع الإضافات التي تساعد على تكوين تركيبة لتكون مناسبة للتناول.

ويفضل أن تكون الكمية الفعالة صيدليا من المركب هى الكمية التى تنتج نتيجة أو تمارس التأثير المقصود على حالة معينة يتم معالجتها.

يمكن إعطاء مركبات الاختراع الحالي بناقلات أو مساعدين مقبولين صيدلانيا معروفين جيدا في التقنية باستخدام أي أشكال فعالة من وحدات الجرعة التقليدية، بما في ذلك التركيبات فورية وبطيئة وموقوتة الإفراج عن طريق الفم أو بالحقن أو الموضعية أو الأنفية أو بصريا او تحت اللسان،او فى المستقيم او عن طريق المهبل، تحت الجلد، داخل الرحم، وما شابه ذلك.

ولإعطاءه عن طريق الفم، يمكن أن تصاغ المركبات في مستحضرات صلبة أو سائلة مثل الكبسولات والحبوب والأقراص والاستحلابات والمعينات والمصاهير والمساحيق والمحاليل والمعلقات والمستحلبات، ويمكن تحضيرها وفقا للطرق المعروفة للفن لتصنيع التركيبات الصيدلانية. يمكن أن تكون أشكال الجرعة الصلبة عبارة عن كبسولة يمكن أن تكون من نوع الجيلاتين العادي الثابت أو الناعم الذي يحتوي على مواد مساعدة على سبيل المثال، مواد خافضة للتوتر السطحي، ومواد تشحيم، وحشو خامل مثل اللاكتوز والسكروز و calcium phosphate و نشا الذرة.

في تجسيد آخر يمكن أن تصنع مركبات هذا الاختراع مع قواعد أقراص تقليدية مثل اللاكتوز والسكروز ونشا الذرة بالاشتراك مع المربطات مثل acacia ، نشا الذرة أو الجيلاتين، مواد تفكك تهدف إلى مساعدة تفكك وحل الكبسولة بعد تناولها مثل potato starch, alginic acid, corn starch, و guar gum, gum tragacanth, acacia ومواد التشحيم تهدف إلى تحسين تدفق حبيبات القرص ومنع التصاق مواد القرص إلى أسطح صبغات القرص والكوابس، ل مثل talc,

stearic acid, او magnesium, calcium او zinc stearate الصبغات، المواد الملونة ، المواد المنكهة مثل peppermint, oil of wintergreen, او cherry flavouring, تهدف إلى تعزيز الصفات الجمالية للأقراص وجعلها أكثر قبولا للمريض. وتشمل اضافات مناسبة للاستخدام في تصنيع الجرعات السائلة الفموية dicalcium phosphate والمخففات مثل الماء والكحول، على سبيل المثال، ethanol, benzyl alcohol, و polyethylene alcohols إما مع أو بدون إضافة مواد مفعلة للسطوح او مادة مكونة للمعلق او مادة مكونة للمستحلب. مواد أخرى مختلفة قد تكون موجودة كمواد للتغليف أو لتعديل الشكل المادي لوحدة الجرعة. على سبيل المثال الأقراص، الحبوب أو الكبسولات قد تكون مغلفة مع shellac والسكر أو كليهما.

المساحيق والحبيبات القابلة للانتشار مناسبة لإعداد معلق مائي. أنها توفر العنصر النشط في الخلط مع مادة قابلة للانتشار أو مادة مبللة، مواد معلقة مناسبة واحد او اكثر من المواد الحافظة. إن مواد التشتيت أو الترطيب المناسبة و المواد المكونة للمعلق هي أمثلة على تلك التي سبق ذكرها أعلاه. توجد اضافات اخرى على سبيل المثال تلك المحلية والمكسبة للطعم والمواد الملونة المذكورة أعلاه، قد تكون موجودة أيضا.

قد تكون التركيبات الصيدلانية لهذا الاختراع أيضا على شكل مستحلبات زيت في الماء. قد تكون المرحلة الزيتية زيت نباتي مثل liquid paraffin أو خليط من الزيوت النباتية. يمكن أن تكون مواد الاستحلاب المناسبة (1) اصماغ موجودة طبيعيا مثل gum acacia و gum tragacanth (2) phosphatides موجودة طبيعيا مثل soy bean و lecithin (3) esters او partial esters مشتقة من الأحماض الدهنية و hexitol anhydrides على سبيل المثال sorbitan و monooleate (4) منتجات التكثيف من الاسترات الجزئية المذكورة مع ethylene oxide على سبيل المثال polyoxyethylene sorbitan monooleate. قد تحتوي المستحلبات أيضا على مواد تحلية و مواد مكسبة للطعم.

ويمكن صناعة المعلقات الزيتية عن طريق تعليق المادة النشطة في زيوت نباتية مثل arachis oil, olive oil, sesame oil او coconut oil أو في زيوت معدنية مثل liquid paraffin. قد تحتوي هذه المعلقات الزيتية على مواد مزودة للسماكة مثل beeswax, hard paraffin, او cetyl alcohol . قد يحتوي المعلق أيضا على مادة حافظة واحدة أو أكثر، على سبيل المثال

ethyl او n-propyl p-hydroxybenzoate بالاضافة الى واحد أو أكثر من المواد الملونة و واحد أو أكثر من المواد المكسبة للنكهة؛ وواحدة أو أكثر من المواد المحلية مثل sucrose او saccharin.

ويمكن صناعة الشراب والإكسير مع مواد تحلية مثل، glycerol, propylene glycol, sorbitol او sucrose. ويمكن أن تحتوي هذه التركيبات أيضا على مادة ملطفة ومواد حافظة، مثل methyl و propyl parabens والمكسبات للنكهة والمواد الملونة.

ويمكن أيضا إعطاء مركبات هذا الاختراع عن طريق الحقن، أي تحت الجلد، عن طريق الوريد، داخل العين، داخل الجمجمة، العضل، أو بين الصفاق كجرعات للحقن من المركب ويفضل ان تكون فى ناقلات صيدلانية مخففة مقبولة من الناحية الفسيولوجية التي يمكن أن تكون سوائل معقمة أو خليط من السوائل مثل ماء، saline, aqueous dextrose وما يتصل به من محاليل السكربالاضافة الى الكحول مثل ethanol, isopropanol, او hexadecyl alcohol, glycols مثل propylene glycol او polyethylene glycol, glycerol ketals مثل 2,2-dimethyl-1,1-dioxolane-4-methanol, ethers مثل poly(ethylene glycol) 400, oil, fatty acid, fatty acid ester or, fatty acid glyceride, او acetylated fatty acid glyceride مع أو بدون إضافة surfactant مقبول صيدلانيا مثل الصابون أو مادة معلقة منظفة مثل pectin, carbomers, methycellulose, hydroxypropylmethylcellulose, او carboxymethylcellulose أو او مواد مكونة للمستحلب وغيرها من المواد المساعدة الصيدلانية.

إن الزيوت التي يمكن استخدامها في التركيبات الوريدية لهذا الاختراع هي تلك التي تأتى من النفط أو الحيوان أو الخضار أو صناعيا على سبيل المثال peanut oil, soybean oil, sesame oil, cottonseed oil, corn oil, olive oil, petrolatum و mineral oil وزيوت معدنية. وتشمل الأحماض الدهنية المناسبة مثل oleic acid, stearic acid, isostearic acid و myristic acid. إسترات الأحماض الدهنية المناسبة هي على سبيل المثال ethyl oleate و isopropyl myristate. الصابون المناسب يشمل المعادن الدهنية والأحماض الدهنية و ammonium, و triethanolamine salts والمنظفات المناسبة تشمل المنظفات الموجبة على

سبيل المثال dimethyl dialkyl ammonium halides, alkyl pyridinium halides, و alkylamine acetates و anionic detergents, على سبيل المثال alkyl, aryl, و olefin sulfosuccinates و monoglyceride sulfates, و sulfonates, alkyl, olefin, ether, والمنظفات غير الأيونية على سبيل المثال: fatty amine oxides, fatty acid alkanolamides, و poly(oxyethylene-oxypropylene)s او ethylene oxide او propylene oxide copolymers ومنظفات مذبذبة على سبيل المثال، alkyl-beta-aminopropionates, و 2-alkylimidazoline quarternary ammonium salts بالاضافة الى المخاليط منهم.

وعادة ما تحتوي التركيبات الوريدية لهذا الاختراع من حوالي 0.5٪ إلى حوالي 25٪ وزنا من المكون النشط في المحلول. ويمكن أيضا استخدام المواد الحافظة والمخازن المؤقتة بشكل مفيد ، ومن أجل تقليل أو القضاء على التهيج في موقع الحقن، قد تحتوي هذه التركيبات على مواد مفعلة للسطوح غير أيونية لها hydrophile-lipophile balance (HLB) ويفضل أن يكون من حوالي 12 إلى حوالي 17. كمية المادة المفعلة للسطوح في مثل هذه التركيبة يفضل أن تتراوح من حوالي 5٪ إلى حوالي 15٪ بالوزن. يمكن لل surfactant أن يكون مكون واحد له HLB عالية أو يمكن أن يكون خليط من اثنين أو أكثر من المكونات لها HLB المطلوب.

ومن الأمثلة على مواد التوتر السطحي المستخدمة في التركيبات الوريدية هي فئة استرات الأحماض الدهنية من polyethylene sorbitan fatty acid esters على سبيل المثال sorbitan monooleate والاضافات عالية الوزن الجزيئي ل ethylene oxide مع قاعدة غير محبة للماء، التي يتم تكوينها ب تكثيف propylene oxide مع propylene glycol.

قد تكون التركيبات الصيدلانية في شكل معلق مائي معقمة للحقن. ويمكن أن تصنع مثل هذه المعلقات وفقا للأساليب المعروفة التي تستخدم مواد تشتيت أو ترطيب مناسبة ومواد معلقة مثل sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethyl-cellulose, sodium alginate, polyvinylpyrrolidone, gum tragacanth و gum acacia ومواد تشتيت أو مواد مبللة التي قد تكون phosphatide مثل lecithin, ناتج تكثيف من alkylene oxide مع fatty acid, مثل polyoxyethylene stearate, , ناتج تكثيف من

ethylene oxide مع ,long chain aliphatic alcohol مثل heptadeca- ,
ethyleneoxycetanol, ناتج تكثيف من ethylene oxide مع partial ester مشتقة من
fatty acid و hexitol مثل ,polyoxyethylene sorbitol monooleate او ناتج تكثيف من
ethylene oxide مع partial ester مشتقة من fatty acid و ,hexitol anhydride مثل
polyoxyethylene sorbitan monooleate.

قد تكون تركيبات الحقن المعقمة أيضا محاليل معقمة عن طريق الحقن أو التعليق في مادة مخففة أو مذيب مقبول غير سام. المواد المخففة والمذيبات التي يمكن استخدامها هى على سبيل المثال: ماء، Ringer's solution, isotonic sodium chloride solutions و isotonic glucose solutions. بالإضافة إلى ذلك، يتم استخدام الزيوت الثابتة المعقمة تقليديا كمذيبات أو وسط معلق. ولهذا الغرض، يمكن استخدام أي زيت ثابت وذائب بما في ذلك: synthetic mono- و diglycerides. وبالإضافة إلى ذلك الأحماض الدهنية مثل oleic acid يمكن استخدامها في إعداد هذه الحقن.

ويمكن أيضا أن يتم تناول مركبات الاختراع في شكل لبوسات يتم تناولها عن طريق القاولون. يمكن تحضير هذه التركيبات عن طريق خلط الدواء مع اضافات غير مهيجة مناسبة والتى هى صلبة في درجات الحرارة العادية ولكن سائلة في درجة الحرارة القاولون وبالتالي سوف يذوب في القاولون لإطلاق الدواء. هذه المواد على سبيل المثال هى زبدة الكاكاو و polyethylene glycol.

وتشمل تركيبات الإفراج المسيطر عليها للتناول الوريدي تركيبات liposomal, polymeric microsphere و polymeric gel التي هي معروفة في التقنية.

قد يكون من المرغوب فيه أو الضروري إدخال التركيب الصيدلاني للمريض عن طريق جهاز توصيل ميكانيكي. إن تصنيع واستخدام أجهزة التوصيل ميكانيكية لتوصيل الأدوية هو معروف جيدا في هذا المجال. التقنيات المباشرة للتناول على سبيل المثال، تناول دواء مباشرة إلى الدماغ وعادة ما تحتوي على وضع قسطرة توصيل الدولء في نظام البطين للمريض لتجاوز حاجز الدم الدماغى. وقد تم وصف أحد هذه الأنظمة القابلة للزرع التي تستخدم لنقل المواد إلى مناطق

تشريحية محددة من الجسم فى براءة الاختراع الامريكية رقم,5,011,472 بتاريخ April 30, 1991.

ويمكن أن تحتوي تركيبات الاختراع أيضا على مكونات أخرى مركبة مقبولة صيدلانيا ، يشار إليها عموما على أنها حاملات أو مواد مخففة ويشار اليها حسب ضرورية او مرغوب فيها. ويمكن استخدام الإجراءات التقليدية لإعداد هذه التركيبات في أشكال الجرعات المناسبة.

وتشمل هذه المكونات والإجراءات تلك الموضحة في المراجع التالية، كل منها مدمج هنا بالرجوع إليه: Powell, M.F. et al., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311 ، Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349 ، و Nema, S. et al., "Excipients Their Use in Injectable Products" PDA و Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171.

المكونات الصيدلانية المستخدمة عادة والتي يمكن استخدامها حسب الاقتضاء لصياغة التركيبة لطريقها المقصود من الإدارة ما يلي:

مواد محمضة على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: acetic acid, citric acid, fumaric acid, hydrochloric acid, nitric acid

مواد تجعل المحلول قاعدى على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: ammonia solution, ammonium carbonate, diethanolamine, monoethanolamine, potassium hydroxide, sodium borate, sodium carbonate, sodium hydroxide, triethanolamine, trolamine.

المواد الممتصة على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: powdered cellulose و activated charcoal

aerosol propellants على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: carbon dioxide, CCl2F2, F2ClC-CClF2 و CClF3.

مواد تحل مكان الهواء- على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: nitrogen و argon ،

مادة حافظة ضد الفطريات على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: benzoic acid, butylparaben, ethylparaben, methylparaben, propylparaben, sodium benzoate.

مواد حافظة مضاضة للفطريات على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: benzalkonium chloride, benzethonium chloride, benzyl alcohol, cetylpyridinium chloride, chlorobutanol, phenol, phenylethyl alcohol, phenylmercuric nitrate و thimerosal.

مضادات الأكسدة على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: ascorbic acid, ascorbyl palmitate, butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene, hypophosphorus acid, monothioglycerol, propyl gallate, sodium ascorbate, sodium bisulfite, sodium formaldehyde sulfoxylate, sodium metabisulfite.

المواد الرابطة على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: block polymers, natural و synthetic rubber, polyacrylates, polyurethanes, silicones, polysiloxanes و styrene-butadiene copolymers.

المواد المكونة للمحلول المنظم على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: potassium metaphosphate, dipotassium phosphate, sodium acetate, sodium citrate anhydrous و (sodium citrate dihydrate،

المواد الحاملة على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: acacia syrup, aromatic syrup, aromatic elixir, cherry syrup, cocoa syrup, orange syrup, syrup, corn oil,

mineral oil, peanut oil, sesame oil, bacteriostatic sodium chloride injection و bacteriostatic water for injection.

المواد التى تسبب الاستحلاب على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: edetate disodium و edetic acid.

المواد الملونة على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: FD&C Red No. 3, FD&C Red No. 20, FD&C Yellow No. 6, FD&C Blue No. 2, D&C Green No. 5, D&C Orange No. 5, D&C Red No. 8, caramel و ferric oxide red.

المواد الموضحة على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: bentonite.

المواد المكونة لمستحلب على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: acacia, cetomacrogol, cetyl alcohol, glyceryl monostearate, lecithin, sorbitan monooleate, polyoxyethylene 50 monostearate.

مواد التغليف على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: gelatin و cellulose acetate phthalate

المواد المنكهة على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: anise oil, cinnamon oil, cocoa, menthol, orange oil, peppermint oil و vanillin.

المرطبات على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: glycerol, propylene glycol و sorbitol

عوامل منعمة على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: mineral oil و glycerin

الزيوت على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: arachis oil, mineral oil, olive oil, peanut oil, sesame oil و vegetable oil.

مراهم الاساس على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: lanolin, hydrophilic ointment, polyethylene glycol ointment, petrolatum, hydrophilic petrolatum, white ointment, yellow ointment, و rose water ointment.

محسنات الاختراق(transdermal delivery) على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: polyhydroxy alcohols, mono-or polyvalent alcohols, او monohydroxy unsaturated fatty او unsaturated fatty alcohols, saturated او saturated unsaturated dicarboxylic acids, essential oils, او esters, saturated و phosphatidyl derivatives, cephalin, terpenes, amides, ethers, ketones ureas.

plasticizers على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: diethyl phthalate و glycerol.

المذيبات على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: ethanol, corn oil, cottonseed oil, water ،ماء glycerol, isopropanol, mineral oil, oleic acid, peanut oil, purified sterile water for irrigation. و for injection, sterile water for injection

عوامل تجميد على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: cetyl alcohol, cetyl esters wax, yellow wax. و microcrystalline wax, paraffin, stearyl alcohol, white wax

اساسات اللبوس على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: زبدة الكاكاو و polyethylene glycols (mixtures).

مواد مفُعّلة للسطوح على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: benzalkonium chloride, و nonoxynol 10, oxtoxynol 9, polysorbate 80, sodium lauryl sulfate sorbitan mono-palmitate.

المواد المعلقة على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: agar, bentonite, carbomers, carboxymethylcellulose sodium, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, kaolin, methylcellulose, tragacanth و veegum.

المواد المحلية على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: aspartame, dextrose, glycerol, sucrose. و mannitol, propylene glycol, saccharin sodium, sorbitol

المواد المضادة لالتصاق الاقراص على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: magnesium stearate و talc.

المواد الممسكة للقرص على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: acacia, alginic acid, carboxymethylcellulose sodium, compressible sugar, ethylcellulose, gelatin, liquid glucose, methylcellulose, non-crosslinked polyvinyl pyrrolidone, و pregelatinized starch.

المواد المخففة للاقراص والكبسولات على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: dibasic calcium phosphate, kaolin, lactose, mannitol, microcrystalline cellulose, powdered cellulose, precipitated calcium carbonate, sodium carbonate, sodium phosphate, sorbitol و starch.

المواد المغلفة للاقراص على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: liquid glucose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, methylcellulose, ethylcellulose, cellulose acetate phthalate و shellac.

المضغوطات المعدة بالضغط المباشر على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: dibasic calcium phosphate.

المواد اللى تسبب انحلال القرص على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: alginic acid, carboxymethylcellulose calcium, microcrystalline cellulose, polacrillin potassium, cross-linked polyvinylpyrrolidone, sodium alginate, sodium starch glycollate و starch.

مواد محسنة للانسياب على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: colloidal silica, corn starch و talc.

مواد مضادة للاحتكاك على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: calcium stearate, magnesium stearate, mineral oil, stearic acid و zinc stearate.

مواد منعدمة الشفافية على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: titanium dioxide.

عوامل تلميع على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: carnuba wax و white wax.

المواد المزودة للقوام على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: beeswax, cetyl alcohol و paraffin.

عوامل ذات خصائص مقوية على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: dextrose و sodium chloride.

المواد المزودة للزوجة على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: alginic acid, bentonite, carbomers, carboxymethylcellulose sodium, methylcellulose, polyvinyl pyrrolidone, sodium alginate و tragacanth. and

المواد المبللة على سبيل المثال ولكن لايقتصر على: heptadecaethylene oxycetanol, lecithins, sorbitol monooleate, polyoxyethylene sorbitol monooleate, و polyoxyethylene stearate.

يمكن توضيح التركيبات الصيدلانية وفقا للاختراع الحالي على النحو التالي:

محلول Vامعقم: يمكن عمل محلول 5 ملغ / مل من المركب المطلوب من هذا الاختراع باستخدام الماء المعقم والحقن، ويتم تعديل الرقم الهيدروجيني إذا لزم الأمر. يتم تخفيف المحلول لإعطاء 1 - 2 ملغ / مل مع 5٪ dextrose معقم ويعطى ك i.v. infusion فى خلال حوالي 60 دقيقة.

بودرة مجفدة للإعطاء الوريدي: يمكن تحضير تركيبة معقمة مع (i) 100-1000 ملغ من المركب المطلوب من هذا الاختراع كبودرة مجفدة ,(ii) 32-327 ملغ / مل من sodium citrate و(iii) 300-3000 ملغ / مل من Dextran 40. يتم اعادة حل التركيبة مع محلول ملحى قابل للحقن معقم او dextrose 5 ٪ الى تركيز من 10 الى 20 ملغ / مل والذى يتم تخفيفه بعد ذلك

مع محلول ملحى اوdextrose 5 ٪ ل 0.2 – 0.4 ملغ / مل ، و ويتم تناوله اما كاعطاء وريدى مرة واحدة او كاعطاء وريدى بالتسريب خلال 15 – 60 دقيقة.

معلق عضلى: يمكن تحضير المحلول او المعلق التالى من اجل الحقن العضلى:
50 ملغ / مل من المركب من هذا الاختراع الغير قابل للذوبان فى الماء المرغوب فيه

5 ملغ / مل من sodium carboxymethylcellulose

4 ملغ / مل من TWEEN 80

9 ملغ / مل من sodium chloride

9 ملغ / مل من benzyl alcohol

الكابسولات ذات القشرة الصلبة: يتم إعداد عدد كبير من وحدة الكبسولات عن طريق ملء قطعتين عاديتين من كبسولات hard gelatin ب 100 ملغ من مسحوق العنصر النشط، 150 ملغ من lactose ، 50 ملغ من cellulose و 6 ملغ من magnesium stearate.

كبسولات الجلاتين اللينة : خليط من العنصر النشط في زيت قابل للهضم مثل soybean oil, cottonseed oil او olive oil يتم اعداده وحقنه عن طرقة مضخة الاحلال الموجبة على molten gelatin لتكون كبسولات الجلاتين اللينة التى تحتوى على 100 ملغ من المادة الفعالة. ثم يتم غسل الكبسولة وتجفيفها. يمكن اذابة المادة الفعالة فى خليط من polyethylene glycol, glycerin و sorbitol لتحضير خليط يمكن مزجه بالماء من الدواء.

الاقراص: يتم تحضير عدد كبير من الأقراص بالخطوات التقليدية بحيث ان الجرعة فى الوحدة تكون 100 ملغ من العنصر النشط، 0.2 ملغ. منcolloidal silicon dioxide ، 5 ملغ من magnesium stearate، 275 ملغ منmicrocrystalline cellulose ، 11 ملغ. من starch و 98.8 ملغ من lactose. ويمكن تطبيق الاغلفة المائية وغير المائية المناسبة لزيادة قبول الطعم، وتحسين الأناقة والاستقرار أو تأخير الامتصاص.

الكابسولات او الاقراص سريعة الاطلاق: هي أشكال الجرعة الفموية الصلبة التي يتم تصنيعها بالطرق التقليدية والمعروفة. تؤخذ هذه الوحدات عن طريق الفم دون ماء لتحلل وتوصيل سريع للدواء. يتم خلط المادة الفعالة في سائل يحتوي على مكونات مثل sugar, gelatin, pectin و sweeteners. يتم تحويل هذه السوائل الى اقراص صلبة او Caplets عن طريق التجفيف الثلجي وتقنيات استخلاص الحالة الصلبة. يمكن ان يتم ضغط مركبات الدواء مع viscoelastic و thermoelastic sugars و polymers او مكونات فوارة لإنتاج اوساط مسامية تهدف إلى الانحلال الفوري دون الحاجة إلى الماء.

الجرعة والاعطاء

استنادا إلى تقنيات المختبر القياسية المعروفة لتقييم المركبات المفيدة لعلاج الاضطرابات و / أو الامراض، والتي تتأثر ب P2X4، من خلال اختبارات السمية القياسية والاختبارات الدوائية القياسية لتحديد علاج الحالات المحددة أعلاه في الثدييات، وبواسطة مقارنة هذه النتائج مع نتائج الأدوية المعروفة التي تستخدم لعلاج هذه الحالات. يمكن تحديد الجرعة الفعالة لمركبات هذا الاختراع بسهولة لمعالجة كل عرض مرغوب علاجه. يمكن أن بتباين مقدار المكون النشط الذي سيستخدم فى علاج أحد هذه الحالات تباينا واسعا وفقا لاعتبارات مثل استخدام مركب معين ووحدة جرعة المستخدمة و طريقة التناول وفترة العلاج وعمر وجنس المريض المعالج ، وطبيعة ومدى الحالة المرضية المعالجة.

ويتراوح مجموع كمية المادة الفعالة التي ستتناول عموما من حوالي 0.001 ملغم / كغم إلى حوالي 200 ملغم / كغم من وزن الجسم يوميا. جداول الجرعات مفيد علاجيا وسوف تتراوح الجرعات من مرة واحدة إلى ثلاث مرات في اليوم الى مرة واحدة كل أربعة أسابيع. وبالإضافة إلى ذلك، "اجازة الدواء" التي لا يتم فيها مداواة المريض بدواء لفترة معينة من الزمن، قد تكون مفيدة للتوازن العام بين التأثير الدوائي والتحمل. قد تحتوي وحدة الجرعة من حوالي 0.5 ملغ إلى حوالي 1500 ملغ من المادة الفعالة، ويمكن أن تتناول مرة واحدة أو أكثر في اليوم الواحد أو أقل من مرة واحدة في اليوم. وحدة الجرعة التى يتم تناولها عن طريق الفم المفضلة لتناول مركبات الاختراع الحالي هى على سبيل المثال لا الحصر 0.1 ملغم / كغم إلى حوالي 10 ملغم / كغم من وزن الجسم من مرة إلى ثلاث مرات في اليوم لمرة واحدة في الأسبوع. يفضل أن يكون متوسط الجرعة اليومية للإعطاء

عن طريق الحقن، بما في ذلك الحقن في الوريد، العضل، تحت الجلد ، واستخدام تقنيات الضخ من المفضل ان يكون من 0.01 إلى 200 ملغم / كغم من وزن الجسم الكلي. يفضل أن يكون متوسط الجرعة المستقيمية اليومية من 0.01 إلى 200 ملغم / كغم من وزن الجسم الكلي. يفضل أن يكون متوسط الجرعة اليومية المهبلية من 0.01 إلى 200 ملغم / كغم من وزن الجسم الكلي. يفضل أن يكون متوسط الجرعة الموضعية اليومية من 0.1 إلى 200 ملغ يتم تناولها بين واحد إلى أربع مرات يوميا. ويفضل أن يكون تركيز عبر الجلد المطلوب للحفاظ على الجرعة اليومية من 0.01 إلى 200 ملغم / كغم. ويفضل أن يكون متوسط الجرعة اليومية لاستنشاق الجرعة من 0.01 إلى 100 ملغم / كغم من وزن الجسم الكلي.

وبطبيعة الحال فإن نظام الجرعة الأولي والجرعة المستمرة المحددة لكل مريض يختلف وفقا لطبيعة وشدة الحالة كما يحددها التشخيص عند الحضور، ونشاط المركب المحدد المستخدم، والعمر والحالة العامة للمريض، ووقت التناول ، وطريقة التناول، ومعدل إفراز الدواء، وتركيبات الدواء، وما شابه ذلك. يمكن التأكد من الأسلوب المطلوب للعلاج وعدد الجرعات من مركب للاختراع الحالي أو ملح أو ester منه مقبولين صيدلانيا أو تركيبة منه من قبل أولئك المهرة في التقنية باستخدام اختبارات المعالجة التقليدية.

العلاجات المركبة

يستخدم مصطلح "الخلط" في الاختراع الحالي كما هو معروف للأشخاص المهرة في التقنية ويمكن أن يكون موجودا كتركيبة ثابتة أو تركيبة غير ثابتة أو مجموعة من أجزاء.

ويستخدم "تركيبة ثابتة" في الاختراع الحالي كما هو معروف للأشخاص المهرة في التقنية وتعرف بأنها مزيج حيث يكون العنصر النشط الأول المذكور والمكون النشط الثاني المذكور موجودين معا في وحدة جرعة واحدة أو في كيان واحد. أحد الأمثلة على "تركيبة ثابتة" هو تركيبة صيدلانية حيث يكون العنصر النشط الأول المذكور والعنصر النشط الثاني المذكور موجودان في خليط من أجل التناول الجاهز، كما هو الحال في التركيبات الجاهزة. مثال آخر على "تركيبة ثابتة" هو تركيبة صيدلانية حيث يكون العنصر النشط الأول المذكور والمكون النشط الثاني المذكور موجودان في وحدة واحدة دون أن يكونا مخلوطين.

يتم استخدام تركيبة غير ثابتة أو "عدة أجزاء" في الاختراع الحالي كما هو معروف للأشخاص المهرة في المجال، وتعرف بأنها مزيج حيث يكون العنصر النشط الأول المذكور والمكون النشط الثاني المذكور موجودان في أكثر من وحدة واحدة . مثال على تركيبة غير ثابتة أو مجموعة من الأجزاء هو مزيج حيث يكون العنصر النشط الأول المذكور والعنصر النشط الثاني المذكور موجودين بشكل منفصل. يمكن أن يتم تناول مكونات التركيبة غير الثابتة أو مجموعة من أجزاء بشكل منفصل، بالتتابع، في وقت واحد، متزامنة أو بترتيب زمني.

يمكن إعطاء مركبات الاختراع الحالي كمادة صيدلانية وحيد أو بالاشتراك مع واحد أو أكثر من المواد الصيدلانية الأخرى حيث لا يؤدي التصنيع إلى آثار ضارة غير مقبولة. يتعلق الاختراع الحالي أيضا بهذه التركيبات.

ويمكن أن تكون هذه المواد الدوائية التى يتم جمعها مواد أخرى لها آثار مضادة للالتهابات، ومضادة للالام و / أو مضادة للانقسام الزائد، على سبيل المثال لعلاج الأورام الدموية والأورام الصلبة و / أو الانتشارات منها و / أو مواد لعلاج متلازمات الألم المختلفة و / أو الغير مرغوب فيها والآثار الجانبية. ويختص الاختراع الحالي أيضا بهذه التركيبات.

وتشمل المواد المضادة لزياد الانقسام المناسبة للاستخدام مع تكوين الاختراع ولكن لا تقتصر على تلك المركبات المعترف بها لاستخدامها في علاج الأمراض الورمية في Goodman و Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Ninth Edition), editor Molinoff et al., publ. by McGraw-Hill, pages 1225-1287, (1996) ، والتي تم تضمينها هنا بموجب المرجع، وخاصة (العلاج الكيميائي) من ادوية مكافحة السرطان على النحو المحدد أعلاه.

على سبيل المثال، يمكن دمج مركبات الاختراع الحالي مع مواد علاجية هرمونية معروفة.

على وجه الخصوص، يمكن إعطاء مركبات الاختراع الحالي في تركيبة أو كدواء مشترك مع وسائل منع الحمل الهرمونية. يمكن إعطاء وسائل منع الحمل الهرمونية عن طريق الفم أو تحت الجلد أو عبر الجلد أو داخل الرحم أو داخل المهبل على سبيل المثال وسائل منع الحمل عن

طريق الفم المشتركة (COCs) أو حبوب البروجستين فقط (POPs) أو الأجهزة التي تحتوي على هرمونات مثل الزرعات أو اللصقات أو الحلقات المهبلية.

وتشمل COCs على سبيل المثال لا الحصر، حبوب منع الحمل أو طريقة تحديد النسل التى تتضمن تركيبة مجمعة من estrogen (estradiol) و progestogen (progestin). الجزء الاستروجيني في معظم COCs هو ethinyl estradiol. تحتوى بعض COCs على estradiol و estradiol valerate.

ال COCs المذكورة تحتوى على progestins norethynodrel, norethindrone, norethindrone acetate, ethynodiol acetate, norgestrel, levonorgestrel, و norgestimate, desogestrel, gestodene, drospirenone, dienogest, nomegestrol acetate.

وتشمل حبوب منع الحمل على سبيل المثال ولكن لا تقتصر على asmin, Yaz, both المحتوية على ethinyl estradiol و Microgynon،drospirenone و Miranova المحتوية على levonorgestrel و Marvelon،ethinyl estradiol المحتوية على ethinyl estradiol و Valette،desogestrel المحتوية على ethinyl estradiol و Belara،dienogest و Enriqa المحتوية على ethinyl estradiol و Qlaira،chlormadinonacetate المحتوية على estradiol valerate و dienogest ك active ingredients، و Zoely المحتوية على estradiol و normegestrol.

POPs هي حبوب منع الحمل التي تحتوي فقط على progestogens الاصطناعية (progestins) ولا تحتوي على هرمون estrogen. هي معروفة بالعامية باسم حبوب صغيرة.

وتشمل POPs ولكن لا تقتصر على Cerazette المحتوية على Microlut،desogestrel المحتوية على levonorgestrel و Micronor المحتوية على norethindrone.

أشكال Progeston فقط هي أجهزة داخل الرحم (IUDs) على سبيل المثال Mirena المحتوية على levonorgestrel أو عن طريق الحقن على سبيل المثال Depo-Provera المحتوية على

medroxyprogesterone acetate او الزرعات على سبيل المثال زرعة تحتوى على etonogestrel.

الأجهزة الأخرى التى تحتوي على الهرمونات مع تأثير منع الحمل التي هي مناسبة لمزيج مع مركبات الاختراع الحالي هي الحلقات المهبلية مثل Nuvaring المحتوية على ethinyl estradiol و ,etonogestrel أو نظم عبر الجلد مثل لصقات منع الحمل على سبيل المثال Ortho-Evra المحتوية على ethinyl estradiol و norelgestromin و Apleek (Lisvy) المحتوية على ethinyl estradiol و gestodene.

ويتمثل تجسيد مفضل للاختراع الحالي في تناول مركب من الصيغة العامة (I) بالاشتراك مع COC و a POP أو غيرها من أشكال Progestin فقط، وكذلك حلقات المهبل أو لاصقات منع الحمل على النحو المذكور أعلاه.

وعلاوة على ذلك، يمكن الجمع بين مركبات الاختراع الحالي مع المواد العلاجية أو المكونات النشطة، التي تمت الموافقة عليها بالفعل أو التي لا تزال قيد التطوير لعلاج و / أو الوقاية من الأمراض التي تتعلق أو تتأثر ب P2X4.

من أجل العلاج و / أو الوقاية من أمراض الجهاز البولي ، يمكن إعطاء مركبات الاختراع الحالي في تركيبة أو كدواء مشترك مع أي مادة يمكن تطبيقها كعامل علاجي في الحالات التالية:

الحالات المرضية للجهاز البولي بما في ذلك تلك المرتبطة بانسداد مخرج المثانة و حالات سلس البول مثل انخفاض السعة المثانية و زيادة تواتر التبول وسلس البول المحرك و سلس البول الإجهادى أو زيادة نشاط المثانة و تضخم البروستاتا الحميد؛ تضخم البروستاتا؛ التهاب البروستاتا و زيادة منعكسات العضلة النافصة و المثانة البولية المفرطة النشاط والأعراض المتعلقة بالمثانة البولية المفرطة النشاط حيث الأعراض المذكورة هي على وجه الخصوص زيادة تواتر التبول و التبول الليلي و إلحاح البول أو سلس البول و فرط الحساسية في الحوض و التهاب الحالبين و التهاب البروستاتا و أَلَمُ البرُوسْتاتَة؛ التهاب المثانة ولا سيما التهاب المثانة الخلالي و فرط حساسية المثانة مجهول السبب و أمراض الكلى كمتلازمة زيادة prostaglandin E و متلازمة بارتر الكلاسيكية.

لعلاج و / أو الوقاية من زيادة نشاط المثانة والأعراض المتعلقة ب زيادة نشاط المثانة ، يمكن إعطاء مركبات الاختراع الحالي في تركيبة أو كدواء مشترك بالإضافة إلى العلاج السلوكي مثل النظام الغذائي، ونمط الحياة أو تدريب المثانة مع مضادات الكولين مثل oxybutynin, tolterodine, propiverine, solifenacin, darifenacin, trospium, fesoterdine، محفزات ß-3 مثلmirabegron، neurotoxins مثلonabutolinumtoxin A، أو مضادات اكتئاب مثل imipramine, duloxetine.

لعلاج و / أو الوقاية من التهاب المثانة الخلالي، يمكن أن تناول مركبات الاختراع الحالي في تركيبة أو كدواء مشترك بالإضافة إلى العلاج السلوكي مثل النظام الغذائي، ونمط الحياة أو تدريب المثانة مع pentosans مثلelmiron، مضادات اكتئاب مثلamitriptyline, imipramine،أو antihistamines مثلloratadine.

من أجل العلاج و / أو الوقاية من أمراض النساء، يمكن إعطاء مركبات الاختراع الحالي في تركيبة أو كدواء مشترك مع أي مادة يمكن تطبيقها كعامل علاجي في المؤشرات التالية:

عسر الطمث، بما في ذلك الابتدائي والثانوي. عسر الجماع، الانتباذ البطاني الرحمي، الألم المصاحب للانتباذ البطاني الرحمي، أو غير ذلك من الأعراض المصاحبة للانتباذ البطاني الرحمي، حيث تكون الأعراض المذكورة عبارة عن تحديدا عسر الطمث، عسر الجماع، عسر البول، أو عسر التغوط المصاحب للانتباذ البطاني الرحمي.

للعلاج و / أو الوقاية من عسر الطمث، بما في ذلك الابتدائي والثانوي ، الانتباذ البطاني الرحمي، الألم المصاحب للانتباذ البطاني الرحمي، ويمكن إعطاء مركبات الاختراع الحالي في تركيبة مع علاج تثبيط التبويض، وخاصة COCs كما ذكر أعلاه أو لاصقات منع الحمل مثل Ortho-Evra Apleek (Lisvy)، او مع progestogenes مثل(Visanne) dienogest، او مع GnRH analogous بالتحديدGnRH agonists and antagonists على سبيل المثال leuprorelin, nafarelin, goserelin, cetrorelix, abarelix, ganirelix, degarelix، او مع androgens مثل danazol.

لعلاج و / أو الوقاية من الأمراض التي ترتبط بألم، أو متلازمات الألم ، مركبات الاختراع الحالي يمكن أن يتم تناولها في تركيبات أو كعلاج مشترك مع أي مادة التي يمكن تطبيقها كعامل علاجي في المؤشرات التالية :

الألم المصاحب للأمراض والاضطرابات مثل فرط التألم، الألم الجلدي ، اضطرابات الأمعاء الوظيفية (مثل متلازمة الأمعاء المتهيج) والتهاب المفاصل (مثل الالتهاب المفصلي الروماتويدي والتهاب المفاصل الروماتويدي والتهاب الفقار المقسط)، والألم الناجم من متلازمة الفم الحارق،الألم الناجم من الحروق، الألم الناجم من الشقيقة، أنواع الصداع العنقودي، الألم الناجم من إصابة العصب ، الألم الناجم من إصابة عصب صدمية، الألم الناجم من إصابات ما بعد الصدمة (بما في ذلك الكسور والإصابات الرياضية)، والتهاب الأعصاب، الالام العصبية، والتسمم، والإصابة الدماغية، والتهاب المثانة الخلالي، الالم العصبي الفيروسي، الألم الناجم من ألم العصب الثلاثي التوائم، الألم المصاحب لاعتلال العصبي صغير الألياف، الألم المصاحب للاعتلال السكري، والتهاب المفاصل المزمن وألم الأعصاب المصاحب له ،HIV و الاعتلال العصبي الناجم من علاج HIV يمكن الجمع بين مركبات الاختراع الحالي مع المواد الدوائية الأخرى والمركبات التي تهدف إلى علاج الأمراض الالتهابية او ألم الالتهابات أو حالات الألم العامة.

بالإضافة إلى الأدوية المعروفة التي تمت الموافقة عليها بالفعل وفي السوق، يمكن إعطاء مركبات الاختراع الحالي بالاشتراك مع مثبطات P2X purinoceptor family (e,g, P2X3 and P2X7)، ومع مثبطات IRAK4، ومع مثبطات PTGES ومع مضادات مستقبلات EP4 prostanoid.

على وجه الخصوص، يمكن أن يتم تناول مركبات الاختراع الحالي في تركيبة مع علاجات الانتباذ البطاني الرحمي الدوائية، وتهدف إلى علاج الأمراض الالتهابية، وآلام التهابية أو ظروف الألم العامة و / أو التدخل في علاج انتشار الانتباذ البطاني الرحمي أو الاعراض المصاحبة للانتباذ البطاني الرحمي، وهي مثبطات Aldo-keto-reductase1C3 (AKR1C3) ومع الأجسام المضادة الحاجبة لوظيفية مستقبلات prolactin.

يمكن دمج مركبات الاختراع الحالي مع مواد ومركبات دوائية أخرى مخصصة لعلاج السرطان أو الوقاية منه أو السيطرة عليه.

على وجه الخصوص، يمكن إعطاء مركبات الاختراع الحالي في تركيبة مع 131I-chTNT, abarelix, abiraterone, aclarubicin, ado-trastuzumab emtansine, afatinib, aflibercept, aldesleukin, alemtuzumab, Alendronic acid, alitretinoin, altretamine, amifostine, aminoglutethimide, Hexyl aminolevulinate,amrubicin, amsacrine, anastrozole, ancestim, anethole dithiolethione, angiotensin II, antithrombin III, aprepitant, arcitumomab, arglabin, arsenic trioxide, asparaginase, axitinib, azacitidine, basiliximab, belotecan, bendamustine, belinostat, bevacizumab, bexarotene, bicalutamide, bisantrene, bleomycin, bortezomib, buserelin, bosutinib, brentuximab vedotin, busulfan, cabazitaxel, cabozantinib, calcium folinate, calcium levofolinate, capecitabine, capromab, carboplatin, carfilzomib, carmofur, carmustine, catumaxomab, celecoxib, celmoleukin, ceritinib, cetuximab, chlorambucil, chlormadinone, chlormethine, cidofovir, cinacalcet, cisplatin, cladribine, clodronic acid, clofarabine, copanlisib , crisantaspase, cyclophosphamide, cyproterone, cytarabine, dacarbazine, dactinomycin, darbepoetin alfa, dabrafenib, dasatinib, daunorubicin, decitabine, degarelix, denileukin diftitox, denosumab, depreotide, deslorelin, dexrazoxane, dibrospidium chloride, dianhydrogalactitol, diclofenac, docetaxel, dolasetron, doxifluridine, doxorubicin, doxorubicin + estrone, dronabinol, eculizumab, edrecolomab, elliptinium acetate, eltrombopag, endostatin, enocitabine, enzalutamide, epirubicin, epitiostanol, epoetin alfa, epoetin beta, epoetin zeta, eptaplatin, eribulin, erlotinib, esomeprazole, estradiol, estramustine, etoposide, everolimus,

exemestane, fadrozole, fentanyl, filgrastim, fluoxymesterone, floxuridine, fludarabine, fluorouracil, flutamide, folinic acid, formestane, fosaprepitant, fotemustine, fulvestrant, gadobutrol, gadoteridol, gadoteric acid meglumine, gadoversetamide, gadoxetic acid, gallium nitrate, ganirelix, gefitinib, gemcitabine, gemtuzumab, Glucarpidase, glutoxim, GM-CSF, goserelin, granisetron, granulocyte colony stimulating factor, histamine dihydrochloride, histrelin, hydroxycarbamide, I-125 seeds, lansoprazole, ibandronic acid, ibritumomab tiuxetan, ibrutinib, idarubicin, ifosfamide, imatinib, imiquimod, improsulfan, indisetron, incadronic acid, ingenol mebutate, interferon alfa, interferon beta, interferon gamma, iobitridol, iobenguane (123I), iomeprol, ipilimumab, irinotecan, Itraconazole, ixabepilone, lanreotide, lapatinib, lasocholine, lenalidomide, lenograstim, lentinan, letrozole, leuprorelin, levamisole, levonorgestrel, levothyroxine sodium, lisuride, lobaplatin, lomustine, lonidamine, masoprocol, medroxyprogesterone, megestrol, melarsoprol, melphalan, mepitiostane, mercaptopurine, mesna, methadone, methotrexate, methoxsalen, methylaminolevulinate, methylprednisolone, methyltestosterone, metirosine, mifamurtide, miltefosine, miriplatin, mitobronitol, mitoguazone, mitolactol, mitomycin, mitotane, mitoxantrone, mogamulizumab, molgramostim, mopidamol, morphine hydrochloride, morphine sulfate, nabilone, nabiximols, nafarelin, naloxone + pentazocine, naltrexone, nartograstim, nedaplatin, nelarabine, neridronic acid, nivolumabpentetreotide, nilotinib, nilutamide, nimorazole, nimotuzumab, nimustine, nitracrine, nivolumab, obinutuzumab, octreotide, ofatumumab, omacetaxine mepesuccinate, omeprazole, ondansetron, oprelvekin, orgotein, orilotimod, oxaliplatin, oxycodone, oxymetholone, ozogamicine,

p53 gene therapy, paclitaxel, palifermin, palladium-103 seed, palonosetron, pamidronic acid, panitumumab, pantoprazole, pazopanib, pegaspargase, PEG-epoetin beta (methoxy PEG-epoetin beta), pembrolizumab, pegfilgrastim, peginterferon alfa-2b, pemetrexed, pentazocine, pentostatin, peplomycin, Perflubutane, perfosfamide, Pertuzumab, picibanil, pilocarpine, pirarubicin, pixantrone, plerixafor, plicamycin, poliglusam, polyestradiol phosphate, polyvinylpyrrolidone + sodium hyaluronate, polysaccharide-K, pomalidomide, ponatinib, porfimer sodium, pralatrexate, prednimustine, prednisone, procarbazine, procodazole, propranolol, quinagolide, rabeprazole, racotumomab, radium-223 chloride, radotinib, raloxifene, raltitrexed, ramosetron, ramucirumab, ranimustine, rasburicase, razoxane, refametinib , regorafenib, risedronic acid, rhenium-186 etidronate, rituximab, romidepsin, romiplostim, romurtide, roniciclib , samarium (153Sm) lexidronam, sargramostim, satumomab, secretin, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxane, sodium glycididazole, sorafenib, stanozolol, streptozocin, sunitinib, talaporfin, tamibarotene, tamoxifen, tapentadol, tasonermin, teceleukin, technetium (99mTc) nofetumomab merpentan, 99mTc-HYNIC-[Tyr3]-octreotide, tegafur, tegafur + gimeracil + oteracil, temoporfin, temozolomide, temsirolimus, teniposide, testosterone, tetrofosmin, thalidomide, thiotepa, thymalfasin, thyrotropin alfa, tioguanine, tocilizumab, topotecan, toremifene, tositumomab, trabectedin, tramadol, trastuzumab, trastuzumab emtansine, treosulfan, tretinoin, trifluridine + tipiracil, trilostane, triptorelin, trametinib, trofosfamide, thrombopoietin, tryptophan, ubenimex, valatinib , valrubicin, vandetanib, vapreotide, vemurafenib, vinblastine, vincristine, vindesine, vinflunine, vinorelbine,

vismodegib, vorinostat, vorozole, yttrium-90 glass microspheres, zinostatin, zinostatin stimalamer, zoledronic acid, zorubicin.

وعلاوة على ذلك، يمكن الجمع بين مركبات الاختراع الحالي مع المكونات النشطة، والتي هي معروفة لعلاج الألم المرتبط بالسرطان والألم المزمن. وتشمل هذه المجموعات، على سبيل المثال لا الحصر step II opiods مثل codeine phosphate, dextropropoxyphene, dihydro-codeine,Tramadol), step III opiods مثل morphine, fentanyl, buprenorphine, oxymorphone, oxycodone و hydromorphone، و other medications used for the treatment of cancer pain مثل steroids ك Dexamethasone و methylprednisolone، bisphosphonates مثل Etidronate, Clodronate, Alendronate, Risedronate, Zoledronate و tricyclic antidepressants مثل Amitriptyline, Clomipramine, Desipramine, Imipramine و class I antiarrhythmics، Doxepin مثل mexiletine و lidocaine، anticonvulsants مثل carbamazepine, Gabapentin, oxcarbazepine, phenytoin, pregabalin, topiramate, alprazolam, diazepam, flurazepam, pentobarbital و phenobarbital.

طرق اختبار عقار دوائي أو صيدلاني محدد معروفة جيدا للأشخاص الماهرين في هذا المجال.

تجارب النماذج التجريبية الموصوفة في هذه الوثيقة تساعد على توضيح الاختراع الحالي والاختراع لا يقتصر على الأمثلة المعطاة.

كما سيكون موضع تقدير من قبل الأشخاص المهرة في هذا التقنية انه لا يقتصر الاختراع على التجسيدات المحددة الموصوفة هنا، ولكنه يغطي جميع التعديلات التي تجرى على النماذج المذكورة ضمن روح ونطاق الاختراع على النحو المحدد في عناصر الحماية المرفقة.

وتوضح الأمثلة التالية الاختراع بمزيد من التفصيل ودون تقييده. ويمكن تحضير مركبات أخرى وفقا للاختراع، والتي لم يتم وصف تحضيرها بشكل صريح، بطريقة مماثلة.

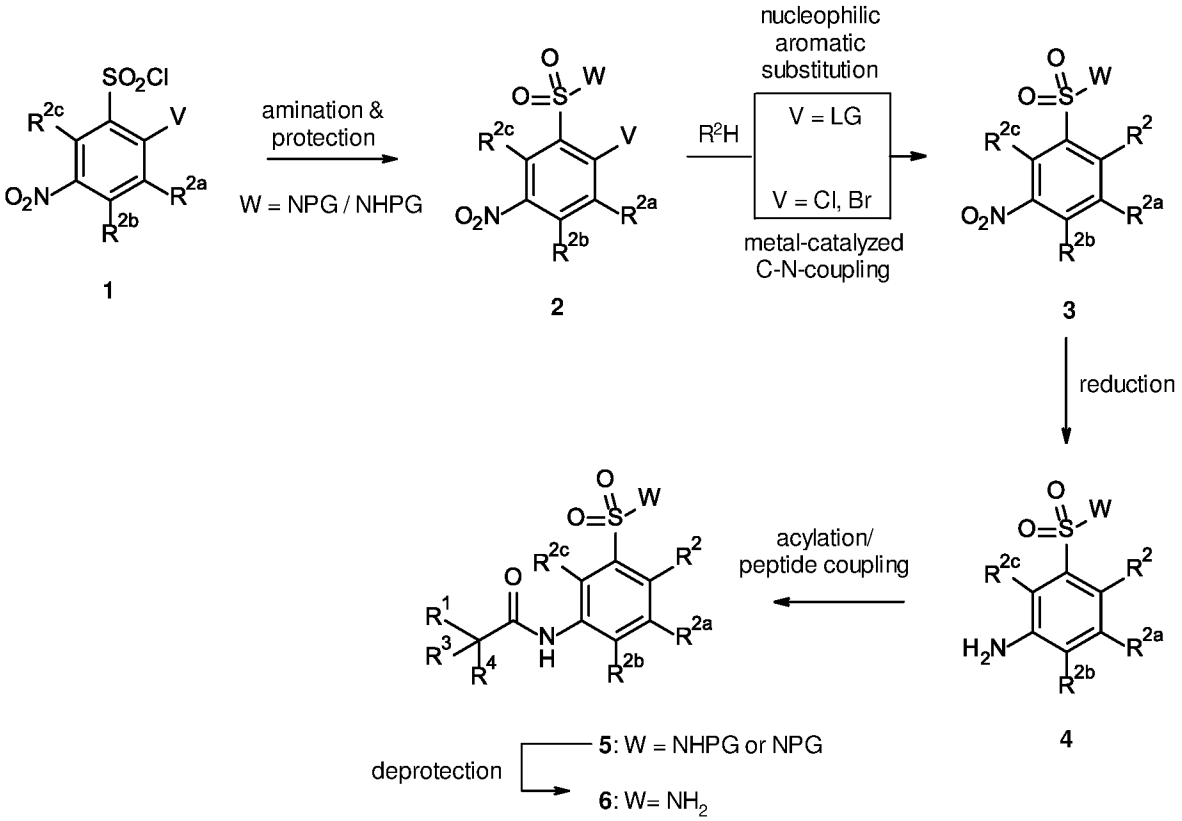
وتمثل المركبات المذكورة في الأمثلة وأملاحها تجسيدات مفضلة للاختراع وكذلك عنصر حماية يغطي جميع التصنيعات الفرعية لبقايا مركب الصيغة (I) كما هو مبين في الأمثلة المحددة.

ويستخدم مصطلح "وفقا ل" في القسم التجريبي بمعنى أن الإجراء المشار إليه هو أن يستخدم "على نحو مماثل".

5 تصنيع المركبات

توضح المخططات والاجراءات العامة التالية الطرق الاصطناعية العامة لمركبات الصيغة العامة (I) و (Ia) و (Ib) للاختراع وليس المقصود منها أن تكون مقيدة. ومن الواضح للشخص الماهر في المجال أن ترتيب التحولات كما هو موضح في المخططات 1 إلى 5 يمكن تعديلها بطرق مختلفة. ولذلك فإن ترتيب التحولات التي تجسدها المخططات من 1 إلى 5 لا يقصد به أن يكون
10 محدودا. وبالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يؤدي التحويل البيني للبدائل، على سبيل المثال، إلى مخلفات R1, R2, R2a, R2b, R2c, R3, R4, R5, R6, R6a, R6b, R7a, R7b, R8, R9, R10, R11, R11a, or R12 قبل و / أو بعد التحولات النموذجية. هذه التعديلات يمكن أن تكون مثل إدخال مجموعات حماية، انشقاق مجموعات حماية، تخفيض أو أكسدة المجموعات الوظيفية، تفاعلات الهالوجنة، تصنيع المعادن، بدائل أو غيرها من التفاعلات
15 المعروفة للشخص الماهر في المجال. وتشمل هذه التحولات تلك التي تقدم وظيفة تسمح للمزيد من التحول البيني للبدائل. مجموعات الحماية المناسبة وإدخالها والانقسام معروفة جيدا للشخص الماهر في المجال (انظر على سبيل المثال T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley 1999).

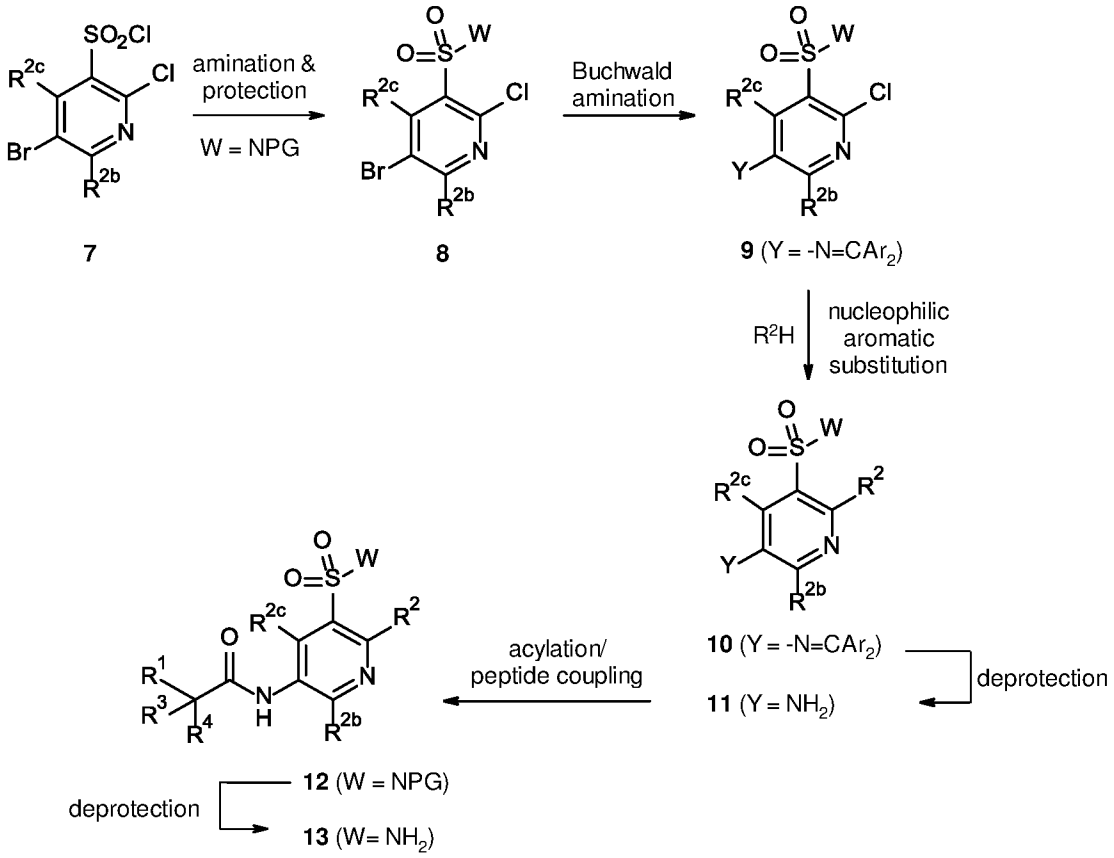
جميع الكواشف المستخدمة لإعداد مركبات الاختراع متاحة تجاريا، او معروفة في المراجع أو يمكن
20 إعدادها كما هو موضح.



المخطط 1: الإجراءات العامة لإعداد مركبات الصيغة العامة (I) و (Ia) المقابلة للصيغة 6؛R1، R2a، R2b, R2c، R3، وR4 على النحو المحدد في الوصف ومطالبات هذا الاختراع؛ W يقابل إما amine مع hydrogen و / أو مجموعة حماية PG (على سبيل المثال، (dimethylamino)methylene, 2,4-dimethoxybenzyl)؛ V يتوافق مع LG، chloride أو bromide؛ LG يتوافق مع مجموعة ترك (على سبيل المثال chloride, fluoride, tosyl .). R2 هو نظام غير متجانس مع nucleophilic nitrogen (على سبيل المثال pyrazole, imidazole, triazole) ويخضع لاستبدال nucleophilic العطرية في ذرة النيتروجين.

يمكن تصنيع مركبات الصيغة العامة 6 على النحو المبين في المخطط 1. الشخص الماهر في التقنية سوف يكون قادر على تحويل 1 sulfonyl chlorides إلى 2 sulfonyl amides المحمي، وسوف يكون قادر على اختيار مجموعة حماية PG التي هي مناسبة للخطوات التالية. أمثلة على مجموعات الحماية المناسبة PG هي 2,4-dimethoxybenzyl (dimethylamino)methylene. في الحالة V يتوافق مع مجموعة ترك PG (على سبيل المثال (fluoride, chloride, tosyl) مركبات 2 يمكن تحويلها في تفاعل استبدال nucleophilic

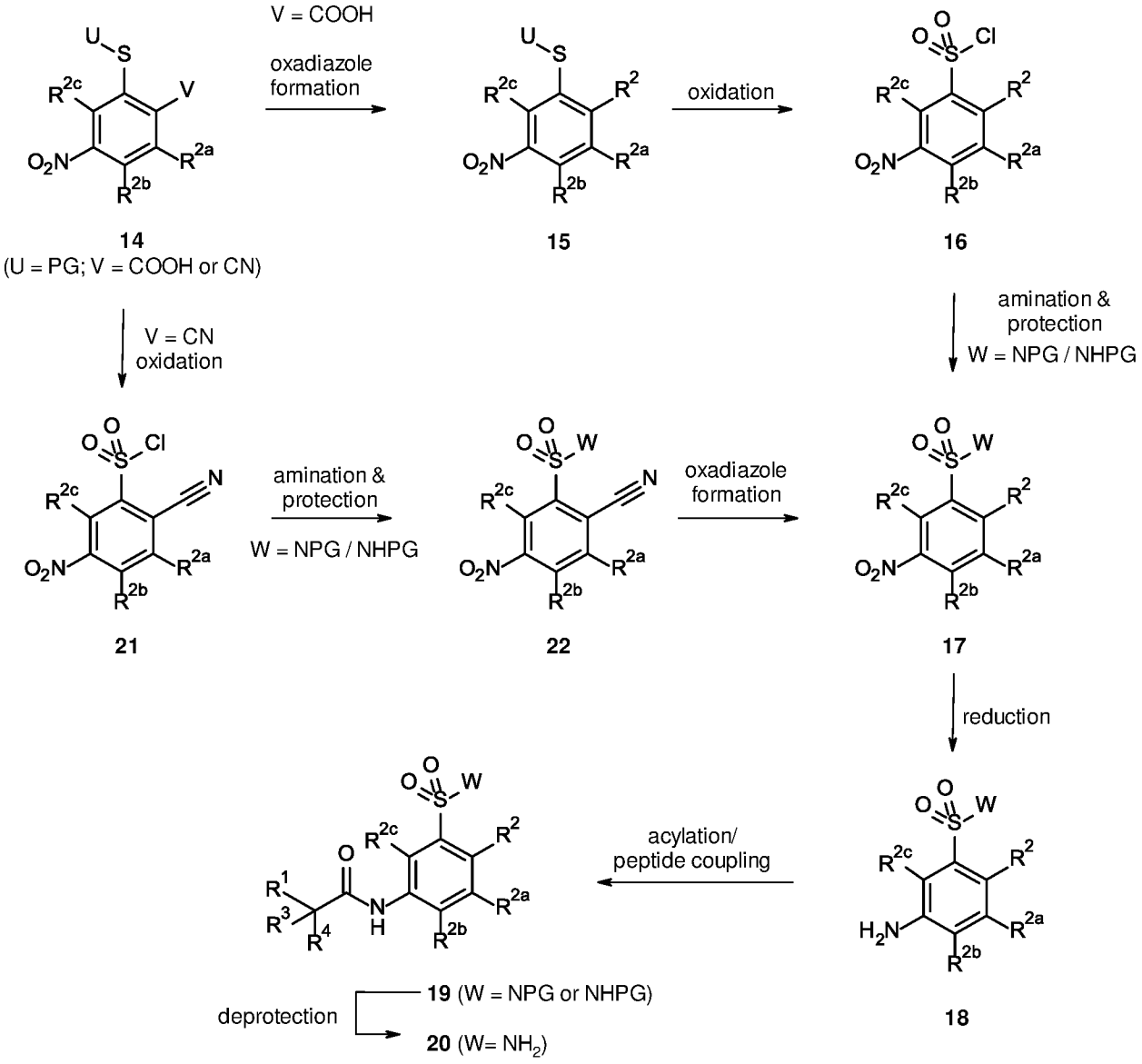
العطرية في مذيب مناسب (على سبيل المثال acetonitrile) وفي وجود قاعدة مناسبة (على سبيل المثال ... potassium carbonate, cesium carbonate, ..) مع نظام غير متجانس R2H الذي يحتوي على nucleophilic nitrogen (على سبيل المثال pyrazole, ... imidazole, triazole,) إلى مركبات 3 أثناء تشكيل رابطة C–N الجديدة. وفي حالة تطابق V مع chloride أو bromide، يمكن تشكيل المركبات 3 في تفاعل اقتران C–N معززة مع نظام غير متجانس يحتوي على النيتروجين (على سبيل المثال triazoles–1،2،3) وفي وجود نظام تحفيزي مناسب (على سبيل المثال tris(dibenzylideneacetone)dipalladium / di–tert–butyl(2',4',6'–triisopropyl–3,4,5,6–tetramethyl–[1,1'–biphenyl]–2–yl)phosphine / potassium phoasphate / toluene). في الخطوة التالية، مركبات nitro 3 يمكن تحويلها إلى anilines 4المقابل عن طريق التفاعل تحت ظروف الهدرجة، في المذيبات القطبية مثل ethanol, methanol, dioxane or tetrahydrofuran في وجود على سبيل المثال Pd–, Pt– , Fe– or Sn محفزات قائمة. Anilines 4 يمكن تحويله إلى amides5 المقابل على سبيل المثال عن طريق التفاعل مع acyl chloridesأوعن طريق تشكيل رابطة peptide باستخدام جميع الإجراءات المعروفة، مثل تفاعل حمض carboxylicالمقابل في وجود كاشف اقتران على سبيل المثال. HATU. في الخطوة الأخيرة، يتم حماية amides5 إلى sulfonamides6 المطلوبة. تعتمد ظروف الحماية على مجموعة الحماية المستخدمة (مثل TFA/dichloromethane in case of 2,4–dimethoxybenzyl أو ammonia/methanol المائية في حالة (dimethylamino)methylene).



المخطط 2: الإجراءات العامة لإعداد مركبات الصيغة العامة (I) و (Ib) المقابلة للصيغة 13؛R1، R2a، R2b, R2c، R3، وR4 على النحو المحدد في الوصف ومطالبات هذا الاختراع؛ W يقابل إما amine مع hydrogen و / أو مجموعة حماية PG (على سبيل المثال، (dimethylamino)methylene))؛ Ar هو aryl ، R2 هو نظام غير متجانس مع nucleophilic nitrogen (على سبيل المثال pyrazole, imidazole, triazole) ويخضع لاستبدال nucleophilic العطرية في ذرة النيتروجين.

يمكن تصنيع مركبات الصيغة العامة 13 على النحو المبين في المخطط 1. الشخص الماهر في المجال سوف يكون قادر على تحويل 7sulfonyl chlorides إلى 8 sulfonyl amides المحمي، وسوف يكون قادر على اختيار مجموعة الحماية PG التي هي مناسبة للخطوات التالية. أمثلة على مجموعات الحماية المناسبة PG هي (dimethylamino)methylene) (تفاعل 7sulfonylchlorides مع ammonia ، ثم التفاعل مع 1,1-dimethoxy-N,N-dimethylmethanamine في DMF) . باستخدام استراتيجيات الحماية و عدم الحماية، Buchwald amination من 8 في وجود المحفزات المناسبة (انظر على سبيل المثال

WO2011120026A1) يؤدي إلى المركب الوسيط 9. رد فعل استبدال Nucleophilic العطرية في مذيب مناسب (على سبيل المثال acetonitrile) وفي وجود قاعدة مناسبة (على سبيل المثال potassium carbonate، ...) مع نظام غير متجانس R2H يحتوي على nitrogen nucleophilic (على سبيل المثال pyrazole, imidazole, triazole...) يؤدي إلى 10pyridines . عدم الحماية ل 10 (تحت الظروف الحمضية في حالة Y = −N=CAr2) يليه تحويل 11anilines معدل الانتاج إلى 12amides على سبيل المثال عن طريق التفاعل مع acyl chlorides أو عن طريق تشكيل روابط peptide القياسية باستخدام جميع الإجراءات المعروفة، مثل تفاعل الأحماض الكربوكسيلية المقابلة في وجود كاشف اقتران على سبيل المثال HATU. في الخطوة الأخيرة، يتم عدم حماية 12amides إلى 13sulfonamides المطلوبة. ظروف عدم الحماية تعتمد على مجموعة الحماية المستخدمة (على سبيل المثال ammonia/methanol المائي في حالة (dimethylamino)methylene).



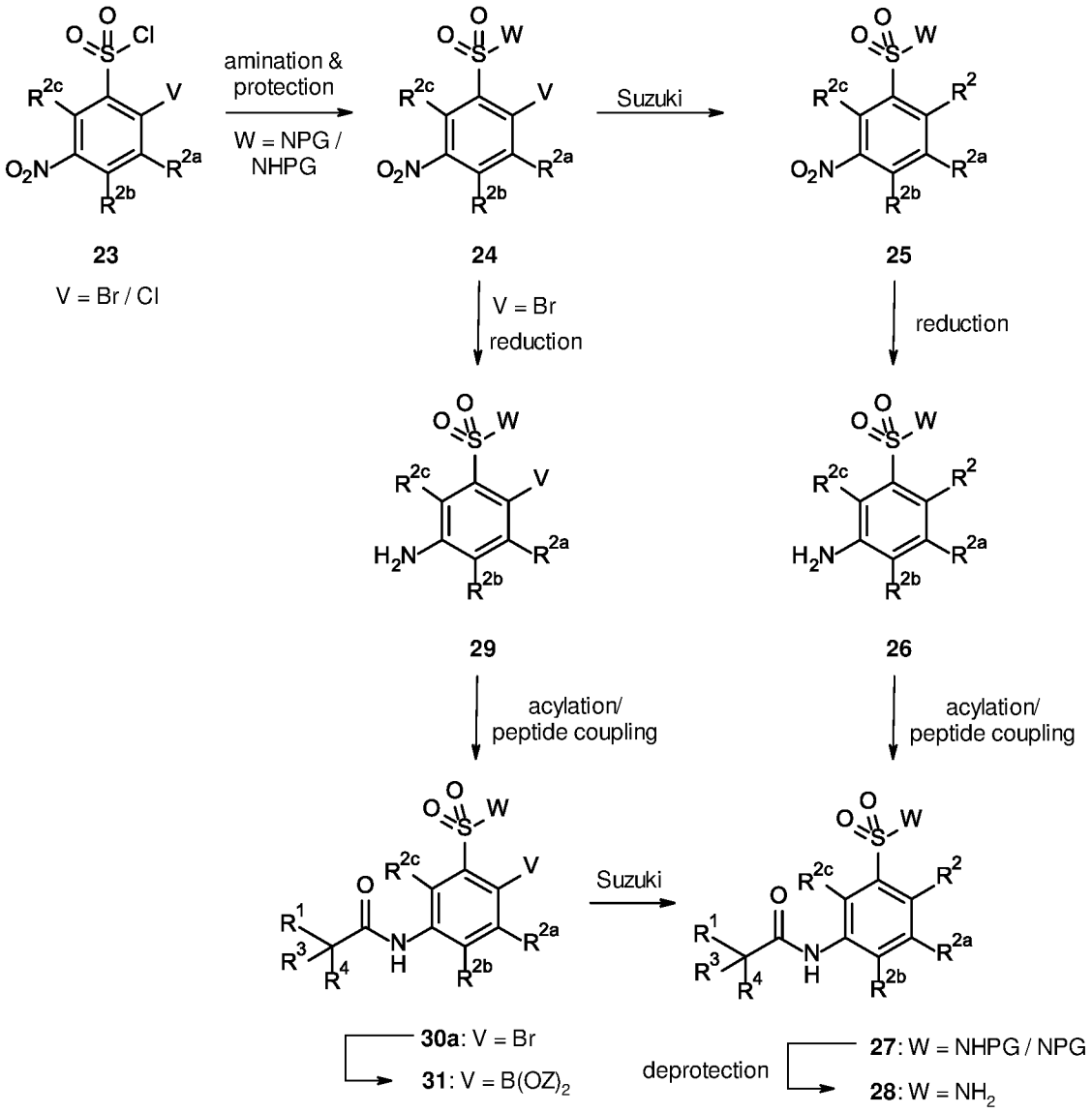
مخطط3: الإجراءات العامة لإعداد مركبات الصيغة العامة (I) و (Ia) المقابلة للصيغة 20 ، R1 ، R2a، R2c، R2b, R3، R4 و يتواجدون كما هما محددين في الوصف و عناصر حماية هذا الاختراع, و W تشير الى اما amine مع hydrogen و/أو مجموعة حماية PG (PG (مثال R2((dimethylamino)methylene, 2,4-dimethoxybenzyl تشير الى oxadiazolyl مستبدل اختياريا.

يمكن تركيب مركبات الصيغة العامة 20 على النحو المبين في المخطط 3. بدءا من 14benzenethiols المحمية (PG: على سبيل المثال benzyl, benzoyl) مع V = COOH, 1,3,4-oxadiazol-2-yl- and 1,2,4-oxadiazol-5-yl-substituents

يمكن إعدادها من مجموعة كربوكسي بطرق معروفة للشخص المهرة في التقنية (انظر على سبيل المثال WO2011/028741).

يمكن أن يتم تحويل 15benzenethiols المحمية إلى 16benzenesulfonyl chlorides عن طريق الأكسدة في مذيب protic ، على سبيل المثال. مع N N-chlorosuccinimide in acetic acid or with chlorine gas in tetrachloromethane/water. ويمكن الحصول على 17sulfonamides المقابلة من المركبات الوسيطة 16 عن طريق تفاعل ammonia أو أي أمين في المذيبات aprotic مثل dichloromethane and acetonitrile. ثم بعد ذلك لتم اختزالهم لاحقا تحت ظروف الهدرجة، في المذيبات القطبية مثل ethanol or tetrahydrofuran في وجود على سبيل المثال العوامل الحفازة المرتبطة بPd-, Pt-, Fe- or Sn لتنتج مشتقات الأنيلين مع الصيغة العامة 18. يمكن أن يتم لاحقا acylation للأميدات المقابلة على سبيل المثال عن طريق التفاعل مع acyl chlorides أو عن طريق تشكيل رابطة ببتيدية قياسية باستخدام جميع الإجراءات المعروفة، مثل التفاعل مع الاحماض الكربوكسيلية المقابلة في وجود عامل coupling على سبيل المثال HATU. عندما تكون W تساوي مجموعة امينو وظيفية محمية فإن نزع الحماية عن طريق على سبيل المثال(TFA) trifluoroacetic acid سوف يؤدى الى مركب من الصيغة العامة20.

بدلا من ذلك، بدءا من المركبات الوسيطة 14 معV = CN ، يمكن اجراء الاكسدة الى 21benzenesulfonyl chlorides فى وجودnitrile فى مذيب protic على سبيل المثال مع N-chlorosuccinimide in acetic acid or with chlorine gas in tetrachloromethane/water. 22sulfonamides المناظرة يمكن ان يتم الحصول عليها عن طريق المركبات الوسيطة 21 عن طريق مفاعلةammonia او اىamine فى مذيب aprotic مثلdichloromethane وacetonitrile . فى خطوة لاحقة مجموعةnitrile الخاصة بالمركب الوسيط22 من الممكن ان يتم تحويلها الىsulfonamides باستخدام-1,2,4 17oxadiazol-2-yl-substituents من خلال طرق معروفة للشخص المهرة في التقنية (انظر على سبيل المثال WO 2011/028741)

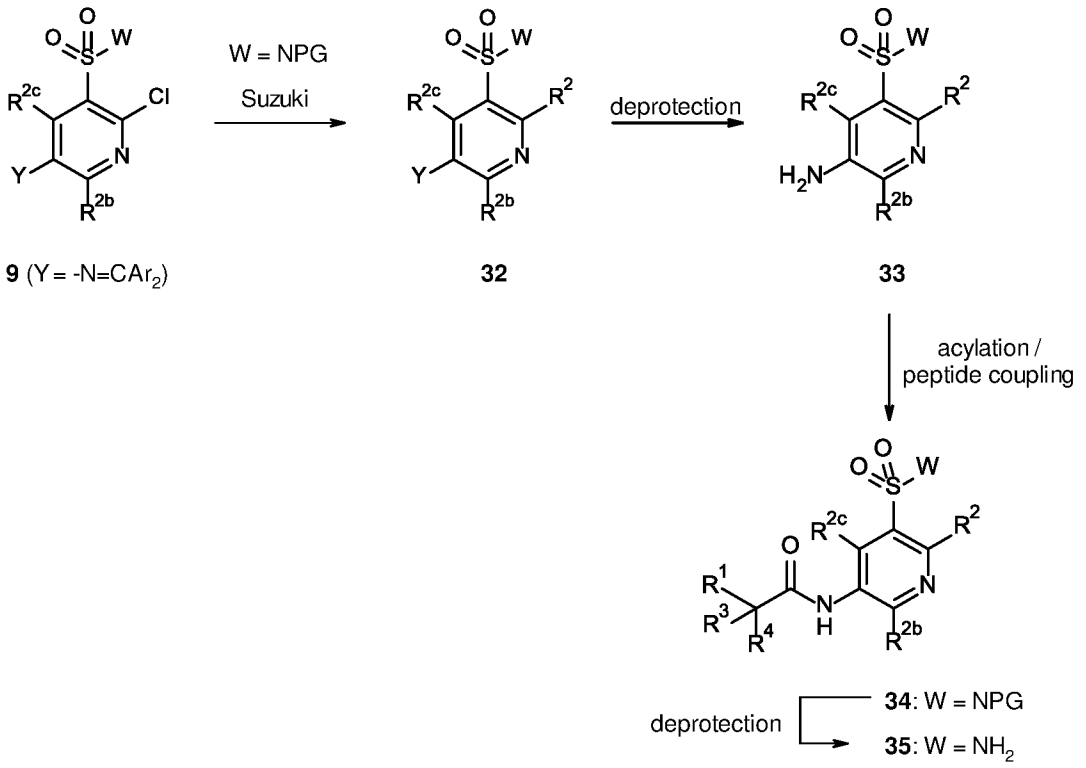


مخطط 4: الإجراءات العامة لإعداد مركبات الصيغة العامة (I) و(Ia) المقابلة للصيغة 28، R1،R2، R2a، R2c, R2b، R3 و R4 يتواجدون كما هما محددين في الوصف و عناصر حماية هذا الاختراع و B(OZ)2 تشير الى B(OH)2 او B(O2C6H12) او خليط من الاثنين و التى ترتبط ب اما amine مع hydrogen و/أو مجموعة حماية PG (مثال: (dimethylamino)methylene, 2,4-dimethoxybenzyl).

يمكن تصنيع مركبات من الصيغة العامة28 كما هو موضح فى مخطط4. بدءا من sulfonyl chlorides23 المناظر (مع V تكون اما bromide او chloride) C-connected aryl ومشتقات heteroaryl يمكن اعدادهم عن طريق على سبيل المثال: تفاعل Suzuki cross-coupling المعروف ل الشخص الماهر فى التقنية. تحويل sulfonamides24 المحميين الى

مركبات aryl/heteroaryl لها الصيغة العامة 25 يمكن تحقيقه عن طريق التفاعل مع boronic acid المناظر (او ester او خليط من الاثنين) تحت عامل حفاز من palladium في protic (مثال:isopropanol) او مذيب aprotic. يمكن الحصول على الامين الماظر 25 من المركب الوسيط25 عن طريق الاختزال تحت ظروف الهدرجة،في المذيبات القطبية مثل ethanol أو tetrahydrofuran فى وجود على سبيل المثال عوامل حفازة معتمدة على -Pd، -Pt، -Fe و -Sn. يمكن تحقيق acylation لاحقة لل amides المقابلة 27 عن طريق التفاعل مع acyl chlorides أو عن طريق تشكيل رابطة ببتيدية قياسية باستخدام جميع الإجراءات المعروفة، مثل التفاعل مع الاحماض الكربوكسيلية المقابلة في وجود عامل coupling على سبيل المثال HATU the corresponding carboxylic acid فوجود عامل اقتران على سبيل المثالHATU عندما تكون W تساوي مجموعة محمية فإن نزع الحماية عن طريق على سبيل المثال trifluoroacetic acid (TFA) سوف يؤدى الى مركب من الصيغة العامة 28.

بدلا من ذلك، بدءا من المركبات الوسيطة 24 معBr = V فإن الاختزال تحت ظروف الهدرجة في المذيبات القطبية مثل ethanol أوtetrahydrofuran فى وجود على سبيل المثال عامل حفاز معتمد على -Pt، -Fe أو-Sn ينتج amines 29 amides. المقابلة 30أ يمكن الحصول عليها عن طريق التفاعل مع acyl chlorides أو عن طريق تشكيل رابطة ببتيدية قياسية باستخدام جميع الإجراءات المعروفة يمكن لاحقاheteroarylation / arylation باستخدام على سبيل المثالpalladium catalyzed cross-couplings لاعطاؤ مركب وسيط 27. بدلا من ذلك bromides 30أ يمكن تحويلها الىboronic acid/ ester مركب وسيط31 المناظر B(OH)2 = B(OZ)2) اوا(B(O2C6H12) وبعد ذلك مفاعلته باستخدام على سبيل المثال عامل حفازpalladium بطريقة معروفة للشخص الماهر فى التقنية للحصول على مركب وسيط 27 والذى بعد فك الحماية ينتج مركب نهائي له الصيغة العامة 28.

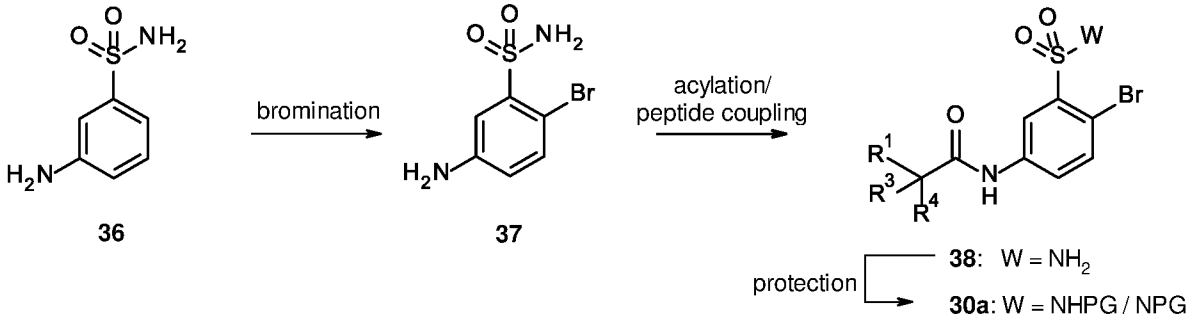


9 (Y = -N=CAr2) 32 33

مخطط 5: الإجراءات العامة لإعداد مركبات الصيغة العامة (I) و (Ib) المقابلة للصيغة 35، R1،R2، R2c، R2b, R3 و R4 يتواجدون كما هما محددين في الوصف و عناصر حماية هذا الاختراع وتشير الى اما amine with hydrogen و/أو مجموعة حماية PG (e.g., (dimethylamino)methylene, 2,4-dimethoxybenzyl)، Ar تكون aryl.

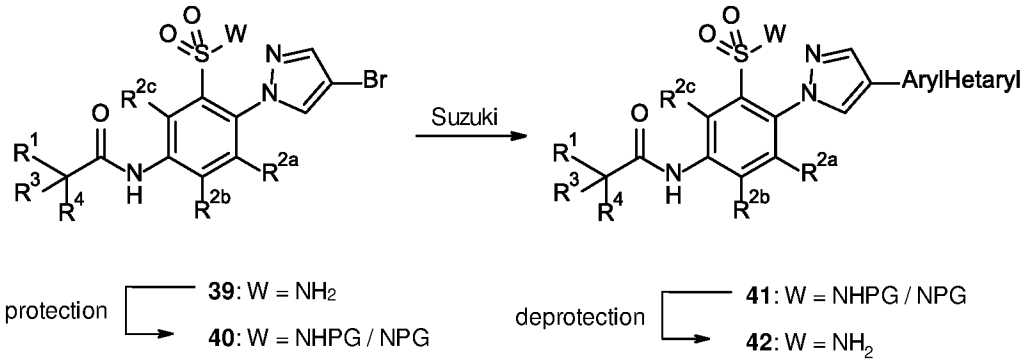
يمكن تصنيع مركبات من الصيغة العامة 35 كما هو موضح فى مخطط 5. بدءا من المركب الوسيط C-coupled aryl and heteroaryl 9 مشتقات 32 يمكن اعدادهم عن طريق على سبيل المثال palladium cross-couplings وعلى سبيل المثال Suzuki reactions المعروفين الى الشخص الماهر فى التقنية انظر (على سبيل المثال US 20110281865). فك الحماية تحت على سبيل المثال ظروف حامضية ينتج amines 33. يمكن تحقيق acylation لاحقة لل amides المقابلة عن طريق التفاعل مع acyl chlorides أو عن طريق تشكيل رابطة ببتيدية قياسية باستخدام جميع الإجراءات المعروفة، مثل التفاعل مع الاحماض الكربوكسيلية المقابلة في وجود عامل coupling على سبيل المثال HATU. عندما تكون W مجموعة امينو وظيفية محمية فأن نزع الحماية بعد ذلك باستخدام على سبيل المثال (aqueous ammonia

فى حالةdimethylamino)methylene) كمجموعة حماية) ينتج عنه مركبات من الصيغة العامة 35.



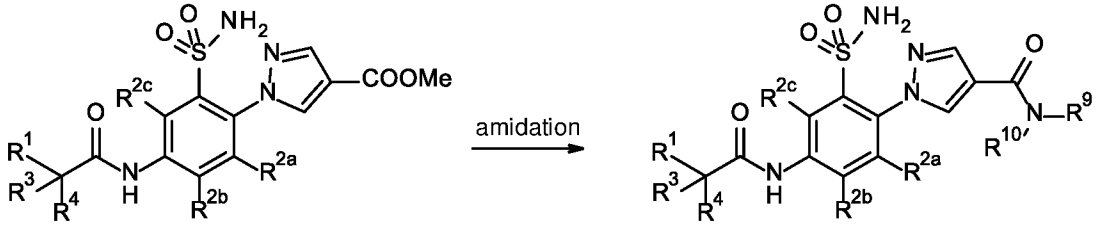
مخطط6: الإجراءات العامة لإعداد مركبات الصيغة 30أ، R3،R1 و R4 يتواجدون كما هما محددين في الوصف و عناصر حماية هذا الاختراع،R2a، R2b وR2c يكونونhydrogen و W تشير الى اما amine مع hydrogen و/أو مجموعة حمايةPG (مثال: (dimethylamino)methylene, 2,4-dimethoxybenzyl)

يمكن تصنيع مركبات من الصيغة العامة 30أ كما هو موضح فى مخطط 6. بدءا من aniline 36 المقابل ، تفاعل bromination (على سبيل المثال مع NBS فى DMF) يؤدى الى 37bromoaniline. يمكن تحقيق acylation لاحقة لل amides المقابلة 38 عن طريق التفاعل مع acyl chlorides أو عن طريق تشكيل رابطة ببتيدية قياسية باستخدام جميع الإجراءات المعروفة، مثل التفاعل مع الاحماض الكربوكسيلية المقابلة في وجود عامل coupling على سبيل المثال HATU. تؤدى الحماية اللاحقة لمجموعةsulfonamide (مثال:-1,1 dimethoxy-N,N-dimethylmethanamine in DMF) amides 30a المحمية التى يمكن تحويلها بعد ذلك باستخدام كيمياءSuzuki كما هو موصوف فى مخطط 4.



مخطط7: الإجراءات العامة لإعداد مركبات الصيغة العامة (Ia) and (I) المقابلة للصيغة 42، R1،R2a، R2b، R2c، R3 و R4 يتواجدون كما هما محددين في الوصف و عناصر حماية هذا الاختراع, و W تشير الى اماamine مع hydrogen و/أو مجموعة حماية PG (مثال: (dimethylamino)methylene, 2,4-dimethoxybenzyl).

يمكن تصنيع مركبات من الصيغة العامة 42 كما هو موضح فى مخطط7. بعد حماية مجموعة sulfonamide الخاصة ب 39bromopyrazoles (على سبيل المثال ب مجموعة (dimethylamino)methylene group)) . هذه المركبات يمكن تحويلها باستخدام على سبيل المثال تفاعلاتSuzuki cross-coupling المعرفة للشخص الماهر فى التقنية الى المركبات 41. عندما تكونW مجموعة حماية فأن نزع الحماية بعد ذلك باستخدام على سبيل المثال (aqueous ammonia فى alcohol (مثال: (methanol, ethanol, propanol) ينتج عنه مركبات من الصيغة العامة 42.



43 44

مخطط 8: الإجراءات العامة لإعداد مركبات الصيغة العامة (Ia) and (I) المقابلة للصيغة 44، R1،R2a، R2b، R2c، R3، R4، R9 و R10 يتواجدون كما هما محددين في الوصف و عناصر حماية هذا الاختراع.

يمكن تصنيع مركبات من الصيغة العامة 44 كما هو موضح فى مخطط 8. يمكن تحويل 43Carboxylic esters الى amides المقابلة44 اما ب direct transamidation (على سبيل المثال : .باستخدامLewis acid مثل-1,4-(bis(trimethylaluminum diazabicyclo[2.2.2]-octane (DABAL-Me3) فىTHF) أو عن طريق إجراءات التحلل المائي وال amidation اللاحقة المعروفة للشخص الماهر فى التقنية.

وبالإضافة إلى ذلك، مركبات النماذج يمكن أن يتم الحصول عليها لاحقا عن طريق الكيمياء التوظيفية متأخرة المرحلة.-(e.g. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 1255 1262, Chem. Soc. Rev. 2016, 45(3), 546-476, Chem. Rev. 2016, 116(2), 422-518، Chem Rev. 2014, 114(4), 2432-2506) ، كما هو معروف لشخص ماهر في التقنية. يمكن أن تكون هذه التفاعلات على سبيل المثال تفاعلات fluorination, difluoromethylation, trifluoromethylation, cyanation, methoxylation, oxidation or alkylation (لامثلة الاكسدة انظر Org. Lett. 2015, 17, 6066-6069, Adv. Synth. Catal. 2004, 346, 171-184, Science 2007, 318(5851), 783-7, Org. Lett., 2005, 7(1), 79-82, J. Organomet. Chem., 2015, 793, 217-231).

يتم عزل المركبات وفقا للاختراع وتنقيتها بطريقة معروفة في حد ذاتها، على سبيل المثال. عن طريق تقطير المذيب تحت ظغط سالب وإعادة بلورة البقايا التي يتم الحصول عليها من مذيب مناسب أو إخضاعه لأحد طرق التنقية العادية، مثل الاستشراب على مادة دعم مناسبة. وعلاوة على ذلك فإن المرحلة العكسية لHPLC التحضيري لمركبات الاختراع الحالي التى تمتلك وظيفة قاعدية أو حمضية بما فيه الكفاية قد تؤدي إلى تكوين ملح، كما هو الحال في مركب من الاختراع الحالي قاعديا بما فيه الكفاية، وهو ملح trifluoroacetate or formate على سبيل المثال، أو في حالة مركب من الاختراع الحالي الذي يكون حمضي بما فيه الكفاية، ملح ammonium على سبيل المثال. أملاح من هذا النوع يمكن أن تتحول إما إلى قاعدتها الحرة أو الحمض الحر، على التوالي، من خلال أساليب مختلفة معروفة للاشخاص المهرة في التقنية، أو استخدامها كأملاح في الاختبارات البيولوجية اللاحقة. بالإضافة إلى ذلك، فإن عملية التجفيف خلال عزل مركبات الاختراع الحالي قد لا تزيل تماما آثار المذيبات وخاصة مثل formic acid أو trifluoroacetic acid، لإعطاء المذابات أو مجمعات الإدماج inclusion complexes. الشخص الماهر في التقنية سوف يعرف أي من المذابات أو مجمعات الإدماج مقبولة لاستخدامها في الاختبارات البيولوجية اللاحقة. يجب أن يكون مفهوما أن الشكل المحدد (مثل الملح، القاعدة الحرة، المذاب، مجمع الإدماج) لمركب الاختراع الحالي معزولا كما هو موضح هنا ليس بالضرورة الشكل الوحيد

الذي يمكن فيه تطبيق المركب المسمى فى العنوان على اختبارات بيولوجية من أجل قياس النشاط البيولوجي المحدد.

ويمكن الحصول على أملاح مركبات الصيغة (I), (Ia), (Ib) وفقا للاختراع عن طريق إذابة المركب الحر في مذيب مناسب (على سبيل المثال ketone مثل acetone، methylethylketone أو methylisobutylketone ، ether مثل diethyl ether، tetrahydrofuran أو dioxane ، chlorinated hydrocarbon مثل methylene chloride أو chloroform أو الكحول الدهنى منخفض الوزن الجزيئي مثل methanol، ethanol أو isopropanol) الذي يحتوي على الحمض أو القاعدة المرغوبة. ويمكن استخدام الحامض أو القاعدة في تحضير الملح، اعتمادا على ما إذا كان حمض أو قاعدة أحادية أو متعددة القاعدة ووفقا للمطلوب من الملح، في نسبة كمية متساوية أو مع اختلاف واحد منها. يتم الحصول على الأملاح عن طريق الترشيح، ثم اعادة الترسيب، الترسيب مع مذيب غير مذيب للملح أو عن طريق تبخير المذيبات. يمكن تحويل الأملاح التي تم الحصول عليها إلى مركبات حرة والتي بدورها يمكن تحويلها إلى أملاح. وبهذه الطريقة، يمكن تحويل الأملاح غير المقبولة صيدلانيا التي يمكن الحصول عليها على سبيل المثال كمنتجات عملية في التصنيع على نطاق صناعي إلى أملاح مقبولة صيدلانيا عن طريق عمليات معروفة للشخص الماهر في التقنية. يفضل بشكل خاص hydrochl أو ides والعملية المستخدمة في قسم النماذج.

يمكن الحصول على مقابلات غير ضوئية نقية و مصاوغات مرآتية نقية من المركبات والأملاح وفقا للاختراع على سبيل المثال عن طريق التصنيع غير المتماثل وذلك باستخدام مركبات بادئة chiral في التصنيع وتقسيم مخاليط المصاوغات مرآتية و المقابلات غير الضوئية التي تم الحصول عليها في التصنيع.

يمكن تقسيم مخاليط المصاوغات المرآتية وال المقابلات غير الضوئية إلى مصاوغات مرآتية نقية و مقابلات غير ضوئية نقية بطرق معروفة لشخص ماهر في التقنية. ويفضل أن يتم فصل الخلائط المقابلات غير الضوئية عن طريق التبلور، ولا سيما التبلور التكسيري، أو الاستشراب . يمكن فصل مخاليط المصاوغات المرآتية على سبيل المثال من خلال تشكيل مقابلات غير ضوئية مع مادة auxilliary chiral، ثم حل مقابلات غير ضوئية المحصول عليها وإزالة المادة

auxilliary chiral. المواد auxilliary chiral هى على سبيل المثال: يمكن استخدام الأحماض chiral لفصل قواعد المصاوغات المرآتية مثل حمض الماندليك وقواعد chiral يمكن استخدامها لفصل أحماض المصاوغات المرآتية عن طريق تشكيل الأملاح المقابلات غير الضوئية . وعلاوة على ذلك، يمكن تشكيل مشتقات المقابلات غير الضوئية مثل استرات المقابلات غير الضوئية من خليط المصاوغات المرآتية من الكحول أو مخاليط المصاوغات المرآتية من الأحماض، على التوالي، وذلك باستخدام الأحماض chiral أو الكحول chiral، على التوالي ومواد auxilliary chiral. بالإضافة إلى ذلك، التجميعات المقابلات غير الضوئية أو المقابلات غير الضوئية القفصية. يمكن استخدامها لفصل خلائط المصاوغات المرآتية. وبدلا من ذلك، يمكن تقسيم خلائط المصاوغات المرآتية باستخدام أعمدة فصل chiral ب الاستشراب .

ويوجد طريقة أخرى مناسبة لعزل مصاوغات مرآتية هى الانفصال الأنزيمي.

أحد الجوانب المفضلة للاختراع هو عملية تحضير المركبات من مركبات الصيغة العامة (I)، (Ia)،(Ib) أو N-OXIDE أو ملح أو صِنْو او مصاوغ فراغى للمركب المذكور أو ملح من N-OXIDE ، صِنْو او مصاوغ فراغى المذكورين طبقا للنماذج ، وكذلك تستخدم مركبات وسيطة لإعدادها ايضا.

اختياريا، يمكن تحويل مركبات الصيغة (I)،(Ia) ،(Ib) إلى أملاحها، أو اختياريا يمكن تحويل أملاح مركبات الصيغة (I)،(Ia) ،(Ib) إلى المركبات الحرة. العمليات المرتبطة بذلك هي العمليات العادية المعروفة للاشخاص المهرة.

الجزء التجريبي

الاختصارات

يسرد الجدول التالي الاختصارات المستخدمة في هذه الفقرة وفي قسم الأمثلة وأمثلة المركبات الوسيطة حتى لا يتم شرحها داخل النص

الاختصار	المعنى

AcOH	حمض (ethanoic حمضacetic)
aq.	مائي
boc	t-butoxycarbonyl
br	عريض
CI	تأيّن كيميائي
d	صِنْو
DAD	مكشاف مصفوف بنظام ثنائي
DBU	1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene
DCM	dichloromethane
dd	صِنْو مزدوج
DIPEA	diisopropylethylamine
DMF	N,N-dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
ELSD	مكشاف إستطارة الضوء البخريّ
EtOAc	ethyl acetate
EtOH	ethanol
eq.	مكافئ
ESI	الكهرومرذاذي التأيّن(ES)

HATU	1-[Bis(dimethylamino)methylene]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxid hexafluorophosphate
HPLC	الإستشراب السائل رفيع الإنجاز
LC-MS	الاستشراب السائل - قياس الطيف الكلي
m	خط طيفي
MeCN	acetonitrile
MeOH	methanol
MS	قياس الطيف الكلي
MTBE	methyl tert-butylether
NMR	الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني: يتم إعطاء التحولات الكيميائية (□) في جزء في المليون. تم تصحيح التحولات الكيميائية عن طريق تعيين إشارة DMSO إلى 2.50 جزء في المليون ما لم ينص على خلاف ذلك
PDA	مصفوفة ثنائية ضوئية
PoraPakTM;	عمود الاستشراب السائل رفيع الانجاز المحصول عليه من سائِلُ السَّلَى
q	ترابط رباعي
r.t. or rt	درجة حرارة الغرفة

Rt	زمن الاحتجاز (المقاس عن طريق الاستشراب السائل رفيع الانجاز أوالاستشراب السائل فائق الانجاز) فى دقائق
s	ترابط مفرد
SM	مادة البدء
SQD	مكشاف رباعي مفرد
t	ترابط ثلاثي
td	ترابط ثلاثي مزدوج
dt	صِنوْ ثلاثي
TEA	triethylamine
THF	tetrahydrofuran
UPLC	الاستشراب السائل فائق الاداء

الاختصارات الأخرى لها معانيها المعتادة للشخص الماهر.

وتوضح الجوانب المختلفة للاختراع الموصوفة في هذا الطلب عن طريق الأمثلة التالية والتي لا تعنى قصر الاختراع بأي شكل من الأشكال

أوصاف تجريبية محددة

فى نماذج ذروة NMR في الأوصاف التجريبية المحددة التالية كما تظهر فى الطيف لم يتم إعتبار تأثيرات النظام الأعلى المحتملة. يمكن تشغيل التفاعلات التي تستخدم تشعيع الميكروويف مع فرن الميكروويف بيوتاد Initator opt المجهز اختياريا بوحدة روبوتية. ويهدف عدد مرات التفاعلات

التي تستخدم تدفئة الميكروويف أن تكون مفهومة كعدد مرات تفاعلات ثابتة بعد الوصول إلى درجة حرارة التفاعل المشار إليها.

قد تتطلب المركبات والمركبات الوسيطة المنتجة التنقية وفقا لطرق الاختراع . تنقية المركبات العضوية معروفة جيدا للشخص الماهر فى التقنية، وقد تكون هناك عدة طرق لتنقية نفس المركب. في بعض الحالات، قد لا تكون هناك حاجة للتنقية. في بعض الحالات، يمكن تنقية المركبات عن طريق البلورة.

في بعض الحالات، قد يتم تقليب الشوائب باستخدام مذيب مناسب. في بعض الحالات، يمكن تنقية المركبات بواسطة الاستشراب، وخاصة flash column chromatography ، وذلك باستخدام على سبيل المثال لفافات هلام السيليكا معبأة مسبقا ، على سبيل المثال. من Separtis مثل Isolute® Flash silica gel أو Isolute® Flash NH2 silica gel مع Isolera® autopurifier (Biotage) و مروّق مثل التدرجات مثل hexane/ethyl acetate أو DCM/methanol.

في بعض الحالات، يمكن تنقية المركبات عن طريق HPLC التحضيري باستخدام على سبيل المثال منقي ذاتى لسائِلُ السَّلَى مجهز بمكشاف مصفوف ثنائي الصمام و / أو مطياف الكتلة للتأين الكهرومرذاذي الخطي في تركيبة مع عمود مناسب عكسي معبأة مسبقا والمروقات مثل تدرجات المياه و acetonitrile التي قد تحتوي على إضافات مثل حمض trifluoroacetic، حمض formic أو الأمونيا المائية. في بعض الحالات، يمكن لطرق التنقية كما هو موضح أعلاه أن توفر مركبات الاختراع الحالي و التي تمتلك وظيفة قاعدية أو حمضية كافية في شكل ملح. مثل مركب الاختراع الحالي الذي يكون قاعديا بما فيه الكفاية أو ملح trifluoroacetate أو formate على سبيل المثال، أو في حالة مركب الإختراع الحالي يكون حمضي بما فيه الكفاية، على سبيل المثال ملح ammonium . يمكن تحويل الملح من هذا النوع إلى شكل قاعدي حر أو شكل حمض حر، على التوالي، بطرق مختلفة معروفة للشخص الماهر فى التقنية، أو يمكن استخدامها كأملاح في المقايسات البيولوجية اللاحقة. يجب أن يكون مفهوما أن الشكل المحدد (مثل الملح، القاعدة الحرة الخ) لمركب الاختراع الحالي معزولا كما هو موضح هنا ليس بالضرورة

أن يكون الشكل الوحيد الذي يمكن فيه تطبيق المركب المذكور على مقايسة بيولوجية من أجل القياس الكمي للنشاط البيولوجي المحدد.

وتستند نسبة عائدات الانتاج المذكورة في الأمثلة التالية على مكون البدء المستخدم بأقل كمية مولارية. لم يتم تحسين معظم ظروف التفاعل للناتج. تم نقل السوائل والمحاليل الحساسة للرطوبة والهواء عن طريق حقنة أو قنية، وأدخلت في الأوعية الدموية للتفاعل من خلال حاجز مطاط. واستخدمت الكواشف التجارية الفئة والمذيبات دون مزيد من التنقية. ويشير المصطلح "مركزة في فراغ" إلى استخدام مبخر Buchi rotary عند أدنى ضغط يبلغ حوالي 15 مم من الزئبق. يتم تسجيل جميع درجات الحرارة غير مصححة بالدرجة المئوية (°C).

ومن أجل فهم هذا الاختراع على نحو أفضل، ترد الأمثلة التالية. هذه الأمثلة لغرض التوضيح فقط، ولا ينبغي تفسيرها على أنها تحد من نطاق الاختراع بأي شكل من الأشكال. وجميع المنشورات المذكورة في هذه الوثيقة مدرجة بالمراجع في مجملها.

شروط LC-MS و UPLC-MS التحليلية

تشير بيانات LC-MS و UPLC-MS الواردة في الوصف التجريبي المحدد اللاحق (ما لم يذكر خلاف ذلك) إلى الشروط التالية:

الطريقة A

Instrument: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; Column: Acquity UPLC BEH C18 1.7 µm, 50x2.1mm; eluent A: water + 0.1 vol % formic acid (99%), eluent B: acetonitrile; gradient: 0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B; flow 0.8 ml/min; temperature: 60 °C; DAD scan: 210-400 nm.

الطريقة B

Instrument: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; Column: Acquity UPLC BEH C18 1.7 µm, 50x2.1mm; eluent A: water + 0.2 vol %

aqueous ammonia (32%), eluent B: acetonitrile; gradient: 0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B; flow 0.8 ml/min; temperature: 60 °C; DAD scan: 210-400 nm.

الطريقة C

Instrument: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; Column: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm; eluent A: water + 0.1 vol % formic acid (99%), eluent B: acetonitrile; gradient: 0-4.5 min 1-99% B, 4.5-5.0 min 99% B; flow 0.8 ml/min; temperature: 60 °C; DAD scan: 210-400 nm.

الطريقة D

Instrument: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; Column: Acquity UPLC BEH C18 1.7 µm, 50x2.1mm; eluent A: water + 0.2 vol % aqueous ammonia (32%), eluent B: acetonitrile; gradient: 0-4.5 min 5-95% B, 4.5-5.0 min 95% B; flow 0.8 ml/min; temperature: 50 °C; DAD scan: 210-400 nm.

الطريقة E

Instrument: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; Column: Acquity UPLC BEH C18 1.7 µm, 50x2.1mm; eluent A: water + 0.1 vol % trifluoroacetic acid, eluent B: acetonitrile; gradient: 0-4.5 min 5-95% B, 4.5-5.0 min 95% B; flow 0.8 ml/min; temperature: 50 °C; DAD scan: 210-400 nm.

الطريقةF (chiral HPLC)

Instrument: Agilent HPLC 1260; Column: Chiralpak IB 3µ 100x4,6mm; eluent A: hexane + 0.1% vol. diethylamine (99%), eluent B: ethanol;

isocratic: 70%A + 30%B; flow 1.0 mL/min; temperature: 25 °C; injection: 5 µl; DAD @ 254 nm.

الطريقة H

Instrument: Agilent UHPLC 1290 SingleQuad; Column: Phenomenex Kinetex C18 1.7 50x2.1mm; Eluent A: Water + 0.1 vol % trifluoroacetic acid (99%), Eluent B: acetonitrile;

gradient: 0-4.5 min 5-95% B, 4.5-5.0 min 95% B; flow 0.8 ml/min; temperature: 50 °C;

DAD @ 254 nm.

Instrument: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; Column: Luna Hilic 5µm 100x4.6mm;

Eluent A: CO2, Eluent B: methanol + 0.5 vol % ammonia (32%); isocratic: 20%B;

flow 4.0 ml/min; temperature: 37.5°C; BPR: 100bar; MWD @ 254nm .

الطريقة I

Instrument: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; Column: Acquity UPLC BEH C18 1.7 µm, 50x2.1mm; eluent A: water + 0.1 vol % formic acid (99%), eluent B: methanol; gradient: 0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B; flow 0.8 ml/min; temperature: 60 °C; DAD scan: 210-400 nm.

الطريقة J

Instrument: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; Column: Acquity UPLC BEH C18 1.7 µm, 50x2.1mm; eluent A: water + 0.2 vol % aqueous ammonia (32%), eluent B: methanol; gradient: 0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B; flow 0.8 ml/min; temperature: 60 °C; DAD scan: 210-400 nm.

الطريقة K

Instrument: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; Column: Chiralpak IA 5µm 100x4.6mm; Eluent A: CO2, Eluent B: methanol+ 0.2 Vol-% diethylamine (99%); isocratic: 28%B; flow 4.0 ml/min; temperature: 37.5°C; BPR: 100bar; MWD @ 254nm

الطريقة L

Instrument: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; Column: Chiralpak IA 5µm 100x4.6mm; Eluent A: CO2, Eluent B: ethanol+ 0.2 Vol-% aqueous ammonia (32%); isocratic: 29%B; flow 4.0 ml/min; temperature: 37.5°C; BPR: 100bar; MWD @ 220nm

الطريقة M

Instrument: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; Column: Chiralpak IA 5µm 100x4.6mm; Eluent A: CO2, Eluent B: methanol+ 0.2 Vol-% diethylamine (99%); isocratic: 28%B; flow 4.0 ml/min; temperature: 37.5°C; BPR: 100bar; MWD @ 254nm

الطريقة N

Instrument: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; Column: Chiralpak IA 5µm 100x4.6mm; Eluent A: CO2, Eluent B: methanol; isocratic: 21%B; flow 4.0 ml/min; temperature: 37.5°C; BPR: 100bar; MWD @ 254nm

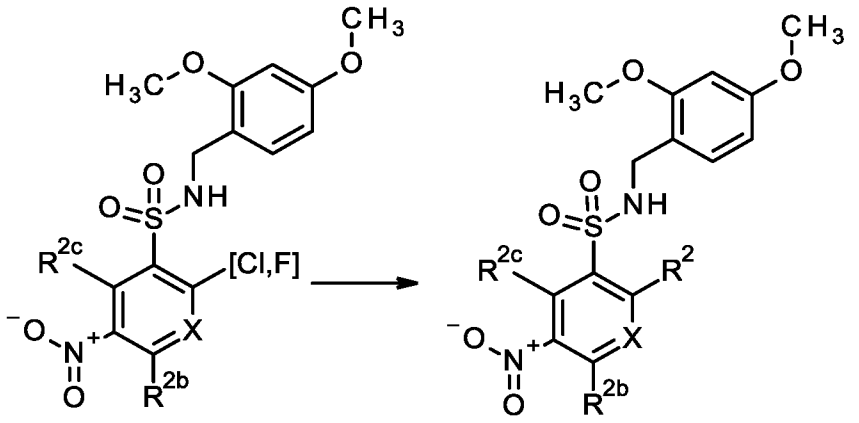
الطريقة O

Instrument: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; Column: YMC Cellulose SC 3µ 100x4,6mm; Eluent A: hexane + 0.1 Vol-% diethylamine (99%), Eluent B: ethanol; isocratic: 10% B; flow 1.0 mL/min; temperature: 25°C; DAD @ 254 nm

ظروف الاستشراب العمودى Flash

"التنقية بواسطة الاستشراب العمودي (Flash)" كما هو موضح في الأوصاف التجريبية المحددة اللاحقة يشير إلى استخدام نظام تنقية Biotage Isolera. للحصول على المواصفات الفنية انظر "كتالوج المنتجات الحيوية" على www.biotage.com.

الإجراءات التجريبية العامة :



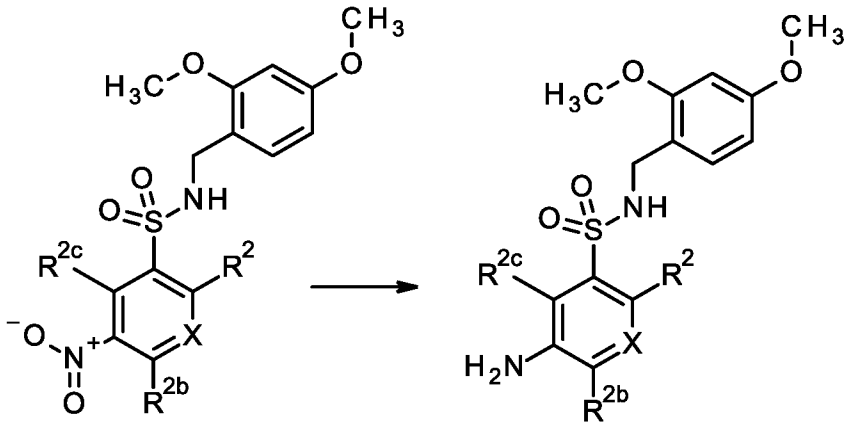
الإجراء العام 1.1GP

تم إذابة Sulfonamide A (على سبيل المثال 1.29 ملي مول) في acetonitrile (10 ملي لتر في حالة مقياس 1.29 ملي مول) وcesium carbonate (1.0 مكافئ) و nucleophile

المقابلة (1.0 مكافئ). استمر التحريك عند 110 درجة مئوية حتى أظهر TLC استهلاك مواد البدء. تمت إزالة المذيب فى فراغ، يليه إضافة الماء و dichloromethane. بعد ذلك، تم فصل الاطوار ، تم تجفيف المرحلة العضوية وتركيزها فى فراغ. وكان الخام يستخدم إما دون تنقية إضافية أو تم تنقيته كما هو مبين في النماذج.

الإجراء العام 1.2GP

تم إذابة Sulfonamide A (على سبيل المثال 1،29 ملي مول) في acetonitrile (15 ملي لتر في حالة مقياس 1.29 ملي مول) وpotassium carbonate المسحوقة بدقة (3.0 مكافئ) وazole المقابل (1.5 مكافئ). واستمر التحريك في 100 – 110 درجة مئوية حتى أظهر TLC استهلاك مواد البدء. تمت إزالة المذيب فى فراغ، يليه إضافة الماء وdichloromethane . بعد ذلك، تم فصل الاطوار ، تم تجفيف المرحلة العضوية وتركيزها فى فراغ. وكان الخام يستخدم إما دون تنقية إضافية أو تم تنقيته كما هو مبين في النماذج.



B C

الإجراء العام 2.1GP

تم إذابة خام مركب nitro B (على سبيل المثال 1.29 ملي مول) في dioxane (15 ملي لتر في حالة مقياس 1.29 ملي مول) وتم إضافة tin(II)chloride dihydrate (3.0 مكافئ) وتم تقليب خليط التفاعل لمدة ساعتين عند 70 درجة مئوية. بعد التبريد إلى درجة حرارة الغرفة تم ترشيح خليط التفاعل وتركيزه فى فراغ. تم استخدام الترشيح إما دون تنقية إضافية أو تم تنقيته كما هو مبين في النماذج.

الإجراء العام 2.2GP

تم إذابة خام مركب nitro B (على سبيل المثال 1.29 ملي مول) في dioxane (15 ملي لتر في حالة مقياس 1.29 ملي مول) وتم إضافة tin(II)chloride dihydrate (5.0 مكافئ) وتم تقليب خليط التفاعل لمدة ساعتين عند 70 درجة مئوية. بعد التبريد إلى درجة حرارة الغرفة تم ترشيح خليط التفاعل وتركيزه فى فراغ. تم استخدام الترشيح إما دون تنقية إضافية أو تم تنقيته كما هو مبين في النماذج.

الإجراء العام 2.3GP

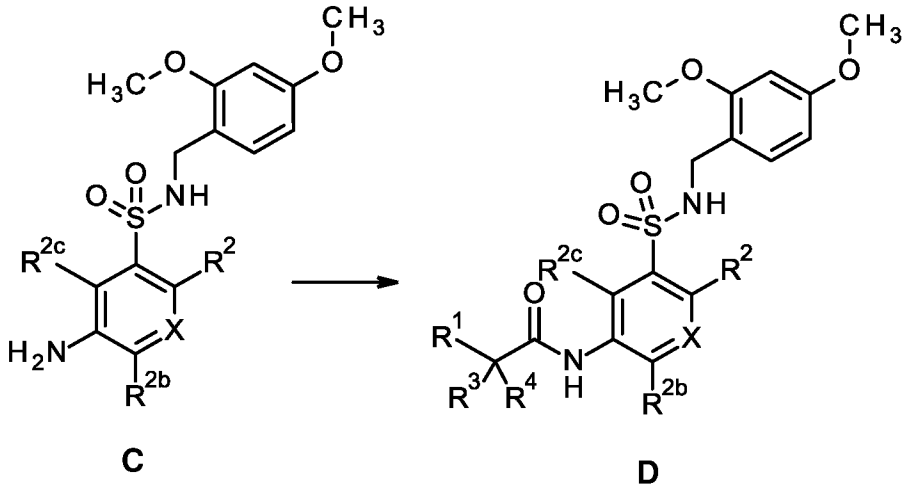
تم إذابة خام مركب nitro B (على سبيل المثال 1.29 ملي مول) في methanol (15 ملي لتر في حالة مقياس 1.29 ملي مول) وتم إضافة Pd/C (تحميل 10٪، 50 ملغم). تم إجلاء القارورة ثلاث مرات وتم مسحها بالهيدروجين (بار واحد) واستمر التحريك في درجة حرارة الغرفة. بعد الانتهاء من التفاعل، تم ترشيح الخليط وتركيزه فى فراغ. واستخدم الخام دون مزيد من التنقية.

الإجراء العام 2.4GP

تم إذابة خام مركب nitro B (على سبيل المثال 1.29 ملي مول) في methanol/dioxane (15 ملي لتر في حالة 1.29 ملي مول) وتم إضافة Pd/C (تحميل 10٪، 50 ملغم). تم إجلاء القارورة ثلاث مرات وتم مسحها بالهيدروجين (بار واحد) واستمر التحريك في درجة حرارة الغرفة. بعد الانتهاء من التفاعل، تم ترشيح الخليط وتركيزه فى فراغ . واستخدم الخام دون مزيد من التنقية.

الإجراء العام 2.5GP

تم إذابة مركب خام nitro B (على سبيل المثال 1.29 ملي مول) في methanol/dioxane (15 ملي لتر في حالة مقياس 1.29 ملي مول) وتم إضافة Pt/C (10٪ تحميل، 50 ملغم). تم إجلاء القارورة ثلاث مرات وتم مسحها بالهيدروجين (بار واحد) واستمر التحريك في درجة حرارة الغرفة. بعد الانتهاء من التفاعل، تم ترشيح الخليط وتركيزه فى فراغ. واستخدم الخام دون مزيد من التنقية.



C D

الإجراء العام 3.1GP

تم إذابة الخام aniline C المستبدل (على سبيل المثال، 1.29 ملي مول) في dimethylformamide (6 ملي لتر في حالة مقياس 1.29 ملي مول) متبوعا بإضافة الحمض المقابل (كمية كما هو موضح في النماذج)، N,N- diisopropylethylamine (4.5 مكافئ على أساس حمض) و HATU (1.5 مكافئ على أساس حمض). تم تقليب خليط التفاعل حتي صباح اليوم التالي في درجة حرارة الغرفة أو تسخينه عند 50 درجة مئوية حتى أظهر TLC استهلاك مادة البدء. بعد التبريد إلى درجة حرارة الغرفة تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ. تمت إضافة Ethyl acetate والماء، وتم تجفيف الطور العضوي وتركيزهفى فراغ. واستخدم الخام دون مزيد من التنقية.

الإجراء العام 3.2GP

تم إذابة الخام aniline C المستبدل (1.29 ملي مول) في dimethylformamide (10 ملي لتر في حالة مقياس 1.29 ملي مول) متبوعا بإضافة الحمض المقابل (كمية كما هو مبين في النماذج)، N N,N-diisopropylethylamine (2.7 مكافئ على أساس حمض) و HATU (1.0 مكافئ على أساس حمض). تم تقليب خليط التفاعل حتي صباح اليوم التالي في درجة حرارة الغرفة أو تسخينه عند 50 درجة مئوية حتى أظهر TLC استهلاك مادة البدء. بعد التبريد إلى درجة حرارة الغرفة تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ. تمت إضافة Ethyl acetate والماء، وتم تجفيف المرحلة العضوية وتركيزهافى فراغ. واستخدم الخام دون مزيد من التنقية.

الإجراء العام 3.3GP

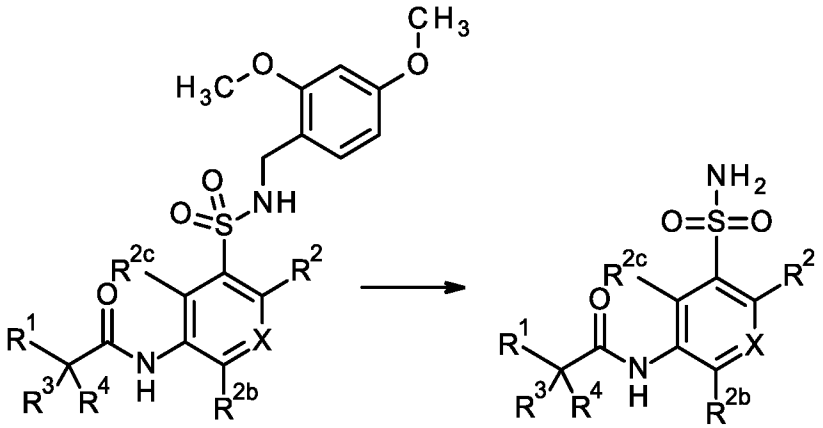
تم إذابة الخام aniline C المستبدل (1.29 ملي مول) في dimethylformamide (10 ملي لتر في حالة مقياس 1.29 ملي مول) متبوعا بإضافة الحمض المقابل (كمية كما هو مبين في النماذج)، N N,N-diisopropylethylamine (2.7 مكافئ على أساس حمض) و HATU (1.0 مكافئ على أساس حمض). تم تقليب خليط التفاعل حتي صباح اليوم التالي في درجة حرارة الغرفة أو تسخينه عند 50 درجة مئوية حتى أظهر TLC استهلاك مادة البدء. بعد التبريد إلى درجة حرارة الغرفة تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ. تمت إضافة Ethyl acetate والماء، وتم تجفيف المرحلة العضوية وتركيزها فى فراغ. واستخدم الخام دون مزيد من التنقية.

الإجراء العام 3.4GP

تم إذابة الخام aniline C المستبدل (1.29 ملي مول) في dimethylformamide (10 ملي لتر في حالة مقياس 1.29 ملي مول) متبوعا بإضافة الحمض المقابل (كمية كما هو مبين في النماذج)، N N,N-diisopropylethylamine (2.0 مكافئ على أساس حمض) و HATU (1.0 مكافئ على أساس حمض). تم تقليب خليط التفاعل حتي صباح اليوم التالي في درجة حرارة الغرفة أو تسخينه عند 50 درجة مئوية حتى أظهر TLC استهلاك مادة البدء. بعد التبريد إلى درجة حرارة الغرفة تم تركيز خليط التفاعلفى فراغ. تمت إضافة Ethyl acetate والماء، وتم تجفيف المرحلة العضوية وتركيزها فى فراغ. واستخدم الخام دون مزيد من التنقية.

الإجراء العام 3.5GP

تم إذابة الخام aniline C المستبدل (1.29 ملي مول) في dimethylformamide (10 ملي لتر في حالة مقياس 1.29 ملي مول) متبوعا بإضافة الحمض المقابل (كمية كما هو مبين في النماذج)، N N,N-diisopropylethylamine (4.0 مكافئ على أساس حمض) و HATU (1.3 مكافئ على أساس حمض). تم تقليب خليط التفاعل حتي صباح اليوم التالي في درجة حرارة الغرفة أو تسخينه عند 50 درجة مئوية حتى أظهر TLC استهلاك مادة البدء. بعد التبريد إلى درجة حرارة الغرفة تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ. تمت إضافة Ethyl acetate والماء، وتم تجفيف المرحلة العضوية وتركيزها فى فراغ. واستخدم الخام دون مزيد من التنقية.



D E

الإجراء العام 4.1GP

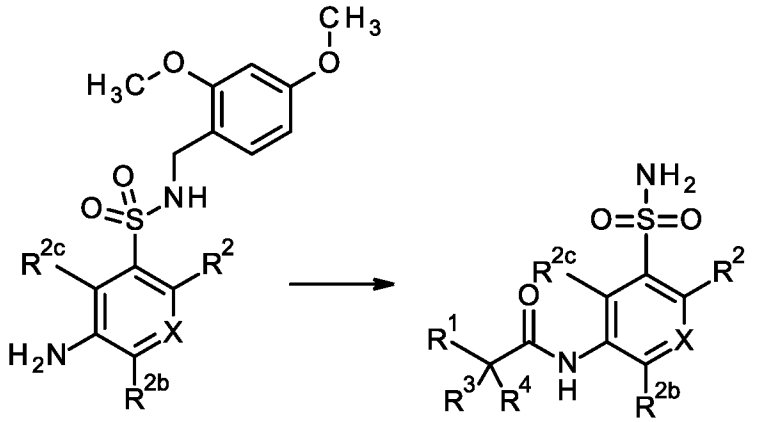
تم إذابة الخام amide D (على سبيل المثال 1.29 ملي لتر يمول) في dichloromethane (5-10 ملي لتر في حالة مقياس 1.29 ملي مول)، وأضيف حمض trifluoroacetic (50 مكافئ) وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة حتى أظهر TLC استهلاك مادة البدء. تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ. تم اضافة ethyl acetate وماء إلى الخام وتم تجفيف المرحلة العضوية وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض تم تنقية البقايا الناتجة كما هو مشار اليه في الأمثلة. التنقية من دون استخلاص مائي كان ممكنا أيضا ولكن جعل تنقية HPLC أكثر صعوبة.

الإجراء العام 4.2GP

تم إذابة الخام amide D (على سبيل المثال 1.29 ملي لتر يمول) في حمض dichloromethane/trifluoroacetic 2/1 (6 ملي لتر في حالة مقياس 1.29 ملي مول)، وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة حتى أظهر TLC استهلاك مادة البدء. تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ. تم اضافة ethyl acetate وماء إلى الخام وتم تجفيف المرحلة العضوية وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. تم تنقية البقايا الناتجة كما هو مشار اليه في الأمثلة. التنقية من دون استخلاص مائي كان ممكنا أيضا ولكن جعل تنقية HPLC أكثر صعوبة.

الإجراء العام 4.3GP

تم إذابة الخام amide D (على سبيل المثال 1.29 ملي لتر يمول) في حمض dichloromethane/trifluoroacetic 1/1 (6 ملي لتر في حالة مقياس 1.29 ملي مول)، وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة حتى أظهر TLC استهلاك مادة البدء. تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ. تم اضافة ethyl acetate وماء إلى الخام وتم تجفيف المرحلة العضوية وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. تم تنقية البقايا الناتجة كما هو مشار اليه فى الأمثلة. التنقية من دون استخلاص مائي كان ممكنا أيضا ولكن جعل تنقية HPLC أكثر صعوبة.



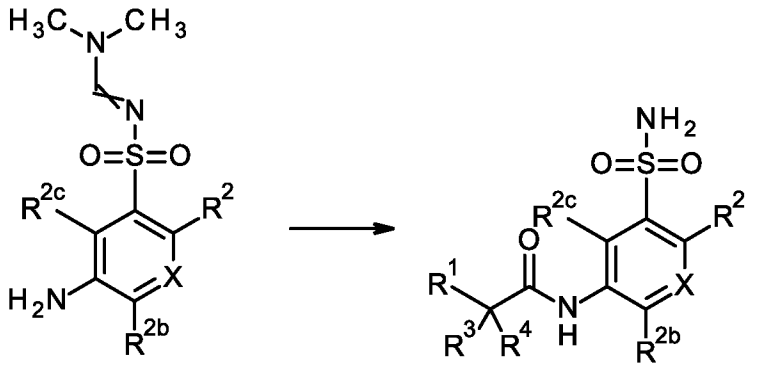
C E

الإجراء العام 5.1GP

محاليل aniline C المستبدلة (0.20 ملي مول في 0.4 ملي لتر 1-methyl-2-pyrrolidon)، والحامض المقابل (0.40 ملي مول في 0.8 ملي لتر 1-methyl-2-pyrrolidon)، وHATU (0.40 ملي مول في 0.8 ملي لتر 1-methyl-2-pyrrolidon). N-methylmorpholine (0.80 ملي مول في 0.267 ملي لتر 1-methyl-2-pyrrolidon ، التي تحتوي على 2.5٪ 4-dimethylaminopyridine) أضيفت وهزت حتي صباح اليوم التالي. ثم تركزت فى فراغ وتم إعادة حل المخلفات في trifluoroacetic acid/dichloromethane 1/3 (2 ملي لتر، يحتوي على 5٪ ماء). تم هز خليط التفاعل مرة أخرى حتي صباح اليوم التالي، تليها التركيز فى فراغ وتنقيته بواسطة HPLC.

الإجراء العام 5.2GP

تم الجمع بين محاليل [C aniline المستبدلة (0.20 ملي مول في 0.8 ملي لتر 1،2--1,2 dichloroethane) و HATU (0.40 ملي مول في 0.8 ملي لتر 1,2-dichloroethane)] وتمت اضافة الحمض المقابل (0.40 ملي مول)و N,N-diisopropylethylamine (103 ملغم ، 0.80 ملي مول)، تليها الهز حتي صباح اليوم التالي. ثم، تم التركيز فى فراغ وتم إعادة حل البقايا في trifluoroacetic (1 ملي لتر، تحتوي على 5٪ ماء). تم هز خليط التفاعل مرة أخرى حتي صباح اليوم التالي، تليها التركيز فى فراغ وتنقيته بواسطة HPLC.



F E

الإجراء العام 6.1GP

تم إذابة خام aniline F المستبدل (0.137 ملي مول) في dimethylformamide (2 ملي لتر في حالة مقياس 0.137 ملي مول) متبوعا بإضافة الحمض المقابل (الكمية كما هو مبين في الأمثلة)، N,N-diisopropylethylamine (2.7 مكافئ على أساس حمض) و HATU (1.0 مكافئ على أساس حمض). تم تقليب خليط التفاعل حتي صباح اليوم التالي في درجة حرارة الغرفة يليه التركيز فى فراغ تمت إضافة Ethyl acetate والماء، وتم تجفيف المرحلة العضوية وتركيزها فى فراغ.

تم إعادة إذابة الخام في methanol (1 ملي لتر)، تعاملي لتر مع الأمونيا المائية المركزة (70 ميكرو لتر) وتم تقليبه حتي صباح اليوم التالي. تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ وتنقيته كما هو مبين في الأمثلة.

الإجراء العام 6.2GP

تم إضافة خام aniline F المستبدل (كما هو مبين في الأمثلة) في NMP (0.4 ملي لتر) إلى حمض المقابلة (2 مكافئ)، تليها HATU (2 مكافئ) في NMP (0.8 ملي لتر) و N-methylmorpholine (4 مكافئ) في NMP (0.27 ملي لتر، تحتوي على 2.5٪ - 4dimethylaminopyridine). تم هز خليط التفاعل حتي صباح اليوم التالي. ثم أضيف methanol (1 ملي لتر) و ammonia المركزة (2 ملي لتر)، تليها الهز في درجة حرارة الغرفة لمدة 4 أيام. التنقية بواسطة HPLC يعطي المركب E المطلوب.

الإجراء العام 6.3GP

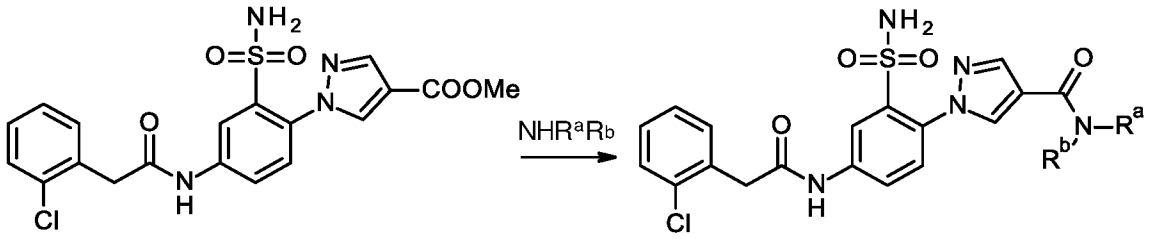
تم إذابة خام aniline F المستبدل (0.137 ملي مول) في dimethylformamide (2 ملي لتر في حالة مقياس 0.137 ملي مول) تليها إضافة الحمض المقابل (كمية كما هو مبين في الأمثلة)، N,N-diisopropylethylamine (2.0 مكافئ على أساس حمض) و HATU (1.0 مكافئ على أساس حمض). تم تقليب خليط التفاعل حتي صباح اليوم التالي في درجة حرارة الغرفة يليه التركيز فى فراغ. تمت إضافة Ethyl acetate والماء، وتم تجفيف المرحله العضوية وتركيزها فى فراغ.

تمت إعادة إذابة الخام في methanol (2 ملي لتر)، تمت معالجته بالأمونيا المائية المركزة (1 ملي لتر) وتم تقليبه حتي صباح اليوم التالي. تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ وتنقيته كما هو مبين في الأمثلة.

الإجراء العام 6.4GP

تم حل خام aniline F المستبدل (0.137 ملي مول) في dimethylformamide (2 ملي لتر في حالة مقياس 0.137 ملي مول) تليها إضافة الحمض المقابل (الكمية كما هو مبين في الأمثلة)، N,N-diisopropylethylamine (1.5 مكافئ على أساس حمض) و HATU (1.0 مكافئ على أساس حمض). تم تقليب خليط التفاعل حتي صباح اليوم التالي في درجة حرارة الغرفة يليه التركيز فى فراغ. تمت إضافة Dichloromethane وماء، وتم تجفيف المرحلة العضوية وتركيزها فى فراغ.

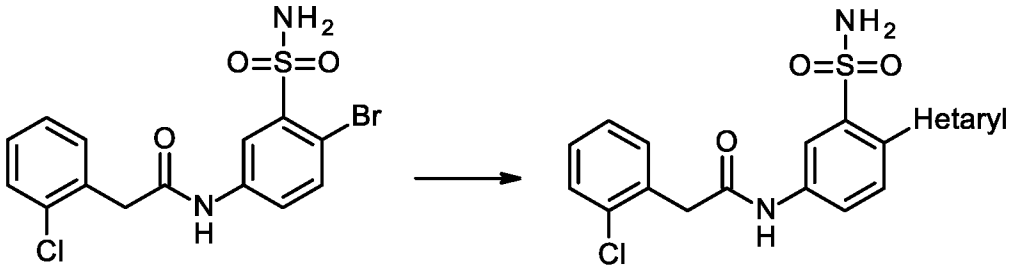
تمت إعادة إذابة الخام في methanol (2 ملي لتر)، تمت معالجته بالأمونيا المائية المركزة (1 ملي لتر) وتم تقليبه حتي صباح اليوم التالي. تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ وتنقيته كما هو مبين في الأمثلة.



F G

الاجراء العام 7.1 GP

تم إذابة ميثيل 1-(4-{[(2-chlorophenyl)acetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate (الكمية كما هو موضح في الأمثلة) في THF (2 ملي لتر في حالة مقياس 0.22 ملي مول) وتم مسح قارورة مع الأرجون. تمت إضافة الأمين المقابل (2.5 مكافئ)، تليها إضافة bis(trimethylaluminum)-1,4-diazabicyclo[2.2.2]-octane (DABAL-Me3, 3 eq) . تم تقليب خليط التفاعل حتي صباح اليوم التالي في درجة حرارة الغرفة، تم اخماده بواسطة 1ملي لتري حمض HCl واستخلاصه مع ethylacetate. تم غسل الاطوار العضوية بمحلول ملحي، مجففة على sodium sulfate ، مركزة فى فراغ و تمت تنقيته كما هو مبين في الأمثلة.



H I

الإجراء العام GP8.1

تم إذابة N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (الكمية كما هو موضح في الأمثلة) في methanol (1.5

ملي لتر في حالة مقياس 0.33 ملي مول) ونزع الغاز ب nitrogen . وتم اضافة Bis(pinacolato)diboron (2.5 eq), mesylate[(di(1-adamantyl)-n-butylphosphine)-2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]palladium(II) (cataCXium® A Pd G3, 0.05 eq و N,N-diisoproyplethylamine (2.5 مكافئ) وتم تحريكهم لمدة ساعة واحدة عند 50 درجة مئوية. تمت إزالة المحفز عن طريق الترشيح وتم اختزال الترشيح فى فراغ.

تم إعادة إذابة الخام في n-propanol (1.5 ملي لتر في حالة مقياس 0.33 ملي مول)، تليها التفريغ ب nitrogen . وأضيف الهيدروجين المقابل (2 مكافئ)، potassium fluoride (0.23 مكافئ)، bis(tri-tert-butylphosphine)palladium (0) (0.05 مكافئ) و triphenylphosphine (0.05 مكافئ). تم مرة أخرى إزالة الغاز ب nitrogen وتمت إضافةpotassium phosphate (2.5 مكافئ) ، تليها إشعاع لمدة 1 ساعة عند 100 درجة مئوية في الميكروويف. تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ واستخرج ب water/dichloromethane. تم غسل الاطوار العضوية بمحلول ملحي، مجفف على sodium sulfate، مركزة فى فراغ وتمت تنقيته كما هو مبين في الأمثلة.

الإجراء العام 8.2GP

تم إذابة N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide في ميثانول (3 ملي لتر في حالة مقياس 0.59 ملي مول) ونزع الغاز ب nitrogen . وتم إضافة Bis(pinacolato)diboron (2.5 eq), mesylate[(di(1-adamantyl)-n-butylphosphine)-2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]palladium(II) (cataCXium® A Pd G3, 0.05 eq) و N,N-diisoproyplethylamine (2.5 مكافئ) وتقليبهم لمدة 1 ساعة عند 50 درجة مئوية. تمت إزالة المحفز عن طريق الترشيح وتم تخفيض الترشيح فى فراغ.

تم إعادة إذابة الخام في n-propanol (3 ملي لتر في حالة مقياس 0.59 ملي مول)، تليها تفريغ الغاز nitrogen . وأضيف corresponding hetarylbromide (2 مكافئ)،و potassium fluoride (0.23 مكافئ)،و

bis(tri-tert-butylphosphine)palladium (0) (0.05 مكافئ) و triphenylphosphine (0.05 مكافئ). تم مرة أخرى إزالة الغاز ب nitrogen و تمت إضافة potassium phosphate (2.5 مكافئ) ، تليها إشعاع لمدة 1 ساعة عند 100 درجة مئوية في الميكروويف.

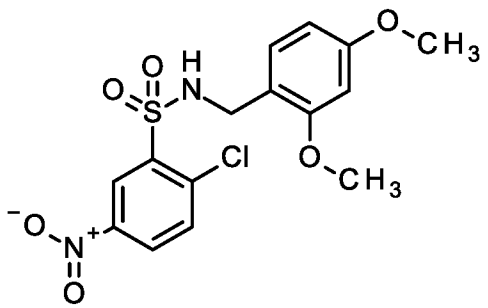
تمت إزالة أي راسب عن طريق الترشيح وتركيز الترشيح فى فراغ وإعادة حله في methanol (2 ملي لتر في حالة مقياس 0.59 ملي مول). تم إضافة محلول ammonium hydroxide المائي (33٪، 2 ملي لتر). تم تحريكه حتى أظهر UPLC-MS الانتهاء من نزع الحماية. في معظم الحالات التحريك حتي صباح اليوم التالي يكون كافيا، في بعض الحالات الاخري التحريك لفترة أطول وإضافة المزيد من محلول ammonium hydroxide المائي يكون ضروريا. ثم تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ وتنقيته كما هو مبين في الأمثلة.

الوصف التفصيلي:

تصنيع المركبات الوسيطة

المركب الوسيط 1

2-Chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide



تم اضافة sodium bicarbonate (7.09 جرام ، 4202 ملي مول) الي المحلول 2-chloro-5-nitrobenzenesulfonylchloride (10.8 جرام، 4202ملي مول) في dichloromethane (108 ملي لتر) والمحلول 1-(2,4-dimethoxyphenyl)methanamine (7.05 جرام، 42.2 ملي مول). تم تحريك الخليط

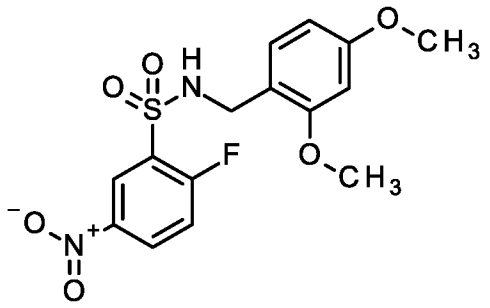
حتى صباح اليوم التالى. تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ، يليه إضافة ماء (75 ملي لتر) وأسيتات إيثيل (75 ملي لتر). بعد التحريك لمدة 10 دقيقة تم فصل الراسب معدل الانتاج عن طريق الترشيح وتم تجفيفه عند 40 درجة مئوية خلال الليل فى فراغ لانتاج المركب المسمى فى العنوان (14.1 جم، 36.5 ملي لترمول، 86٪ محصول).

MS (ESIneg): m/z = 385 [M−H]−،LC−MS (Method A): Rt = 1.17 min

1H−NMR (400MHz, DMSO−d6) δ [ppm]: 3.56 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 6.10 (d, 1H), 6.26 (dd, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.45 (s, 1H).

المركب الوسيط 2

N−(2,4−Dimethoxybenzyl)−2−fluoro−5−nitrobenzenesulfonamide

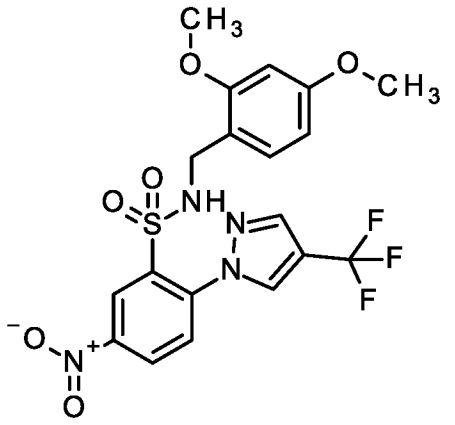


تم إضافة N−ethyl−N−isopropylpropan−2−amine (1.29 جم، 10.0 ملي مول) الي محلول 1−(2,4−dimethoxyphenyl)methanamine (0.669 جم، 4.00 ملي مول) في dichloromethane (40 ملي لتري) تحت تبريد الثلج . بعد 25 دقيقه تم ببطيء اضافة محلول 2−fluoro−5−nitrobenzenesulfonyl chloride (0.958 جم، 4.00 ملي مول) في dichloromethane (10 ملي لتري). استمر التحريك تحت تبريد الثلج لمدة ساعتين، يليه التحريك في درجة حرارة الغرفة حتي صباح اليوم التالي. تم غسلها بالماء، وتجفيفها على sodium sulfate وتركز فى فراغ. العمود الكروماتوغرافي تحت نظام Biotage Isolera (silica gel, gradient n−hexane/ethyl acetate) اعطي المركب المسمى فى العنوان (400 ملي لتري جرام، 1.08 ملي مول، 27٪ معدل الانتاج ، نقاء 70٪).

MS (ESIneg): m/z = 369 [M-H]-،LC-MS (Method A): Rt = 1.12 min

المركب الوسيط 3

N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide



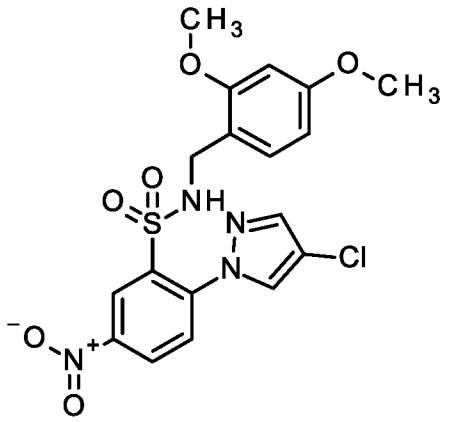
تم اضافة 4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole (3.00 جم، 22.1 ملي مول) و مسحوق potassium carbonate (6.09 جم، 44.1 ملي مول) الي محلول 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (5.69 جم، 14.7 ملي مول) في acetonitrile (170 ملي لتر) وتم تقليبها حتي صباح اليوم التالي عند 100 درجة مئوية. تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ وتم استخلاص الرواسب باستخدام dichloromethane وماء. تم غسل المرحلة العضوية بالماء المالح وتجفيفها على sodium sulfate. أدى التركيز فى فراغ إلى المركب المسمى فى العنوان الخام (7.50 جم، كمية، app 95٪ النقاء) الذي تم استخدامه دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

MS (ESIpos): m/z = 487 [M+H]+،LC-MS (Method B): Rt = 1.31 min

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.52 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.15 (d, 2H), 6.18 (d, 1H), 6.29 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.03 - 8.09 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.49 (dd, 1H), 8.94 (s, 1H).

المركب الوسيط 4

2-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide



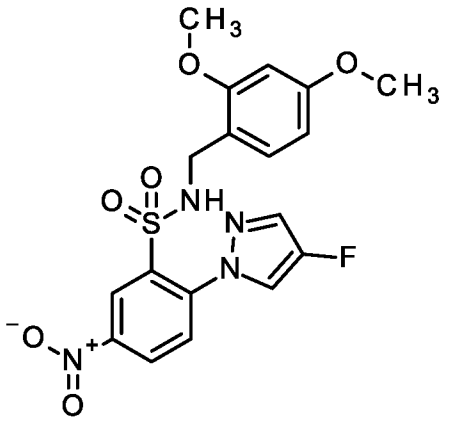
تم إضافة 4-chloro-1H-pyrazole (2.00 جم، 19.5 ملي مول) ومسحوق potassium carbonate (5.39 جرام، 39.0 ملي مول) الي محلول 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (5.03 جم، 13.0 ملي مول) في acetonitrile (150 ملي لتر)، وتم تقليبهم حتي صباح اليوم التالي عند 100 درجة مئوية. تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ وتم استخلاص الرواسب باستخدام dichloromethane وماء. تم غسل المرحلة العضوية بالماء المالح وتجفيفها. التركيز فى فراغ أدى إلى المركب المسمى فى العنوان الخام (6.27 غرام، الكمية، app 95٪ النقاء) الذي تم استخدامه دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

MS (ESIpos): m/z = 453 [M+H]+،LC-MS (Method A): Rt = 1.26 min

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.48 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 6.14 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.45 (dd, 1H), 8.57 (s, 1H).

المركب الوسيط 5

N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide



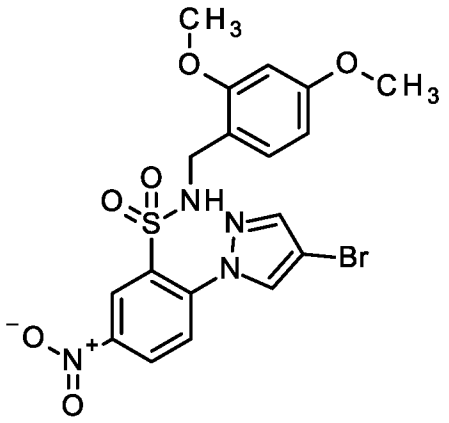
تم اضافة 4-fluoro-1H-pyrazole (1.50 جم، 17.4 ملي مول) ومسحوق potassium carbonate (4.82 جم، 34.9 ملي مول) الي محلول 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (5.00 جم، 11.6 ملي مول) في acetonitrile (135 ملي لتر) وتم تحريكهم حتي صباح اليوم التالي عند 100 درجة مئوية. تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ وتم استخلاص الرواسب باستخدام dichloromethane وماء. تم غسل المرحلة العضوية بالماء المالح وتجفيفها على sodium sulfate. التركيز فى فراغ أدى إلى المركب المسمى فى العنوان الخام (5.54 غرام، كمية، app 85٪ النقاء) الذي تم استخدامه دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

MS (ESIpos): m/z = 437 [M+H]+،LC-MS (Method A): Rt = 1.23 min

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.48 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 6.15 (d, 1H), 6.28 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.00 - 8.10 (m, 2H), 8.23 (d, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.59 (s, 1H).

المركب الوسيط 6

2-(4-Bromo-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide



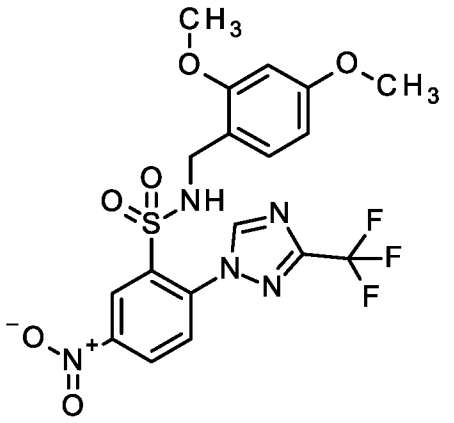
تم اضافة 4-bromo-1H-pyrazole (1.0 جم، 6.80 ملي مول) ومسحوق potassium carbonate (1.8 جم، 13.6 ملي مول) الي محلول 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (1.75 جم، 4.54 ملي مول) في acetonitrile (53 ملي لتر) وتم تحريكهم حتي صباح اليوم التالي عند 100 درجة مئوية. تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ وتم استخلاص الرواسب باستخدام dichloromethane وماء. تم غسل المرحلة العضوية بالماء المالح وتجفيفها على sodium sulfate. التركيز فى فراغ أدى إلى المركب المسمى فى العنوان الخام (2.38 غرام، كمية، app 95٪ النقاء) الذي تم استخدامه دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

MS (ESIpos): m/z = 497 [M+H]+،LC-MS (Method A): Rt = 1.29 min

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.48 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 6.15 (d, 1H), 6.28 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.00 - 8.10 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.65 (s, 1H).

المركب الوسيط 7

N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-[3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]benzenesulfonamide



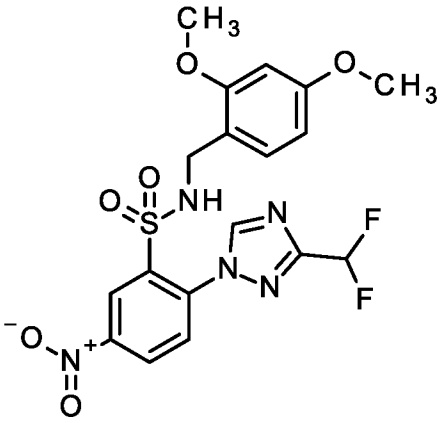
تم اضافة 3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazole (1.06 جم، 7.76 ملي مول) ومسحوق potassium carbonate (2.14 جم، 15.5 ملي مول) الي محلول 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (2.00 جم، 5.17 ملي مول) في acetonitrile (60 ملي لتر) وتم تحريكهم حتي صباح اليوم التالي عند 100 درجة مئوية. تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ وتم استخلاص الرواسب باستخدام dichloromethane وماء. تم غسل المرحلة العضوية بالماء المالح وتجفيفها على sodium sulfate. التركيز فى فراغ أدى إلى المركب المسمى فى العنوان الخام (2.33 غرام، كمية، app 85٪ النقاء) الذي تم استخدامه دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

MS (ESIpos): m/z = 488 [M+H]+،LC-MS (Method A): Rt = 1.26 min

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.59 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 6.26 (d, 1H), 6.31 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.55 (dd, 1H), 9.21 (s, 1H).

المر كب الوسيط 8

2-[3-(Difluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide



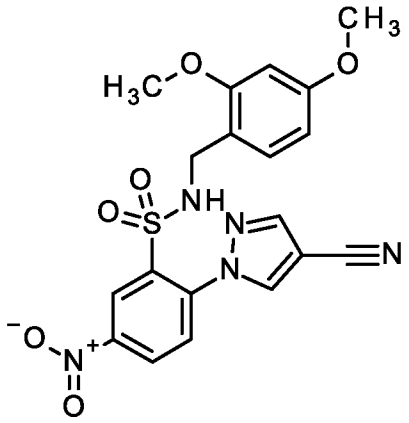
تم اضافة 3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazole (254 جم، 2.13 ملي مول) ومسحوق potassiu carbonate (589 جم، 4.27 ملي مول) الي محلول 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (550 جم، 1.42 ملي مول) في acetonitrile (15 ملي لتر) وتم تحريكهم حتي صباح اليوم التالي عند 100 درجة مئوية. تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ وتم استخلاص الرواسب باستخدام dichloromethane وماء. تم غسل المرحلة المائية ثلاث مرات مع dichloromethane. ثم تم غسل الاطوار العضوية الممتزجة بمحلول ملحي. التركيز فى فراغ أدى إلى المركب المسمى فى العنوان الخام الذي تم تنقيته بواسطة flash الاستشراب (504 ملي لترغ، 1.07 ملي مول، 76٪ معدل الانتاج ، 95٪ النقاء).

MS (ESIpos): m/z = 470 [M+H]+،LC-MS (Method A): Rt = 1.12 min

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.56 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 4.11 (s, 2H), 6.22 (d, 1H), 6.30 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.17 - 8.25 (m, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 9.12 (s, 1H).

المركب الوسيط 9

2-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide



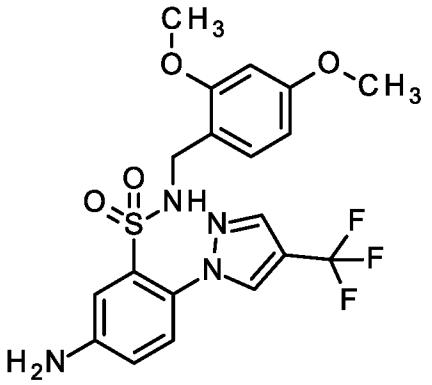
تم اضافة 3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazole (5.14 جم، 93.1 ملي مول) ومسحوق potassium carbonate (16.1 جم، 116 ملي مول) الي محلول 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (15.0 جم، 38.8 ملي مول) في acetonitrile (450 ملي لتر) وتم تحريكهم حتي صباح اليوم التالي عند 100 درجة مئوية. تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ وتم استخلاص الرواسب باستخدام dichloromethane وماء. تم ترسب المركب المسمى فى العنوان النقي وتم تصفيته (9.09 غرام 20.5 ملي مول، 53٪ نتاج، 97٪ نقاء)، تم غسل المرحلة العضوية بالماء المالح وتجفيفها على sodium sulfate. التركيز فى فراغ أدى إلى مزيد من المركب المسمى فى العنوان الخام (9.11 غرام، 60٪ app النقاء).

MS (ESIneg): m/z = 442 [M-H]-،LC-MS (Method B): Rt = 1.17 min

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.53 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 6.20 (d, 1H), 6.29 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.12 (br s, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.41 - 8.54 (m, 2H), 9.17 (br s, 1H).

المركب الوسيط 10

5-Amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide



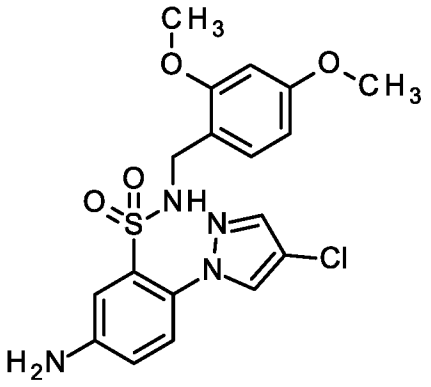
تمت إضافة Pd/C (تحميل 10٪، 750 ملغم) إلى محلول N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (7.50 جم، 14.7 ملي مول) في methanol (120 ملي لتر) وتم تقليبها تحت جو الهيدروجين لمدة 4 ساعات عند درجة حرارة الغرفة. تمت إضافة بعض ethyl acetate لإذابة المنتج المترسب، يليه الترشيح والغسيل والتركيز فى فراغ لإعطاء المركب المسمى فى العنوان الخام (6.50 جم، كمية، app 95٪ نقاء) والذي تم استخدامه دون تنقية إضافية في الخطوة التالية.

MS (ESIpos): m/z = 457 [M+H]+،LC-MS (Method A): Rt = 1.20 min

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.70 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.94 (d, 2H), 6.01 (s, 2H), 6.41 - 6.48 (m, 2H), 6.78 (dd, 1H), 7.09 - 7.14 (m, 2H), 7.18 - 7.27 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.56 (s, 1H).

المركب الوسيط 11

5-Amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide



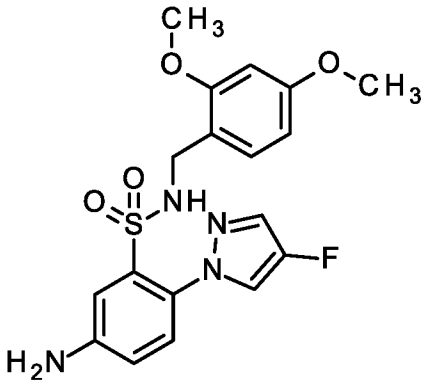
تمت إضافة Pt/C (تحميل 10٪، 600 ملغم) إلى محلول 2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (6.27 جم، 13.9 ملي مول) في methanol (120 ملي لتر) وتم تقليبها تحت جو الهيدروجين لمدة 24 ساعة عند درجة حرارة الغرفة. تم ترشيح المحفز، وغسله مع ethyl acetate وتركز الترشيح فى فراغ لإعطاء المركب المسمى فى العنوان الخام (5.99 جم، كمية، 90٪ app نقاء) والذي تم استخدامه دون تنقية إضافية في الخطوة التالية.

MS (ESIpos): m/z = 423 [M+H]+،LC-MS (Method A): Rt = 1.23 min

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.69 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.92 (d, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.41 - 6.47 (m, 2H), 6.76 (dd, 1H), 7.08 - 7.12 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.15 (d, 1H).

المركب الوسيط 12

5-Amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide



تمت إضافة Pd/C (تحميل 10٪، 1.76ملغم) إلى محلول خام N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide (5.50 جم، 12.6 ملي مول) في خليطmethanol (512 ملي لتر) وتم تقليبها تحت جو الهيدروجين لمدة 8 ساعات عند درجة حرارة الغرفة. تم ترشيح المحفز، وغسله مع ethyl acetate وتركز الترشيح فى فراغ لإعطاء المركب المسمى فى العنوان الخام (5.07 جم، كمية، app 90٪ نقاء) والذي تم استخدامه دون تنقية إضافية في الخطوة التالية.

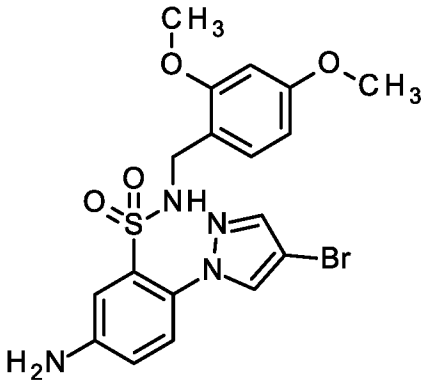
LC-MS (Method A): Rt = 1.10 min

MS (ESIpos): m/z = 407 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.69 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.92 (d, 2H), 5.93 (s, 2H), 6.42 - 6.47 (m, 2H), 6.78 (dd, 1H), 7.08 - 7.19 (m, 4H), 7.74 (dd, 1H), 8.07 (dd, 1H).

المركب الوسيط 13

5-Amino-2-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide



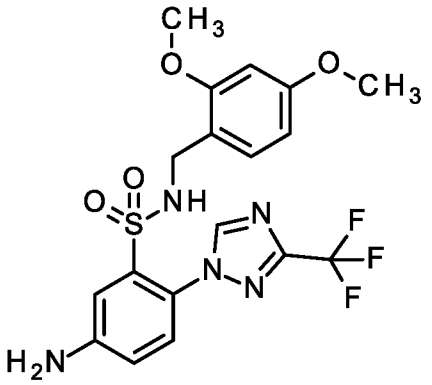
تمت إضافة Pd/C (تحميل 10٪، 1.76ملغم) إلى محلول خام 2-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (5.60 جم، 12.8 ملي مول) فيethanol (140ملي لتر) وتم تقليبها تحت جو الهيدروجين لمدة 14 ساعات عند درجة حرارة الغرفة. تم ترشيح المحفز، وغسله مع ethyl acetate وتركز الترشيح فى فراغ لإعطاء المركب المسمى فى العنوان الخام (1.87 جم، كمية، app 90٪ نقاء) والذي تم استخدامه دون تنقية إضافية في الخطوة التالية.

MS (ESIpos): m/z = 467 (M+H)+،LC-MS (Method A): Rt = 1.18 min

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.69 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.92 (d, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.39 - 6.48 (m, 2H), 6.77 (dd, 1H), 7.08 - 7.23 (m, 4H), 7.79 (d, 1H), 8.15 (d, 1H).

المركب الوسيط 14

5-Amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]benzenesulfonamide



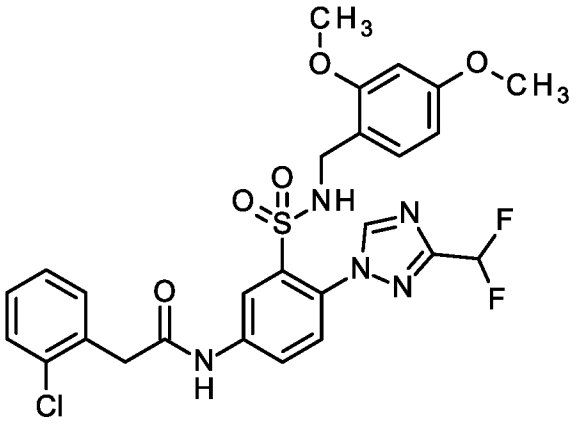
تمت إضافة Pd/C (تحميل 10٪، 170ملغم) إلى محلول خام N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-[3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]benzenesulfonamide (2.33 جم، 4.78 ملي مول) في methanol (45 ملي لتر) وتم تقليبها تحت جو الهيدروجين حتي صباح اليوم التالي عند درجة حرارة الغرفة. تم ترشيح المحفز، وغسله مع ethyl acetate وتركز الترشيح فى فراغ لإعطاء المركب المسمى فى العنوان الخام (2.04 جم، كمية، app 95٪ نقاء) والذي تم استخدامه دون تنقية إضافية في الخطوة التالية.

MS (ESIpos): m/z = 458 [M+H]+،LC-MS (Method A): Rt = 1.13 min

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.69 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 6.15 (s, 2H), 6.40 - 6.49 (m, 2H), 6.80 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.91 (d, 1H).

المركب الوسيط 15

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[3-(difluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}acetamide



تمت إضافة Pd/C (تحميل 10٪، 22ملغم) إلى محلول 2-[3-(difluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (252 جم، 0.53 ملي مول) فيmethanol (3.5 ملي لتر) و tetrahydrofuran (1.5 ملي لتر) وتم تقليبها تحت جو الهيدروجين لمدة 6 ساعات عند درجة حرارة الغرفة. تم ترشيح خليط التفاعل على Celite وتركز فى فراغ. تمت إعادة حل الرواسب في ethanol (5 ملي لتر)، تم إضافةplatinum/vanadium (55 ملغم، 2/1٪ على الفحم) وتم تقليبه لمدة 3 ساعات تحت جو الهيدروجين. تم ترشيح خليط التفاعل على Celite وتركيزه فى فراغ لإعطاء (213 ملي لترغ) خام من 5-amino-2-[3-(difluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide الذي تم استخدامه دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

تم حل المادة الخام من الخطوة السابقة (213 ملغ) في dimethylformamide (5 مل) تليها إضافة

(2-chlorophenyl)acetic acid (124 ملغ، 0.727 ملي مول)، N,N-diisopropylethylamine (196 ملغ، 1.94 ملي مول) و HATU (276 ملغم، 0.727 ملي مول). وتم تقليب خليط التفاعل حتي صباح اليوم التالي في درجة حرارة الغرفة. ثم تتركز فى فراغ واستخلصت بواسطةethyl acetate والماء. تم استخلاص المرحلة المائية ثلاث مرات بواسطة ethyl acetate. ثم تم تجميع جميع الاطوار العضوية، وغسلها بالماء المالح، وتجفيفها باستخدام مرشح Whatman وتركز فى فراغ لإعطاء المركب المسمى فى العنوان الذي تم تنقيته

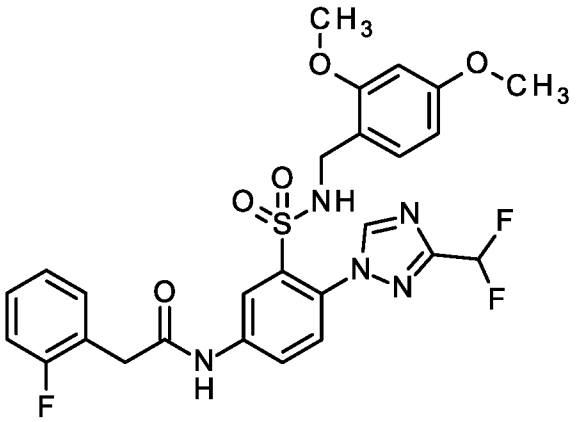
بواسطة HPLC التحضيري (112 ملغم، 0.189 ملي مول، 36٪ معدل الانتاج ، خلال خطوتين، 90٪ نقاء) .

MS (ESIpos): m/z = 592 [M+H]+،LC-MS (Method B): Rt = 1.26 min

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 3.63 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 3.99 (d, 2H), 6.33 - 6.39 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.44 - 7.51 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 10.79 (s, 1H).

المركب الوسيط 16

N-{4-[3-(Difluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide



تمت إضافة Pd/C (تحميل 10٪، 22ملغم) إلى محلول 2-[3-(difluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (252 جم، 0.53 ملي مول) فيmethanol (3.5 ملي لتر) و tetrahydrofuran (1.5 ملي لتر) وتم تقليبها تحت جو الهيدروجين لمدة 6 ساعات عند درجة حرارة الغرفة. تم ترشيح خليط التفاعل على Celite وتركز فى فراغ. تمت إعادة حل الرواسب في ethanol (5 ملي لتر)، تم إضافةplatinum/vanadium (55 ملغم، 2/1٪ على الفحم) وتم تقليبه لمدة 3 ساعات تحت جو الهيدروجين. تم ترشيح خليط التفاعل على Celite وتركيزه فى فراغ لإعطاء (213 ملي لتر)

خام من 5-amino-2-[3-(difluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide الذي تم استخدامه دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

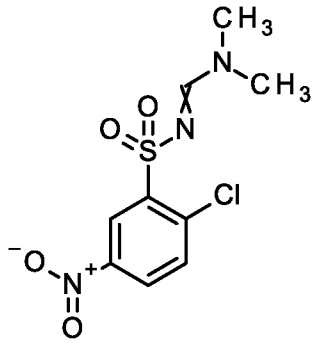
تم حل المادة الخام من الخطوة السابقة (213 ملغ) في dimethylformamide (5 مل)، تليها إضافة (2-fluorophenyl)acetic acid (112 ملغ، 0.727 ملي مول)، N,N-diisopropylethylamine (196 ملغ، 1.94 ملي مول) و HATU (276 ملغم، 0.727 ملي مول). وتم تقليب خليط التفاعل حتي صباح اليوم التالي في درجة حرارة الغرفة. ثم تتركز فى فراغ واستخلصت بواسطةethyl acetate والماء. تم استخلاص المرحلة المائية ثلاث مرات بواسطة ethyl acetate. ثم تم تجميع جميع الاطوار العضوية، وغسلها بالماء المالح، وتجفيفها باستخدام مرشح Whatman وتركز فى فراغ لإعطاء المركب المسمى فى العنوان الذي تم تنقيته بواسطة HPLC التحضيري (94ملغم، 0.163 ملي مول، 31٪ معدل الانتاج ، خلال خطوتين، 90٪ نقاء) .

LC-MS (Method B): Rt = 1.21 min, MS (ESIpos): m/z = 576 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 3.62 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.99 (d, 2H), 6.33 - 6.37 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.17 - 7.24 (m, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 1H), 7.40 - 7.46 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 10.76 (s, 1H).

المركب الوسيط 17

2-Chloro-N-[(dimethylamino)methylene]-5-nitrobenzenesulfonamide



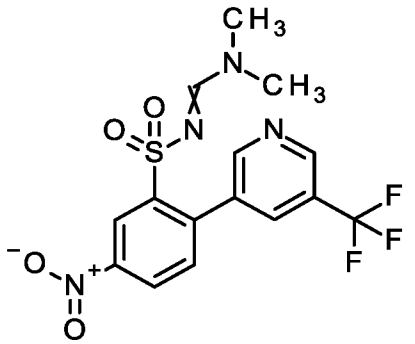
تم اضافة 1,1-Dimethoxy-N,N-dimethylmethanamine (3.02 جرام، 25.4 ملي مول) الي محلول 2-chloro-5-nitrobenzenesulfonamide (3.00 جرام، 12.7 ملي مول) في N,N-dimethylformamide (43 ملي لتر) وتم تقليبهم في درجة حرارة الغرفة لمدة يومين. تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ وتم استخلاص الرواسب بواسطة dichloromethane / ماء. تم غسل الاطوار العضوية بمحلول ملحي وتجفيفها. التركيز فى فراغ اعطي خام المركب المسمى فى العنوان .(4.15 جرام . كميه. app . نقاء 90%) الذي تم استخدامه دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

MS (ESIpos): m/z = 292 [M+H]+،LC-MS (Method A): Rt = 0.86 min

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 2.94 - 2.96 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 7.91 (d, 1H), 8.31 - 8.33 (m, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.69 (d, 1H).

المركب الوسيط 18

N-[(Dimethylamino)methylene]-5-nitro-2-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]benzenesulfonamide



تم إذابة 2-Chloro-N-[(dimethylamino)methylene]-5-nitrobenzenesulfonamide (1.10 جم، 3.77 ملي مول) في degassed n-propanol (33 مل) وتمت معالجته بواسطة [5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]boronic acid (1.08 جم، 5.68 ملي مول). bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (132 ملغ، 0.189 ملي مول)،و triphenylphosphine (49.5 ملغم، 0.189 ملي مول). تم إضافة محلول مائي من 2M potassium carbonate (5.65 مل)، وتم إغلاق القارورة و تقليبها لمدة 16 ساعة عند 100 درجة مئوية. بعد التبريد إلى درجة حرارة الغرفة تم إضافة الماء واستخرج ثلاث مرات مع ethyl acetate تليها تركيز فى فراغ.

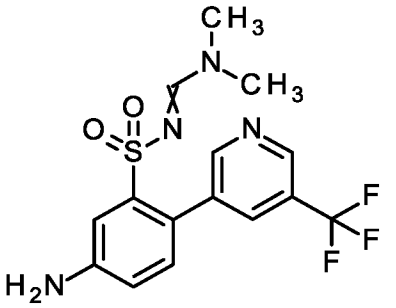
تم إعادة النظر في جزئ الهدف الغير محمي جزئيا كما تم الوصف سابقا عن طريق التحريك في درجة حرارة الغرفة مع 1,1-dimethoxy-N,N-dimethylmethanamine في NDMF. تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ وتم تنقية الرواسب بواسطة HPLC التحضيري (C-18Chromatorex 10µm، 125x30mm، acetonitrile / ماء + 0.1٪ ammonia مائية (32٪)) لإعطاء المركب المسمى فى العنوان (174 ملغم، 0.432 ملي مول، 11 ٪ معدل الانتاج ، 95٪ النقاء).

MS (ESIpos): m/z = 403 [M+H]+،LC-MS (Method B): Rt = 1.08 min

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 2.76 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.33 - 8.36 (m, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.09 (dd, 1H).

المركب الوسيط 19

5-Amino-N-[(dimethylamino)methylene]-2-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]benzenesulfonamide

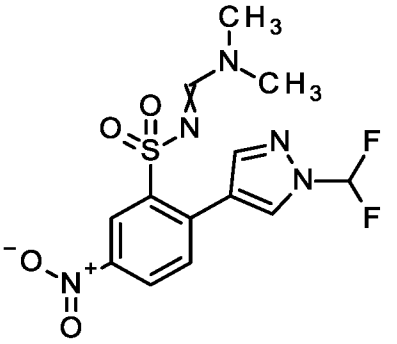


تم إضافة Pd/C (10٪ تحميل، 21 ملغ) إلى N-[(dimethylamino)methylene]-5-nitro-2-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]benzenesulfonamide (174 ملغم، 0.39 ملي مول) في خليط من methanol (10 مل) dioxane (10 مل) ويقلب تحت جو الهيدروجين حتي صباح اليوم التالي في درجة حرارة الغرفة. تم ترشيح المحفز، وغسله باستخدام ethyl acetate وتركيز الترشيح فى فراغ لإعطاء المركب المسمى فى العنوان (140 ملغ، كمية، 95٪ نقاء). الذي تم استخدامه دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

MS (ESIpos): m/z = 373 [M+H]+،LC-MS (Method A): Rt = 0.90 min

المركب الوسيط 20

2-[1-(Difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(dimethylamino)methylene]-5-nitrobenzenesulfonamide



تم إذابة 2-Chloro-N-[(dimethylamino)methylene]-5-nitrobenzenesulfonamide (1.00 جرام، 3.43 ملي مول) في degassed n-propanol (30 ملي لتر) وتمت معالجته ب 1-(difluoromethyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (1.25 جرام، 5.14 ملي

مول). bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (121 mg, 0.171 mmol) و triphenylphosphine (45.0 ملغ) و triphenylphosphine (45.0 ملغ، 0.171 ملي مول). تمت إضافة 2M potassium carbonate(5.14 مل) . وتم اغلاق القارورة وتقليبها لمدة 16 ساعة عند 100 درجة مئوية. بعد التبريد إلى درجة حرارة الغرفة تم إضافة الماء واستخرج ثلاث مرات مع ethyl acetate تليها التركيز فى فراغ. تمت إعادة إذابة الرواسب في خليط من methanol (25 ملي لتر) و n-propanol (25 ملي لتر) وتم إضافةammonia المائية المركزة (50 ملي لتر) لتفكيك الجزيء المستهدف بشكل كامل لتسهيل تنقيته. تم استخلاص خليط التفاعل بواسطة dichloromethaneو ethyl acetate . تم تجفيف الاطوار العضوية، تليها التركيز فى فراغ وتنقية بواسطة HPLC التحضيري, (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrile/water + 0.1% aqueous ammonia (32%)) to give 2-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-nitrobenzenesulfonamide (383 ملغم).

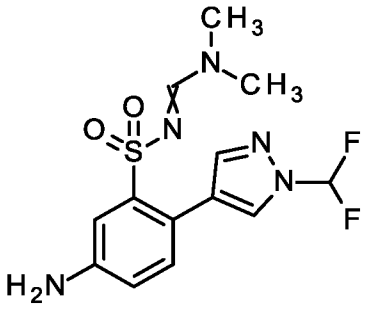
بعد ذلك، تم إعادة حماية جزيء الهدف الغير محمي كما تم الوصف سابقا عن طريق التحريك في درجة حرارة الغرفة مع 1,1-dimethoxy-N,N-dimethylmethanamine في DMF. أعطى التركيز فى فراغ المركب المسمى فى العنوان (418 ملغم) الذي تم استخدامه دون تنقية أخرى في الخطوة التالية.

MS (ESIpos): m/z = 374 [M+H]+،LC-MS (Method B): Rt = 0.98 min

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 2.76 (d, 3H), 3.02 (s, 3H), 7.85 (d, 1H), 7.91 - 7.93 (m, 2H), 7.95 (t, 1H), 8.19 - 8.21 (m, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.77 (d, 1H).

المركب الوسيط 21

5-Amino-2-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-. [(dimethylamino)methylene]benzenesulfonamide

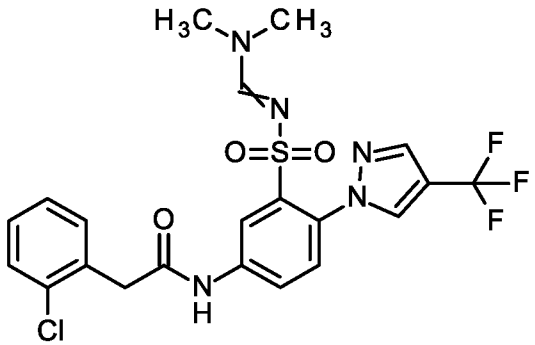


تم إضافة Pd/C (10٪ تحميل، 54 ملغ) إلى 2-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(dimethylamino)methylene]-5-nitrobenzenesulfonamide (418 ملغم، 1.01 ملي مول) في خليط من methanol (10 ملي لتر) dioxane (10 ملي لتر) ويقلب تحت جو الهيدروجين حتي صباح اليوم التالي في درجة حرارة الغرفة. تم ترشيح المحفز، وغسله باستخدام ethyl acetate وتركيز الترشيح فى فراغ لإعطاء المركب المسمى فى العنوان (370 ملغ، كمية، 90٪ نقاء). الذي تم استخدامه دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

MS (ESIpos): m/z = 344 [M+H]+،LC-MS (Method A): Rt = 0.74 min

المركب الوسيط 22

2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl)acetamide



تم إذابة 2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide (2.00 جرام، 3.92 ملي مول) في dimethylformamide (30 ملي لتر) وتمت معالجته ب dimethylformamide dimethyl acetate (935 ملي جرام، 7.85 ملي مول) يليه التحريك في درجة حرارة الغرفة حتي نهاية

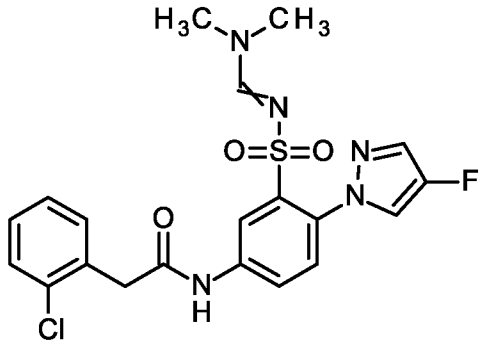
الأسبوع. تم ترسيب خليط التفاعل فى فراغ واستخرج بواسطة dichloromethane وماء. تم ترسيب المركب المطلوب بالفعل. تم تجفيف الطور العضوي وتركيزه فى فراغ وتنقيته مرة أخرى عن طريق التقليب كمعلق في n-propanol متبوعا بالترشيح. تم جمع جميع الرواسب المكسوره عجلت لإعطاء المركب المسمى فى العنوان النقاء الكافي للخطوات التالية (1.33 غرام، 2.59 ملى مول، 66٪ معدل الانتاج ، 95٪ النقاء).

MS (ESIpos): m/z = 514 [M+H]+،LC-MS (Method B): Rt = 1.19 min

Major E/Z-Isomer 1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 2.77 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 7.30 - 7.36 (m, 2H), 7.43 - 7.52 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.62 - 8.64 (m, 1H), 10.80 (s, 1H).

المركب الوسيط 23

2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}-4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)phenyl]acetamide



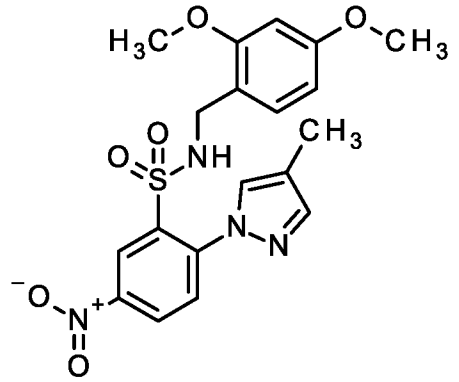
تم إذابة 2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide (125 ملي جرام، 0.31 ملي مول) في dimethylformamide (1 ملي لتر) وتمت معالجته ب dimethylformamide dimethyl acetate (72.9 ملي جرام، 0.61 ملي مول) يليه التحريك في درجة حرارة الغرفة حتي نهاية الأسبوع. تم ترسيب خليط التفاعل فى فراغ واستخرج بواسطة dichloromethane وماء. تم غسل

الطور العضوي وتجفيفه علي sodium sulfate وتركيزه فى فراغ لكي يعطي المركب المسمى فى العنوان النقاء المطلوب للخطوة المقبلة (167 ملغم ،كمية).

MS (ESIpos): m/z = 464 [M+H]+،LC-MS (Method A): Rt = 1.06 min

المركب الوسيط 24

N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-2-(4-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide



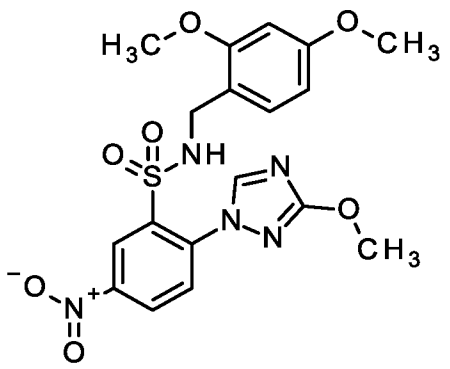
تم اضافة) 2604-methyl-1H-pyrazole ميكرو لتر ,3.1 ملي مول-7554 CAS-RN , (5-65 و مسحوق potassium carbonate (857 ملغم، 6.20 ملي مول) الي محلول -2 chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (800 ملغم، 2.07 ملي مول) في acetonitrile (16 ملي لتر) وتم تعرضه للاشعاع لمدة 2 ساعة عند 140 درجة مئوية في الميكروويف. بعد إضافة المزيد من 4-methyl-1H-pyrazole (347 ميكرو لتر، 4.1 ملي مول) تم تعريض الخليط مرة أخرى للاشعاع لمدة 2 ساعة عند 140 درجة مئوية في الميكروويف. تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ وتم استخلاص الرواسب باستخدام dichloromethane وماء. تم غسل المرحلة المائية ثلاث مرات باستخدام dichloromethane. ثم تم غسل الاطوار العضوية الممتزجة مع محلول ملحي وتجفيفها باستخدام مرشح Whatman. أدى التركيز فى فراغ إلى المركب المسمى فى العنوان الذي تم تنقيته بواسطة flash الاستشراب (718 ملغ، 64٪ معدل الانتاج ، 80٪ نقاء).

MS (ESIpos): m/z = 433 [M+H]+،LC-MS (Method B): Rt = 1.30 min

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.13 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 4.17 (d, 2H), 6.09 (d, 1H), 6.26 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.28 (t, 1H), 8.40 (dd, 1H).

المركب الوسيط 25

N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-2-(3-methoxy-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide



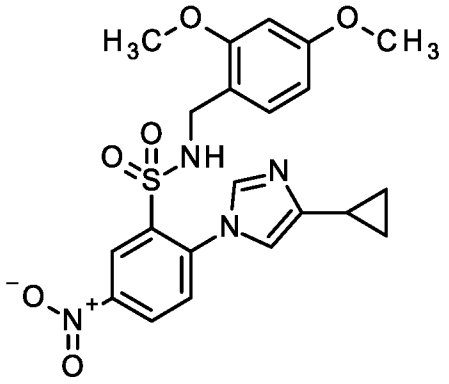
تم اضافة 3-methoxy-4H-1,2,4-triazole (269 ملغ، 2.71 ملي مول) و مسحوق potassium carbonate (750 مجم، 5.43 ملي مول) الي محلول 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (700 مجم، 1.81 ملي مول) في acetonitrile (16 ملي لتر) وتم تعرض الخليط للاشعاع لمدة ساعة عند 120 درجة مئوية في الميكروويف. تم ترشيح خليط التفاعل وتركيزه فى فراغ، واستخلصت الرواسب باستخدام dichloromethane وماء. تم غسل المرحلة المائية ثلاث مرات باستخدام dichloromethane . ثم تم غسل الاطوار العضوية الممتزجة مع محلول ملحي وتجفيفها باستخدام مرشح Whatman. أدى التركيز فى فراغ إلى المركب المسمى فى العنوان الذي تم تنقيته بواسطة الاستشرابflash (293 ملغ، 31٪ معدل الانتاج ، 85٪ النقاء).

MS (ESIpos): m/z = 450 [M+H]+،LC-MS (Method A): Rt = 1.08 min

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.30 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.12 (d, 2H), 6.16 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.43 (dd, 1H).

المركب الوسيط 26

2-(4-Cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide



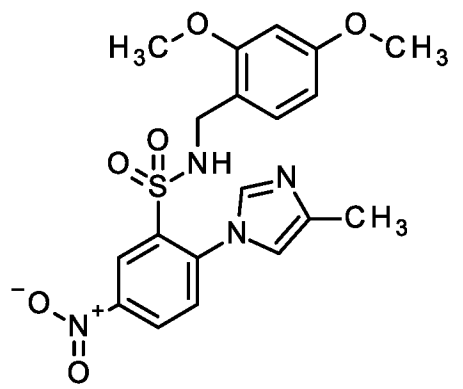
تم اضافة 5-cyclopropyl-1H-imidazole 3 (294 ملغ، 2.71 ملي مول، CAS-RN 89830-98-8) و مسحوق potassium carbonate (750 ملغم، 5.43 ملي مول) الي محلول 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (700 ملغم، 1.81 ملي مول) في acetonitrile (14 ملي لتر) وتم تعرض الخليط للاشعاع لمدة ساعة عند 120 درجة مئوية في الميكروويف. تم إضافة 4-Cyclopropyl-1H-imidazole (196 ملغ، 1.81 ملي مول) واستمر الاشعاع بالميكروويف لمدة ساعتين عند 140 درجة مئوية. تم ترشيح خليط التفاعل وتركيزه فى فراغ، واستخلصت الرواسب باستخدام dichloromethane وماء. تم غسل المرحلة المائية ثلاث مرات باستخدام dichloromethane . ثم تم غسل الاطوار العضوية الممتزجة مع محلول ملحي وتجفيفها باستخدام مرشح Whatman. أدى التركيز فى فراغ إلى المركب المسمى فى العنوان الذي تم تنقيته بواسطة الاستشرابflash (309 ملغ، 22٪ معدل الانتاج ، 60٪ النقاء).

MS (ESIpos): m/z = 459 [M+H]+،LC-MS (Method A): Rt = 1.06 min

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.71 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.01 (d, 2H), 6.33 (d, 1H), 6.36 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.49 (t, 1H).

المركب الوسيط 27

N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-2-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide



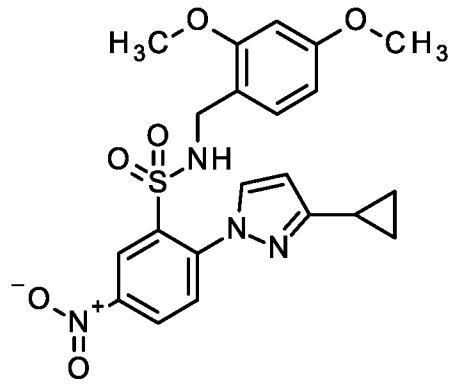
تم اضافة 5-methyl-1H-imidazole (223 ملغ، 2.71 ملي مول، CAS-RN 822-36-6) و مسحوق potassium carbonate (750 ملغم، 5.43 ملي مول) الي محلول 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (700 ملغم، 1.81 ملي مول) في acetonitrile (14 ملي لتر) وتم تعرض الخليط للاشعاع لمدة ساعتين عند 110 درجة مئوية في الميكروويف. تم إضافة 4-Methyl-1H-imidazole (223 ملغ، 2071 ملي مول) واستمر الاشعاع بالميكروويف لمدة ساعتين عند 110 درجة مئوية. تم ترشيح خليط التفاعل وتركيزه فى فراغ، واستخلصت الرواسب باستخدام dichloromethane وماء. تم غسل المرحلة المائية ثلاث مرات باستخدام dichloromethane . ثم تم غسل الاطوار العضوية الممتزجة مع محلول ملحي وتجفيفها باستخدام مرشح Whatman. أدى التركيز فى فراغ إلى المركب المسمى فى العنوان الذي تم تنقيته بواسطة الاستشراب flash (252 ملغ، 29٪ معدل الانتاج ،90٪ النقاء).

MS (ESIpos): m/z = 433 [M+H]+،LC-MS (Method B): Rt = 1.03 min

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.18 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.01 (d, 2H), 6.33 (d, 1H), 6.34 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.46 (t, 1H).

المركب الوسيط 28

2-(3-Cyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide



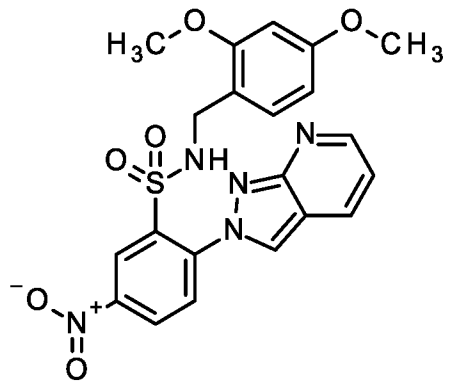
تم اضافة 3-cyclopropyl-1H-pyrazole (240 ميكرو جرام، 2.71 ملي مول، CAS-RN 100114-57-6) و مسحوق potassium carbonate (750 ملغم، 5.43 ملي مول) الي محلول 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (700 ملغم، 1.81 ملي مول) في acetonitrile (14 ملي لتر) وتم تعرض الخليط للاشعاع لمدة ساعة عند 120 درجة مئوية في الميكروويف. تم إضافة 5-Cyclopropyl-1H-pyrazole (240 ميكرو جرام، 2.71 ملي مول) واستمر الاشعاع بالميكروويف لمدة ساعتين عند140 درجة مئوية. تم ترشيح خليط التفاعل وتركيزه فى فراغ، واستخلصت الرواسب باستخدام dichloromethane وماء. تم غسل المرحلة المائية ثلاث مرات باستخدام dichloromethane . ثم تم غسل الاطوار العضوية الممتزجة مع محلول ملحي وتجفيفها باستخدام مرشح Whatman. أدى التركيز فى فراغ إلى المركب المسمى فى العنوان الذي تم تنقيته بواسطة الاستشرابflash (187 ملغ، 21٪ معدل الانتاج ، 95٪ النقاء).

LC-MS (Method B): Rt = 1.34 min, MS (ESIpos): m/z = 459 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.76 (m, 2H), 1.00 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 4.17 (s, 2H), 6.11 (d, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.42 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.37 (t, 1H), 8.39 (dd, 1H).

المركب الوسيط 29

N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-(2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-2-yl)benzenesulfonamide



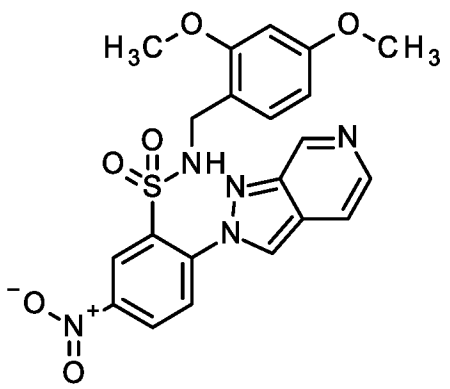
تم اضافة 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (307 ملغ، 2.58 ملي مول، CAS-RN 271-73-8) و مسحوق potassium carbonate (750 ملغم، 5.43 ملي مول) الي محلول 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (700 ملغم، 1.81 ملي مول) في acetonitrile (18 ملي لتر) وتم تعرض الخليط للاشعاع لمدة ساعتين عند 120 درجة مئوية في الميكروويف. تم ترشيح خليط التفاعل وتركيزه فى فراغ، واستخلصت الرواسب باستخدام dichloromethane وماء. تم غسل المرحلة المائية ثلاث مرات باستخدام dichloromethane . ثم تم غسل الاطوار العضوية الممتزجة مع محلول ملحي وتجفيفها باستخدام مرشح Whatman. أدى التركيز فى فراغ إلى المركب المسمى فى العنوان الذي تم تنقيته بواسطة الاستشراب flash (428 ملغ، 37٪ معدل الانتاج ، 70٪ النقاء).

MS (ESIpos): m/z = 470 [M+H]+،LC-MS (Method B): Rt = 1.24 min

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.51 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.20 (d, 2H), 6.15 (d, 1H), 6.29 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.98 (t, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.24 (dd, 1H), 8.46 (dd, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.63 (dd, 1H), 8.65 (s, 1H).

المركب الوسيط 30

N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-(2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-2-yl)benzenesulfonamide



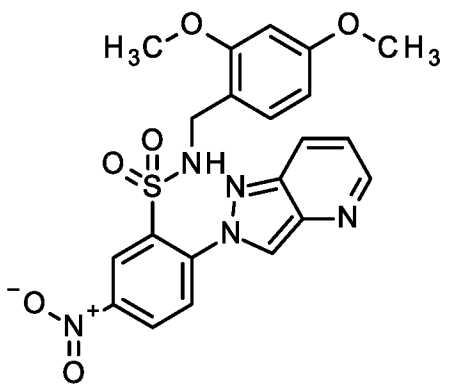
تم اضافة 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (307 ملغ، 2.58 ملي مول، CAS-RN 271-47-6) و مسحوق potassium carbonate (750 ملغم، 5.43 ملي مول) الي محلول 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (700 ملغم، 1.81 ملي مول) في acetonitrile (18 ملي لتر) وتم تعرض الخليط للاشعاع لمدة ساعتين عند 120 درجة مئوية في الميكروويف. تم ترشيح خليط التفاعل وتركيزه فى فراغ، واستخلصت الرواسب باستخدام dichloromethane وماء. تم غسل المرحلة المائية ثلاث مرات باستخدام dichloromethane . ثم تم غسل الاطوار العضوية الممتزجة مع محلول ملحي وتجفيفها باستخدام مرشح Whatman. أدى التركيز فى فراغ إلى المركب المسمى فى العنوان الذي تم تنقيته بواسطة الاستشراب flash (610 ملغ، 72٪ معدل الانتاج ، 95٪ النقاء).

LC-MS (Method B): Rt = 1.15 min, MS (ESIpos): m/z = 470 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.55 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.15 (d, 2H), 6.19 (d, 1H), 6.29 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.99 (t, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.71 (d, 1H), 9.00 (s, 1H).

المركب الوسيط 31

N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-(2H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-2-yl)benzenesulfonamide



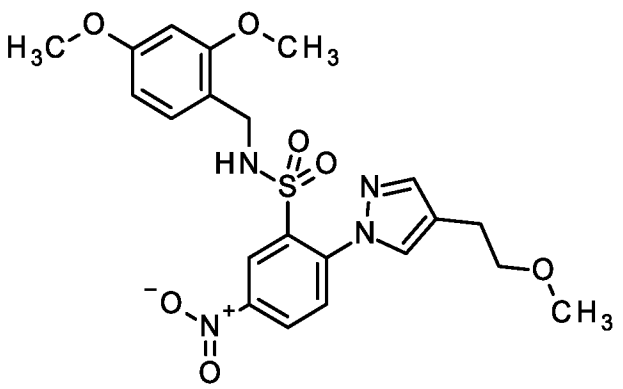
تم اضافة 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (307 ملغ، 2.58 ملي مول، CAS-RN 272-52-6) و مسحوق potassium carbonate (750 ملغم، 5.43 ملي مول) الي محلول 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (700 ملغم، 1.81 ملي مول) في acetonitrile (18 ملي لتر) وتم تعرض الخليط للاشعاع لمدة ساعتين عند 120 درجة مئوية في الميكروويف. تم ترشيح خليط التفاعل وتركيزه فى فراغ، واستخلصت الرواسب باستخدام dichloromethane وماء. تم غسل المرحلة المائية ثلاث مرات باستخدام dichloromethane . ثم تم غسل الاطوار العضوية الممتزجة مع محلول ملحي وتجفيفها باستخدام مرشح Whatman. أدى التركيز فى فراغ إلى المركب المسمى فى العنوان الذي تم تنقيته بواسطة الاستشراب flash (270 ملغ، 20٪ معدل الانتاج ، 60٪ النقاء).

MS (ESIpos): m/z = 470 [M+H]+،LC-MS (Method B): Rt = 1.16 min

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.55 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 4.16 (d, 2H), 6.18 (d, 1H), 6.29 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.00 (t, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.49 (dd, 1H), 8.71 (dd, 1H), 8.80 (s, 1H).

المركب الوسيط 32

N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-2-[4-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-5-nitrobenzenesulfonamide



تم اضافة 4-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazole (260 ميكرو لتر، 3.1 ملي مول، CAS-RN 1696383-18-12) و مسحوق potassium carbonate (1.51 جرام، 10.9 ملي مول) الي محلول 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (1.41 جرام، 3.65 ملي مول) في acetonitrile (16 ملي لتر) وتم تعرض الخليط للاشعاع لمدة ساعتين عند 140 درجة مئوية في الميكروويف. تم ترشيح خليط التفاعل وتركيزه فى فراغ، وتم تنقية الرواسب بواسطة HPLC (300ملغ، 15 % نتاج ، 85 % نقاء).

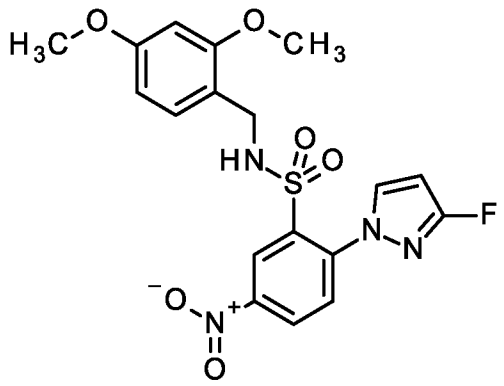
MS (ESIpos): m/z = 477 [M+H]+،LC-MS (Method B): Rt = 1.26 min

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.75 (t, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.55 (t, 2H), 3.60 (s, 3H), 4.16 (d, 2H), 6.11 (d, 1H), 6.26 (dd,

1H), 7.09 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.26 (t, 1H), 8.40 (dd, 1H).

المركب الوسيط 33

N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-2-(3-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide



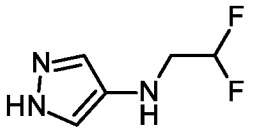
تم اضافة 3-fluoro-1H-pyrazole (234 ملغ، 2.71 ملي مول، CAS-RN 14521-81-4) و مسحوق potassium carbonate (750 ملغم، 5.43 ملي مول) الي محلول 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (700 ملغم، 1.81 ملي مول) في acetonitrile (19 ملي لتر) وتم تعرض الخليط للاشعاع لمدة ساعتين عند 120 درجة مئوية في الميكروويف. تم إضافة 3-Fluoro-1H-pyrazole (234 ملغ، 2.71 ملي مول) واستمر الاشعاع بالميكروويف لمدة ساعتين عند120 درجة مئوية. تم ترشيح خليط التفاعل وتركيزه فى فراغ، واستخلصت الرواسب باستخدام dichloromethane وماء. تم غسل المرحلة المائية ثلاث مرات باستخدام dichloromethane . ثم تم غسل الاطوار العضوية الممتزجة مع محلول ملحي وتجفيفها باستخدام مرشح Whatman. أدى التركيز فى فراغ إلى المركب المسمى فى العنوان الذي تم تنقيته بواسطة الاستشرابflash (567 ملغ، 61٪ معدل الانتاج ، 85٪ النقاء).

MS (ESIpos): m/z = 437 [M+H]+،LC-MS (Method B): Rt = 1.25 min

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.52 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 4.14 (s, 2H), 6.19 (d, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.46 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.44 (dd, 1H).

المركب الوسيط 34

N-(2,2-Difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-amine



تم اضافة 2,2-difluoroethyl trifluoromethanesulfonate (690 ميكرو لتر، 5.1 ملي مول، CAS-RN 74427-22-8) و مسحوق potassium carbonate (1.06 جرام، 7.65 ملي مول) و triethylamine (720 ميكرو لتر ، 5.1 ملي مول) الي محلول 1H-pyrazol-4-amine (300 ملغم، 95 % نقاء، 3.43 ملي مول) في acetonitrile (17 ملي لتر). تم تسخين الخليط حتي 120 درجة مئوية حتي صباح اليوم التالي. للعمل، تم تصفيته، وتم شطف الصلب بواسطة ethyl acetate. تركيز الترشيح تحت ضغط منخفض يليه flash الاستشراب أدى إلى المركب المسمى فى العنوان (505 ملغ، 90٪ العائد، 90٪ النقاء).

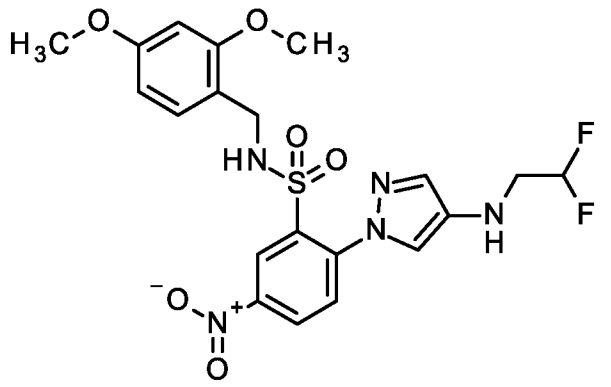
LC-MS (Method B): Rt = 0.43 min

MS (ESIpos): m/z = 148 (M+H)+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.23 (tdd, 2H), 4.72 (t, 1H), 6.05 (tt, 1H), 7.12 (s, 2H), 12.10 (s, 1H).

المركب الوسيط 35

2-{4-[(2,2-Difluoroethyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide



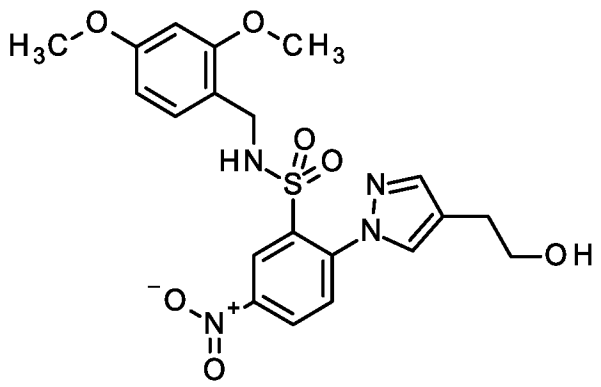
تم اضافة N-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-amine (500 ملغ، 3.06 ملي مول) و مسحوق potassium carbonate (634 ملغ، 4.59ملي مول) الي محلول 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (623 ملغ، 1.53 ملي مول) في acetonitrile (16 ملي لتر) وتم تعرض الخليط للاشعاع لمدة 12 ساعة عند 120 درجة مئوية في الميكروويف. تم ترشيح خليط التفاعل وتركيزه فى فراغ، و تم تنقية الرواسب بواسطة الاستشرابflash (280 ملغ، 31٪ معدل الانتاج ، 85٪ النقاء).

MS (ESIpos): m/z = 498 [M+H]+،LC-MS (Method A): Rt = 1.23 min

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.38 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 4.16 (d, 2H), 5,49 (t, 1H), 6.08 (d, 1H), 6,15 (tt, 1H), 6.25 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.24 (t, 1H), 8.38 (dd, 1H).

المركب الوسيط 36

N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-2-[4-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-5-nitrobenzenesulfonamide



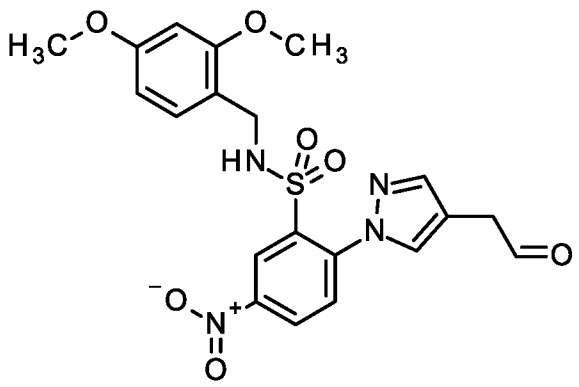
تم اضافة 2-(1H-pyrazol-4-yl)ethanol (383 ملغ، 3.42 ملي مول، CAS-RN 180207-57-2) و مسحوق potassium carbonate (944 ملغم، 6.83 ملي مول) الي محلول 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (661 ملغم، 1.71 ملي مول) في acetonitrile (13 ملي لتر) وتم تعرض الخليط للاشعاع لمدة ساعتين عند 140 درجة مئوية في الميكروويف. تم تخفيف خليط التفاعل بالماء واستخلاصه بواسطة ethyl acetate. ثم تم غسل الاطوار العضوية الممتزجة مع محلول ملحي وتجفيفها باستخدام مرشح Whatman. أدى التركيز فى فراغ إلى المركب المسمى فى العنوان الذي تم تنقيته بواسطة الاستشرابflash (285 ملغ، 34٪ معدل الانتاج ، 95٪ النقاء).

MS (ESIpos): m/z = 463 (M+H)+،LC-MS (Method B): Rt = 1.08 min

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.66 (t, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.62 (td, 2H), 4.17 (d, 2H), 4.75 (t, 1H), 6.11 (d, 1H), 6.26 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.28 (t, 1H), 8.40 (dd, 1H).

المركب الوسيط 37

N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-[4-(2-oxoethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide



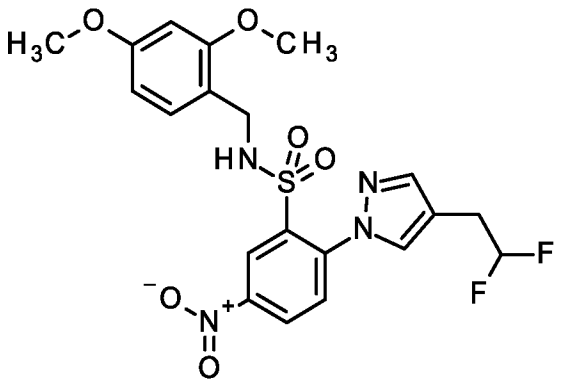
تم إضافة 1,1,1-tris(acetyloxy)-1λ5,2-benziodoxol-3(1H)-one (486 ملغ، 1.15 ملي مول) الي محلول N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-5-nitrobenzenesulfonamide (279 ملغ، 573 ميكرو مول، 95% نقاء) في dichloromethane (19 ملي لتر)، وتم تقليب الخليط لمدة ساعتين في درجة حرارة الغرفه. تم تخفيف خليط التفاعل ب محلول sodium thiosulfate المائي (10٪) ومحلول sodium hydrogen carbonate مائي مشبع (1: 1)، واستخلص بواسطة dichloromethane. تم غسل الاطوار العضوية الممتزجة بالماء المالح وتجفيفها باستخدام مرشح Whatman. أدى التركيز فى فراغ إلى المركب المسمى فى العنوان الخام الذي تم استخدامه بدون تنقية إضافية (440 ملغ، 33٪ نتاج، 20٪ نقاء).

MS (ESIpos): m/z = 461 (M+H)+،LC-MS (Method B): Rt = 1.11 min

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.44 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.77 (t, 2H), 4.17 (d, 2H), 6.12 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.23 (t, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.42 (dd, 1H), 9.71 (t, 1H).

المركب الوسيط 38

2-[4-(2,2-Difluoroethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide



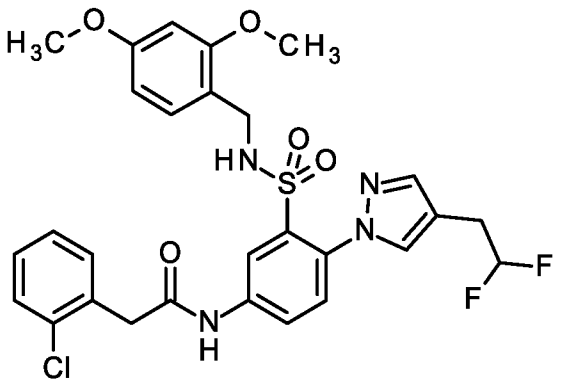
تم إضافة 2-methoxy-N-(2-methoxyethyl)-N-(trifluoro-λ4-sulfanyl)ethanamine (210 ملي لتر، 2.7 M في toluene، 570 ميكرو مول) الي محلول الخام N N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-[4-(2-oxoethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (440 ملغ، 191 ميكرو مول، 20% نقاء) في tetrahydrofuran (500 ميكرو لتر)، وتم تقليب الخليط في درجة حرارة الغرفه حتي صباح اليوم التالي. تم تخفيف خليط التفاعل ب ethyl acetate وتم غسله بمحلول sodium hydrogen carbonate مائي مشبع ومحلول ملحي. تم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة باستخدام مرشح Whatman وتطاير تحت ضغط منخفض. التنقية باستخدام flash الاستشراب انتجت المركب المسمى فى العنوان (56 ملغ، 43٪ نتاج، 70٪ نقاء).

MS (ESIpos): m/z = 483 (M+H)+،LC-MS (Method B): Rt = 1.26 min

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.16 (td, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 4.16 (d, 2H), 6.12 (d, 1H), 6.26 (tt, 1H), 6.26 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.20 (t, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.42 (dd, 1H).

المركب الوسيط 39

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[4-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}acetamide

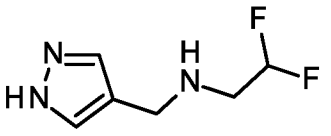


تم إضافة Tin(II) chloride dihydrate (530 ملغم، 2.35 ملي مول) إلى محلول 2-[4-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (227 ملغم، 469 ميكرو مول) في dioxane (6 ملي لتر)، يليه التحريك لمدة 6 ساعات عند 70 درجة مئوية. تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ. تمت إضافة الماء إلى الرواسب وتم استخلاص الخليط ثلاث مرات مع ethyl acetate. تم ترشيح المرحلة العضوية الممتزجة على Celite، وغسلها بالماء المالح، وتجفيفها باستخدام sodium sulfate، وتركيزها فى فراغ لتعطي (245 ملغ) خام 5-amino-2-[4-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide الذي تم استخدامه دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية. تم إذابة المواد الخام من الخطوة السابقة (217 ملغ) في DMF (6 مل) تليها إضافة (2-chlorophenyl)acetic acid (84 ملغ، 492 ميكرو مول)، N,N-diisopropylethylamine (230 ميكرو لتر، 1.3 ملي مول) و HATU (187 ملغ، 492 ميكرو مول). تم تقليب خليط التفاعل لمدة 3.5 ساعة عند درجة حرارة الغرفة. تمت إضافة محلول sodium hydrogen carbonate المائي المشبع وتم استخلاص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. ثم تم تجميع جميع الاطوار العضوية، وغسلها بالماء المالح، وتجفيفها على مرشح Whatman وتركيزها فى فراغ لإعطاء المركب المسمى فى العنوان الذي تم استخدامه دون تنقية أخرى (336 ملغم، 40٪ نقاء، 47٪ معدل الانتاج ، خلال خطوتين).

MS (ESIpos): m/z = 605 (M+H)+،LC-MS (Method A): Rt = 1.34 min

المركب الوسيط 40

2,2-Difluoro-N-(1H-pyrazol-4-ylmethyl)ethanamine



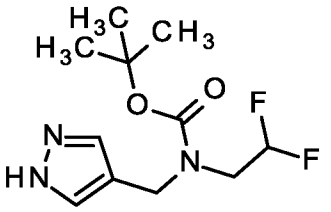
تم إضافة 2,2-difluoroethyl trifluoromethanesulfonate (590 ميكرو لتر، 4.4 ملي مول، CAS-RN 74427-22-8) ومسحوق potassium carbonate (1.02 جرام، 7.35 ملي مول) و triethylamine (1.2ملي لتر، 8.8 ملي مول). تم تسخين الخليط عند درجة حرارة 100 درجة مئوية لمدة 4 ساعات وحتي 70 درجة مئوية حتي صباح اليوم التالي. للعمل، تم تصفيته، وتم شطف المواد الصلبة باستخدام dichloromethane. أدى تركيز الترشيح فى فراغ متبوعا باستخلاص الرواسب باستخدام dichloromethane وتبخر المرحلة العضوية إلى المركب المسمى فى العنوان (482 ملغم، 86٪ نتاج، 85٪ نقاء).

MS (ESIpos): m/z = 162 (M+H)+،LC-MS (Method B): Rt = 0.49 min

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.82 (td, 2H), 3.61 (s, 2H), 5.98 (tt, 1H), 7.50 (s, 2H).

المركب الوسيط 41

tert-Butyl (2,2-difluoroethyl)(1H-pyrazol-4-ylmethyl)carbamate



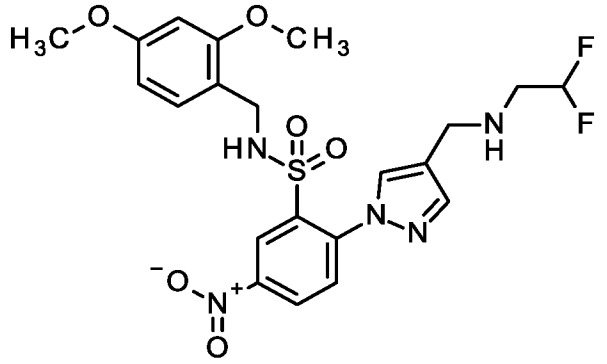
تم إضافة di-tert-butyl dicarbonate (551 ملغ، 2.53 ملي مول) الي محلول 2,2-difluoro-N-(1H-pyrazol-4-ylmethyl)ethanamine (370 ملغ، 230 ملي مول) في dichloromethane (23 ملي لتر)، وتم تقليب الخليط لمدة 90 دقيقة في درجة حرارة الغرفة. تم تخفيف خليط التفاعل ب محلول sodium hydrogen carbonate مائي مشبع، واستخلص بواسطة dichloromethane. أدى التركيز تحت ضغط منخفض إلى المركب المسمى فى العنوان الخام الذي تم استخدامه بدون تنقية إضافية (302 ملغ، 45٪ نتاج، 90٪ نقاء).

MS (ESIpos): m/z = 262 (M+H)+،LC-MS (Method B): Rt = 0.95 min

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.82 (td, 2H), 3.62 (s, 2H), 5.99 (tt, 1H), 7.74 (s, 2H), 8.12 (s, 2H).

المركب الوسيط 42

2-(4-{[(2,2-Difluoroethyl)amino]methyl}-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-. dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide



تم اضافة tert-butyl (2,2-difluoroethyl)(1H-pyrazol-4-ylmethyl)carbamate (300 ملغ، 90% نقاء 1.03 ملي مول) و مسحوق potassium carbonate (286 ملغم، 2.07 ملي مول) الي محلول 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (200 ملغم، 517 ميكرو مول) في acetonitrile (10 ملي لتر) وتم تعرض الخليط للاشعاع لمدة 4 ساعات عند 120 درجة مئوية في الميكروويف. تم تخفيف خليط التفاعل بالماء وتم استخلاصه بواسطة ethyl acetate. تم غسل الاطوار العضوية ب محلول ملحي وتجفيفها باستخدام مرشح Whatman. أدى التركيز فى فراغ إلى المركب المسمى فى العنوان الذي تم تنقيته بواسطة الاستشراب flash (84 ملغ، 22٪ معدل الانتاج ، 70٪ النقاء).

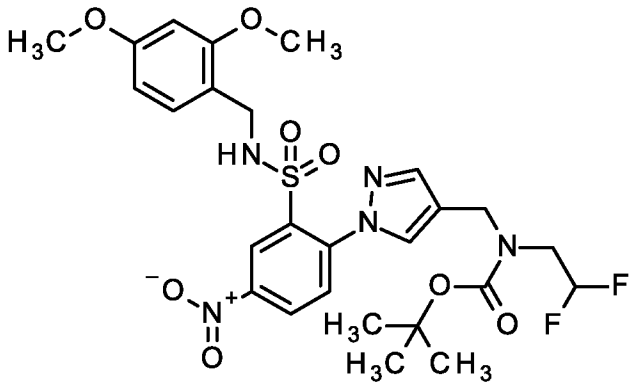
LC-MS (Method B): Rt = 1.21 min: MS (ESIpos): m/z = 512 (M+H)+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.89 (td, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 4.16 (d, 2H), 6.02 (tt, 1H), 6.12 (d, 1H), 6.27

(dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.26 (t, 1H), 8.41 (dd, 1H).

المركب الوسيط 43

tert-Butyl (2,2-difluoroethyl)[(1-{2-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-nitrophenyl}-1H-pyrazol-4-yl)methyl]carbamate



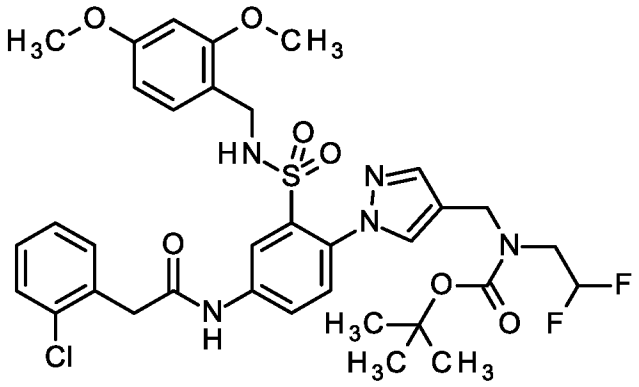
تم اضافة di-tert-butyl dicarbonate (174 ملغ، 796 ميكرو مول) و 4-(dimethylamino)pyridine (4.4 ملغ، 36 ميكرو مول) الي محلول 2-(4-{[(2,2-difluoroethyl)amino]methyl}-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (370 ملغ، 723 ملي مول) في dichloromethane (7 ملي لتر)، وتم تقليب الخليط في درجة حرارة الغرفة حتي صباح اليوم التالي. في جزء اخر تم اضافة di-tert-butyl dicarbonate (174 ملغ، 796 ميكرو مول) و 4-(dimethylamino)pyridine (4.4 ملغ، 36 ميكرو مول) واستمر التقليب لمدة 3 ساعات. تم تخفيف خليط التفاعل باستخدام محلول sodium hydrogen carbonate مائي مشبع، واستخرج باستخدام dichloromethane. وركزت الاطوار العضوية مجتمعة تحت ضغط منخفض مما أدى إلى المركب المسمى فى العنوان الخام الذي تم استخدامه دون تنقية أخرى (150 ملغ، 17٪ العائد، 50٪ نقاء).

LC-MS (Method B): Rt = 1.42 min

MS (ESIpos): m/z = 612 (M+H)+

المركب الوسيط 44

tert-Butyl {[1-(4-{[(2-chlorophenyl)acetyl]amino}-2-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]methyl}(2,2-difluoroethyl)carbamate



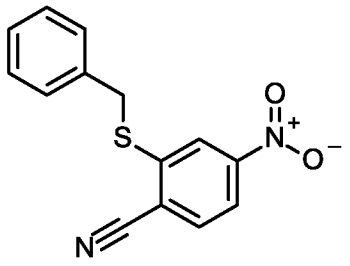
تم إضافة Tin(II) chloride dihydrate (277 ملغم، 1.23 ملي مول) إلى محلول tert-butyl (2,2-difluoroethyl)[(1-{2-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-nitrophenyl}-1H-pyrazol-4-yl)methyl]carbamate (150 ملغم، 123 ميكرو مول، 50% نقاء) في dioxane (3 ملي لتر)، يليه التحريك لمدة 3 ساعات عند 70 درجة مئوية. تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ. تمت إضافة الماء إلى الرواسب وتم استخلاص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. تم ترشيح المرحلة العضوية الممتزجة على Celite، وغسلها بالماء المالح، وتجفيفها باستخدام sodium sulfate، وتركيزها فى فراغ لتعطي (74 ملغ) خام tert-butyl [(1-{4-amino-2-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-1H-pyrazol-4-yl)methyl](2,2-difluoroethyl)carbamate الذي تم استخدامه دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية. تم إذابة المواد الخام من الخطوة السابقة (74 ملغ) في DMF (3 ملي لتر) تليها إضافة (2-chlorophenyl)acetic acid (33 ملغ، 191 ميكرو مول)، N,N-diisopropylethylamine (89 ميكرو لتر، 510 ميكرو مول) و HATU (72.6 ملغ، 191 ميكرو مول). تم تقليب خليط التفاعل لمدة 3 ساعات عند درجة حرارة الغرفة. تمت إضافة محلول sodium hydrogen carbonate المائي المشبع وتم استخلاص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. ثم تم تجميع جميع الاطوار العضوية، وغسلها بالماء المالح، وتجفيفها على

مرشح Whatman وتركيزها فى فراغ لإعطاء المركب المسمى فى العنوان الذي تم استخدامه دون تنقية أخرى (76 ملغم، 50٪ نقاء، 42٪ معدل الانتاج ، خلال خطوتين).

MS (ESIpos): m/z = 734 (M+H)+،LC-MS (Method A): Rt = 1.36 min

المركب الوسيط 45

2-(Benzylsulfanyl)-4-nitrobenzonitrile

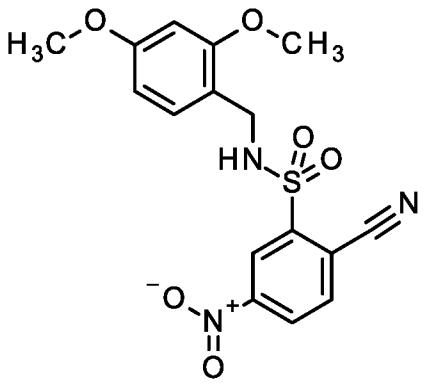


تم اضافة phenylmethanethiol (197 ميكرو لتر، 1.67 ملي مول) و (9,9-dimethyl-9H-xanthene-4,5-diyl)bis(diphenylphosphane) (51 ملغ، 88 ميكرو مول) و tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) chloroform adduct (91 ملغ، 88 ميكرو مول) و N,N-diisopropylethylamine (614 ميكرو لتر، 3.5 ملي مول) الي محلول of 2-bromo-4-nitrobenzonitrile (400 ملغ، 1.76 ملي مول) في dioxane (34 ملي لتر)، وتم تقليب الخليط لمدة 3 ساعات عند 100 درجة مئوية. تم تركيز خليط التفاعل في ضغط سالب وتم تناوله في ماء و ethyl acetate. تم استخلاص الطور المائي باستخدام ethyl acetate. تم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة باستخدام مرشح Whatman، وركزت تحت ضغط منخفض مما أدى إلى المركب المسمى فى العنوان الخام الذي تم تنقيته بواسطة flash الاستشراب (457 ملغم، 91٪ عائد، 95٪ نقاء).

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 4.58 (s, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.44 (d, 2H), 8.10 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.30 (d, 1H).

المركب الوسيط 46

2-Cyano-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide



تم تقليب 2-(Benzylsulfanyl)-4-nitrobenzonitrile (450 ملغ، 1.55 ملي مول، 95% نقاء) مع N-chlorosuccimide (634 ملغ، 4.75 ملي مول) في acetic acid (15 ملي لتر) في درجة حرارة الغرفة لمدة 3 ساعات. تم تركيز خليط التفاعل وسط سالب لكي يعطي 390 ملغ من خام 2-cyano-5-nitrobenzenesulfonyl chloride الذي يستخدم بدون تنقية اضافيه في الخطوة التالية.

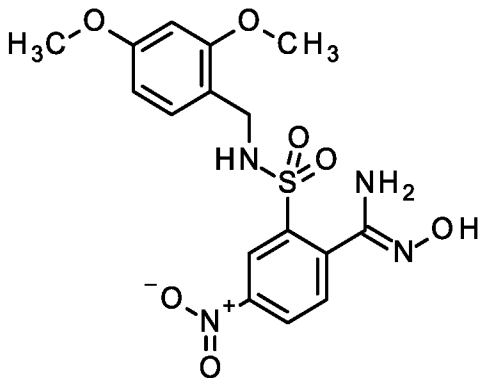
تم إذابة المادة الخام من الخطوة السابقة (390 ملغ) في dichloromethane(7.7 مل) تليها إضافة 1-(2,4-dimethoxyphenyl)methanamine (291 ملغم، 1.74 ملي مول)، و sodium hydrogen carbonate (531 ملغم، 6.33 ملي مول) عند 0 درجة مئوية. تم تقليب خليط التفاعل لمدة 1 ساعة عند 0 درجة مئوية و 1 ساعة عند درجة حرارة الغرفة. تم تركيز خليط التفاعل في وسط سالب، وتم تناوله في الماء و ethyl acetate.تم استخلاص الطور المائي باستخدام ethyl acetate. تم غسل الاطوار العضوية الممتزجة بالمحلول الملحي، وتجفيفه باستخدام مرشح Whatman، وركزت تحت ضغط منخفض مما أدى إلى المركب المسمى فى العنوان الخام الذي تم تنقيته بواسطة flash الاستشراب (118 ملغ، 12٪ العائد، 60٪ نقاء).

MS (ESIpos): m/z = 378 (M+H)+،LC-MS (Method B): Rt = 1.05 min

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.56 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.11 (d, 2H), 6.11 (d, 1H), 6.26 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.76 (t, 1H).

المركب الوسيط 47

2-[(2,4-Dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-N'-hydroxy-4-nitrobenzenecarboximidamide



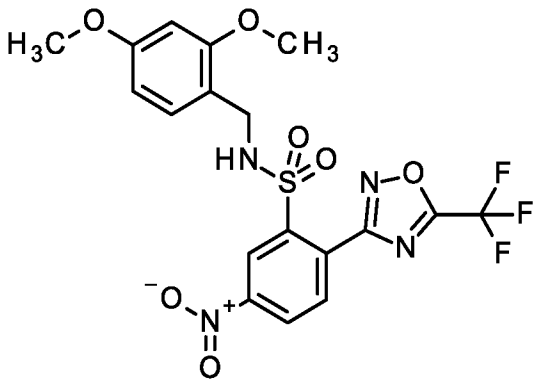
تم اذابة Hydroxyammonium chloride (258 ملغ، 3.71 ملي مول) في DMSO (5 ملي لتر). تم اضافة (416 ملغ، 3.71 ملي مول) في كميات صغيرة عند 10 درجات مئوية، يتبعه التقليب لمدة ساعة. ثم إضافة محلول 2-cyano-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (140 ملغ، 371 ميكرو مول) في DMSO (3 ملي لتر)، و تم تقليب الخليط حتي صباح اليوم التالي في درجة حرارة الغرفة. تم ترشيح الراسب وتجفيفه فى فراغ لإنتاج المركب المسمى فى العنوان (126 ملغ، 74% عائد، 90% نقاء).

MS (ESIneg): m/z = 409 (M-H)-،LC-MS (Method B): Rt = 0.99 min

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.47 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 4.07 (d, 2H), 6.08 (d, 1H), 6.23 (s, 2H), 6.25 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.89 (t, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.33 (dd, 1H), 10.02 (s, 1H).

المركب الوسيط 48

N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-[5-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]benzenesulfonamide



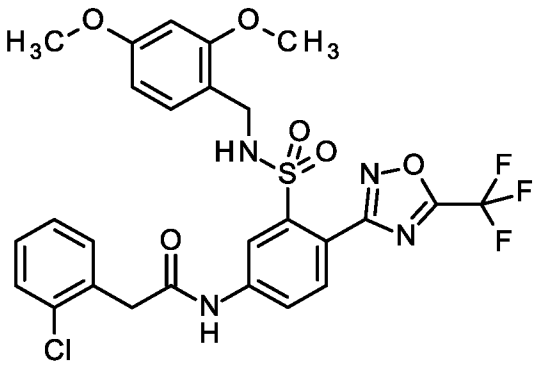
تم تقليب 2-[(2,4-Dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-N'-hydroxy-4-nitrobenzenecarboximidamide (125 ملغ، 305 ميكرو مول) مع trifluoroacetic anhydride (47 ميكرو لتر، 340 ميكرو مول) في tetrahydrofuran (2.5 ملي لتر) وتم التقليب لمدة ساعتين وفي درجة حرارة الغرفة حتي صباح اليوم التالي. تم إضافة trifluoroacetic anhydride (43 ميكرو لتر، 300 ميكرو مول) اخر وتم تسخين الخليط to reflux لمدة 90 دقيقة. تم تناول خليط التفاعل في الماء واستخلاصه باستخدام ethyl acetate. تم غسل الطور العضوي بالماء المالح وتجفيفه بواسطة مرشح Whatman، وتركيزه تحت ضغط منخفض مما أدى إلى المركب المسمى فى العنوان الخام الذي تم تنقيته بواسطة flash الاستشراب (87 ملغ، 56٪ عائد، 95٪ نقاء).

MS (ESIneg): m/z = 487 (M–H)–،LC–MS (Method A): Rt = 1.36 min

1H–NMR (400MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 3.54 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.07 (d, 2H), 6.22 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.13 (t, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H).

المركب الوسيط 49

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[5-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}acetamide



تم إضافة Tin(II) chloride dihydrate (196 ملغم، 870 ميكرو مول) إلى محلول N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-[5-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]benzenesulfonamide (85 ملغم، 174 ميكرو مول) في dioxane (2.2 ملي لتر)، يليه التحريك لمدة 4 ساعات عند 70 درجة مئوية وحتي صباح اليوم التالي في درجة حرارة الغرفة. تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ. تمت إضافة الماء إلى الرواسب وتم استخلاص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. تم ترشيح المرحلة العضوية الممتزجة على Celite، ، وتجفيفها باستخدام مرشح Whatman، وتركيزها فى فراغ لتعطي (74 ملغ) خام 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[5-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]benzenesulfonamide الذي تم استخدامه دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

تم إذابة المواد الخام من الخطوة السابقة (74 ملغ) في DMF (3 ملي لتر) تليها إضافة 2-(chlorophenyl)acetic acid (31.3 ملغ، 183 ميكرو مول)، N,N-diisopropylethyl-amine (110 ميكرو لتر، 610 ميكرو مول) و HATU (69.7 ملغ، 183 ميكرو مول). تم تقليب خليط التفاعل حتي صباح اليوم التالي عند درجة حرارة الغرفة. تمت إضافة محلول sodium hydrogen carbonate المائي المشبع وتم استخلاص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. ثم تم تجميع جميع الاطوار العضوية، وغسلها بالماء المالح، وتجفيفها على مرشح Whatman وتركيزها فى فراغ لإعطاء المركب المسمى فى العنوان الذي تم استخدامه دون تنقية أخرى (112 ملغم، 40٪ نقاء، 8٪ معدل الانتاج ، خلال خطوتين).

MS (ESIneg): m/z = 609 (M-H)-،LC-MS (Method A): Rt = 1.36 min

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 2.09 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 4.01 (d, 2H), 6.33 (d, 1H), 6.34 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 10.63 (s, 1H).

المركب الوسيط 51

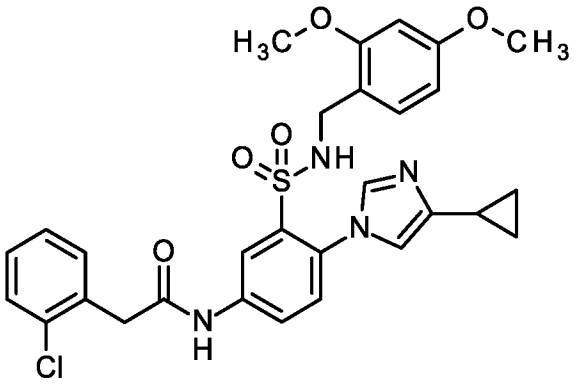
تم إضافة Platinum/vanadium (71 ملغ، 2/1 % on charcoal) الي محلول N-(2,4-dimeth-oxybenzyl)-2-(3-methoxy-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide (290 ملغ، 85% نقاء، 0.55 ملي مول) في ethanol (6 ملي لتر) وتم تقليبهم تحت جو الهيدروجين لمدة يومين في درجة حرارة الغرفة. تم ترشيح خليط التفاعل فوق Celite وتم تركيزه تحت وسط سالب لكي يعطي 520 ملغ من خام 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(3-methoxy-1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzenesulfonamide الذي تم استخدامه دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

تم إذابة المواد الخام من الخطوة السابقة (74 ملغ) في DMF (5 ملي لتر) تليها إضافة 2-(2-chlorophenyl)acetic acid (331 ملغ، 1.94 ميكرو مول)، N,N-diisopropylethyl-amine (332 ميكرو لتر، 1.9 ميكرو مول) و HATU (272 ملغ، 0.72 ميكرو مول). تم تقليب خليط التفاعل لمدة 24 ساعة عند درجة حرارة الغرفة. تم إضافة الماء وتم استخلاص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. ثم تم تجميع جميع الاطوار العضوية، وغسلها بالماء المالح، وتجفيفها على مرشح Whatman وتركيزها فى فراغ لإعطاء المركب المسمى فى العنوان الذي تم استخدامه دون تنقية أخرى (17 ملغم، 60٪ نقاء، 3٪ معدل الانتاج ، خلال خطوتين).

MS (ESIpos): m/z = 572 [M+H]+،LC-MS (Method B): Rt = 1.16 min

المركب الوسيط 52

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-(4-cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}acetamide



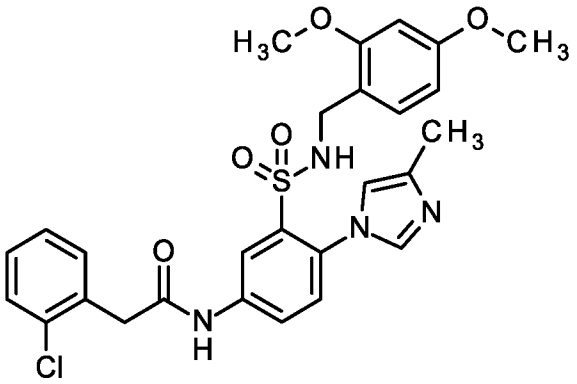
تم إضافة Tin(II) chloride dihydrate (244 ملغم، 1.08 ملي مول) إلى محلول 2-(4-cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (99.0 ملغم، 216 ميكرو مول) فيdioxane (5 ملي لتر)، يليه التحريك لمدة ساعاتن عند 70 درجة مئوية. تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ. تمت إضافة الماء إلى الرواسب وتم استخلاص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. تم ترشيح المرحلة العضوية الممتزجة على Celite، ، وتجفيفها باستخدام مرشح Whatman، وتركيزها فى فراغ لتعطي (140 ملغ) خام 5-amino-2-(4-cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide الذي تم استخدامه دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

تم إذابة المواد الخام من الخطوة السابقة (140 ملغ) في DMF (3.4 ملي لتر) تليها إضافة 2-(2-chlorophenyl)acetic acid (186 ملغ، 490 ميكرو مول)، N,N-diisopropylethyl-amine (230 ميكرو لتر، 1.3 ملي مول) و HATU (69.7 ملغ، 490 ميكرو مول). تم تقليب خليط التفاعل حتي صباح اليوم التالي عند 60 درجة مئوية. تم إضافة الماء وتم استخلاص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. ثم تم تجميع جميع الاطوار العضوية، وغسلها بالماء المالح، وتجفيفها على مرشح Whatman وتركيزها فى فراغ لإعطاء المركب المسمى فى العنوان الذي تم استخدامه دون تنقية أخرى (35 ملغم، 52٪ نقاء، 15٪ معدل الانتاج ، خلال خطوتين).

MS (ESIpos): m/z = 581 [M+H]+،LC-MS (Method B): Rt = 1.25 min

المركب الوسيط 53

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl}acetamide



تم إضافة Tin(II) chloride dihydrate (784 ملغم، 1.08 ملي مول) إلى محلول N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide (300 ملغم، 695ميكرو مول) فيdioxane (16 ملي لتر)، يليه التحريك لمدة 2.5 ساعة عند 70 درجة مئوية. تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ. تمت إضافة الماء إلى الرواسب وتم استخلاص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. تم ترشيح المرحلة العضوية الممتزجة على Celite، ، وتجفيفها باستخدام مرشح Whatman، وتركيزها فى فراغ لتعطي (243 ملغ) خام 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzenesulfonamide الذي تم استخدامه دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

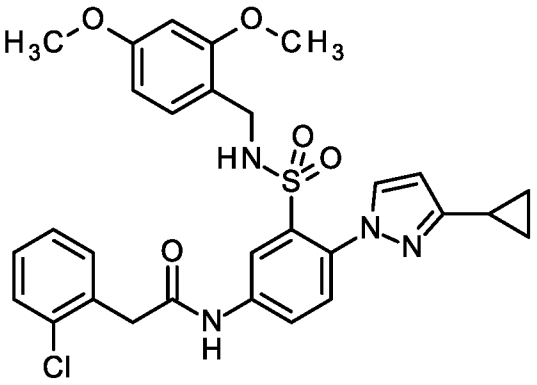
تم إذابة المواد الخام من الخطوة السابقة (243 ملغ) في DMF (6.2 ملي لتر) تليها إضافة (2-chlorophenyl)acetic acid (154 ملغ، 904 ميكرو مول)، N,N-diisopropylethyl-amine (420 ميكرو لتر، 2.4 ملي مول) و HATU (344 ملغ، 409 ميكرو مول). تم تقليب خليط التفاعل حتي صباح اليوم التالي عند 60 درجة مئوية. تم إضافة الماء وتم استخلاص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. ثم تم تجميع جميع الاطوار العضوية، وغسلها بالماء المالح، وتجفيفها على مرشح Whatman وتركيزها فى فراغ لإعطاء المركب المسمى فى العنوان الذي تم تنقيته بواسطة HPLC. (69 ملغم، 85٪ نقاء، 15٪ ينتج على أكثر من خطوتين).

LC-MS (Method B): Rt = 1.19 min, MS (ESIpos): m/z = 555 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 2.13 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.89 (d, 2H), 3.90 (s, 2H), 6.42 (dd, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.88 (dd, 1H), 8.26 (d, 1H), 10.73 (s, 1H).

المركب الوسيط 54

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}acetamide



تم إضافة Tin(II) chloride dihydrate (437 ملغم، 1.94 ملي مول) إلى محلول 2-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (187 ملغم، 387 ميكرو مول) في dioxane (9 ملي لتر)، يليه التحريك لمدة 4.5 ساعة عند 70 درجة مئوية. تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ. تمت إضافة الماء إلى الرواسب وتم استخلاص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. تم ترشيح المرحلة العضوية الممتزجة على Celite، ، وتجفيفها باستخدام مرشح Whatman، وتركيزها فى فراغ لتعطي (170 ملغ) خام 5-amino-2-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide الذي تم استخدامه دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

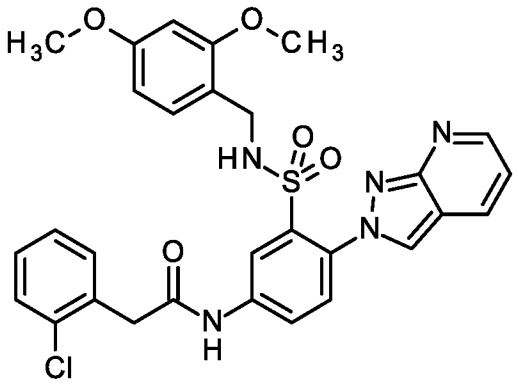
تم إذابة المواد الخام من الخطوة السابقة (170 ملغ) في DMF (3.3 ملي لتر) تليها إضافة (2-chlorophenyl)acetic acid (81 ملغ، 475 ميكرو مول)، N,N-diisopropylethyl-amine (220 ميكرو لتر، 1.3 ملي مول) و HATU (180 ملغ، 475 ميكرو مول). تم تقليب خليط التفاعل حتي صباح اليوم التالي عند 60 درجة مئوية. تم إضافة الماء وتم استخلاص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. ثم تم تجميع جميع الاطوار العضوية، وغسلها بالماء المالح، وتجفيفها على مرشح Whatman وتركيزها فى فراغ لإعطاء المركب المسمى فى العنوان الذي تم استخدامه دون تنقية أخرى (69 ملغم، 85٪ نقاء، 15٪ معدل الانتاج ، خلال خطوتين).

MS (ESIpos): m/z = 581 [M+H]+،LC-MS (Method B): Rt = 1.39 min

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 0.61 (m, 2H), 0.87 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 4.00 (d, 2H), 6.24 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.37 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.83 (t, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 10.66 (s, 1H).

المركب الوسيط 55

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-2-yl)phenyl}acetamide



تم إضافة Tin(II) chloride dihydrate (721 ملغم، 3.19 ملي مول) إلى محلول N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-(2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-2-yl)benzenesulfonamide (428 ملغم، 70% نقاء، 639 ميكرو مول) في dioxane (15 ملي لتر)، يليه التحريك لمدة 4 ساعات عند 70 درجة مئوية. تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ. تمت إضافة الماء إلى الرواسب وتم استخلاص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. تم ترشيح المرحلة العضوية الممتزجة على Celite، ، وتجفيفها باستخدام مرشح Whatman، وتركيزها فى فراغ لتعطي (339 ملغ) خام 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-2-yl)benzenesulfonamide الذي تم استخدامه دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

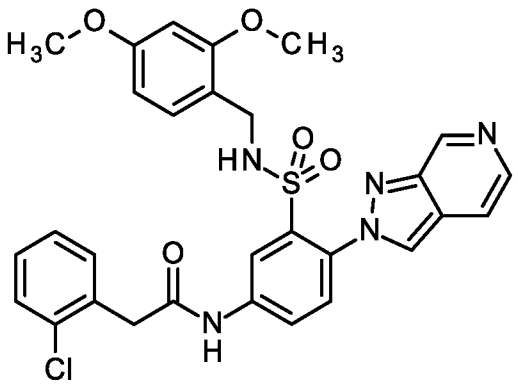
تم إذابة المواد الخام من الخطوة السابقة (339 ملغ) في DMF (6.4 ملي لتر) تليها إضافة 2-(2-chlorophenyl)acetic acid (158 ملغ، 925 ميكرو مول)، N,N-diisopropylethyl-amine (430 ميكرو لتر، 2.5 ملي مول) و HATU (352 ملغ، 925 ميكرو مول). تم تقليب خليط التفاعل لمدة 5 ساعات عند 60 درجة مئوية. تم إضافة الماء وتم استخلاص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. ثم تم تجميع جميع الاطوار العضوية، وغسلها بالماء المالح، وتجفيفها على مرشح Whatman وتركيزها فى فراغ لإعطاء المركب المسمى فى العنوان الذي تم استخدامه دون تنقية أخرى (751 ملغم، 45٪ نقاء، 89٪ معدل الانتاج ، خلال خطوتين).

MS (ESIpos): m/z = 592 [M+H]+،LC-MS (Method B): Rt = 1.30 min

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 3.68 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 4.03 (d, 2H), 6.37 (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.38 (t, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.52 (dd, 1H), 10.74 (s, 1H).

المركب الوسيط 56

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-2-yl)phenyl}acetamide



تم إضافة Tin(II) chloride dihydrate (1.39 ملغم، 6.17 ملي مول) إلى محلول N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-(2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-2-yl)benzenesulfonamide (610 ملغم، 1.23 ميكرو مول) في dioxane (28 ملي لتر)، يليه التحريك لمدة 4 ساعات عند 70 درجة مئوية. تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ. تمت إضافة الماء إلى الرواسب وتم استخلاص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. تم ترشيح المرحلة العضوية الممتزجة على Celite، ، وتجفيفها باستخدام مرشح Whatman، وتركيزها فى فراغ لتعطي (498 ملغ) خام 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-2-yl)benzenesulfonamide الذي تم استخدامه دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

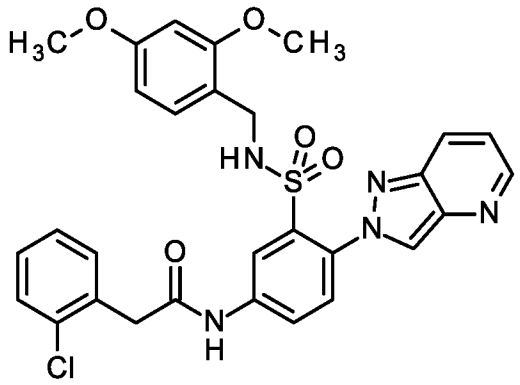
تم إذابة المواد الخام من الخطوة السابقة (498 ملغ) في DMF (9.9 ملي لتر) تليها إضافة (2-chlorophenyl)acetic acid (246 ملغ، 1.44 ملي مول)، N,N-diisopropylethyl-amine (670 ميكرو لتر، 3.8 ملي مول) و HATU (549 ملغ، 1.44 ملي مول). تم تقليب خليط التفاعل حتي صباح اليوم التالي عند 60 درجة مئوية. تم إضافة الماء وتم استخلاص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. ثم تم تجميع جميع الاطوار العضوية، وغسلها بالماء المالح، وتجفيفها على مرشح Whatman وتركيزها فى فراغ لإعطاء المركب المسمى فى العنوان الذي تم استخدامه دون تنقية أخرى (1.09 ملغم، 50٪ نقاء، 75٪ معدل الانتاج ، خلال خطوتين).

MS (ESIpos): m/z = 592 [M+H]+،LC-MS (Method B): Rt = 1.26 min

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 3.67 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 4.00 (d, 2H), 6.36 (dd, 1H), 6.38 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 10.79 (s, 1H).

المركب الوسيط 57

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(2H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-2-yl)phenyl}acetamide



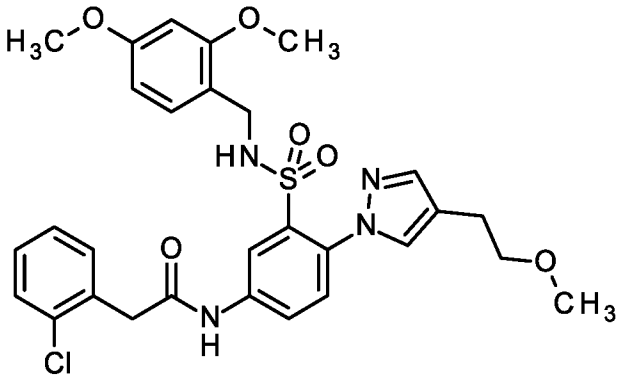
تم إضافة Tin(II) chloride dihydrate (389 ملغم، 1.72 ملي مول) إلى محلول N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-(2H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-2-yl)benzenesulfonamide (270 ملغم،60 % نقاء، 1.23 ميكرو مول) في dioxane (8 ملي لتر)، يليه التحريك لمدة 195 دقيقة عند 70 درجة مئوية. تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ. تمت إضافة الماء إلى الرواسب وتم استخلاص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. تم ترشيح المرحلة العضوية الممتزجة على Celite، ، وتجفيفها باستخدام مرشح Whatman، وتركيزها فى فراغ لتعطي (214 ملغ) خام 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(2H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-2-yl)benzenesulfonamide الذي تم استخدامه دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

تم إذابة المواد الخام من الخطوة السابقة (214 ملغ) في DMF (3 ملي لتر) تليها إضافة (2-chlorophenyl)acetic acid (75 ملغ، 437 ميكرو مول)، N,N-diisopropylethyl-amine (25 ميكرو لتر، 150 ميكرو مول) و HATU (166 ملغ، 437 ميكرو مول). تم إضافة الماء وتم استخلاص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. ثم تم تجميع جميع الاطوار العضوية، وغسلها بالماء المالح، وتجفيفها على مرشح Whatman وتركيزها فى فراغ لإعطاء المركب المسمى فى العنوان الذي تم استخدامه دون تنقية أخرى (405 ملغم، 25٪ نقاء، 50٪ معدل الانتاج ، خلال خطوتين).

MS (ESIneg): m/z = 590 [M-H]-،LC-MS (Method B): Rt = 1.25 min

المركب الوسيط 58

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[4-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide



Tin(II) chloride dihydrate (389 ملغ، 1.72 ملي مول) تم اضافتة الي محلول N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-5-nitrobenzenesulfonamide (928 ملغ، 80% نقاوة، 1.56 ملي مول) فى dioxane (20 مل) تقليب لمدة 4 ساعات في درجة حرارة 70

وتم تركيز الخليط فى فراغ ، ثم اضيف الماء الي البقايا و تم استخلاصها ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. وتمت ترشيح الاطوار العضوية الممتزجة علي Celite، ثم غسلت باستخدام محلول ملحى ، جفف باستخدام كبريتات الصوديوم، ثم التجفيف فى فراغ لاستخلاص

578 ملغ خام -5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide

التى تم استخدمها دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

المواد الخام في الخطوة السابقة (255 ملغ) تم اذابتها في DMF (6 مل) متبوع بأضافة (2-chlorophenyl)acetic acid (195 ملغ، 1.14 ملي مول)-N,N-diisopropylethyl amine (400 ميكروليتر، 2.3 ملي مول) بالإضافة الى HATU (434 ملغ، 1.14 ملي مول).

خليط التفاعل تم تقليبه لمدة يومان في درجة حرارة العرفة.

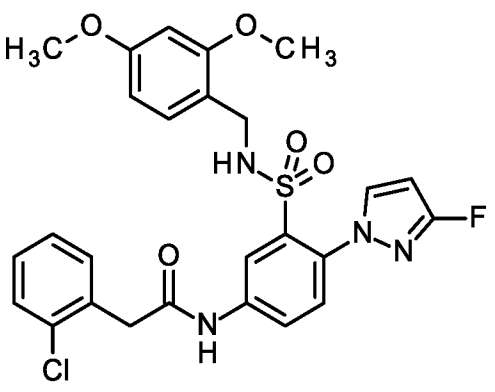
محلول مائى مشبع sodium hydrogen carbonate تم اضافتة الي الخليط و استخلص ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate ثم تم الجمع بين جميع الطور العضوية و غسلها ب محلول ملحى ، ثم جفف باستخدام مرشح Whatman وتم تركيزه فى فراغ لاعطاء المركب المطلوب دون استخدام المزيد من التنقية.

(556 ملغ، 50% نقاوة، 30% معدل الانتاج على خطوتين).

LC-MS (Method A): Rt = 1.32 min; MS (ESIpos): m/z = 599 [M+H]+

المركب الوسيط 59

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(3-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)phenyl}acetamide



Tin(II) chloride dihydrate (1.21 جرام، 5.36 ملي مول) اضيف الي محلول

N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(3-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide (550 ملغ، 85% نقاوة، 1.07 ملي مول) فى dioxane (25 مل)

ثم تقليب لمدة ثلاث ساعات في درجة حرارة 70.تم تركيز الخليط فى فراغ ، ثم اضيف الماء الي البقايا و تم استخلاصها ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. ثم تمت ترشيح الاطوار العضوية الممتزجة علي Celite، وغسلها بمحلول ملحي، ثم جففت باستخدام مرشح Whatman وتم تركيزها فى فراغ لاعطاء 1.0 جرام خام 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(3-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide الذى تم استخدامة دون تنقية اخرى فى الخطوة التالية.

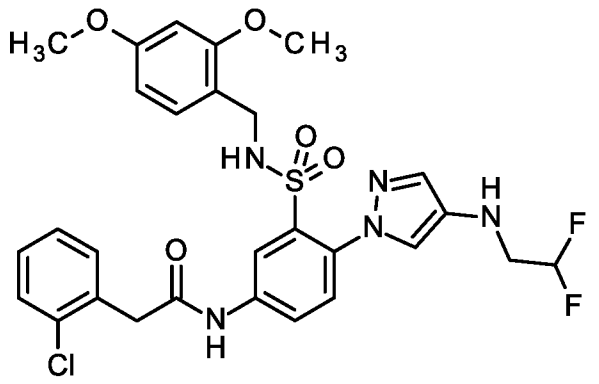
المواد الخام من الخطوة السابقة (1.0 جم) تم اذابته في DMF (7.6 مل) متبوع باضافة 2-(2-chlorophenyl)acetic acid (189 ملغ، 1.11 ملي مول)، N,N-diisopropylethylamine (64 ميكروليتر، 370 ميكرو مول) و HATU (421 ملغ، 1.11 ملي مول) تم تقليب خليط التفاعل لمدة يوم في درجة حرارة 60، ثم اضيف الماء الي البقايا ثم تم استخلاص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. ثم تم الجمع بين جميع الاطوار العضوية ، ثم تم غسلها باستخدام محلول ملحى ثم جفف باستخدام مرشح Whatman وتم تركيزه فى فراغ لاعطاء المركب المطلوب دون استخدام المزيد من التنقية.

(847 ملغ،40% نقاوة،57% معدل الانتاج على خطوتين).

LC-MS (Method B): Rt = 1.34 min; MS (ESIpos): m/z = 559 [M+H]+

المركب الوسيط 60

2-(2-Chlorophenyl)-N-(4-{4-[(2,2-difluoroethyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)acetamide



Tin(II) chloride dihydrate (318 ملغ، 1.41 ملي مول) اضيف الي محلول of 2-{4-[(2,2-difluoroethyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (140 ملغ، 281 ميكرو مول) فى dioxane (3.6 مل) ثم تم التقليب لمدة 4 ساعات في جرجة حرارة 70. تم تركيز الخليط فى فراغ ، ثم اضيف الماء الي البقايا و تم استخلاصها ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate.ثم تمت ترشيح الاطوار العضوية الممتزجة علي Celite، وغسل ب محلول ملحى ، ثم جفف باستخدام مرشح Whatman وتم تركيزه فى فراغ لاعطاء114 ملغ خام 5-amino-2-{4-[(2,2-difluoroethyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,4-dimethoxy-benzyl)benzenesulfonamide

الذى تم استخدامة دون تنقية اخرى فى الخطوة التالية

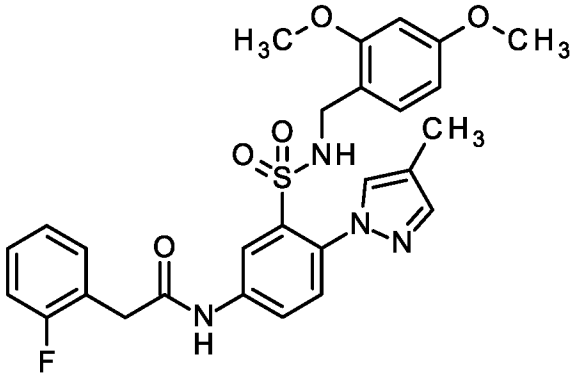
المادة الخام من الخطوة السابقة (107 ملغ) تم اذابته في DMF (4.5 مل)متبوعة بأضافة (2-chlorophenyl)acetic acid (48 ملغ، 282 ميكرو مول)-N,N , diisopropylethylamine (160 ميكروليتر، 940 ميكرو مول) و HATU (107 ملغ، 282 ميكرو مول). ثم تم تقليب الناتج لمدة يوم في درجة حرارة الغرفة، اضيف الماء الي البقايا و تم استخلاصها ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. ثم تم الجمع بين جميع الطور العضوية ، ثم تم غسلها باستخدام محلول ملحى ثم جفف باستخدام مرشح Whatman وتم تركيزه فى فراغ لاعطاء المركب المطلوب دون استخدام المزيد من التنقية.

(196 ملغ، 30% نقاوة، 34% معدل الانتاج على خطوتين).

LC-MS (Method B): Rt = 1.27 min; MS (ESIpos): m/z = 620 [M+H]+

المركب الوسيط 61

N-{3-[(2,4-Dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(4-methyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide



Tin(II) chloride dihydrate (1.49 جرام، 6.61 ملي مول) اضيف الي محلول N-(2,4-dimeth-oxybenzyl)-2-(4-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide (715 ملغ، 80% نقاوة، 1.32 ملي مول) فى dioxane (17 مل)

و تم التقليب لمدة 4 ساعات و نصف في درجة حرارة 70. تم تركيز الخليط فى فراغ ، ثم اضيف الماء الي البقايا و تم استخلاصها ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. تمت ترشيح الاطوار العضوية الممتزجة علي Celite، وغسل ب محلول ملحى ، ثم جفف باستخدام مرشح Whatman وتم تركيزه فى فراغ لاعطاء 440 ملغ خام 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-methyl-1H-pyrazol-1-yl)benzenesul-fonamide

الذى تم استخدامة دون تنقية اخرى فى الخطوة التالية

المادة الخام من الخطوة السابقة (435 ملغ) تم اذابتها في DMF (8 مل) متبوعة بأضافة (2-fluorophenyl)acetic acid (187 ملغ، 1.22 ملي مول), N,N-diisopropylethylamine

(565 ميكروليتر، 3.2 ملي مول)

بالإضافة الى HATU (462 ملغ، 1.22 ملي مول).

المركب تك تقليبه لمدة يوم في درجة حرارة 60. ثم اضيف الماء الي البقايا و تم استخلاصها ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. ثم تم الجمع بين جميع الطور العضوية ، ثم تم غسلها باستخدام محلول ملحى ثم جفف باستخدام مرشح Whatman وتم تركيزه فى فراغ لاعطاء المركب المطلوب دون استخدام المزيد من التنقية.

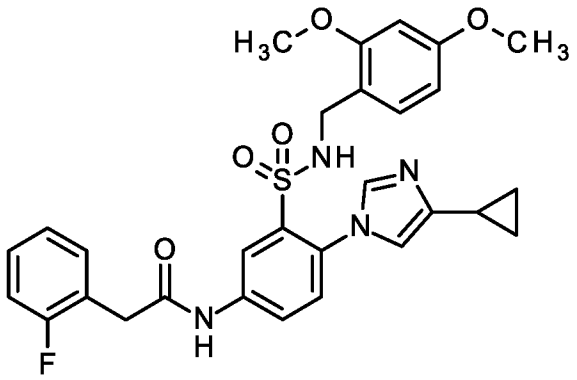
(634 ملغ، 65% نقاوة، 58% معدل الانتاج على خطوتين).

LC-MS (Method B): Rt = 1.31 min; MS (ESIpos): m/z = 539 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 2.09 (m, 3H), 3.60 (m, 3H), 3.67 (m, 3H), 3.90 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 6.34 (m, 1H), 6.35 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.76 .t, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 10.65 (m, 1H))

المركب الوسيط 62

2-(2-Fluorophenyl)-N-{4-(4-cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}acetamide



Tin (II) chloride dihydrate) (650 ملغ، 2.88 ملي مول) اضيف الي محلول

2-(4-cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (440 ملغ، 60% نقاوة، 576 ميكرو مول) فى dioxane (13 مل)

وتم التقليب لمدة 4 ساعات في درجة حرارة 70. ثم اضيف الماء الي البقايا و تم استخلاصها ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. تمت ترشيح الاطوار العضوية الممتزجة علي Celite، وغسلها ب محلول ملحى ، ثم جفف باستخدام مرشح Whatman وتم تركيزه فى فراغ لاعطاء 252 ملغ خام 5-amino-2-(4-cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide الذى تم استخدامة دون تنقية اخرى فى الخطوة التالية

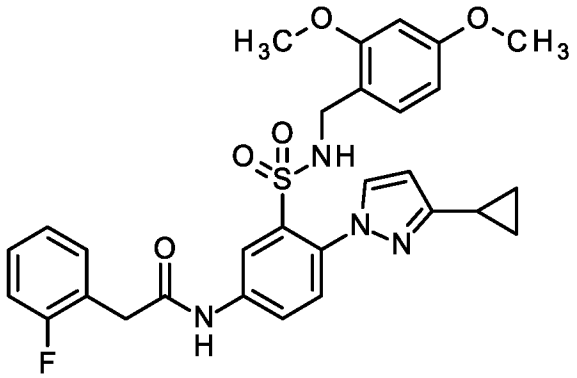
المادة الخام من الخطوة السابقة (250 ملغ) تم اذابتها في DMF (1.2 مل) متبوعة بأضافة (2-fluorophenyl)acetic acid (27 ملغ، 175 ميكرو مول)-N,N , diisopropylethylamine (81 ميكروليتر، 470 ميكرو مول) و HATU (67 ملغ، 175 ميكرو مول). ثم تم تقليب المركب لمدة يوم في درجة حرارة 60 ثم لمدة ساعتان و نصف في درجة حرارة 100. اضيف الماء الي البقايا و تم استخلاصها لثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. ثم تم الجمع بين جميع الطور العضوية ، ثم تم غسلها باستخدام محلول ملحى ثم جفف باستخدام مرشح Whatman وتم تركيزهفى فراغ. لاعطاء المركب المطلوب دون استخدام المزيد من التنقية.

(50 ملغ، 50% نقاوة، 8% معدل الانتاج على خطوتين).

LC-MS (Method B): Rt = 1.21 min; MS (ESIpos): m/z = 565 [M+H]+

المركب الوسيط 63

N-{4-(3-Cyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide



Tin(II) chloride dihydrate (783 ملغ، 3.47 ملي مول) اضيف الي محلول

2-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (530 ملغ، 60% نقاوة، 694 ميكرو مول) فى dioxane (16 مل) وتم تقليبه لمدة 5 ساعات في درجة حرارة 70. تم تركيز الخليط فى فراغ ، ثم اضيف الماء الي البقايا و تم استخلاصها ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. تمت ترشيح الاطوار العضوية الممتزجة علي Celite، وغسل ب محلول ملحى ، ثم جفف باستخدام مرشح Whatman وتم تركيزه فى فراغ لاعطاء 315 ملغ خام 5-amino-2-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide الذى تم استخدامة دون تنقية اخرى فى الخطوة التالية .

المادة الخام من الخطوة السابقة (315 ملغ) تم اذابتها DMF (5.7 مل) متبوعة بأضافة 2-(2-fluorophenyl)acetic acid (127 ملغ، 827 ميكرو مول)، N,N-diisopropylethylamine (380 ميكروليتر، 2.2 ملي مول)
بالإضافة الى HATU (314 ملغ، 827 ميكرو مول). تم تقليب المركب لمدة يوم في درجة حرارة 60. اضيف الماء الي البقايا و تم استخلاصها ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. ثم تم الجمع بين جميع الطور العضوية ، ثم تم غسلها باستخدام محلول ملحى ثم جفف باستخدام مرشح Whatman وتم تركيزه فى فراغ

لاعطاء المركب المطلوب دون استخدام المزيد من التنقية.

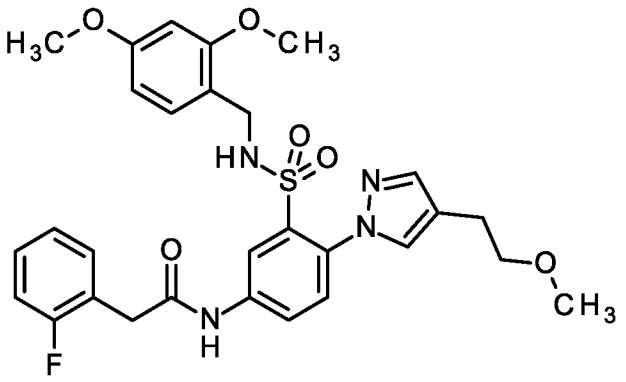
(507 ملغ، 50% نقاوة، 65% معدل الانتاج على خطوتين).

LC-MS (Method B): Rt = 1.36 min; MS (ESIpos): m/z = 565 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 0.61 (m, 2H), 0.87 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 4.00 (d, 2H), 6.24 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.36 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 10.64 (s, 1H).

المركب الوسيط 64

N-{3-[(2,4-Dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[4-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide



Tin(II) chloride dihydrate (389 ملغ، 1.72 ملي مول) اضيف الي محلول N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-5-nitrobenzenesulfonamide (928 ملغ، 80% نقاوة، 1.56 ملي مول) فى dioxane (20 مل) و تم تقليبه لمدة 4 ساعات في درجة حرارة 70. تم تركيز الخليط فى فراغ ، ثم اضيف الماء الي البقايا و تم استخلاصها ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. تمت ترشيح الاطوار العضوية الممتزجة علي Celite، وغسل ب محلول ملحى ، ثم جفف باستخدام مرشح Whatman وتم تركيزه فى فراغ لاعطاء

578 ملغ خام 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide الذى تم استخدامة دون تنقية اخرى فى الخطوة التالية

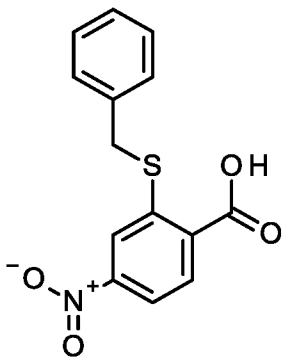
المادة الخام من الخطوة السابقة (255 ملغ) تم اذابته في DMF (6 مل) متبوعة بأضافة 2-fluorophenyl)acetic acid (176 ملغ، 1.14 ملي مول)-N,N-diisopropylethyl amine (400 ميكروليتر، 2.3 ملي مول) بالإضافة الى HATU (434 ملغ، 1.14 ملي مول). تم التقليب لمدة يومين في درجة حرارة الغرفة. وتم اضافة محلول مائى مشبع sodium hydrogen carbonate و تم استخلاصها ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. ثم تم الجمع بين جميع الطور العضوية ، ثم تم غسلها باستخدام محلول ملحى ثم جفف باستخدام مرشح Whatman وتم تركيزه فى فراغ. لاعطاء المركب المطلوب دون استخدام المزيد من التنقية.

503 ملغ، 50% نقاوة، 28% معدل الانتاج على خطوتين).

LC-MS (Method A): Rt = 1.29 min; MS (ESIpos): m/z = 583 [M+H]+

المركب الوسيط 65

2-(Benzylsulfanyl)-4-nitrobenzoic acid



الي محلول من

2-bromo-4-nitrobenzoic acid (5.00 جرام، 20.3 ملي مول) فى dioxane (500 مل) تم اضافة phenylmethanethiol (2.4 مل، 20.3 ملي مول), (9,9-dimethyl-9H-

xanthene-4,5-diyl)bis(diphenylphosphane) (588 ملغ، 1.02 ملي مول) ,
tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) chloroform adduct (1.05 جرام،
1.02 ميكرو مول), و N,N-diisopropylethylamine (7.1 مل، 41 ملي مول) تم التقليب
لمدة ساعتان في درجة حرارة 100 و تم تركيز الخليط فى فراغ ، و تنقيتة باستخدام flash
chromatography لاعطاء المركب المسمى فى العنوان

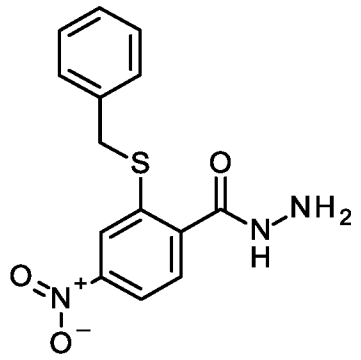
602) جرام، 96% معدل الانتاج، 85% نقاء)..

LC-MS (Method A): Rt = 1.14 min; MS (ESIneg): m/z = 288 (M-H)-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 4.37 (m, 2H), 7.28 (m, 1H),
.7.36 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.99 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.20 (m, 1H)

المركب الوسيط 66

2-(Benzylsulfanyl)-4-nitrobenzohydrazide



الي ردغة تم اضافة

2-(benzylsulfanyl)-4-nitrobenzoic acid (8.41 جرام، 29.1 ملي مول) فى
tetrahydrofuran (220 مل) N,N'-dicyclohexylcarbodiimide , (6.6 جرام،32 ملي
مول) 1-hydroxypyrrolidine-2,5-dione , (3.68 جرام، 32 ملي مول), و N,N-
diisopropylethylamine (5.6 مل، 32 ملي مول) وتم تقليب المركب لمدة ساعة في درجة
حرارة الغرفة. ثم تم اضافة hydrazine hydrate (1:1 (1.6 مل، 32 ملي مول) بالإضافة الى

يستمر التقليب لمدة 21 ساعة في درجة حرارة الغرفة. ثم اضيف الماء الي البقايا و تم استخلاصها ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. وغسل ب محلول ملحى ، ثم جفف باستخدام مرشح Whatman ، ثم التركيز تحت ضغط منخفض مما يتنتج الخليط المذكور بعد التنقية باستخدام flash chromatography

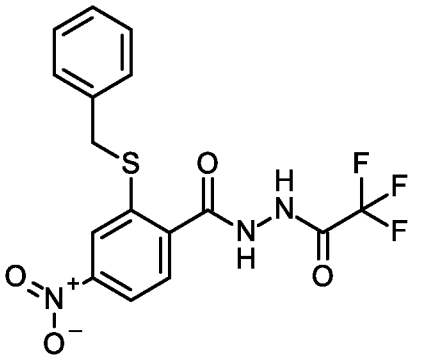
)3.71 جرام، 36% معدل الانتاج، 85% نقاء)..

LC-MS (Method B): Rt = 0.95 min; MS (ESIpos): m/z = 304 (M+H)+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 4.36 (m, 2H), 4.56 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 9.78 (m, 1H).

المركب الوسيط 67

2-(Benzylsulfanyl)-4-nitro-N'-(trifluoroacetyl)benzohydrazide



الي ردغة تم اضافة

2-(benzylsulfanyl)-4-nitrobenzohydrazide (3.70 جرام، 85% نقاوة، 10.4 ملي مول) فى acetonitrile (86 مل) N,N-diisopropylethylamine , (2.2 مل، 12 ملي مول), و trifluoroacetic anhydride (1.6 مل، 11 ملي مول) في درجة حرارة -50 ، تم تبريد الخليط ليصل الي درجة حرارة الغرفة و تم خلطه لمدة 17 ساعة. تم سكب التفاعل في aqueous sodium hydroxide solution (5%). تم استخلاص الخليط باستخدام ethyl

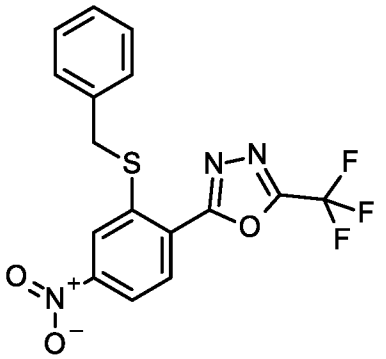
acetate. تم غسل المواد العضوية ب محلول ملحى ، ثم جفف باستخدام مرشح Whatman ، ثم التركيز تحت ضغط منخفض مما يتنتج الخليط المذكور بعد التنقية باستخدام flash chromatography (4.35 جرام، 84% معدل الانتاج، 80% نقاء)..

LC-MS (Method A): Rt = 1.13 min; MS (ESIneg): m/z = 398 (M-H)-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 4.38 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.16 (m, 1H).

المركب الوسيط 68

2-[2-(Benzylsulfanyl)-4-nitrophenyl]-5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazole



محلول من 2-(benzylsulfanyl)-4-nitro-N'-(trifluoroacetyl)benzohydrazide (4.34 جرام، 80% نقاوة، 8.69 ملي مول)
بالإضافة الى 3,3,3-triethyl-1-(methoxycarbonyl)diazathian-3-ium-1-ide 2,2-dioxide (8.29 جرام، 34.8 ملي مول) فى tetrahydrofuran (150 مل)

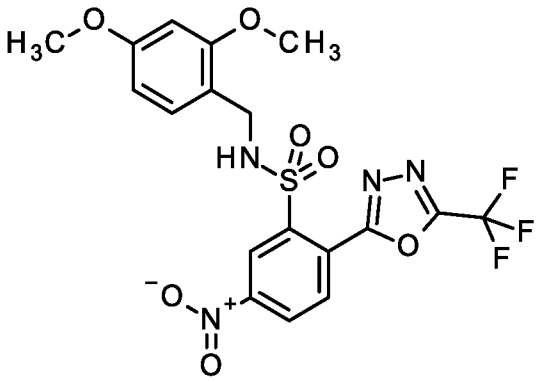
وتم وضعة في فرن الأشعة الصغرية في درجة حرارة 150.ثم اضيف الماء الي البقايا و تم استخلاصها ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. تم وغسل المواد العضوية ب محلول ملحى ، ثم جفف باستخدام مرشح Whatman ، وغسل ب محلول ملحى ، ثم جفف باستخدام مرشح Whatman ، ثم تم التركيز تحت ضغط منخفض مما يتنتج الخليط المذكور بعد التنقية باستخدام flash chromatography (3028 جرام، 94% معدل الانتاج، 95% نقاء)..

LC-MS (Method A): Rt = 1.43 min; MS (ESIpos): m/z = 382 (M+H)+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 4.55 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), .7.35 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 8.16 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.38 (m, 1H)

المركب الوسيط 69

N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzenesulfonamide



2-[2-(Benzylsulfanyl)-4-nitrophenyl]-5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazole (3.60 جرام، 95% نقاوة، 8.97 ملي مول)

خلط مع N-chlorosuccimide (3.59 جرام، 26.9 ملي مول) فى acetic acid (80 مل) لمدة 6 ساعات في درجة حرارة الغرفة و تم تركيز الخليط فى فراغ ليعطي 9.14 جرام خام 5-nitro-2-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzenesulfonyl chloride التى تم استخدامها دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

المواد الخام من الخطوة السابقة (3.21 جم)التى تم اذابتها في (42 مل) متبوعة باضافة sodium hydrogen carbonate (1.51 جرام، 17.9 ملي مول), ثم اضاف بطيئة ل 1-(2,4-dimethoxyphenyl)methanamine (1.31 مل، 9 ملي مول)

في درجة حرارة الغرفة، ثم تم تقليب المركب لمدة 17 ساعة في درجة حرارة الغرفة. ثم اضيف الماء الي البقايا ثم تم الاستخلاص بواسطة dichloromethane وغسل ب محلول ملحى ، ثم

جفف باستخدام مرشح Whatman ، ثم التركيز تحت ضغط منخفض مما يتنتج الخليط المذكور بعد التنقية باستخدام flash chromatography

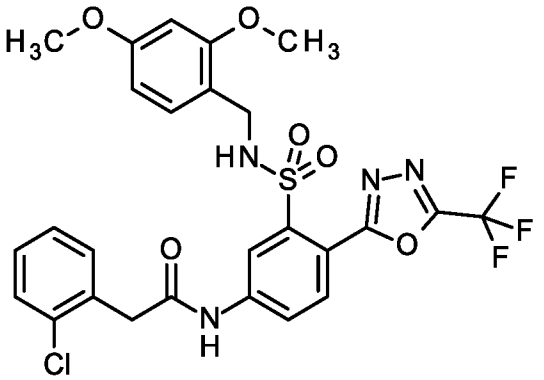
582) ملغ، 13% معدل الانتاج، 95% نقاء)..

LC-MS (Method A): Rt = 1.31 min; MS (ESIneg): m/z = 487 (M-H)-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.56 (m, 3H), 3.65 (m, 3H), 4.06 (m, 2H), 6.22 (m, 1H), 6.26 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.51 (t, 1H), 8.55 (m, 1H))

المركب الوسيط 70

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}acetamide



Tin(II) chloride dihydrate (1.02 جرام، 4.51 ملي مول) اضيف الي محلول N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzenesulfonamide (464 ملغ، 95% نقاوة، 903 ميكرو مول) فى dioxane (12 مل), ثم تم التقليب لمدة 7 ساعات في درجة حرارة 70 ثم لمدة يوم في درجة حرارة الغرفة ثم اضيف الماء الي البقايا و تم الاستخلاص لثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. تمت ترشيح الاطوار العضوية الممتزجة علي Celite، وغسل ب محلول ملحى ، ثم جفف باستخدام مرشح Whatman وتم تركيزهفى فراغ ليعطي

485 ملغ خام 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzenesulfonamide التى تم استخدمها دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

المواد الخام من الخطوة السابقة (207 ملغ)تمت الاذابة في فى DMF (9 مل) متبوعة باضافة (2-chlorophenyl)acetic acid) (154 ملغ، 902 ميكرو مول)-N,N , diisopropylethylamine (310 ميكروليتر، 1.8 ملي مول) بالإضافة الى HATU (343 ملغ، 902 ميكرو مول. الناتج تم تقليبه لمدة 5 ساعات في درجة حرارة الغرفة

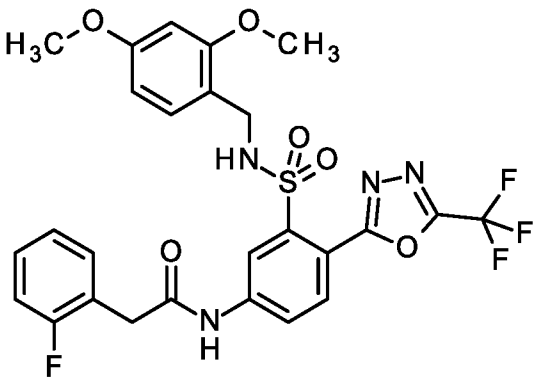
محلول مائى مشبع sodium hydrogen carbonate اضيف. وتم استخلاصها ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate . ثم تم الجمع بين جميع الطور العضوية و غسلها ب محلول ملحى و ثم جفف باستخدام مرشح Whatman وتم تركيزهفى فراغ ليعطى المركب المسمى فى العنوان الذي تم استخدامه دون مزيد من التنقية

369 ملغ، 40% نقاوة، 10% معدل الانتاج على خطوتين).

LC-MS (Method A): Rt = 0.81 min; MS (ESIneg): m/z = 609 (M-H)-

المركب الوسيط 71

N-{3-[(2,4-Dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide



Tin(II) chloride dihydrate (1.02 جرام، 4.51 ملي مول)

اضيف الي محلول N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzenesulfonamide (464 ملغ، 95% نقاوة، 903 ميكرو مول) فى dioxane (12 مل),

متبوع بخلط لمدة 7 ساعات في درجة حرارة 70 ثم تم خلطه لمدة يوم في ديرجة حرارة الغرفة. تم تركيز الخليط فى فراغ ، ثم اضيف الماء الي البقايا و تم استخلاصها ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. وتمت ترشيح الاطوار العضوية الممتزجة علي Celite، وغسل ب محلول ملحى ، ثم جفف باستخدام مرشح Whatman وتم تركيزه فى فراغ ليعطي 485 ملغ خام 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzenesulfonamide التى تم استخدمها دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

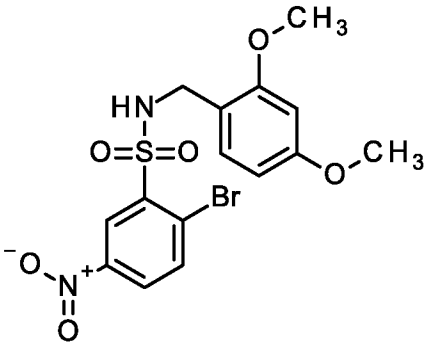
المواد الخام من الخطوة السابقة (207 ملغ) ثم تم الاذابة في DMF (9 مل) متبوعة باضافة (2-fluorophenyl)acetic acid (139 ملغ، 902 ميكرو مول), N,N-diisopropylethylamine (310 ميكروليتر، 108 ملي مول) بالإضافة الى HATU (343 ملغ، 902 ميكرو مول). المركب تم خلطه لمدة 5 ساعات في درجة حرارة الغرفة قم تم اضافة محلول مائى مشبع sodium hydrogen carbonate. وتم استخلاصها ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate . ثم تم الجمع بين جميع الطور العضوية و غسلها ب محلول ملحى و ثم جفف باستخدام مرشح Whatman وتم تركيزه فى فراغ مركب المذكور الذي تم استخدامه دون مزيد من التنقية

(403 ملغ، 40% نقاوة، 16% معدل الانتاج على خطوتين).

LC-MS (Method A): Rt = 0.77 min; MS (ESIneg): m/z = 593 (M-H)-

المركب الوسيط 72

2-Bromo-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide



2-Bromo-5-nitrobenzenesulfonyl chloride (5.00 جرام، 16.6 ملي مول) وتم اذابتها في dichloromethane و اضيف (48 مل) و sodium bicarbonate (2.80 جرام، 33.3 ملي مول)

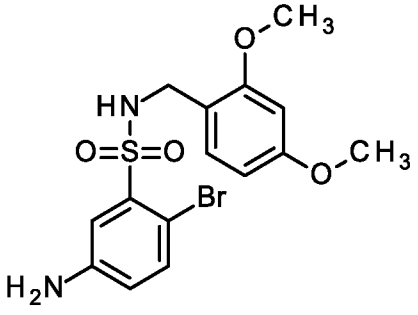
ثم تم ببطئ اضافة 1-(2,4-dimethoxyphenyl)methanamine (2.7 مل، 18 ملي مول).

الناتج تم تقليبه في درجة حرارة الغرفة لمدة يوم ثم تم اضافة الماء و ال Dichloromethane وتم فصل الاطوار وتم غسل الطور العضوية ب محلول ملحى . تم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة باستخدام مجفف whatman وتمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. وتم بلورة الخام من diethyl ether (5.57 جرام، 78% معدل الانتاج).

LC-MS (Method B): Rt = 1.16 min; MS (ESIneg): m/z = 429 [M-H]-

المركب الوسيط73

5-Amino-2-bromo-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide



Ammonium chloride (3.52 جرام، 65.7 ملي مول)

بالإضافة الى iron powder (3.67 جرام، 65.7 ملي مول) تم تعليقهم فى water (150 مل).

ثم تم اضافة محلول من 2-bromo-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-

nitrobenzenesulfonamide (5.67 جرام، 13.1 ملي مول) فى THF/methanol (1/1 ;

150 مل) ثم تم التبريد في درجة حرارة 80 لمدة ساعتان . بعد ذلك تم ترشيح الخليط على Celite وتمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. الخام تم تفسيمة في ethyl acetate و ماء

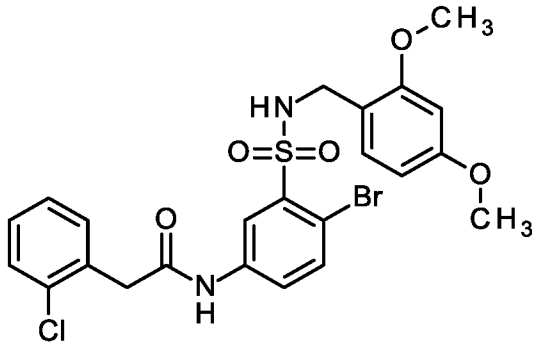
وتم فصل الاطوار واستخلاص الطور المائية باستخدام ethyl acetate. وتم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة على Whatmanfilter وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. واستخدم الخام في الخطوة التالية دون مزيد من التنقية

(5.10 جرام، 96% نقاوة، 97% معدل الانتاج)

LC-MS (Method A): Rt = 1.05 min; MS (ESIneg): m/z = 399 [M-H]-

المركب الوسيط 74

N-{4-Bromo-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-chlorophenyl)acetamide



5.00) 5-Amino-2-bromo-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide جرام، 12.5 ملي مول)

اذيب في DMF (100 مل) ثم اضيف (2-chlorophenyl)acetic acid (2.55 جرام، 15.0 ملي مول) مع N,N-diisopropylethylamine (11 مل، 62 ملي مول) بالإضافة الى

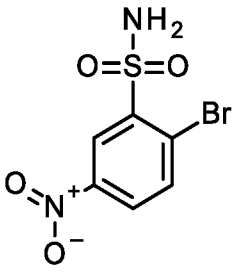
HATU (6.16 جرام، 16.2 ملي مول). الناتج تم تقليبه في في درجة حرارة 50 لمدة 16 ساعة وتمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض و تم اضافة ethyl acetate و الماء وتم فصل الاطوار وتم استخلاصها الطور المائية ethyl acetate. وتم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة باستخدام Whatmanfilter و تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض وتم تنقية الخام بواسطة chromatography على silica gel ((Biotage, ethyl acetate/ hexane لاعطاء الناتج المذكور

(5.70 جرام، 94% نقاوة، 83% معدل الانتاج)

LC-MS (Method A): Rt = 1.29 min; MS (ESIneg): m/z = 551 [M-H]-

المركب الوسيط 75

2-Bromo-5-nitrobenzenesulfonamide

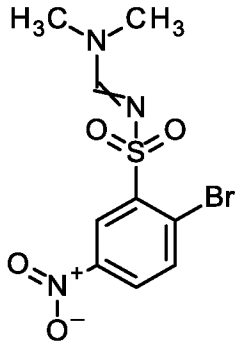


2-Bromo-5-nitrobenzenesulfonyl chloride (20.0 جرام،66.6 ملي مول) تم اذابته في 1,4-dioxane (100 مل) و برد لدرجة 0 مئوية وبعد ذلك Aqueous ammonia (400 مل، 0.50 مولر، 200 ملي مول) اضيف ببطء ثم تم التقليب باستمرار حتي اكتمال التفاعل ثم تم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض و dichloromethane. تم غسل الطور العضوية بالماء ثلاث مرات . تم ترشيح المعلق(المادة الصلبة هى الناتج), وتم غسل الطور العضوية ب محلول ملحى وتم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة ب sodium sulfate و تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. وتمت إعادة بلورة الخام ب diethyl ether لينتج 16.4 جرام (93% نقاوة، 88 % معدل الانتاج).

LC-MS (Method B): Rt = 0.45 min; MS (ESIpos): m/z = 281 [M+H]+

المركب الوسيط 76

2-Bromo-N-[(dimethylamino)methylidene]-5-nitrobenzenesulfonamide



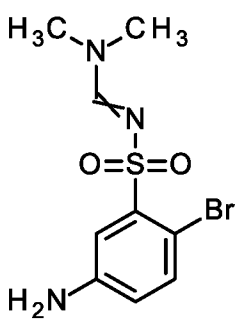
2-Bromo-5-nitrobenzenesulfonamide (16.4 جرام، 58.3 ملي مول) تم اذابته في DMF (200 مل) في درجة حرارة الغرفة و اضيف 1,1-dimethoxy-N,N-dimethylmethanamine (15 مل، 120 ملي مول)

يستمر التحريك حتى اكتمال التفاعل. وتمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض وتقسيم الخام بين dichloromethane و محلول ملحى وتم تجفيف الطور العضوية باستخدام Whatmanfilter وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض واستخدم النفط في الخطوة التالية دون مزيد من التنقية (19.2 جرام، 78% نقاوة، 98% معدل الانتاج).

LC-MS (Method A): Rt = 0.92 min; MS (ESIpos): m/z = 336 [M+H]+

المركب الوسيط 77

5-Amino-2-bromo-N-[(dimethylamino)methylidene]benzenesulfonamide



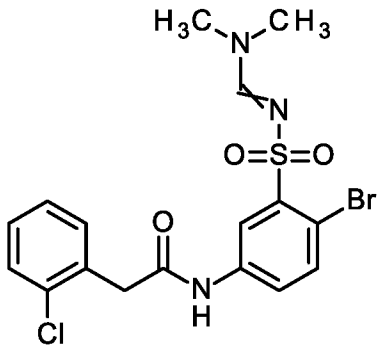
2-Bromo-N-[(dimethylamino)methylidene]-5-nitrobenzenesulfonamide

(12.7 جرام، 37.8 ملي مول) اذيب في methanol (170 مل) وتم مسح القارورة بال nitrogen. وبعد ذلك تم اضافة Platinum على charcoal (5% حمولة، 1.61 جرام، 8.26 ملي مول) وتم تفريغ القارورة ثم مسحها بال hydrogen (1 بار). ثم تم التقليب في جرجة حرارة الغرفة حتي اكتمال التفاعل وتم ترشيح خليط التفاعل Celite، وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. واستخدم الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية (5.5 جرام، 76% نقاوة، 59% معدل الانتاج).

LC-MS (Method A): Rt = 0.75 min; MS (ESIpos): m/z = 306 [M+H]+

المركب الوسيط 78

N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide



5-Amino-2-bromo-N-[(dimethylamino)methylidene]benzenesulfonamide

(4.85 جرام، 15.8 ملي مول) تم اذابتة في DMF (100 مل) ثم اضيف (2-chlorophenyl)acetic acid (3.24 جرام، 19.0 ملي مول)

متبوع باضافة

N,N-diisopropylethylamine (13 مل، 79 ملي مول)

بالإضافة الى HATU (9.64 جرام،25.3 ملي مول).

المركب المخلوط تم خلطه لمدة 3 ساعات في درجة حرارة 50. وتمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض و ضيفethyl acetate و الماء .

. تم فصل الاطوار واستخلاص الطور المائية باستخدام ethyl acetate وتم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة باستخدام Whatmanfilter

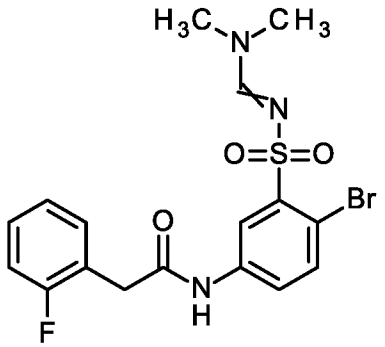
وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض وتم تعليق الخام في dichloromethane ثم تمت تصفيتها وتمت إزالة المذيب واستخدم النفط الخام دون مزيد من التنقية في المرحلة التالية (15.7 جم).

LC-MS (Method B): Rt = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 458 [M+H]+

ويمكن أيضا استخدام هذا الوسيط HCl. بدل

المركب الوسيط 79

N-(4-Bromo-3-{(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-fluorophenyl)acetamide



5-Amino-2-bromo-N-[(dimethylamino)methylidene]benzenesulfonamide (1.00 جرام، 3.27 ملي مول) تم اذابتها في DMF (21 مل) و اضيف-2) fluorophenyl)acetic acid (604 ملغ، 3.92 ملي مول) متبوع ب -N,N diisopropylethylamine (2.7 مل، 16 ملي مول) ، بالإضافة الى HATU 5.23ملي مول). (1.99جرام المفعول تم تقليبه في حرارة 50 لمدة 16 ساعة وتمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض و اضيفethyl acetate و الماء وتم فصل الاطوار و استخلاص الطور المائية باستخدام الethyl acetate ،و تم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة باستخدام

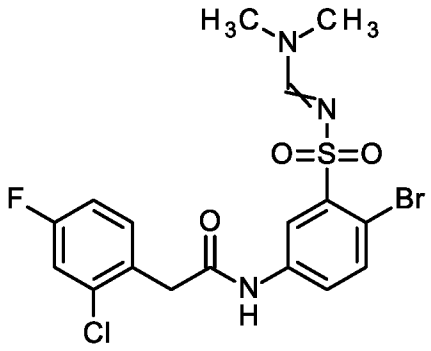
Whatmanfilter، وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. تم تعليق النفط الخام في tert-butyl methyl ether/hexane (1/1) وتمت تصفيتها وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض

واستخدم الخام في الخطوة التالية دون مزيد من التنقية (1.17 جرام، 85% نقاوة، 81% معدل الانتاج).

LC-MS (Method B): Rt = 1.05 min; MS (ESIpos): m/z = 442 [M+H]+

المركب الوسيط 80

N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chloro-4-fluorophenyl)acetamide

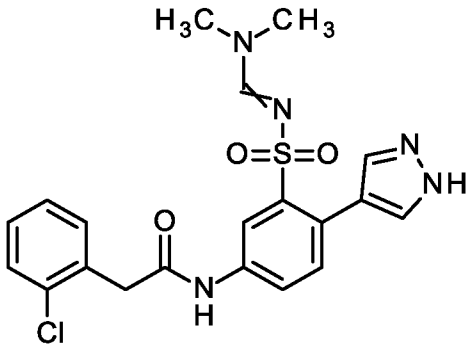


5-Amino-2-bromo-N-[(dimethylamino)methylidene]benzenesulfonamide (1.00 جرام، 3.27 ملي مول) تم اذابتة في DMF (21 مل)، واضيف (2-chloro-4-fluorophenyl)acetic acid (739 ملغ، 3.92 ملي مول) متبوع ب KN,N-diisopropylethylamine (2.7 مل، 16 ملي مول) بالإضافة الى HATU (1.99 جرام، 5.23 ملي مول). الناتج تم تقليبه لمدة 16 ساعة في درجة حرارة 50. وتمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض و أضيف ethyl acetate و الماء. تم فصل الاطوار و استخلاص الطور المائية باستخدام ال ethyl acetate. تم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة باستخدام Whatmanfilter .تم حل المواد الخام الي dichloromethane و diethyl ether وتم تنقيته . وتم استخدام المادة الصلبة في الخطوة التالية دون مزيد من التنقية (1.10 جرام، 82% نقاوة، 71% معدل الانتاج).

LC-MS (Method A): Rt = 1.12 min; MS (ESIneg): m/z = 474 [M-H]-

المركب الوسيط 81

2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]acetamide



2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl)acetamide (1.30) جرام، 2.45 ملي مول) تم اذابتة في dichloromethane (20 مل) ثم اضيف trifluoroacetic acid (4.7 مل، 61 ملي مول)

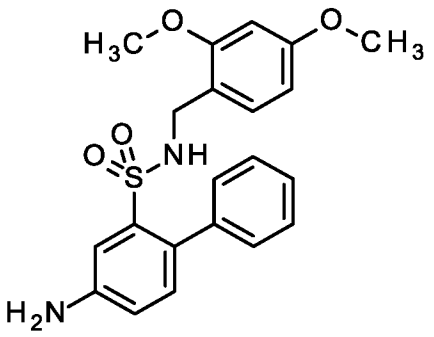
و تم التقليب في درجة حرارة الغرفة حتي تم تفاعل المركب وتمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض

تم تقطير المادة الخام باستخدام الtoluene واستخدامها دون مزيد من تنقية في الخطوة التالية

LC-MS (Method A): Rt = 0.93 min; MS (ESIpos): m/z = 446 [M+H]+

المركب الوسيط 83

4-Amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)biphenyl-2-sulfonamide



2-Chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (300 ملغ، 776 ميكرو مول) و phenylboronic acid (113 ملغ، 931 ميكرو مول) تم اذابتها في DMF (10 مل) و اضيف [1,1′-Bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) (127 ملغ، 155 ميكرو مول) و aqueous potassium carbonate (1.2 مل، 1.0 مولر، 1.2 ملي مول) وتم تسخين المركب في درجة حرارة 120 لمدة ساعة في فرن الأشعة الصغرية. بعد ذلك اضيف الماء و ال ethyl acetate ثم فصلت المراحل عن بعض . وتم استخلاصها الطور العضوية بواسطة ethyl acetate ثلاثة مرات. تم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة باستخدام Whatmanfilter. وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. وتم تنقية الخام باستخدام chromatography على silica gel (Biotage, hexane / ethyl acetate) لينتج 260 ملغ (99% نقاوة، 78% معدل الانتاج).

LC-MS (Method A): Rt = 1.33 min; MS (ESIpos): m/z = 429 [M+H]+

N-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-nitrobiphenyl-2-sulfonamide (260 ملغ، 607 ميكرو مول) تم اذابتة في THF (15 مل)

ثم تم مسح القارورة باستخدام ال nitrogen ثم تم اضافة Palladium على charcoal (10% حمولة، 6.46 ملغ، 60.7 ميكرو مول) وتم تفريغ القارورة ثم مسحها بال hydrogen (1 بار).

التقليب استمر في درجة حرارة الغرفة حتي اكتمال التفاعل

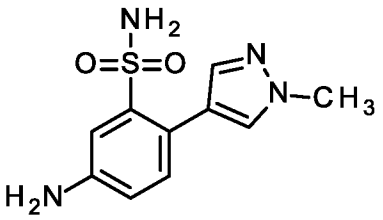
. تم ترشيح خليط التفاعل باستخدامCelite

وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. واستخدم الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية (270 ملغ)

LC-MS (Method A): Rt = 1.20 min; MS (ESIpos): m/z = 399 [M+H]+

المركب الوسيط 83

5-Amino-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)benzenesulfonamide



2-Bromo-5-nitrobenzenesulfonamide (800 ملغ، 2.85 ملي مول) بالإضافة الى 1-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (1.18 جرام، 5.69 ملي مول) تم اذابتهم في n-propanol (38 مل) و bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (100 ملغ، 142 ميكرو مول) , triphenylphosphine (37.3 ملغ، 142 ميكرو مول) ثم تم اضافة aq. potassium carbonate (4.3 مل، 2.0 مولر، 8.5 ملي مول) وتم تطهير التفاعل باستخدام aragon لمدة 5 دقائق و بعد ذلك التسخين بدرجة 120 لمدة ساعة بفرن الأشعة الصغرية (4 بار /40 وات). بعد ذلك تم ترشيح الخليط باستخدام ال,Celite وتمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض وتم تفطير الخام باستخدام الميثانول ثم استخدامه بدون تنقية فى الخطوات التالية.

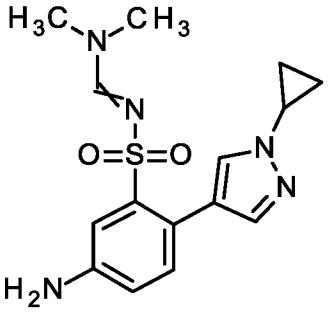
2-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide (800 ملغ، 2.83 ملي مول) تمت اذابتة في THF (78 مل) و tتم مسح القارورة بواسطة ال nitrogen. ثم اضيف ال Palladium على charcoal (10% حمولة، 308 ملغ، 2.89 ملي مول) a ثم تم إخلاء القارورة ثم مسحها لاحقا باستخدام ال hydrogen (1 بار). وتم التقليب في درجة حرارة الغرفة حتي تم التفاعل وتم ترشيح خليط التفاعل خلال Celite وتم إزالة المذيب تحت ضغط

منخفض. تم تقطير الخام باستخدام THF ثم استخدامه بدون تنقية فى الخطوات التالية. (1.6 جم).

LC-MS (Method B): Rt = 0.50 min; MS (ESIpos): m/z = 253 [M+H]+

المركب الوسيط 84

5-Amino-2-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-[(dimethylamino)methylidene] benzenesulfonamide



2-Chloro-5-nitrobenzenesulfonamide (674 ملغ، 2.85 ملي مول)بالإضافة الى 1-cyclopropyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (1.00 جرام، 4.27 ملي مول) تمت الاذابة في n-propanol (34 مل) ثم تم اضافة bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (100 ملغ، 142 ميكرو مول) و triphenylphosphine (37.3 ملغ، 142 ميكرو مول) وتم تطهير التفاعل بواسطة argon لمدة 5 ثم اضيف aq. potassium carbonate (5.7 مل، 1.0 مولر، 5.7 ملي مول) وتم تسخين المركب في درجة حرارة 100 لمدة 3 ساعات . بعد ذلك تم ترشيح الخليط بواسطة Celite وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض.

Ethyl acetate و الماء قد اضيف. تم فصل الاطوار واستخلاص الطور المائية بواسطة ethyl acetate. وتم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة عن طريق Whatmanfilter وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض.

واستخدم المواد الخام في الخطوة التالية دون مزيد من التنقية.

1.17) 2-(1-Cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide
جرام، 3.79 ملي مول)
بالإضافة الى 1,1-dimethoxy-N,N-dimethylmethanamine (1.0 مل، 7.6 ملي مول)
تم التحليل في DMF (25 مل) ثم تقليب المركب في درجة حرارة الغرفة لحين اكتمال التفاعل
وتمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض واستخدم المواد الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة
التالية.-N-(1-Cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-2
[(dimethylamino)methylidene]-5-nitrobenzenesulfonamide (1.84 جرام، 5.06
ملي مول) تمت الاذابة في THF (30 مل)

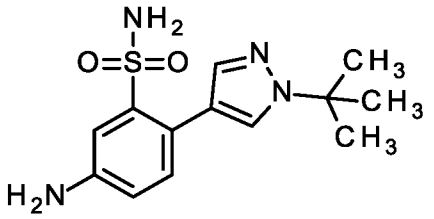
وتم مسح القارورة بواسطة nitrogen Palladium على charcoal (10% حمولة، 53.9
جرام، 506 ميكرو مول) تمت اضافتة وتم تفريغ القارورة ومن ثم مسحها بواسطة hydrogen (1
بار). ثم تم التقليب في درجة حرارة الغرفة حتي يكتمل المفعول . بعد ذلك تم ترشيح الخليط
بواسطة Celite وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. واستخدم المواد الخام في الخطوة التالية
دون مزيد من التنقية.

(1.3 جرام، 53% نقاوة، 75% معدل الانتاج خلال ثلاث خطوات.

LC-MS (Method A): Rt = 0.70 min; MS (ESIpos): m/z = 334 [M+H]+

المركب الوسيط 85

5-Amino-2-(1-tert-butyl-1H-pyrazol-4-yl)benzenesulfonamide



2-Chloro-N-[(dimethylamino)methylidene]-5-nitrobenzenesulfonamide
1-tert-butyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2- و (200 ملغ، 686 ميكرو مول)
dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (206 ملغ، 823 ميكرو مول) تمت الاذابة في n-

propanol (9.2 مل) ، ثم اضيف bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride ((CAS 13965-03-2) (24.1 ملغ، 34.3 ميكرو مول) triphenylphosphine , (8.99 ملغ، 34.3 ميكرو مول) و اضيف aq. potassium carbonate (860 ميكروليتر، 2.0 مولر، 1.7 ملي مول) وتم تطهير القارورة لمدة 5 دقائق باستخدام argon ثم تم التسخين لمدة 16 ساعة في درجة حرارة 80 بعد ذلك تم ترشيح الخليط بواسطة Celite وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض.

و تم تقطير الخام باستخدام THF ثم استخدامه بدون تنقية فى الخطوات التالية..

2-(1-tert-Butyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide (250 ملغ، 771 ميكرو مول) تم اذابته في methanol (50 مل) و تم تطهير القارورة بواسطة nitrogen و اضيف Palladium على charcoal (10% حمولة، 83.6 ملغ، 786 ميكرو مول) وتم تفريغ القارورة ومن ثم مسحها بواسطة hydrogen (1 بار). . بعد ذلك تم ترشيح الخليط بواسطة Celite وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض.

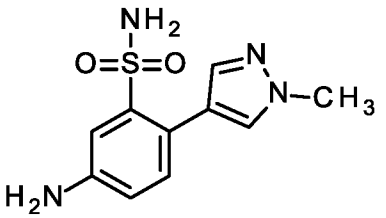
واستخدم المواد الخام في الخطوة التالية دون مزيد من التنقية.

230(ملغ).

LC-MS (Method A): Rt = 0.80 min; MS (ESIpos): m/z = 295 [M+H]+

المركب الوسيط86

5-Amino-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)benzenesulfonamide



2-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide (800 ملغ، 2.83 ملي مول) تم الاذابته في methanol (100 مل) و تم تطهير القارورة بواسطة nitrogen

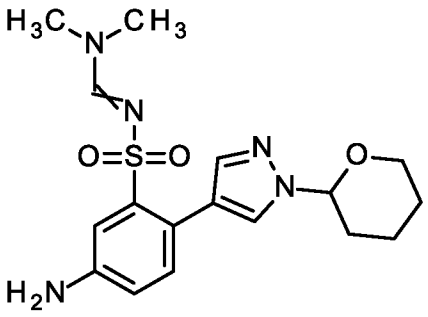
ثم اضيف . Palladium على charcoal (10% حمولة، 308 ملغ، 2.89 ملي مول) وتم تفريغ القارورة ومن ثم مسحها بواسطة hydrogen (1 بار). . بعد ذلك تم ترشيح الخليط بواسطة Celite وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض.

واستخدم المواد الخام في الخطوة التالية دون مزيد من التنقية. (1.59 جم).

LC-MS (Method B): Rt = 0.50 min; MS (ESIpos): m/z = 253 [M+H]+

المركب الوسيط87

5-Amino-N-[(dimethylamino)methylidene]-2-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]benzenesulfonamide



2-Bromo-N-[(dimethylamino)methylidene]-5-nitrobenzenesulfonamide (2.0 جرام، 6.86 ملي مول) بالإضافة الى 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (3.81 جرام ملغ، 13.7 ملي مول) تم اذابتة في n-propanol (92 مل)

ثم تم اضافة bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (241 ملغ، 342 ميكرو مول) triphenylphosphine , (90 ملغ، 340 ميكرو مول) و aq. potassium carbonate (8.6 مل، 2.0 مولر، 17 ملي مول) وتم تطهير القارورة لمدة 5 دقائق باستخدام argon ثم تم التسخين لمدة 16 ساعة في درجة حرارة 80 بعد ذلك تم ترشيح الخليط بواسطة Celite وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض.

تم تقطير الخام باستخدام THF ثم استخدامه بدون تنقية فى الخطوات التالية..

5-Nitro-2-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]benzenesulfonamide (3.00 جرام، 8.51 ملي مول) بالإضافة الى 1,1-dimethoxy-N,N-dimethylmethanamine (2.3 مل، 17 ملي مول) تم اذابته في DMF (29 مل) و تقليب لمدة 24 ساعة في درجة حرارة الغرفة

. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض و اضيف الdichloromethane و محلول ملحى وتم فصل الاطوار وتم غسل الطور العضوية بالماء تم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة بواسطة Whatmanfilter و تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. تم استخدام المواد الخام في الخطوة التالية دون مزيد من التنقية.

N-[(Dimethylamino)methylidene]-5-nitro-2-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]benzenesulfonamide (3.50 جرام، 8.59 ملي مول) قد اذيب فيmethanol (860 مل)

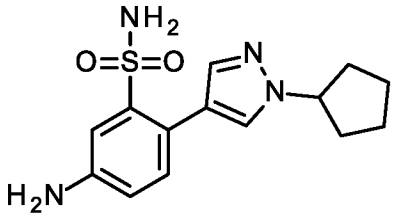
و تم تطهير القارورة بواسطة nitrogen Palladium على charcoal (10% حمولة، 932 ملغ، 8.76 ملي مول) قد اضيف وتم تفريغ القارورة ومن ثم مسحها بواسطة hydrogen (1 بار). و تم التقليب باستمرار في درجة حرارة الغرفة وبعد ساعة واحدة تم إجلاء القارورة ثلاث مرات وتم مسحها بواسطة hydrogen.

استمر التقليب لمدة 3 ساعات بعد ذلك تم ترشيح الخليط بواسطة Celite وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. واستخدم المواد الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية (3.4 جم).

LC-MS (Method A): Rt = 0.88 min; MS (ESIpos): m/z = 378 [M+H]+

المركب الوسيط 88

5-Amino-2-(1-cyclopentyl-1H-pyrazol-4-yl)benzenesulfonamide



2-Chloro-N-[(dimethylamino)methylidene]-5-nitrobenzenesulfonamide

(550 ملغ، 1.89 ملي مول)

بالإضافة الى 1-cyclopentyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (989 ملغ، 3.77 ملي مول) تم اذابتة في n-propanol (25 مل) و bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (66.4 ملغ، 94.3 ميكرو مول) , triphenylphosphine (24.7 ملغ، 94.3 ميكرو مول) ثم تم اضافة aq. potassium carbonate (2.4 مل، 2.0 مولر، 4.7 ملي مول)

. وتم تطهير القارورة لمدة 5 دقائق باستخدام argon ثم تم التسخين لمدة 16 ساعة في درجة حرارة 80

. بعد ذلك تم ترشيح الخليط بواسطة Celite

وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض.

و تم تقطير الخام باستخدام THF ثم استخدامه بدون تنقية فى الخطوات التالية..

2-(1-Cyclopentyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide (640 ملغ، 1.90 ملي مول) تم اذابتة في methanol (50 مل)

و تم تطهير القارورة بواسطة nitrogen ثم اضيف

. Palladium على charcoal (10% حمولة، 206 ملغ، 1.94 ملي مول)

وتم تفريغ القارورة ومن ثم مسحها بواسطة hydrogen (1 بار).

التقليب استمر لمدة 4 ساعات في درجة حرارة الغرفة

بعد ذلك تم ترشيح الخليط بواسطة Celite

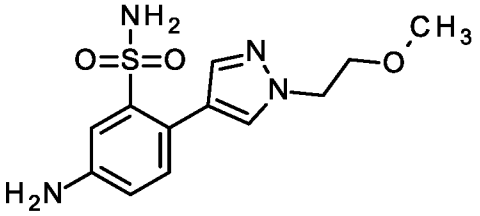
وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض.

واستخدم المواد الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية (590 ملغ).

LC-MS (Method A): Rt = 0.87 min; MS (ESIpos): m/z = 307 [M+H]+

المركب الوسيط89

5-Amino-2-[1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzenesulfonamide



2-Chloro-N-[(dimethylamino)methylidene]-5-nitrobenzenesulfonamide

(550 ملغ، 1.89 ملي مول) بالإضافة الى 1-(2-methoxyethyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (951 ملغ، 3.77 ملي مول) تمت اذابتهم فى n-propanol (25 مل) ثم تم اضافة bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (66.4 ملغ، 94.3 ميكرو مول) triphenylphosphine , (24.7 ملغ،94.3 ميكرو مول) و ثم اضيف aq. potassium carbonate (2.4 مل، 2.0 مولر، 4.7 ملي مول تم تسخين الخلية في درجة حرارة 80 لمدة 16 ساعة . تم ترشيح التفاعل بواسطة ال Celite وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. تم تقطير الخام باستخدام THF ثم استخدامه بدون تنقية فى الخطوات التالية..

2-[1-(2-Methoxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-nitrobenzenesulfonamide

(620 ملغ، 1.90 ملي مول) تمت اذابتة في methanol (50 مل)

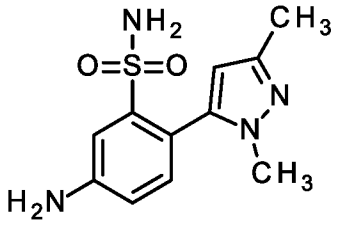
و تم تطهير القارورة بواسطة nitrogen ثم تم اضافة palladium على charcoal (10% حمولة، 206 ملغ، 1.94 ملي مول) وتم تفريغ القارورة ومن ثم مسحها بواسطة hydrogen (1

بار). وتم تحريك التفاعل عند درجة حرارة الغرفة حتى اكتمال التفاعل وتم ترشيح الخليط بواسطة ال ,Celitre وتمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض واستخدم المواد الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية (580 ملغ).

LC-MS (Method A): Rt = 0.59 min; MS (ESIpos): m/z = 297 [M+H]+

المركب الوسيط 90

5-Amino-2-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)benzenesulfonamide



2-Bromo-N-[(dimethylamino)methylidene]-5-nitrobenzenesulfonamide (400 ملغ، 1.19 ملي مول) بالإضافة الى (1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)boronic acid (333 ملغ، 2.38 ملي مول) تمت الاذابة في n-propanol (110 مل) و bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride ((2-03-13965 CAS (41.9 ملغ، 59.5 ميكرو مول) , triphenylphosphine(21.6 ملغ،59.5 ميكرو مول) و aq. potassium carbonate (1.8 مل، 2.0 مولر، 3.6 ملي مول) تم اضافته. تم تطهير المحلول في ال argon لمدة 5 دقائق و تم تسخين التفاعل فى درجة حرارة 120 درجة مئوية لمدة ساعة فى فرن الاشعة الصغرية. (4 بار /40 وات).

بعد ذلك تم ترشيح الخليط بواسطة ال ,Celitre تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض و تم تقطير الخام باستخدام methanol ثم استخدامه بدون تنقية فى الخطوات التالية..

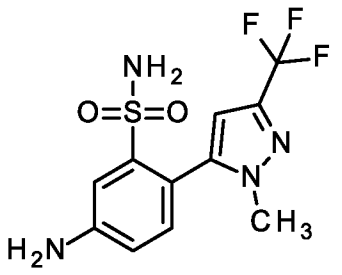
2-(1,3-Dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide (450 ملغ، 1.52 ملي مول) تمت اذابتة في methanol (33 مل) و تم مسح القارورة بواسطة ال nitrogen. Palladium على charcoal (10% حمولة، 165 ملغ، 1.55 ملي مول) تم اضافته وتم تفريغ القارورة ثم مسحها بال hydrogen (1 بار). ثم استمر التقليب لمدة 4 ساعات

فى درجة حرارة الغرفة. تم ترشيح خليط التفاعل بواسطة Celite وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. تم تقطير الخام باستخدام THF ثم استخدامه بدون تنقية فى الخطوات التالية. (435ملغ).

LC-MS (Method B): Rt = 0.56 min; MS (ESIpos): m/z = 267 [M+H]+

المركب الوسيط91

5-Amino-2-[1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl]benzenesulfonamide



2-Chloro-N-[(dimethylamino)methylidene]-5-nitrobenzenesulfonamide

(550 ملغ، 1.89 ملي مول) بالإضافة الى 1-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole (1.04 جرام، 3.77 ملي مول) تمت الاذابة في n-propanol (25 مل) ثم تم اضافة bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (66.4 ملغ، 94.3 ميكرو مول) , triphenylphosphine (23.7 ملغ، 94.3 ميكرو مول) و اضيف aq. potassium carbonate (2.4 مل، 2.0 مولر، 4.7 ملي مول) وتم تطهير المحلول في ال argon لمدة 5 دقائق

ثم تسخين المركب في درجة حرارة 80 لمدة 16 ساعة وتم ترشيح الخليط بواسطة ال Celitre, وتمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض تم تقطير الخام 2-[1-Methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl]-5-nitrobenzenesulfonamide (660 ملغ، 1.88 ملي مول) تمت اذابتة في methanol (190 مل)

باستخدام THF ثم استخدامه بدون تنقية فى الخطوات التالية.. و تم مسح القارورة بواسطة ال nitrogen. وتم اضافة Platinum على charcoal (5% حمولة،375ملغ، 1.92 ملي مول) وتم تفريغ القارورة ثم مسحها بال hydrogen (1 بار). وتم تقليب المركب باستمرار في درجة حرارة الغرفة لمدة 18 ساعة

وتم ترشيح خليط التفاعل بواسطة Celite

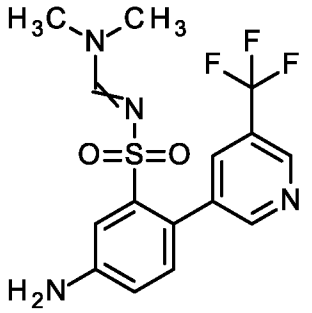
وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض.

واستخدم المواد الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية (600 ملغ).

LC-MS (Method A): Rt = 0.86 min; MS (ESIpos): m/z = 321 [M+H]+

المركب الوسيط 93

5-Amino-N-[(dimethylamino)methylidene]-2-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]benzenesulfonamide



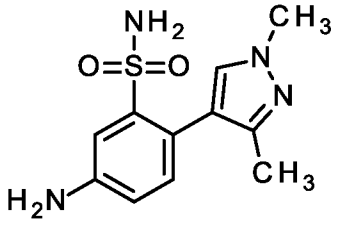
5-Amino-2-bromo-N-[(dimethylamino)methylidene]benzenesulfonamide (300 ملغ، 980 ميكرو مول) و [5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]boronic acid (374 ملغ، 1.96 ملي مول) تمت الاذابة في DMF (27 مل) ثم اضيف triphenylphosphine (12.8 ملغ، 49.0 ميكرو مول) و potassium fluoride (14.2 ملغ، 245 ميكرو مول) . تم تطهير المحلول في ال argon لمدة 5 دقائق و اضيف bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) 34.5 ملغ، 49.0 ميكرو مول) متبوع بـ aq. potassium phosphate solution (730 ميكروليتر،

2.0 مولر، 1.5 ملي مول. ثم تم تسخين المركب في درجة حرارة 100 داخل فرن الأشعة الصغرية ثم تم ترشيح الخليط بواسطة ال Celitre, و تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض واستخدم المواد الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية (365 ملغ).

LC-MS (Method B): Rt = 0.91 min; MS (ESIpos): m/z = 373 [M+H]+

المركب الوسيط 93

5-Amino-2-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)benzenesulfonamide



2-Chloro-N-[(dimethylamino)methylidene]-5-nitrobenzenesulfonamide (550 ملغ، 1.89 ملي مول) بالإضافة الى 1,3-dimethyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (837 ملغ، 3.77 ملي مول) تمت الاذابة في n-propanol (25 مل) و bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (66.4 ملغ،94.3 ميكرو مول) , triphenylphosphine (24.7 ملغ، 94.3 ميكرو مول) ثم تم اضافة aq. potassium carbonate (2.4 مل، 2.0 مولر، 4.7 ملي مول) وتم تسخين المركب في درجة حرارة 80 لمدة 16 ساعة ثم تم ترشيح الخليط بواسطة ال Celitre, و تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. تم تقطير الخام باستخدام THF ثم استخدامه بدون تنقية فى الخطوات التالية..

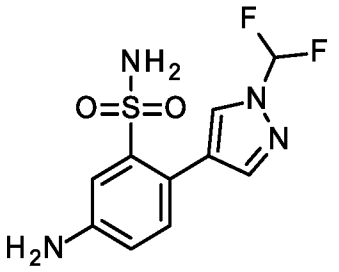
2-(1,3-Dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide (560 ملغ، 1.89 ملي مول) تمت اذابتة في methanol (50 مل) tتم مسح القارورة بواسطة ال nitrogen. ثم اضيف Palladium على charcoal (10% حمولة، 205 ملغ، 1.93 ملي مول) وتم تفريغ القارورة ثم مسحها بال hydrogen (1 بار). والتقليب استمر لمدة 16 ساعة في درجة حرارة

الغرفة . تم ترشيح خليط التفاعل بواسطة Celite وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. واستخدم المواد الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية (500 ملغ).

LC-MS (Method A): Rt = 0.63 min; MS (ESIpos): m/z = 267 [M+H]+

المركب الوسيط 94

5-Amino-2-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzenesulfonamide



2-Bromo-N-[(dimethylamino)methylidene]-5-nitrobenzenesulfonamide (800 ملغ، 2.3 ملي مول) بالإضافة الى 1-(difluoromethyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (700 ملغ، 2.78 ملي مول) تمت الاذابة في n-propanol (15 مل) ثم اضيف bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (84 ملغ، 119 ميكرو مول) و triphenylphosphine (31 ملغ، 119 ميكرو مول. تم تطهير المحلول في ال argon لمدة 5 دقائق ثم اضيف aq. potassium carbonate (3.6 مل، 2.0 مولر، 7.2 ملي مول) . ثم تم التسخين لدة 16 ساعة في درجة حرار 100 اضيف الماء و ال ethyl acetate وتم فصل الاطوار وتم استخلاصها الطور المائية باستخدام ال ethyl acetate وتم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة بواسطة whatmanfilter

وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. واستخدم المواد الخام في الخطوة التالية دون مزيد من التنقية.

2-[1-(Difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(dimethylamino)methylidene]-5-nitrobenzenesulfonamide (2.16 جرام، 5.79 ملي مول) تمت اذابتة في tetrahydrofurane (50 مل)

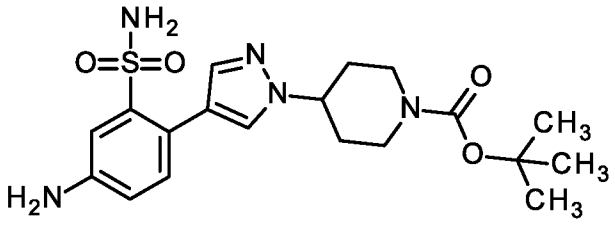
ثم اضيفplatinum على charcoal (5% حمولة، 307 ملغ،1.57 ملي مول) وتم تفريغ القارورة لثلاث مرات ثم التطهير بواسطة hydrogen (11بار). والمركب تم تقليبه في درجة حرارة الغرفة لمدة 4 ساعات. وفقا ل UPLC-MS التفاعل لم يكتمل و تمت إضافة نفس الكميات من platinum على charcoal و تم تقليب التفاعل تحت جو الهيدروجين ل 16 ساعة اخرين. ثم تم ترشيح الخليط بواسطة ال Celitre وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. وتم نقل المواد الخام إلى الخطوة التالية دون مزيد من التنقية.

5-Amino-2-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(dimethylamino)methylidene]benzenesulfonamide (670 ملغ، 1.95 ملي مول) تمت اذابتة في methanol (25 مل) ثم تم معالجتة بواسطة25% aqueous ammonia solution (25 مل) في درجة حرارة الغرفة جتي اكتمال التفاعل وتمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض وتم تنقية الخام من بواسطة chromatography على silica gel (Biotage, gradient dichloromethane / ethyl acetate) و subsequent HPLC purification (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid) لينتج 53 ملغ (99% نقاوة، 9% معدل الانتاج خلال ثلاث خطوات). وتم تكرار التفاعلات واستخدم المواد الخام للخطوات التالية باستخدام هذا الوسيط

LC-MS (Method B): Rt = 0.58 min; MS (ESIpos): m/z = 289 [M+H]+

المركب الوسيط 96

tert-Butyl 4-[4-(4-amino-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate



2-Chloro-N-[(dimethylamino)methylidene]-5-nitrobenzenesulfonamide (250 ملغ، 857 ميكرو مول) و tert-butyl 4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate (485 ملغ، 1.29 ملي مول) تمت الاذابة في n-propanol (12 مل)

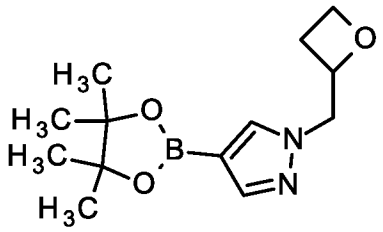
ثم اضيف bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (30.2 ملغ، 42.9 ميكرو مول) , triphenylphosphine (11.2 ملغ،42.9 ميكرو مول) و aq. potassium carbonate (1.1 مل، 2.0 مولر، 2.1 ملي مول) وتم تطهير المحلول في ال argon لمدة 5 دقائق ثم تم تسخين المركب في درجة حرارة 80 لمدة 16 ساعة و بعد ذلك وتم ترشيح الخليط بواسطة ال Celitre, تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض و تم تقطير الخام باستخدام THF ثم استخدامه بدون تنقية فى الخطوات التالية..

tert-Butyl 4-[4-(4-nitro-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate (400 ملغ، 886 ميكرو مول) تمت اذابتة في tetrahydrofurane (89 مل) وتم مسح القارورة بواسطة ال nitrogen. و اضيف Palladium على charcoal (10% حمولة، 96.1 ملغم، 904 ميكرو مول) وتم تفريغ القارورة ثم مسحها بال hydrogen (1 بار). تم التقليب في درجة حرارة الغرفة لمدة 4 ساعات. وتم ترشيح خليط التفاعل بواسطة Celite وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. واستخدم المواد الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية (380 ملغ).

LC-MS (Method A): Rt = 0.98 min; MS (ESIpos): m/z = 422 [M+H]+

المركب الوسيط 96

1-(Oxetan-2-ylmethyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole

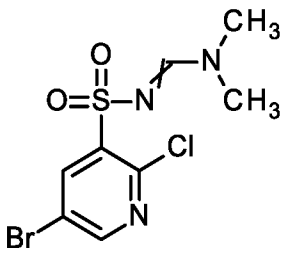


4-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (500 ملغ، 2.58 ملي مول) تمت اذابتة في DMF (20.0 مل) ثم اضيف 2-(bromomethyl)oxetane (778 ملغ، 5.15 ملي مول) cesium carbonate (1.68 جرام، 5.15 ملي مول) . والمركب تم تسخينة في درجة حرارة 100 لمدة ساعة داخل فرن الأشعة الصغرية.(0 بار / 18 وات). تم فلترة المعلق وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. وتم استخدام الكاشف دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية (770 ملغ).

LC-MS (Method B): Rt = 0.83 min; MS (ESIpos): m/z = 266 [M+H]+

المركب الوسيط 97

5-Bromo-2-chloro-N-[(dimethylamino)methylidene]pyridine-3-sulfonamide



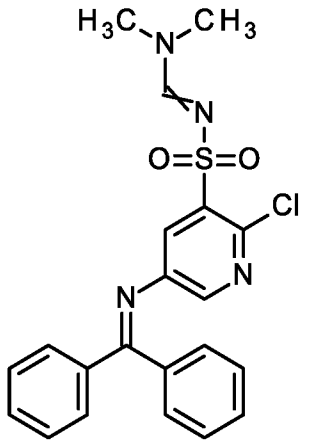
5-Bromo-2-chloropyridine-3-sulfonamide (3.86 جرام، 14.2 ملي مول) بالإضافة الى 1,1-dimethoxy-N,N-dimethylmethanamine (3.8 مل، 28 ملي مول) تمت الاذابة في DMF (40 مل) ثم تم التقليب لمدة ساعاتان في درجة حرارة الغرفة . تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض ثم اضيف ال dichloromethane و اضافة محلول ملحى وتم

فصل الاطوار وتم غسل الطور العضوية بالماء وتم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة بواسطة whatmanfilter وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. واستخدم المواد الخام في الخطوة التالية دون مزيد من التنقية (5.12 جم).

LC-MS (Method B): Rt = 0.89 min; MS (ESIpos): m/z = 326 [M+H]+

المركب الوسيط 98

2-Chloro-N-[(dimethylamino)methylidene]-5-[(diphenylmethylidene)amino]pyridine-3-sulfonamide



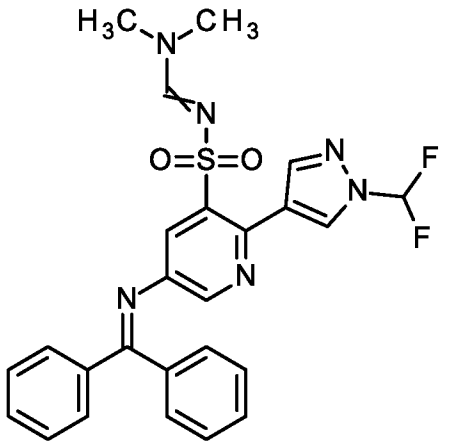
5-Bromo-2-chloro-N-[(dimethylamino)methylidene]pyridine-3-sulfonamide (5.00 جرام، 15.3 ملي مول) , 1,1-diphenylmethanimine (3.9 مل، 23 ملي مول) , XantPhos (886 ملغ،1.53 ملي مول) بالإضافة الى palladium(II) acetate (172 ملغ، 765 ميكرو مول) تمت الاذابة في dioxane (150 مل). تم تطهير المحلول في ال argon لمدة 5 دقائق ثم اضيف cesium carbonate (15.0 جرام، 45.9 ملي مول). وتم تسخين المركب في درجة حرارة 100 لمدة ساعة و بعد ذلك, تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض بواسطة ethyl acetate وتم فصل الاطوار وتم استخلاصها الطور المائية باستخدام ال ethyl acetate. تم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة بواسطة whatmanfilter وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. نصف المواد الخام تم استخدامها دون تنقية و 3 جرامات تم تنقيتهم باستخدام chromatography على ammonia coated silica gel (Biotage,

(hexane/ ethyl acetate لينتج 1.00 جرام (78% نقاوة، 15% معدل الانتاج based على total amount of starting material)

LC-MS (Method B): Rt = 1.26 min; MS (ESIpos): m/z = 427 [M+H]+

المركب الوسيط 100

2-[1-(Difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(dimethylamino)methylidene]-5-[(diphenylmethylidene)amino]pyridine-3-sulfonamide



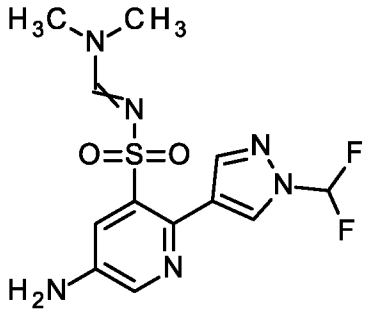
2-Chloro-N-[(dimethylamino)methylidene]-5-[(diphenylmethylidene)amino]pyridine-3-sulfonamide (1.50 جرام، 3.51 ملي مول، خام(و 1-(difluoromethyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (1.71 جرام، 7.03 ملي مول) تمت الاذابة في n-propanol (30 مل)DMF / (15 مل) ثم اضيف bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride ((13965-03-2 CAS (371 ملغ، 527 ميكرو مول)triphenylphosphine , (225 ملغ، 0.85 ملي مول)potassium fluoride , (408 ملغ، 70.3 ملي مول) بالإضافة الى aq. potassium phosphate solution (1.8 مل، 2.0 مولر، 3.5 ملي مول) وتم تطهير المحلول في ال argon لمدة 5 دقائق ثم تم التسخين في درجة حرارة 100 لمدة ساعة داخل فرن الأشعة الصغرية (1 بار/ 30 وات) وتمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض ثم اضيف الماء و ال ethyl acetate وتم فصل الاطوار وتم استخلاصها الطور المائية باستخدام ال ethyl

acetate. تم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة بواسطة whatmanfilter وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. وتم تنقية المواد الخام من قبل chromatography على ammonia coated silica gel ()(hexane/ ethyl acetate, Biotage1.54 جرام، 65% نقاوة، 86% معدل الانتاج).

LC-MS (Method B): Rt = 1.26 min; MS (ESIpos): m/z = 509 [M+H]+

المركب الوسيط 100

5-Amino-2-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(dimethylamino)methylidene] pyridine-3-sulfonamide

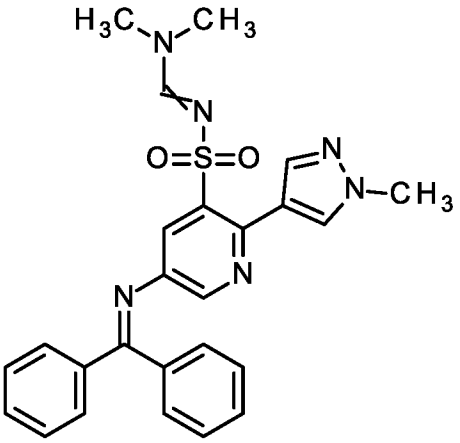


2-[1-(Difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(dimethylamino)methylidene]-5-[(diphenylmethylidene)amino]pyridine-3-sulfonamide (1.54 جرام، 3.03 ملي مول) تمت اذابتة في dioxane (15 مل) ثم اضيف aq. HCl (2.0 مل، 3.0 مولر، 6.1 ملي مول) وتم تقليب المركب لمدة ساعة في درجة حرارة الغرفة تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض واستخدم المواد الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية (2.45 جم).

LC-MS (Method B): Rt = 0.66 min; MS (ESIpos): m/z = 345 [M+H]+

المركب الوسيط 101

N-[(Dimethylamino)methylidene]-5-[(diphenylmethylidene)amino]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridine-3-sulfonamide



DMF تم التطهير باستخدام molecular sieves ثم تم التطهير بواسطة argon.

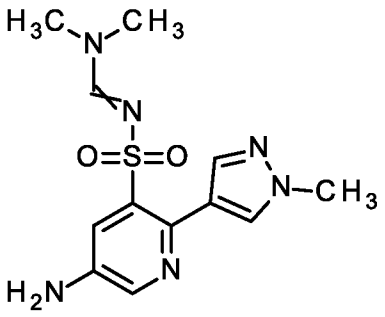
Then 2-chloro-N-[(dimethylamino)methylidene]-5-[(diphenylmethylidene)amino]pyridine-3-sulfonamide (350 ملغ، 820 ميكرو مول), 1-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (341 ملغ، 1.64 ملي مول)

بالإضافة الى potassium fluoride (143 ملغ، 2.46 ملي مول) تمت الاذابة في DMF d جاف وخالى من الغاز (15 مل) ثم تم التطهير مرة اخري بواسطة argon لمدة 5 دقائق متبوع باضافة bis(tri-tert-butylphosphine)palladium(0) (CAS 53199-31-8) (251ملغ، 492 ميكرو مول). وتم تسخين المركب لمدة 18 ساعة في درجة حرارة 100 تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض ثم اضيف الماء و ال ethyl acetate تم فصل الاطوار وتم استخلاصها الطور المائية باستخدام ال ethyl acetate تم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة بواسطة whatmanfilter وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض.واستخدم المواد الخام في الخطوة التالية دون مزيد من التنقية (450 ملغ).

LC-MS (Method A): Rt = 1.16 min; MS (ESIpos): m/z = 473 [M+H]+

المركب الوسيط 102

5-Amino-N-[(dimethylamino)methylidene]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridine-3-sulfonamide



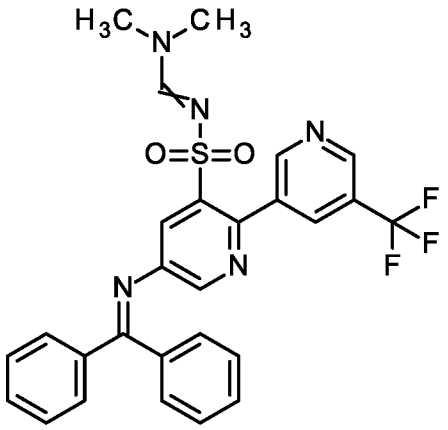
N-[(Dimethylamino)methylidene]-5-[(diphenylmethylidene)amino]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridine-3-sulfonamide (430 ملغ، 910 ميكرو مول)

تمت اذابتة في dioxane (16.0 مل) ثم اضيف aqueous HCl (610 ميكروليتر، 3.0 مولر، 1.8 ملي مول) خلط المركب لمدة ساعة في درجة حرارة الغرفة . تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض واستخدم المواد الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية (500 ملغ).

LC-MS (Method B): Rt = 0.52 min; MS (ESIpos): m/z = 309 [M+H]+

المركب الوسيط 103

N-[(Dimethylamino)methylidene]-5-[(diphenylmethylidene)amino]-5'-(trifluoromethyl)-2,3'-bipyridine-3-sulfonamide



2-Chloro-N-[(dimethylamino)methylidene]-5-[(diphenylmethylidene)amino]pyridine-3-sulfonamide (150 ملغ، 351 ميكرو

مول) و [5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]boronic acid (80.5 ملغ،422 ميكرو مول) تمت الاذابة في n-propanol (10 مل) ثم اضيف

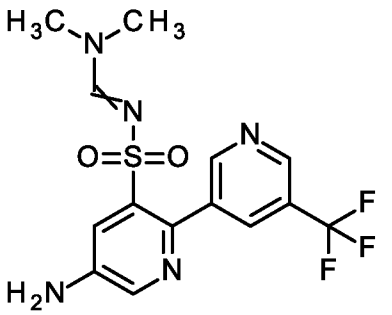
bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride ((CAS 13965-03-2) 12.4 ملغ، 17.6 ميكرو مول)triphenylphosphine , (4.61 ملغ، 17.6 ميكرو مول) و aq. potassium carbonate (1.1 مل، 1.0 مولر،1.1 ملي مول) سخن المركب لمدة ساعة في درجة حرارة 100 تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض قسمت المواد الخام ما بين الماء و ال ethyl acetate وتم فصل الاطوار وتم غسل الطور المائية بواسطة ethyl acetate. تم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة بواسطة whatmanfilter وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. The خام تمت اذابتة في DMF (10 مل) ثم اضيف 1,1-dimethoxy-N,N-dimethylmethanamine (140 ميكروليتر،1.1 ملي مول) المركب تم تقليبه في درجة حرارة الغرفة لمدة ساعاتان

تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض واستخدم المواد الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية (260 ملغ).

LC-MS (Method B): Rt = 1.33 min; MS (ESIpos): m/z = 538 [M+H]+

المركب الوسيط 104

5-Amino-N-[(dimethylamino)methylidene]-5'-(trifluoromethyl)-2,3'-bipyridine-3-sulfonamide

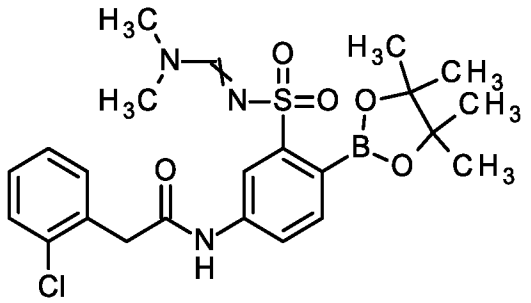


N-[(Dimethylamino)methylidene]-5-[(diphenylmethylidene)amino]-5'-(trifluoromethyl)-2,3'-bipyridine-3-sulfonamide (230 ملغ، 428 ميكرو مول) تمت اذابتة في dioxane (20 مل) ثم اضيف aq. HCl (290 ميكروليتر،3.0 مولر، 860 ميكرو مول) و استمر تقليب المركب لمدة ساعتان في درجة حرارة الغرفة و بعد ذلك, تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض واستخدم المواد الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية (250 ملغ).

LC-MS (Method B): Rt = 0.81 min; MS (ESIpos): m/z = 374 [M+H]+

المركب الوسيط 105

2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]acetamide

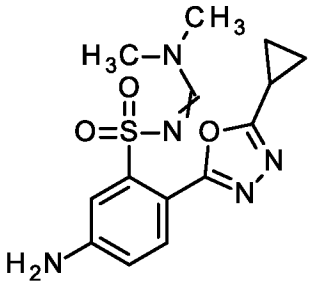


N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (250 ملغ، 545 ميكرو مول)-4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolane (346 ملغ، 1.4 ملي مول) بالإضافة الى CataXCium A Pre Cat (20.0 ملغ، 27.2 ميكرو مول) تمت الاذابة في methanol (10 مل) ثم اضيف N,N-diisopropylethylamine (237 ميكروليتر، 1.4 ملي مول) under argon atmosphere. ثم تم التقليب لمدة ساعاتان في درجة حرارة 50 تم استخدام كما هو في الخطوة التالية وتم إجراء التفاعل عدة مرات على هذا المقياس فقط

LC-MS (Method B): Rt = 1.23 min; MS (ESIpos): m/z = 506 [M+H]+

المركب الوسيط 106

5-Amino-2-(5-cyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-[(dimethylamino)methylidene]benzenesulfonamide



2-Bromo-4-nitrobenzoic acid (1.50 جرام، 6.10 ملي مول) تمت اذابتة في DMF (50 مل) و cyclopropanecarbohydrazide (671 ملغ، 6.71 ملي مول)HATU , (2.78 جرام، 7.32 ملي مول) ثم اضيف N,N-diisopropylethylamine (5.3 مل، 30 ملي مول) ثم تم التقليب لمدة ساعاتان في درجة حرارة الغرفة و بعد ذلك, تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض و تقسيم المواد الخام الي ethyl acetate و ماء وتم فصل الاطوار وتم استخلاصها المرحلة المائية ثلاث مرات بالماء وتم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة بواسطة whatmanfilter وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. واستخدم المواد الخام في الخطوة التالية دون مزيد من التنقية (7.9 جم).

2-Bromo-N'-(cyclopropylcarbonyl)-4-nitrobenzohydrazide (7.87 جرام، 24.0 ملي مول) تمت اذابتة في DMF (100 مل) ثم اضيف N,N-diisopropylethylamine (8.4 مل، 48 ملي مول)

بالإضافة الى 4-methylbenzenesulfonyl chloride (4.57 جرام، 24.0 ملي مول علي التوالي .تم تقليب المركب لمدر ساعاتان في درجة حرارة الغرفة نفس الكمية من ال reagent اضيفت و استمر التقليب لمدة ساعاتان . و بعد ذلك, تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. المواد الخاد تم اذابتها في ال ethyl acetate بعد غسلها بالماء وتم استخلاص المرحلة المائية ثلاث مرات عن طريق الethyl acetate وتم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة بواسطة الWhatmanfilter. وتم تنقية المواد الخام في silica gel (Biotage, hexane / ethyl acetate) لينتج 1.35 جرام (85% نقاوة، 18% معدل الانتاج على خطوتين).

LC-MS (Method B): Rt = 1.16 min; MS (ESIpos): m/z = 310 [M+H]+

2-(2-Bromo-4-nitrophenyl)-5-cyclopropyl-1,3,4-oxadiazole (1.00 جرام، 3.22 ملي مول) تمت اذابتة في 1,4-dioxane (75 مل) و XantPhos (93.3 ملغ، 161 ميكرو مول)dipalladium-tris(dibenzylideneacetone)chloroform complex , ((52522-40-4 CAS (167 ملغ، 161 ميكرو مول) ثم تم اضافة N,N-diisopropylethylamine (1.1 مل، 6.4 ملي مول) وتم تسخين المركب في درجة حرارة 100 ثم اضيف محلول ال phenylmethanethiol (360 ميكروليتر، 3.1 ملي مول) فى 1,4-dioxane (1 مل) و استمر التقليب لمدة ساعة في درجة حرارة 100. و بعد ذلك, , تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض و تقسيم المواد الخام الي ethyl acetate و ماء وتم فصل الاطوار وتم استخلاصها المرحلة المائية ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. تم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة بواسطة whatmanfilter وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. واستخدم المواد الخام في الخطوة التالية دون مزيد من التنقية (1.42 جم). 2-[2-(Benzylsulfanyl)-4-nitrophenyl]-5-cyclopropyl-1,3,4-oxadiazole (1.42 جرام، 4.02 ملي مول) تمت اذابتة في acetic acid (40 مل) و اضيف N-chlorosuccinimide (1.61 جرام، 12.1 ملي مول) و تقليب المركب لمدة 3 ساعات في درجة حرارة الغرفة وتمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض واستخدم المواد الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية (1.96 جم). 2-(5-Cyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-nitrobenzenesulfonyl chloride (1.96 جرام، 5.94 ملي مول) اضيفت الي محلول of ammonia فى 1,4-dioxane (0.5 مولر، 300 مل) و استمر التقليب لمدة 16 ساعة في درجة حرارة الغرفة

تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض و تم اعادة تحليل المواد الخام في in 1,4-dioxane (100 مل) و عالجت باستخدام concentrated ammonia solution until حتي يكتمل مفعول المركب و تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. تم تعليق الخام فى 1,4-dioxane وتم مرشحة المعلق. ثم تم مرشحة المعلق وتم الحصول على منتج نقى بعد التنقية ب HPLC (ثلاث مرات ، Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia ((32%) لينتج 3.6 جرام (194% , 43% نقاء)..

LC-MS (Method A): Rt = 0.88 min; MS (ESIpos): m/z = 311 [M+H]+

2-(5-Cyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide (3.60 جرام، 11.6 ملي مول) تمت اذابتة في DMF (40 مل) ثم اضيف 1,1-dimethoxy-N,N-dimethylmethanamine (3.1 مل، 23 ملي مول) وتم تقليب المركب في درجة حرارة الغرفة حتي اكتمل التفاعل . تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض ثم اضيف ال ethyl acetate و الماء. تم فصل الاطوار وتم استخلاصها الطور المائية باستخدام الethyl acetate ثم تم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة بواسطة whatmanfilter وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. وتم الحصول على المركب النقي بعد الchromatography على silica gel ((Biotage, hexane / ethyl acetate (0.4 جرام، 99% نقاوة، 9% معدل الانتاج).

LC-MS (Method B): Rt = 0.91 min; MS (ESIpos): m/z = 366 [M+H]+

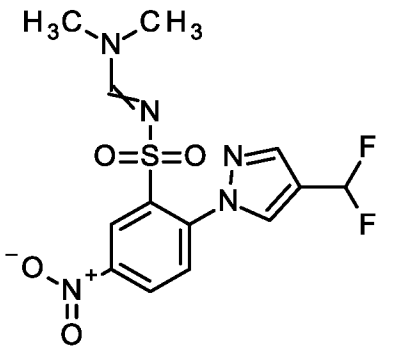
2-(5-Cyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-[(dimethylamino)methylidene]-5-nitrobenzenesulfonamide (400 ملغ، 1.09 ملي مول) تمت اذابتة في THF (200 مل) ثم اضيف platinum على charcoal (5% حمولة، 214 ملغ، 109 ميكرو مول) وتم افراغ القارورة ثم تطهيراها بواسطة الhydrogen (1 بار). استمر التقليب لمدة 4 ساعات في درجة حرارة الغرفة LC-MS اشار الي رد فعل غير مكتمل. تم ترشيح الخليط بواسطة ال Celitre وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. The خام تمت اذابتة في ethanol (200 مل) و اضيف palladium على charcoal (10% حمولة، 214 ملغ، 109 ميكرو مول) وتم افراغ القارورة ثم مسحها بواسطةhydrogen (1 بار) ثم تقليب المركب لمدة 3 ساعات

و بعد ذلك اضيف المزيد من catalyst (214 ملغ، 109 ميكرو مول) ثم استمر التقليب الي 3 ساعات اضافية وتم ترشيح الخليط بواسطة ال Celitre وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. واستخدم المواد الخام في الخطوة التالية دون مزيد من التنقية (260 ملغ، 85% نقاوة، 70% معدل الانتاج).

LC-MS (Method A): Rt = 0.71 min; MS (ESIpos): m/z = 336 [M+H]+

المركب الوسيط 107

2-[4-(Difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-N-[(dimethylamino)methylene]-5-nitrobenzenesulfonamide



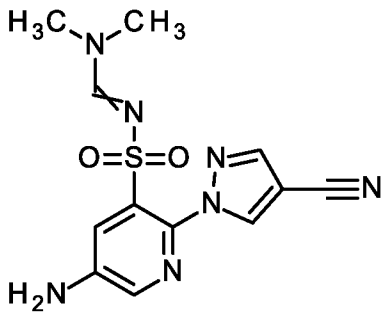
2-Chloro-N-[(dimethylamino)methylene]-5-nitrobenzenesulfonamide (2.02 جرام، 6.94 ملي مول) بالإضافة الى 1-(1H-pyrazol-4-yl)ethanone (1.00 جرام، 10.4 ملي مول) تمت الاذابة في acetonitrile, واضيف powdered potassium carbonate (2.88 جرام، 20.8 ملي مول و تقليب المركب لمدة يوم في درجة حرارة 100 بعد ذلك وتم التركيز فى فراغ و و تم الاستخلاص باستخدام ال dichloromethane و الماء وتم غسل الطور العضوية مرة أخرى بواسطة محلول ملحى , يليها التجفيف في ال sodium sulfate وتم تركيزه فى فراغ . وبما أن مجموعة الحماية فقدت جزئيا، فقد أعيد حلها DMF (6.6 مل) ثم اضيف1,1-dimethoxy-N,N-dimethylmethanamine (0.882 جرام، 7.4 ملي مول) وتم التقليب لمدة يوم ثم التركيز في فراغ ثم الاستخلاص باستخدام ال dichoromethane و الماء وتم غسل الطور العضوية مرة أخرى بواسطة محلول ملحى , متبوعة بالتجفيف بواسطة sodium sulfate و التركيز فى فراغ ليعطي1.3 جرام of خام -N-[(dimethylamino)methylene] Bis(2- .2-(3-formyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide Deoxo-Fluor®; 3.09 mL of 2.7 M) methoxyethyl)aminosulfur trifluoride toluene solution, 8.34 ملي مول) قد اضيف الي المواد الخام في العملية السابقة (1.03 جرام، 2.94 ملي مول) ثم ام تقليب المركب في درجة حرارة 50 لمدة 8 ساعات و للاستخلاص تم اضافة Ethylacetate و 2 مولار aqueous potassium carbonate solution وتم

تجفيف الطور العضوية بواسطة sodium sulfate وتركزفى فراغ . طهر بواسطة (flash) a Biotage system led to the title compound على column chromatography (600 ملغ، 1.61 ملي مول، 24% معدل الانتاج خلال 3 خطوات، 90% نقاء)..

LC-MS (Method A): Rt = 0.96 min; MS (ESIpos): m/z = 374 [M+H]+

المركب الوسيط 108

5-Amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-[(dimethylamino)methylene]pyridine-3-sulfonamide



2-Chloro-N-[(dimethylamino)methylene]-5-[(diphenylmethylene)amino]pyridine-3-sulfonamide (480 ملغ، 1.12 ملي مول) تمت اذابتة في DMSO (14 مل). وتم اضافة 1H-Pyrazole-4-carbonitrile (209 ملغ، 2025 ملي مول) potassium iodide , (187 ملغ، 1.12 ملي مول) بالإضافة الى potassium phosphate (358 ملغ، 1.69 ملي مول) ثم تم تقليب المركب لمدة يوم في درجة حرارة 100 بعد ذلك تم تركيزة فى فراغ , و قد استخلص ب dichloromethane و الماء

وتم غسل الطور العضوية ب محلول ملحى ثم جفف بواسطة sodium sulfate تلاها التركيز فى فراغ.

بسبب إزالة الحماية الجزئي , تم اعادة تحليل المادة في DMF (2 مل) و استمر التقليب لمدة يوم مع1,1-dimethoxy-N,N-dimethylmethanamine (0.4 مل). و بعد ذلك تم تركيزةفى

فراغ , و قد استخلص ب dichloromethane و الماء وتم غسل الطور العضوية ب محلول ملحى ثم جفف بواسطة sodium sulfate تلاها التركيزفى فراغ .

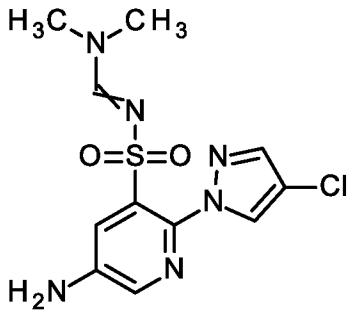
LC-MS (Method A): Rt = 0.58 min, MS (ESIpos): m/z = 320 [M+H]+

المركب من الخطوة السابقة تمت اذابتة في dioxane (2.5 مل) ثم اضيف 2 مولار HCl فى dioxane (1.18 مل، 2.36 ملي مول) متبوع ب التقليب لمدة يوم وتم تركيزة فى فراغ ثم الاستخلاص بواسطة ethyl acetate و الماء. تم غسل الطور العضوية ب محلول ملحى وجفف باستخدام ال sodium sulfate و ركز فى فراغ ليعطي من المادة الخام المذكورة (110 ملغ) التى تم استخدامها دون مزيد من التنقية في الخطوات التالية.

LC-MS (Method A): Rt = 0.58 min, MS (ESIpos): m/z = 320 [M+H]+

المركب الوسيط 109

5-Amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-[(dimethylamino)methylene]pyridine-3-sulfonamide



2-Chloro-N-[(dimethylamino)methylene]-5-[(diphenylmethylene)amino]pyridine-3-sulfonamide (1.00 جرام، 2.34 ملي مول) تمت اذابتة في DMSO (18 مل).

و اضيف 4-Chloro-1H-pyrazole (480 ملغ، 4.69 ملي مول) potassium iodide , (389 ملغ، 2.34 ملي مول) بالإضافة الى potassium phosphate (746 ملغ، 3.51 ملي مول) و استمر تقليب المركب لمدة يوم في درجة حرارة 100 و بعد ذلك تم تركيزه فى فراغ , و قد

استخلص ب dichloromethane و الماء وتم غسل الطور العضوية ب محلول ملحى ثم جفف بواسطة sodium sulfate تلاها التركيزفى فراغ . بسبب إزالة الحماية الجزئي تم اعادة تحليل المادة في DMF (2 مل) و استمر التقليب لمدة يوم مع 1,1-dimethoxy-N,N-dimethylmethanamine (0.5 مل). التقليب اسفر عن رواسب تم ازالتها باستخدام التنقية229) ملغ pure 2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-[(dimethylamino)methylene]-5-[(diphenylmethylene)amino]pyridine-3-sulfonamide). وتم تركيز الجزء المنقى فى فراغ, و قد استخلص ب dichloromethane و الماء وتم غسل الطور العضوية ب محلول ملحى ثم جفف بواسطة sodium sulfate تلاها التركيزفى فراغ ليعطي 2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-[(dimethylamino)methylene]-5-[(diphenylmethylene)amino]pyridine-3-sulfonamide (549 ملغ).

LC-MS (Method A): Rt = 1.31 min, MS (ESIpos): m/z = 493 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 2.80 (m, 3H), 3.09 (m, 3H), 7.27 - 7.33 (m, 2H), 7.38 - 7.44 (m, 3H), 7.49 - 7.56 (m, 2H), 7.58 - 7.64 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.69 - 7.76 (m, 2H), 7.79 - 7.83 (m, 2H), 8.17 (m, 1H), 8.32 (m, 1H).

المادة النقية (229 ملغ) من العملية السابقة تمت اذابتة في dioxane (2.0 مل) ثم اضيف 2M HCl فى dioxane (1.00 مل، 2.00 ملي مول)

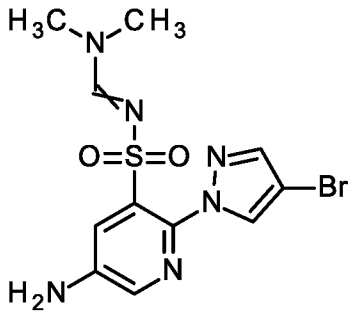
مبوع ب التقليب لمدة يوم وتم تركيزه فى فراغ و استخلص باستخدام ال ethyl acetate و الماء . وتم غسل الطور العضوية ب محلول ملحى , جفف باستخدام ال sodium sulfate و ركزفى فراغ لينتج من المركب المسمى فى العنوان (200 ملغ)

التى تم استخدامها دون مزيد من التنقية في الخطوات التالية.

LC-MS (Method A): Rt = 0.71 min, MS (ESIpos): m/z = 329 [M+H]+

المركب الوسيط 110

5-Amino-2-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-N-[(dimethylamino)methylene]pyridine-3-sulfonamide



2-Chloro-N-[(dimethylamino)methylene]-5-[(diphenylmethylene)amino]pyridine-3-sulfonamide (1.00 جرام، 2.34 ملي مول) تمت اذابتة في DMSO (18 مل). ثم اضيف 4-Bromo-1H-pyrazole (689 ملغ، 4.69 ملي مول) potassium iodide , (389 ملغ، 2.34 ملي مول) بالإضافة الى potassium phosphate (746 ملغ، 3.51 ملي مول) وتم تقليب المركب لمدة يوم في درجة حرارة 100. و بعد ذلك تم تركيزه فى فراغ , و قد استخلص ب dichloromethane و الماء وتم غسل الطور العضوية ب محلول ملحى ثم جفف بواسطة sodium sulfate تلاها التركيز فى فراغ .

بسببإزالة الحماية الجزئي تم اعادة تحليل المادة في DMF (2 مل) و تم التقليب لمدة يوم مع 1,1-dimethoxy-N,N-dimethylmethanamine (0.5 مل). التقليب لمدة يوم اسفر عن ترسيبات تم نزعها بالتنقية (213 ملغ pure 2-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-N-[(dimethylamino)methylene]-5-[(diphenylmethylene)amino]pyridine-3-sulfonamide). ركزت الترسيبات بواسطة فى فراغ, و استخلصت باستخدام dichloro-methane و الماء وتم غسل الطور العضوية ب محلول ملحى ثم جفف بواسطة sodium sulfate تلاها التركيز فى فراغ لتنتج 2-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-N-[(dimethylamino)methylene]-5-[(diphenylmethylene)amino]pyridine-3-sulfonamide (758 ملغ)

LC-MS (Method A): Rt = 1.32 min, MS (ESIpos): m/z = 537/539 [M+H]+

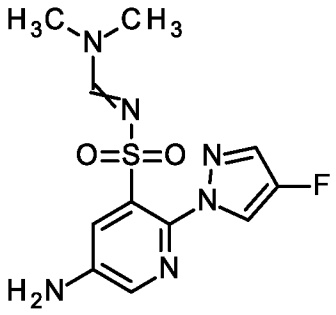
1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 2.79 (m, 3H), 3.09 (m, 3H), 7.27 - 7.33 (m, 2H), 7.38 - 7.45 (m, 3H), 7.49 - 7.56 (m, 2H), 7.58 - 7.67 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.79 - 7.83 (m, 2H), 8.16 (m, 1H), 8.31 (m, 1H).

المادة النقية (213 ملغ) من الخطوة السابقة تمت اذابتة في dioxane (2.0 مل) و اضيف2 مولا ر HCl في dioxane (1.00 مل، 2.00 ملي مول) متبوع ب التقليب لمدة يوم تم تركيزه فى فراغ ثم الاستخلاص باستخدام ال ethyl acetate و الماء . تم غسل الطور العضوية ب محلول ملحى , جفف باستخدام ال sodium sulfate و ركز فى فراغ لينتج من المركب المسمى فى العنوان (168 ملغ) التى تم استخدامها دون مزيد من التنقية في الخطوات التالية.

LC-MS (Method A): Rt = 0.73 min, MS (ESIpos): m/z = 373/375 [M+H]+

المركب الوسيط 111

5-Amino-N-[(dimethylamino)methylene]-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)pyridine-3-sulfonamide



2-Chloro-N-[(dimethylamino)methylene]-5-[(diphenylmethylene)amino]pyridine-3-sulfonamide (1.00 جرام، 2.34 ملي مول) تمت اذابتة في DMSO (18 مل). ثم اضيف

4-Fluoro-1H-pyrazole (403 ملغ، 4.69 ملي مول) , potassium iodide (389 ملغ، 2.34 ملي مول)

بالإضافة الى potassium phosphate (746 ملغ، 3.51 ملي مول) ثم تم تقليب المركب لمدة يوم في درجة حرارة 100 و بعد ذلك تم تركيزه فى فراغ , و قد استخلص ب dichloromethane و الماء وتم غسل الطور العضوية ب محلول ملحى ثم جفف بواسطة sodium sulfate تلاها التركيز فى فراغ .

بسببإزالة الحماية الجزئي تم اعادة تحليل المادة في dimethylformamide (2 مل) ثم استمر التقليب لمدة يوم مع 1,1-dimethoxy-N,N-dimethylmethanamine (0.5 مل). ركز خليط التفاعل فى فراغ , و قد استخلص ب dichloromethane و الماء وتم غسل الطور العضوية ب محلول ملحى ثم جفف بواسطة sodium sulfate تلاها التركيز فى فراغ لينتج N-[(dimethylamino)methylene]-5-[(diphenylmethylene)amino]-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)pyridine-3-sulfonamide (723 ملغ).

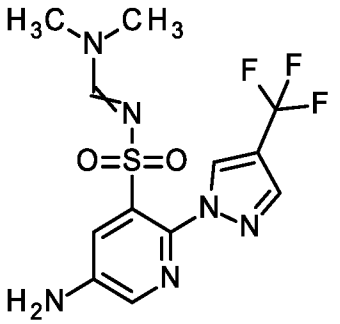
LC-MS (Method A): Rt = 1.25 min, MS (ESIpos): m/z = 477 [M+H]+

خام material (723 ملغ) من الخطوة السابقة تمت اذابتة في dioxane (4.0 مل) و اضيف 2 مولار HCl فى dioxane (3.00 مل، 6.00 ملي مول) متبوع ب التقليب لمدة يوم. وتم تركيزه فى فراغ و تم الاستخلاص باستخدام ethyl acetate و الماء . وتم غسل الطور العضوية ب محلول ملحى , جفف باستخدام ال sodium sulfate و ركز فى فراغ لينتج من المركب المسمى فى العنوان (455 ملغ) التى تم استخدامها دون مزيد من التنقية في الخطوات التالية.

LC-MS (Method A): Rt = 0.62 min, MS (ESIpos): m/z = 313 [M+H]+

المركب الوسيط 112

5-Amino-N-[(dimethylamino)methylidene]-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]pyridine-3-sulfonamide



وتم تنفيذ التفاعل على ثلاث مرات مقياس 1 جرام .

2-Chloro-N-[(dimethylamino)methylidene]-5-[(diphenylmethylidene)amino]pyridine-3-sulfonamide (3.00 جرام، 7.03 ملي مول) بالإضافة الى 4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole (1.43 جرام، 10.5 ملي مول) تمت الاذابة في DMSO (110 مل، 106مول) ثم تم اضافة potassium iodide (583 ملغ، 3.51 ملي مول) بالإضافة الى potassium phosphate (2.24 جرام، 10.5 ملي مول) وتم تسخين المركب لمدة 5 ساعات في درجة حرارة 100 داخل فرن الأشعة الصغرية وبعد ذلك تم ترشيح المادة الصلبة ثم اضيف الي المركب ethyl acetate و الماء وتم غسل الطور العضوية ب محلول ملحى و تم التجفيف علي ال sodium sulfate. ثم تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض وتم تنقية الخام عن طريق chromatography على silica gel (Biotage, ethyl atecate / hexane) لينتج 15.7 جرام (424% معدل الانتاج).

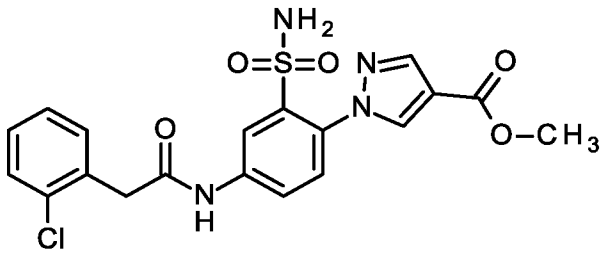
LC-MS (Method A): Rt = 1.40 min; MS (ESIpos): m/z = 472 [M+H]+

5-[(Diphenylmethylidene)amino]-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]pyridine-3-sulfonamide (3.50 جرام، 7.42 ملي مول) تمت اذابتة في 1,4-dioxane (100 مل) ثم اضيف HCl (4.9 مل، 3.0 مولر، 15 ملي مول) وتم تقليب المركب لمدة ساعاتين في درجة حرارة الغرفة. وتمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض و تم تقسيم المواد الخام بين ال ethyl acetate و الماء و بعد ذلك تم تجفيف المواد العضوية بواسطة Whatmanfilter وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. و المواد الخام تمت اذابتة في acetonitrile و الماء و lyophilized لمدة يوم

LC-MS (Method B): Rt = 0.56 min; MS (ESIpos): m/z = 307 [M+H]+

المركب الوسيط 113

Methyl 1-(4-{[(2-chlorophenyl)acetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate

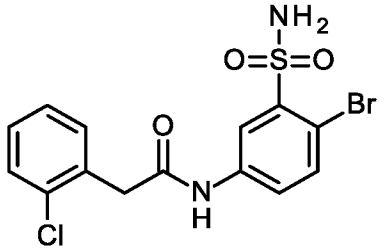


وفقا للاجراءات العامة GP1.2, GP2.3, GP3.3 و GP4.1 فإن 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (2.04 جرام، 5.29 ملي مول) , methyl 1H-pyrazole-4-carboxylate (1.00 جرام، 7.93 ملي مول) بالإضافة الى (2-chlorophenyl)acetic acid (10.5 جرام، 6.16 ملي مول) تم تحويلها دون تنقية المركبات الوسيطة إلى المركب المسمى فى العنوان وتنقيتها في النهاية by crystallization from hexane/ethyl acetate (1/2) (1.10 جرام، 2.45 ملي مول، 46% معدل الانتاج خلال اربعة خطوات، 90% نقاء)..

LC-MS (Method A): Rt = 1.01 min; MS (ESIpos): m/z = 449 [M+H]+

المركب الوسيط 114

N-(4-Bromo-3-sulfamoylphenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide



3-Aminobenzenesulfonamide (70.0 جرام، 406 ملي مول) تمت اذابتة في dimethylformamide (540 مل) و برد في درجة حرارة 0 محلول من . N-

bromosuccinimide (76.0 جرام، 427 ملي مول) فى dimethylformamide (300 مل) تم اضافتة خلال ساعة و نصف. تمت التدفئة للوصول لدرجة حرارة الغرفة خلال ساعة ثم استمر التقليب لمدة ساعتان ركز خليط التفاعل فى فراغ , و استخلص بواسطة ال ethyl acetate (500 مل) و غسل اكثر من مرة بالمياة (250 مل) و محلول ملحى (300 مل). تم اعادة استخلاص الطور المائية مرتين باستخدام ال ethyl acetate و تم جمع كل الاطوار العضوية ثم جفف باستخدام ال sodium sulfate و ركز فى فراغ ليعطي 141 جرام of خام 5-amino-2-bromobenzenesulfonamide.

LC-MS (Method A): Rt = 0.56 min; MS (ESIpos): m/z = 251/253 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 5.71 (m, 2H), 6.60 (m, 1H), 7.25 - 7.24 (m, 1H)) 7.27 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), br s.

جزء من المواد 5-amino-2-bromobenzenesulfonamide from the previous step (54.3 جم) و (2-chlorophenyl)acetic acid (38.3جرام، 0.23 ملي مول) تم تعليقها فى dimethylformamide (1000 مل) و بردت في درجة حرارة 0 ثم اضيف ببطء مع بقاء مقياس الحرارة بدرجة 10 N,N-Diisopropylethylamine (83.9 جرام، 0.65 ملي مول) بالإضافة الى 1-[bis(dimethylamino)methylene]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxide hexafluorophosphate (HATU, 90.5 جرام، 0.24 ملي مول)

سمح ذلك للوصول بدرجة الجرارة الي درجة حرارة الغرفة خلال يوم

ركز خليط التفاعل فى فراغ , و استخلص بواسطة ال ethyl acetate (1250 مل),

غسل بواسطة 1 مولار sodium hydroxide solution (500 مل) و غسل مرتان بالماء (500 مل).

تم تجفيف الطور العضوية بواسطة sodium sulfate وتركز فى فراغ . هذا المنتج الخام (66 جم) تم تعليقها في dichloromethane (350 مل) و هز في an ultrasonic bath, أدى إلى

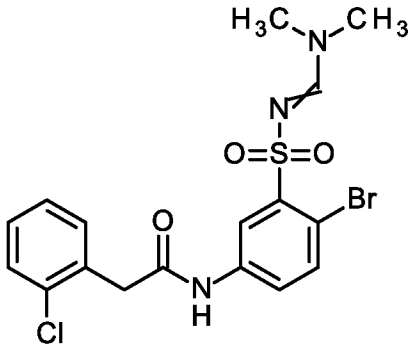
راسب أبيض من المركب المسمى فى العنوان الذي تم تصفيته وتجفيفه في فرن التجفيف (25.0 جرام، 61.9 ملي مول، 40% خلال خطوتين، 96% نقاء)..

LC-MS (Method A): Rt = 1.00 min; MS (ESIpos): m/z = 403/405 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.86 (m, 2H), 7.28 - 7.35 (m, 2H), 7.40 - 7.48 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.70 - 7.78 (m, 2H), 8.34 - 8.38 (m, 1H), 10.65 (m, 1H).

المركب الوسيط115

N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide



25.0) N-(4-Bromo-3-sulfamoylphenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide جرام، 61.9 ملي مول) تمت اذابتة في dimethylformamide (320 مل) ثم تم اضافة 1,1-dimethoxy-N,N-dimethylmethanamine (14.6 جرام، 119 ملي مول) ثم تم التقليب لمدة 3 ساعات في درجة حرارة الغرفة متبوع بالتركيزفى فراغ و الاستخلاص بواسطة ethyl acetate (80 مل). في ظل تلك الظروف تحول المركب المسمى فى العنوان الي محلول ثم الى كريستالات عند التبريد بالثلج. ثم تم ترشيح هذا الراسب وغسله باستخدام كمية صغيرة من ethyl acetate لإنتاج المركب المسمى فى العنوان النقي (25.8 جرام، 56.2 ملي مول، 97% نقاوة، 91% معدل الانتاج).

LC-MS (Method B): Rt = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 458/460 [M+H]+

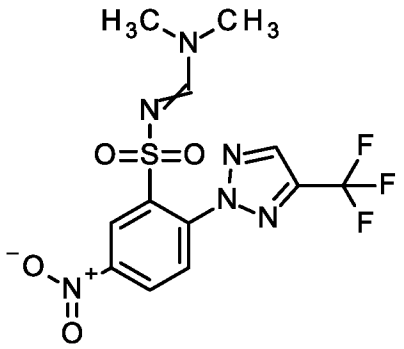
1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.93 (m, 3H), 3.19 (m, 3H), 3.86 (m, 2H), 7.28 - 7.35 (m, 2H), 7.40 - 7.48 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), .7.74 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 10.63 (m, 1H)

المركب الوسيط 116 و المركب الوسيط 117

Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (409 ملغ، 0.45 ملي مول) بالإضافة الى 2-di-tert-butylphosphino-3,4,5,6-tetramethyl-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl (Tetramethyl di-tBuXPhos, 215 ملغ، 0.45 ملي مول) تمت الاذابة في toluene (12 مل) تفريغ و مسح القارورة بواسطة الargon ثلاث مرات وتم التسخين لدرجة 120 (تحول الي اللون البني(ثم اضيف 2-bromo-N-[(dimethylamino)methylene]-5-nitrobenzenesulfonamide (3.00 جرام، 8.92 ملي مول) بالإضافة الى 4-(trifluoromethyl)-1H-1,2,3-triazole (2.08 جرام، 15.2 ملي مول), متبوع باضافة potassium phosphate (3.79 جرام، 17.9 ملي مول) ثم تم التقليب في درجة حرارة 20 لمدة يوم. بعد التبريد الي درجة حرارة الغرفة تم استخلاص خليط التفاعل باستخدام ethyl acetate ثم غسل بواسطة ال محلول ملحى .تم تجفيف الطور العضوية بواسطة sodium sulfate وتركز فى فراغ. لاعادة صياغة المركب المسمى فى العنوان , اعيد تحليل المواد في dimethylformide (9 مل) و اضيف 1,1-dimethoxy-N,N-dimethylmethanamine (1.5 مل) و خلطت لمدة يوم في درجة حرارة الغرفة و قد استخلص ب dichloromethane و الماء. تم غسل الطور العضوية ب محلول ملحى ,solution جفف باستخدام ال sodium sulfate و ركز فى فراغ . Chromatography على a Biotage Isolera system سمح بتنقية وفصل المركبات المذكورة

المركب الوسيط 116

N-[(Dimethylamino)methylene]-5-nitro-2-[4-(trifluoromethyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl]benzenesulfonamide



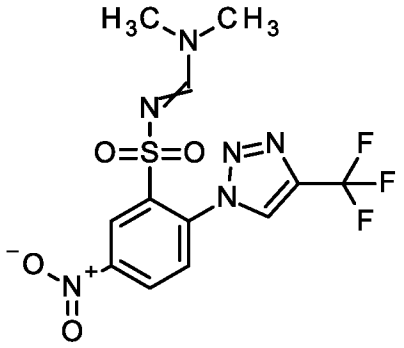
193 ملغ، 0.492 ملي مول، 6% معدل الانتاج، نقاء 90 %

LC-MS (Method A): Rt = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 393 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.87 (m, 3H), 3.14 (m, 3H), 7.92 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.79 (m, 1H), 8.87 (m, 1H).

المركب الوسيط 117

N-[(Dimethylamino)methylene]-5-nitro-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]benzenesulfonamide



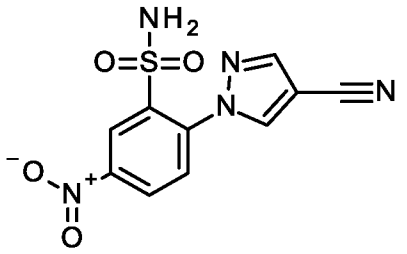
180 ملغ، 0.459 ملي مول، 5% معدل الانتاج، نقاء 90%.

LC-MS (Method A): Rt = 1.04 min; MS (ESIpos): m/z = 393 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.80 (m, 3H), 3.08 (m, 3H), 7.88 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.77 (m, 1H), 9.35 (m, 1H).

المركب الوسيط 118

2-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide



2-Chloro-5-nitrobenzenesulfonamide (250 ملغ، 1.06 ملي مول) تمت اذابتة في acetonitrile (10 مل), متبوع باضافة1H-pyrazole-4-carbonitrile (148 ملغ، 1.59 ملي مول)

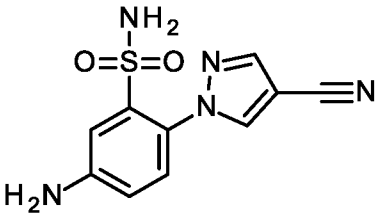
بالإضافة الى finely powdered potassium carbonate (438 ملغ، 3.17 ملي مول). استمر التقليب لمدة يوم في درجة حرارة 100 درجة مئوية. و بعد الوصول لدرجة حرارة الغرفة تم اضافة ال dichloromethane و الماء وتم غسل الطور العضوية ب محلول ملحى تجفف على sodium sulfate وتركز فى فراغ التنقية قبل تحضير ال HPLC (Chromatorex C-18 0.110µm, 125x30mm, acetonitrile/water + formic acid)% اعطت من المركب المسمى فى العنوان (128 ملغ، 0.436 ملي مول، 41% معدل الانتاج، 70% نقاء)..

LC-MS (Method A): Rt = 0.78 min; MS (ESIpos): m/z = 294 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 7.94 br d, 2H), 7.98 (m, 1H),) 8.42 (m, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.83 (m, 1H), 9.04 (m, 1H).

المركب الوسيط 119

5-Amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide



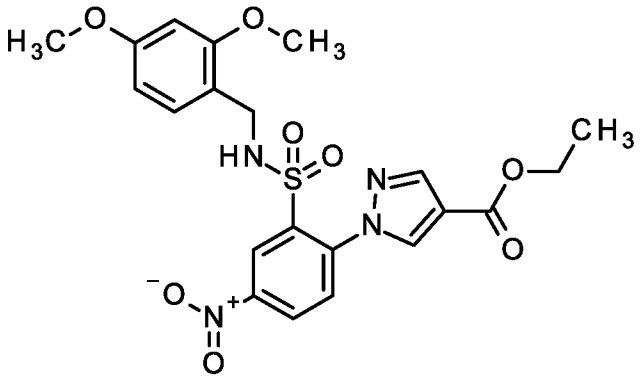
2-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide (128 ملغ، 0.44 ملي مول) تمت اذابتة في methanol (17 مل) و dioxane (3 مل). وتم افراغ القارورة و تطهيرها بواسطة ال ,nitrogen متبوع باضافة palladium على carbon (13 ملغ، 10% loading). تم تفريغها مره اخري و مسحها هذة المرة بواسطة ال ,hydrogen متبوع بالتقليب تحت جو الهيدروجين لمدة 5 ساعات في درجة حرارة الغرفة. تم ازالة ال hydrogen . تم ترشيح الحفاز وتركز الترشيح فى فراغ. و تم تحليلها في dichloromethane و مجددا تم التركيز فى فراغ ليعطي المركب المسمى فى العنوان (81 ملغ، 0.308 ملي مول، 70% معدل الانتاج، 79% نقاء)..

LC-MS (Method B): Rt = 0.46 min; MS (ESIpos): m/z = 264 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 6.06 (m, 2H), 6.77 (m, 1H), 7.17 - 7.23 (m, 4H), 8.23 (m, 1H), 8.71 (m, 1H).

المركب الوسيط 120

Ethyl 1-{2-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-nitrophenyl}-1H-pyrazole-4-carboxylate



في محلول 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (5 جرام، 12.9 ملي مول) فى acetonitrile (250 مل) تم اضافة ethyl 1H-pyrazole-4-carboxylate (2.72 جرام،19.4 ملي مول، CAS-RN 37622-90-5) و powdered potassium carbonate (5.36 جرام، 38.8 ملي مول)

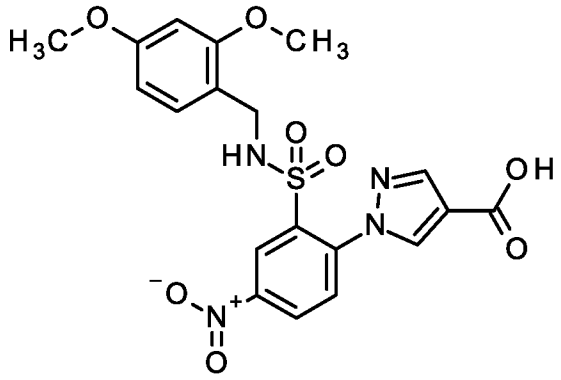
و تم تسخينها لدرجة حرارة 90 لمدة 19 ساعة تم تخفيف خليط التفاعل بالماء و و استخلص بواسطة ال ethyl acetate تم غسل الاطوار العضوية الممتزجة بمحلول المالح وتجفيفها باستخدام مرشح whatman أدى التركيز تحت الضغط المنخفض إلى المركب المسمى فى العنوان الذي تم استخدامه دون تنقية أخرى)7.8 جرام، 98% معدل الانتاج، 80% نقاء)..

LC-MS (Method A): Rt = 1.27 min; MS (ESIpos): m/z = 491 [M+H]+

t, 3H), 3.51 (m, 3H),) 1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.30 q, 2H), 6.17 (m, 1H), 6.28 (m, 1H),) 3.63 (m, 3H), 4.14 (m, 2H), 4.29 br s, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.29 (m,) 7.07 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.05 .1H), 8.46 (m, 1H), 8.84 (m, 1H)

المركب الوسيط 121

1-{2-[(2,4-Dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-nitrophenyl}-1H-pyrazole-4-carboxylic acid



الي محلول ال ethyl 1-{2-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-nitrophenyl}-1H-pyrazole-4-carboxylate (7.8 جرام، 12.9 ملي مول، 80% نقاء). فى tetrahydrofuran (129 مل) اضيف محلول من lithium hydroxide (1.55 جرام، 64.4 ملي مول) في الماء (11.6 مل) ثم تم التقليب لمدة 18 ساعة في درجة حرارة الغرفة . تم تبخير المذيب وتم تعليق المادة الخام في الماء (15 مل), و to a pH of 5 باستخدام aq.

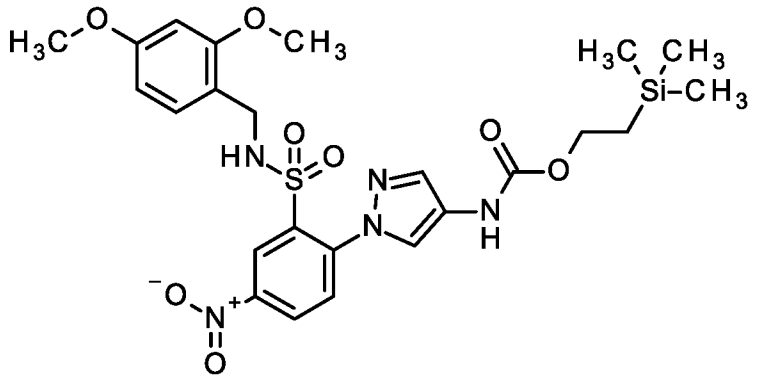
HClالحمضى (55 مل، 1.0 مولار). تقليب ردغة لمدة 30 دقيقة و تم تصفيتها وتم تجفيف الرواسب في درجة حرارة 50 فيفراغ (5.7 جرام، 91% معدل الانتاج، 95% نقاء)..

LC-MS (Method A): Rt = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 463 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.50 (m, 3H), 3.62 (m, 3H), 4.14 (m, 2H), 6.16 (m, 1H), 6.28 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), t, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.76 (m, 1H),) 8.12 br s, 1H)) 12.82

المركب الوسيط 122

1-{2-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-) 2-(Trimethylsilyl)ethyl nitrophenyl}-1H-pyrazol-4-yl)carbamate



في محلول من 1-{2-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-nitrophenyl}-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (5.7 جرام، 11.7 ملي مول، 95% نقاء). و triethylamine (2.45 مل، 17.6 ملي مول) فى dioxane (59 مل) قد اضيف diphenyl phosphorazidate (6.45 جرام، 23.4 ملي مول), ثم تم التسخين في جرجة حرارة 50 لمدة 75 دقيقة ثم 2-(trimethylsilyl)ethanol , (8.39 مل، 58.5 ملي مول) تمت اضافتة, ثم تم تقليب المركب لمدة 3 ساعات في درجة حرارة 100

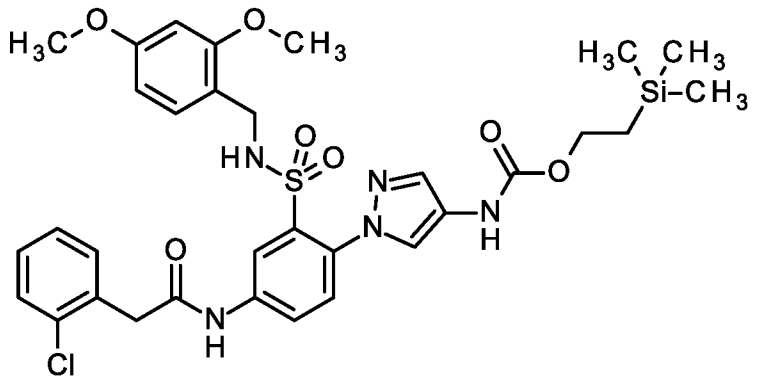
تم تخفيف خليط التفاعل بواسطة ال ethyl acetate و غسلت بـ محلول مائى مشبع sodium hydrogen carbonate و محلول ملحى وتم تجفيف الطور العضوية باستخدام Whatmanfilter و التبخير فى فراغ . التنقية بواسطة flash chromatography أسفرت عن مركب المذكور (6.5 جرام، 86% معدل الانتاج، 89% نقاء)..

LC-MS (Method A): Rt = 1.46 min; MS (ESIpos): m/z = 578 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.07 (m, 9H), 1.03 (m, 2H), 3.46 (m, 3H), 3.63 (m, 3H), 4.18 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 6.14 (m, 1H), t, 1H),) 6.29 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.17 .8.20 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 9.74 (m, 1H)

المركب الوسيط 123

2-(Trimethylsilyl)ethyl [1-(4-{[(2-chlorophenyl)acetyl]amino}-2-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]carbamate



Tin(II) chloride dihydrate (11.1 جرام، 50.3 ملي مول) قد اضيف في محلول من 2-(trimethylsilyl)ethyl (4-{2-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-1-) nitrophenyl}-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (6.5 جرام، 89% نقاوة، 10.1 ملي مول) فى dioxane (129 مل), ثم تم التقليب لمدة 5 ساعات في جرحة حرارة 70 و بعد ذلك استمر التقليب لمدة يوم في درجة حرارة الغرفة ركز خليط التفاعل فى فراغ و اضيف الماء الي الرواسب= تم ابطال مفعول المركب باستخدام aqueous sodium hydroxide solution, %5 ثم

استخلاص ثلاث مرات بواسطة ال ethyl acetate. تمت ترشيح الاطوار العضوية الممتزجة باستخدام ال ,Celite جفف بواسطة مرشح Whatman ، و ركز فى فراغ ليعطي 5.5 جرام خام 1-{4-amino-2-[(2,4-dimethoxybenzyl)sul-) 2-(trimethylsilyl) ethyl famoyl]phenyl}-1H-pyrazol-4-yl)carbamate التى تم استخدامها دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية

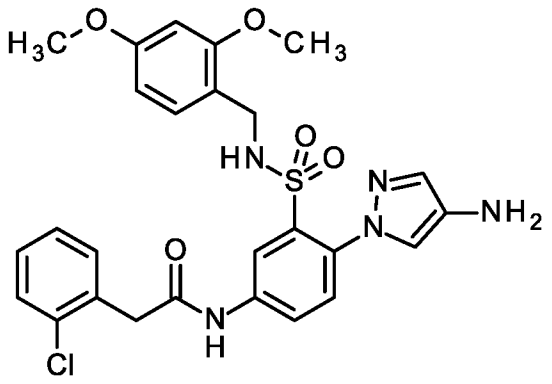
المواد من الخطوة السابقة (5.5 جم) تمت اذابتة في DMF (154 مل) متبوعة باضافة of (2-chlorophenyl)acetic acid (2.74 جرام، 16.1 ملي مول)-N,N , diisopropylethylamine (5.6 مل، 32.1 ملي مول) بالإضافة الى HATU (6.11 جرام، 16.1 ملي مول).

المركب تم تقليبه لمدة 17 ساعة في درجة حرارة الغرفة محلول مائى مشبع sodium hydrogen carbonate تمت اضافتة واستخلص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. ثم تم الجمع بين جميع الطور العضوية , وغسلها بالماء المالح، وتجفيفها بواسطة مرشح Whatman و ركزفى فراغ لإعطاء المركب المسمى فى العنوان الذي تم استخدامه دون مزيد من التنقية (10.55 جرام، 50% نقاوة، 75% معدل الانتاج على خطوتين).

LC-MS (Method B): Rt = 1.49 min; MS (ESIpos): m/z = 700 [M+H]+

المركب الوسيط 124

N-{4-(4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-chlorophenyl)acetamide



في محلول من 2-(trimethylsilyl)ethyl [1-(4-{[(2-chlorophenyl)acetyl]amino}-2-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]carbamate (10.55 جرام، 7.53 ملي مول) فى tetrahydrofuran (4 مل) a, 1 مولار محلول من of tetrabutylammonium fluoride فى tetrahydrofuran (15.1 مل، 15.1 ملي مول) تمت اضافتة ثم تم تسخين المركب لمدة ساعاتان و نصف في درجة حرارة 50 و اضف 1 مولار من محلول tetrabutylammonium fluoride فى tetrahydrofuran (3.77 مل، 3.77 ملي مول) بالإضافة الى استمرار التسخين لمدة 3 ساعات في درجة حرارة 50

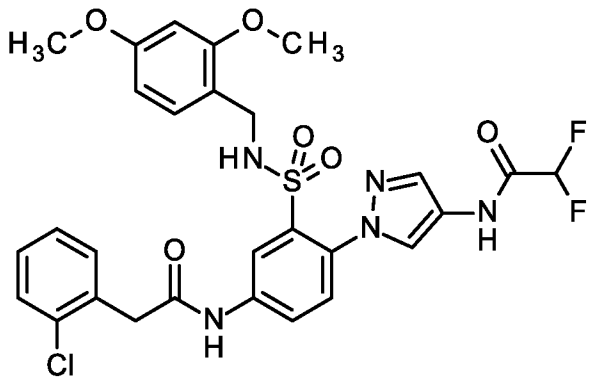
تم تخفيف خليط التفاعل بالماء و استخلص بواسطة ال ethyl acetate. تم غسل الاطوار العضوية الممتزجة بمحلول المالح وتجفيفها باستخدام مرشح whatman. أدى التركيز تحت الضغط المنخفض إلى المركب المسمى فى العنوان الذي تم تنقيته من قبل flash chromatography (2.9 جرام، 55% معدل الانتاج، 80% نقاء)..

LC-MS (Method B): Rt = 1.18 min; MS (ESIpos): m/z = 556 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.56 (m, 3H), 3.63 (m, 3H), 3.84 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 6.30 (m, 1H), 6.31 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), .t, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 10.57 (m, 1H)) 7.42 (m, 2H), 7.77

المركب الوسيط 125

N-[1-(4-{[(2-Chlorophenyl)acetyl]amino}-2-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2,2-difluoroacetamide



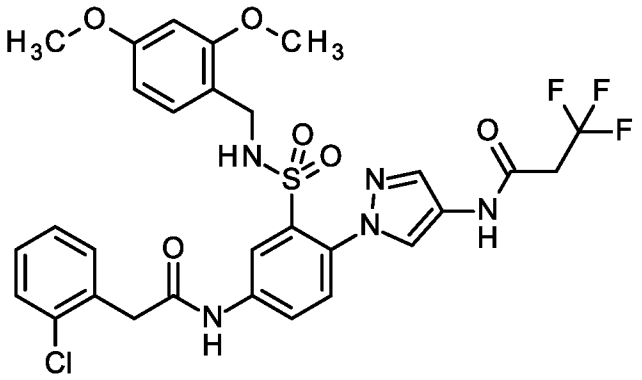
N-{4-(4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-chlorophenyl)acetamide (200 ملغ، 360 ميكرو مول) تمت اذابتة في DMF (6.9 مل), و difluoroacetic acid (45.4 ميكروليتر، 719 ميكرو مول) N,N-diisopropylethylamine , (251 ميكروليتر، 1.44 ملي مول)

بالإضافة الى HATU (274 ملغ، 719 ميكرو مول) قد اضيفت. استمر التقليب لمدة يوم في درجة حرارة الغرفة محلول مائى مشبع sodium hydrogen carbonate solution قد اضيف واستخلص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate ثم تم الجمع بين جميع الطور العضوية , غسل ب محلول ملحى ثم تم التجفيف بواسطة مرشح Whatman و ركزفى فرغ لاعطاء المركب المسمى فى العنوان (251 ملغ) التى تم استخدامها دون مزيد من التنقية.

LC-MS (Method B): Rt = 1.24 min; MS (ESIpos): m/z = 634 [M+H]+

المركب الوسيط 126

N-[1-(4-{[(2-Chlorophenyl)acetyl]amino}-2-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3,3,3-trifluoropropanamide

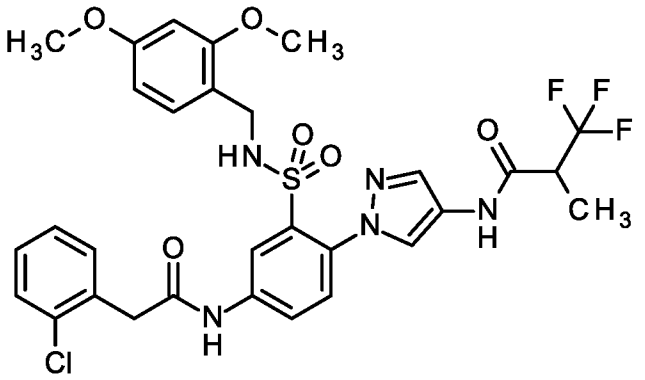


خليط من of N-{4-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl)-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-chlorophenyl)acetamide (200 ملغ، 288ميكرو مول,80% نقاء). N,N-diisopropylethylamine , (150 ميكروليتر، 863 ميكرو مول), و 3,3,3-trifluoropropanoyl chloride (35.6 ميكروليتر، 345 ميكرو مول) فى THF (400 ميكرو لتر) استمر تحريكهم بقوة في درجة حرارة الغرفة المدة 7 ايام محلول من محلول مائى مشبع sodium hydrogen carbonate قد اضيف وتم استخلاص الخليط ثلاث مرات بواسطة dichloromethane. ثم تم الجمع بين جميع الطور العضوية , غسلت ب محلول ملحى ثم جفف علي مرشح whatmanو ركز فى فراغ ليعطي من المركب المسمى فى العنوان (285 ملغ) التى تم استخدامها دون مزيد من التنقية.

LC-MS (Method B): Rt = 1.27 min; MS (ESIpos): m/z = 666 [M+H]+

المركب الوسيط 127

(±)-N-[1-(4-{[(2-Chlorophenyl)acetyl]amino}-2-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3,3,3-trifluoro-2-methylpropanamide

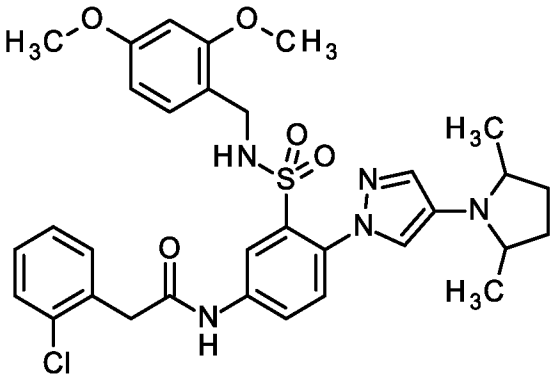


خليط من N-{4-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl)-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-chlorophenyl)acetamide (216 ملغ، 350 ميكرو مول, 90% نقاء) , N,N-diisopropylethylamine. (305 ميكروليتر، 1.75 ملي مول), و (±)-3,3,3-trifluoro-2-methylpropanoyl chloride (112 ملغ، 700 ميكرو مول) تم الجمع بينهم و التقليب في درجة حرارة 0 لمدة يوم. تمت إضافة محلول مائى مشبع sodium hydrogen carbonate وتم استخلاص الخليط ثلاث مرات بواسطة dichloromethane ثم تم الجمع بين جميع الطور العضوية , غسلت ب محلول ملحى ثم جفف علي مرشح whatmanو ركز فى فراغ ليعطى خام مركب العنوان (327 ملغ) التى تم استخدامها دون مزيد من التنقية.

LC-MS (Method A): Rt = 1.31 min; MS (ESIpos): m/z = 680 [M+H]+

المركب الوسيط 128

2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-{4-(2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl)-1H-pyrazol-1-yl}phenyl)acetamide (Mixture of stereoisomers)

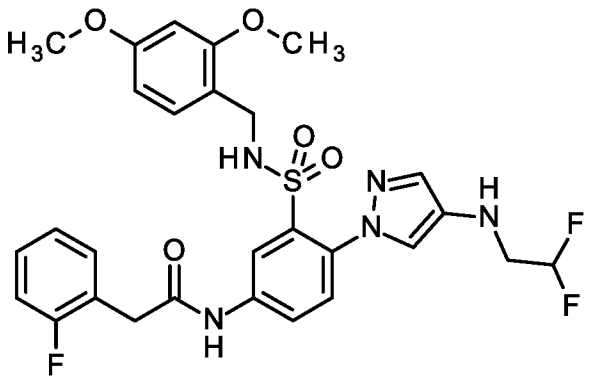


في محلول من N-{4-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl)-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-chlorophenyl)acetamide (400 ملغ، 575 ميكرو مول,80% نقاء). في acetonitrile (10 مل) تمت اضافة 2,5-dibromohexane (107 ميكروليتر، 691 ميكرو مول(CAS-RN 24774-58-1) , و powdered potassium carbonate (191 ملغ، 1.38 ملي مول)., تم التقليب لمدة 6 ايام في درجة حرارة 90. تم تخفيف خليط التفاعل بالماء و و استخلص بواسطة ال ethyl acetate. تم غسل الاطوار العضوية الممتزجة بمحلول المالح وتجفيفها باستخدام مرشح whatman. ادى التركيز تحت الضغط المنخفض المركب المسمى فى العنوان (531 ملغ) as a mixture of stereoisomers التى تم استخدامها دون مزيد من التنقية.

LC-MS (Method A): Rt = 1.29 min and 1.36 min; MS (ESIpos): m/z = 638 [M+H]+ each.

المركب الوسيط 129

N-(4-{4-[(2,2-Difluoroethyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-2-(2-fluorophenyl)acetamide



Tin(II) chloride dihydrate (621 ملغ، 2.75 ملي مول) تمت اضافتة في محلول من 2-{4-[(2,2-difluoroethyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (274 ملغ، 551 ميكرو مول) فى dioxane (7.1 مل) ثم تم التقليب لمدة 4 ساعات في درجة حرارة 70 ركز خليط التفاعل فى فراغ . تمت إضافة الماء إلى المرسبات واستخلص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. تمت ترشيح الاطوار العضوية الممتزجة باستخدام ال Celite غسلت ب محلول ملحى ، و جفف باستخدام مرشح , Whatmanو ركز فى فراغ ليعطي 114 ملغ خام 5-amino-2-{4-[(2,2-difluoroethyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide التى تم استخدامها دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية

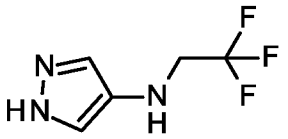
المادة من الخطوة السابقة (230 ملغ) تمت اذابتة في DMF (10 مل)

متبوعة باضافة 2-fluorophenyl)acetic acid) (114 ملغ، 738 ميكرو مول)-N,N , diisopropylethylamine (343 ميكروليتر، 1.97 ملي مول) بالإضافة الى HATU (281 ملغ، 738 ميكرو مول). استمر التقليب لمدة يوم في درجة حرارة الغرفة. اضيفت المياة واستخلص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. ثم تم الجمع بين جميع الطور العضوية , وغسلها بالماء المالح، وتجفيفها بواسطة مرشح Whatman و ركز فى فراغ لإعطاء المركب المسمى فى العنوان التى تم استخدامها دون مزيد من التنقية (426 ملغ، 60% نقاوة، 77% معدل الانتاج على خطوتين).

LC-MS (Method B): Rt = 1.25 min; MS (ESIpos): m/z = 604 [M+H]+

المركب الوسيط 130

N-(2,2,2-Trifluoroethyl)-1H-pyrazol-4-amine



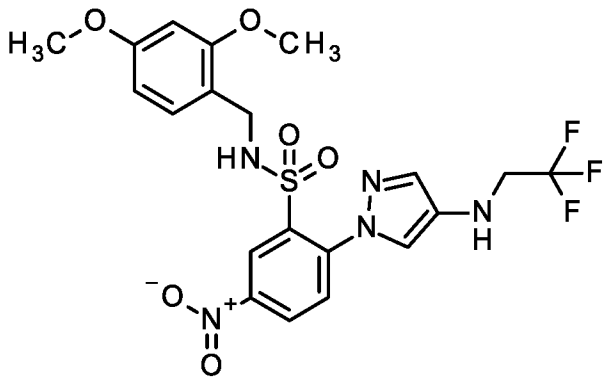
في محلول من 1H-pyrazol-4-amine (300 ملغ، 95% نقاوة، 3.43 ملي مول) فى acetonitrile (17 مل) تمت اضافة 2,2,2-trifluoroethyl trifluoromethanesulfonate (741 ميكروليتر، 5.1 ملي مول، CAS-RN 6226-25-1), powdered potassium carbonate (1.06 جرام، 7.65 ملي مول), و triethylamine (720 ميكروليتر، 5.1 ملي مول). وتم تسخين المركب لمدة 4 ساعات في درجة حرارة 90 ثم تم التقليب في درجة حرارة الغرفة لمدة يوم. و تمت تصفيته و غسل الصلب بواسطة ال ethyl aceate من اجل التفاعل. . تم تركيز الترشيح فى فراغ ثم تبعه flash chromatography ادي الي المركب المسمى فى العنوان (435 ملغ، 73% معدل الانتاج، 95% نقاء)..

LC-MS (Method A): Rt = 0.61 min; MS (ESIpos): m/z = 166 (M+H)+

t, 1H),) qd, 2H), 5.06) 1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.62 .7.13 (m, 2H), 12.12 (m, 1H)

المركب الوسيط 131

N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-{4-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}benzenesulfonamide



في محلول من 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (371 ملغ، 911 ميكرو مول) فى acetonitrile (9.6 مل) قد اضيف N-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pyrazol-4-amine (430 ملغ، 1.82 ملي مول) بالإضافة الى powdered potassium carbonate (377 ملغ، 2.73 ملي مول)

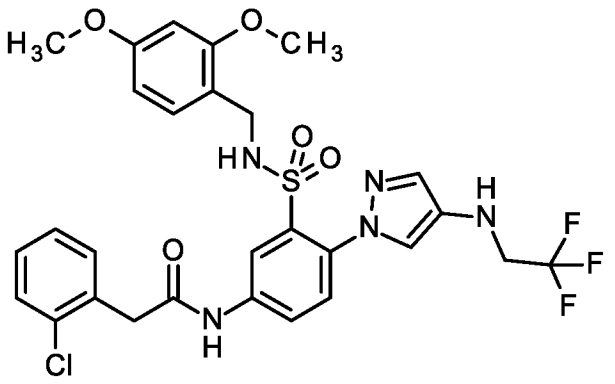
و قد تم تعريضه للاشعاع لمدة 12 ساعة في درجة حرارة 120 داخل فرن الأشعة الصغرية ثم تم ترشيح خليط التفاعل وتم تركيزه فى فراغ و تمت تنقية الرواسب بواسطة flash chromatography (345 ملغ، 55% معدل الانتاج، 75% نقاء)..

LC-MS (Method B): Rt = 1.28 min; MS (ESIpos): m/z = 516 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.38 (m, 3H), 3.59 (m, 3H), 3.81) qd, 2H), 4.16 (m, 2H), 5,80) 6.08 (m, 1H), 6.25 (m, 1H),) 7.08 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.22) t, 1H), 8.38 (m, 1H).

المركب الوسيط 133

2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-{4-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}phenyl)acetamide



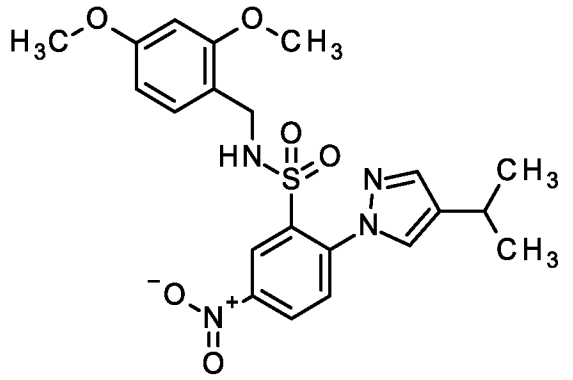
تم اضافة Tin(II) chloride dihydrate (558 ملغ، 2.47 ملي مول) الى محلول N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-{4-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}benzenesulfonamide (340 ملغ، 495 ميكرو مول , 75% نقاء). في dioxane (6.3 مل) و تم التقليب لمدة 4 ساعات في درجة حرارة 70 ثم ثم تم تركيز خليط التفاعل في فراغ . و تم اضافة الماء إلى البقايا واستخلص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. ثم تم ترشيح الاطوار العضوية الممتزجة باستخدام ال Celite, ثم تم الغسل ب محلول ملحى ، و تم التجفيف باستخدام مرشح Whatman ثم تم التركيز فى فراغ ليعطي 320 ملغ خام 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-{4-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}benzenesulfonamide الذى تم استخدامه دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية

الخام من الخطوة السابقة (315 ملغ) تم اذابتة في DMF (8.2 مل) متبوعة باضافة (2-chlorophenyl)acetic acid (116 ملغ، 681 ميكرو مول), N,N-diisopropylethylamine (316 ميكروليتر، 1.82 ملي مول) بالإضافة الى HATU (259 ملغ، 681 ميكرو مول). ثم استمر التقليب لمدة يوم في درجة حرارة الغرفة وتم اضافة الماء ثم استخلص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. ثم تم الجمع بين جميع الطور العضوية وغسلها بال محلول ملحى ، وتجفيفها بواسطة مرشح Whatman ثم تم التركيز فى فراغ لإعطاء المركب المسمى فى العنوان الذى تم استخدامه دون مزيد من التنقية (528 ملغ، 55% نقاوة، 92% معدل الانتاج على خطوتين).

LC-MS (Method B): Rt = 1.33 min; MS (ESIpos): m/z = 638 [M+H]+

المركب الوسيط 133

N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-2-(4-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide



في محلول من 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (1.0 جرام، 2.59 ملي مول) فى acetonitrile (13 مل) تم اضافة 4-isopropyl-1H-pyrazole hydrochloride (568 ملغ، 3.88 ملي مول، CAS-RN 1390654-61-1) و powdered potassium carbonate (1.43 جرام، 10.3 ملي مول). وتم تعرض المركب الي الاشعاع لمدة يوم في درجة حرارة 120 ثم لمدة يوم اخر في درجة حرارة 130 داخل فرن الأشعة الصغرية. وتم ترشيح خليط التفاعل ثم تم تركيزه فى فراغ, و تم تنقية الرواسب بواسطة flash chromatography

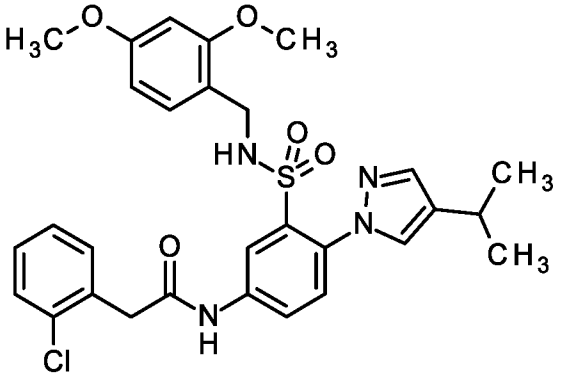
(646 ملغ، 49% معدل الانتاج، 90% نقاء)..

LC-MS (Method B): Rt = 1.37 min; MS (ESIpos): m/z = 461 [M+H]+

sept, 1H),) 1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.24 (m, 6H), 2.89 3.42 (m, 3H), 3.60 (m, 3H), 4.16 (m, 2H), 6.11 (m, 1H), 6.26 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.28 (t, 1H), 8.40 (m, 1H)).

المركب الوسيط 135

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(4-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl}acetamide



تم اضافة Tin(II) chloride dihydrate (1.42 جرام، 6.29 ملي مول) الى محلول من N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide (644 ملغ، 1.26 ملي مول، 90% نقاء). فى dioxane (16 مل) وتم التقليب لمدة 4 ساعات في درجة حرارة 70

ثم تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ. ثم تم إضافة الماء إلى البقايا واستخلص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. ثم تم ترشيح الاطوار العضوية الممتزجة باستخدام ال Celite, ثم تم الغسل ب محلول ملحى ، و تم التجفيف باستخدام مرشح Whatman ثم تم التركيز فى فراغ لينتج 443 ملغ خام 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide الذى تم استخدامه دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية

المواد من الخطوة السابقة (220 ملغ) تم اذابتها في DMF (5 مل) اتبعت باضافة (2-chlorophenyl)acetic acid (124 ملغ، 728 ميكرو مول), N,N-diisopropylethylamine (338 ميكروليتر، 1.94 ملي مول) بالإضافة الى HATU (277 ملغ، 728 ميكرو مول). ثم استمر التقليب لمدة يوم في درجة حرارة الغرفة

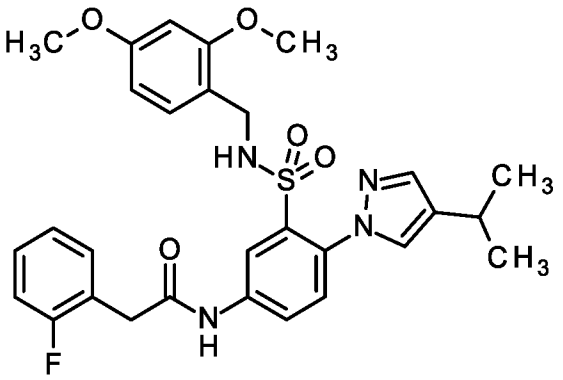
ثم تم اضافة محلول مائى مشبع sodium hydrogen carbonate واستخلص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. ثم تم الجمع بين جميع الطور العضوية , وغسلها بال محلول

ملحى ، وتجفيفها بواسطة مرشح Whatman ثم تم التركيز فى فراغ لإعطاء المركب المسمى فى العنوان الذى تم استخدامه دون مزيد من التنقية (410 ملغ، 65% نقاوة، 73% معدل الانتاج على خطوتين).

LC-MS (Method A): Rt = 1.43 min; MS (ESIpos): m/z = 583 [M+H]+

المركب الوسيط 135

N-{3-[(2,4-Dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(4-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide

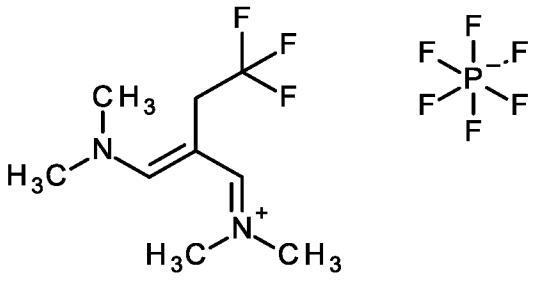


تم اذابة 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide (220 ملغ) في DMF (5 مل) متبوع باضافة (2-fluorophenyl)acetic acid (112 ملغ، 728 ميكرو مول)، N,N-diisopropylethylamine (338 ميكروليتر، 1.94 ملي مول) بالإضافة الى HATU (277 ملغ، 728 ميكرو مول). استمر التقليب لمدة يوم في درجة حرارة الغرفة. ثم تم اضافة محلول مائى مشبع sodium hydrogen carbonate واستخلص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. ثم تم الجمع بين جميع الطور العضوية , وغسلها بال محلول ملحى ، وتجفيفها بواسطة مرشح Whatman ثم تم التركيز فى فراغ لإعطاء المركب المسمى فى العنوان الذى تم استخدامه دون مزيد من التنقية (407 ملغ، 65% نقاوة، 74% معدل الانتاج على خطوتين).

LC-MS (Method A): Rt = 1.40 min; MS (ESIpos): m/z = 567 [M+H]+

المركب الوسيط 136

2-[(Dimethylamino)methylene]-4,4,4-trifluoro-N,N-dimethylbutan-1-iminium hexafluorophosphate



في محلول من 4,4,4-trifluorobutanoic acid (5.0 جرام، 35.2 ملي مول، CAS-RN (406-93-9 فى DMF (17.5 مل) ، فى درجة حرارة 50 درجة مئوية اضيفت قطرة من phosphoric trichloride (3.28 مل، 35.2 ملي مول) .بعد التقليب لمدة ساعاتان في درجة حرارة 70 تم تبريد المركب للوصول لدرجة حرارة الغرفة

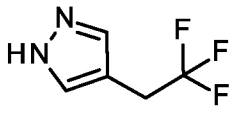
تم اضافة خليط التفاعل بالاضافة الى 5N NaOH (12.7 مل، 63.3 ملي مول) بالتزامن خلال 30 دقيقة الى خليط من hexafluorophosphoric acid %55 (6.1 مل،(38.0 مول و 5N NaOH (14.1 مل) في الماء (46 مل) مع الحفاظ علي درجة الحرارة <10 درجة مئوية. وتم تقليب المركب لمدة ساعة في درجة حرارة 0 ثم تم تصفيته. الرواسب الصفراء تم غسلها بالماء ثم جففت فى فراغ في درجة حرارة <40 درجة مئوية لتعطي المركب المسمى فى العنوان (545 ملغ، 4% معدل الانتاج، 95% نقاء)..

LC-MS (Method A): Rt = 0.56 min; MS (ESIpos): m/z = 209 [M+H]+

q, 2H),) 1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.30 (m, 12H), 3.62 .7.72 (m, 2H)

المركب الوسيط 137

4-(2,2,2-Trifluoroethyl)-1H-pyrazole



تم اضافة قطرات Hydrazine monohydrate (82 ملغ، 1.69 ملي مول) الي محلول مقلب من 2-[(dimethylamino)methylene]-4,4,4-trifluoro-N,N-dimethylbutan-1-iminium hexafluorophosphate (543 ملغ، 1.53 ملي مول) فى methanol (7.5 مل). ثم تم تسخين المحلول الناتج لمدة 90 دقيقة , ثم برد ليصل الي درجة حرارة الغرفة. ثم تم اضافة Concentrated hydrochloric acid (378 ميكرولتر ثم تم استمرار التسخين لمدة ساعتين وتم تبخير المذيب فى فراغ وتم أخذ البقايا في الماء وتعديلها ل pH 10 مع 2 مولار من NaOH (3 مل لتر[. وتم استخلاص المنتج باستخدامdichloromethane .

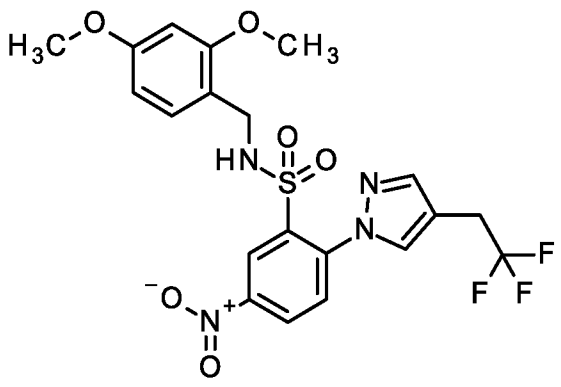
ثم تم تجفيف المستخلصات الملغمعة على مرشح Whatman ثم تم التركيز فى فراغ ليعطي المركب المطلوب (226 ملغ، 88% معدل الانتاج، 90% نقاء). الذى تم استخدامه دون مزيد من التنقية.

LC-MS (Method B): Rt = 0.71 min; MS (ESIpos): m/z = 151 [M+H]+

q, 2H), 7.44 (m, 1H),) 1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.48 .7.72 (m, 1H), 12.85 (m, 1H)

المركب الوسيط 138

N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-[4-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide



في محلول من 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (417 ملغ، 1.08 ملي مول) فى acetonitrile (17 مل) قد اضيف 4-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pyrazole (270 ملغ، 1.62 ملي مول، 90% نقاء). و powdered potassium carbonate (447 ملغ، 3.24 ملي مول).

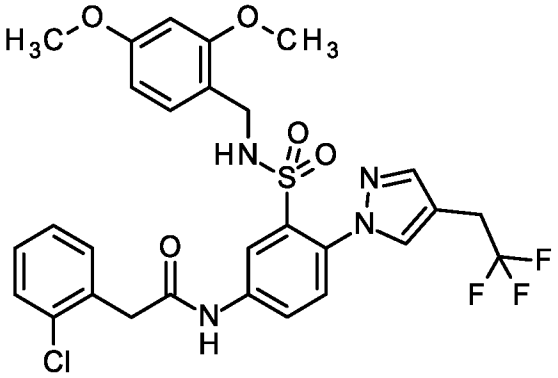
تعرض المركب الي اشعاع في درجة حرارة 120 لمدة 195 دقيقة في فرن الأشعة الصغرية. ثم تم تخفيف خليط التفاعل بالماء و استخلص بواسطة ال ethyl acetate. ثم تم غسل الاطوار العضوية الممتزجة ب محلول ملحى وتجفيفها باستخدام مرشح whatman. أدى التركيز تحت الضغط المنخفض إلى المركب المسمى فى العنوان الذي تم تنقيته باستخدام flash chromatography (185 ملغ، 29% معدل الانتاج، 85% نقاء)..

LC-MS (Method B): Rt = 1.33 min; MS (ESIpos): m/z = 501 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.46 (m, 3H), 3.61 (m, 3H), q, 1H), 4.16 (m, 2H), 6.14 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 7.09 (m, 1H),) 3.65 t, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.34 (m, 1H),) 7.81 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.16 .8.42 (m, 1H)

المركب الوسيط 139

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[4-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide



تم اضافة Tin(II) chloride dihydrate (344 ملغ، 1.53 ملي مول) في محلول من N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-[4-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (180 ملغ، 306 ميكرومول , 85% نقاء). فى dioxane (3.9 مل) و تم التقليب لمدة 4 ساعات في درجة حرارة 70. ثم تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ .و تم إضافة الماء إلى البقايا واستخلص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. ثم تم ترشيح الاطوار العضوية الممتزجة باستخدام ال Celite ثم تم الغسل ب محلول ملحى ، و تم التجفيف باستخدام مرشح Whatman ثم تم التركيز فى فراغ ليعطي 196 ملغ خام 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide الذى تم استخدامه دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية

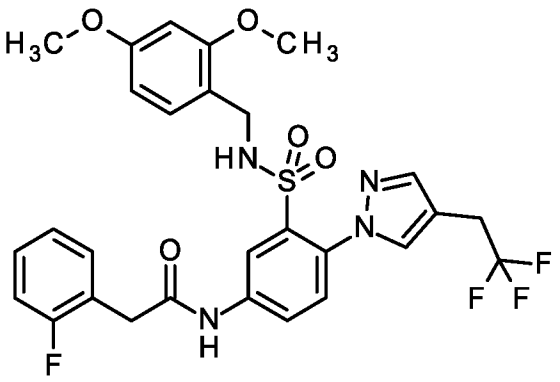
المواد من الخطوة السابقة (145 ملغ) تم اذابتها في DMF (6 مل) متبوعة باضافة (2-chlorophenyl)acetic acid (63 ملغ، 371 ميكرو مول)-N,N , diisopropylethylamine (215 ميكروليتر، 1.24 ملي مول) بالإضافة الى HATU (141 ملغ، 371 ميكرو مول). تم تقليب خليط التفاعل في درجة حرارة الغرفة لمدة يومين

ثم تم إضافة محلول مائى مشبع sodium hydrogen carbonate واستخلص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. ثم تم الجمع بين جميع الطور العضوية , وغسلها بال محلول ملحى ، وتجفيفها بواسطة مرشح Whatman ثم تم التركيز فى فراغ لإعطاء المركب المسمى فى العنوان الذى تم استخدامه دون مزيد من التنقية (220 ملغ، 85% نقاوة، 98% معدل الانتاج على خطوتين).

LC-MS (Method A): Rt = 1.37 min; MS (ESIpos): m/z = 623 [M+H]+

المركب الوسيط 140

N-{3-[(2,4-Dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[4-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide

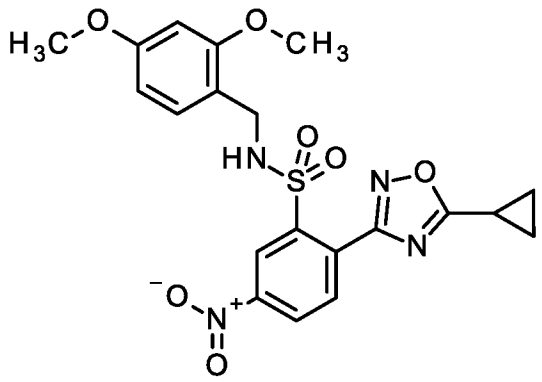


تم اذابه 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (89 ملغ) في DMF (4 مل) متبوع باضافة (2-fluorophenyl)acetic acid (117 ملغ، 760 ميكرو مول)-N,N , diisopropylethylamine (165 ميكروليتر، 950 ميكرو مول) و HATU (217 ملغ، 570 ميكرو مول). و تم التقليب المركب لمدة ثلاث ايام في درجة حرارة الغرفة ثم تم اضافة محلول مائى مشبع sodium hydrogen carbonate واستخلص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. ثم تم الجمع بين جميع الاطوار العضوية , وغسلها بال محلول ملحى ، وتجفيفها بواسطة مرشح Whatman ثم تم التركيزفى فراغ لإعطاء المركب المسمى فى العنوان الذى تم استخدامه دون مزيد من التنقية (136 ملغ، 85% نقاوة، 98% معدل الانتاج على خطوتين).

LC-MS (Method A): Rt = 1.36 min; MS (ESIpos): m/z = 607 [M+H]+

المركب الوسيط 141

2-(5-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide



تم تقليب 2-[(2,4-Dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-N'-hydroxy-4-nitrobenzenecarboximidamide (84 ملغ، 205 ميكرو مول) مع cyclopropanecarboxylic anhydride (51 ميكروليتر، 450 ميكرو مول) في toluene (4.2 مل) لمدة يوم . ثم تم اضافة cyclopropanecarboxylic anhydride (27 ميكروليتر، 225 ميكرو مول) اخر وتم تسخين التفاعل لمدة 3 ساعات مع التقليب. وتم وضع المركب المخلوط بالماء و استخلص بواسطة ال ethyl acetate. ثم تم غسل الطور العضوية ب محلول ملحى و تم التجفيف بواسطة مرشح Whatman ،

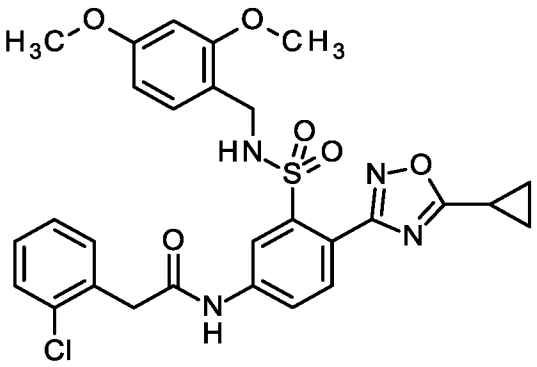
التركيز تحت ضغط منخفض نتج عنه المركب المسمى فى العنوان الذي تم تنقيته بواسطة flash chromatography (60 ملغ، 48% معدل الانتاج، 75% نقاء)..

LC-MS (Method B): Rt = 1.32 min; MS (ESIneg): m/z = 459 (M-H)-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.19 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 3.42 (m, 3H), 3.60 (m, 3H), 4.16 (m, 2H), 6.07 (m, 1H), t, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.18 (m, 1H),) 6.25 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.75 .8.43 (m, 1H)

المركب الوسيط 143

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}acetamide



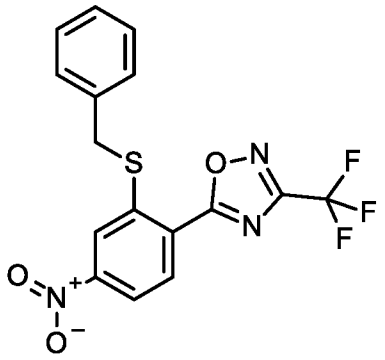
Tin(II) chloride dihydrate (252 ملغ، 1.12 ملي مول) تم اضافتة في محلول من 2-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (103 ملغ، 224 ميكرو مول) فى dioxane (2.9 مل), متبوع ب التقليب لمدة 4 ساعات في درجة حرارة 70 ثم تم التقليب مرة اخري في درجة حرارة الغرفة لمدة يوم ثم تم تركيز خليط التفاعلفى فراغ. تم اضافة Ethyl acetate تم للبقايا ثم تم استخلاص المركب بال محلول ملحى ثم تم ترشيح الطور العضوية بواسطة ال Celite و تم التجفيف بواسطة مرشح Whatman ثم تم التركيز فى فراغ ليعطي 118 ملغ خام 5-amino-2-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide الذى تم استخدامه دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية

المادة من الخطوة السابقة (118 ملغ) تم اذابتة في DMF (4.4 مل) متبوع باضافة (2-chlorophenyl)acetic acid (76.4 ملغ، 448 ميكرو مول), N,N-diisopropylethylamine (156 ميكروليتر، 896 ميكرو مول) و HATU (170 ملغ، 448 ميكرو مول). استمر التقليب لمدة يوم في درجة حرارة الغرفة. و تم اضافة محلول مائى مشبع sodium hydrogen carbonate و استخلص المركب بواسطة ethyl acetate. ثم تم غسل الطور العضوية ب محلول ملحى , و تم التجفيف بواسطة مرشح Whatman ثم تم التركيز فى فراغ ليعطي المركب المسمى فى العنوان الذى تم استخدامه دون مزيد من التنقية (135 ملغ، 95% نقاوة، 98% معدل الانتاج على خطوتين).

LC-MS (Method A): Rt = 1.35 min; MS (ESIpos): m/z = 583 [M+H]+

المركب الوسيط 143

5-[2-(Benzylsulfanyl)-4-nitrophenyl]-3-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazole



الى معلق من 2-(benzylsulfanyl)-4-nitrobenzoic acid (715 ملغ، 2.35 ملي مول، 95% نقاء). في toluene (7.4 مل) تم اضافة thionyl chloride (343ميكروليتر، 4.70 ملي مول. وتم تسخين المركب في درجة 70 لمدة 210 دقيقة. ثم تم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض ثم تم تقطير المتبقي مع toluene ثم اذابته في

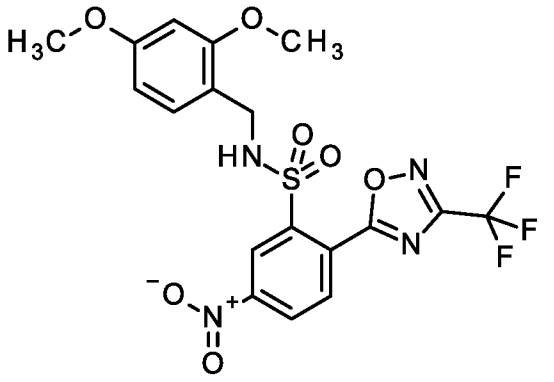
THF (10 مل) 2,2,2-Trifluoro-N-hydroxyethanimidamide . (341 ملغ، 2.53 ملي مول، CAS-RN 4314-35-6) ثم تم اضافة N,N-diisopropylethylamine (1.20 مل، 6.90 ملي مول) و تم تقليب الخليط في درجة حرارة الغرفة لمدة يوم و ساعتين تحت ال Reflux. ثم اضيف الماء الي المركب المخلوط. ثم تم الاستخلص بواسطة ال ethyl acetate. ثم تم غسل الاطوار العضوية الممتزجة باستخدام محلول ملحى , وجفف بواسطة مرشح Whatman وتم تركيزهفى فراغ نتج عنة المركب المسمى فى العنوان الذي تم تنقيته بواسطة flash chromatography (640 ملغ، 69% معدل الانتاج، 95% نقاء)..

LC-MS (Method B): Rt = 1.51 min; MS (ESIpos): m/z = 382 (M+H)+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 4.57 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), .7.35 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 8.16 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.38 (m, 1H)

المركب الوسيط 144

N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-[3-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzenesulfonamide



تم تقليب 5-[2-(Benzylsulfanyl)-4-nitrophenyl]-3-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazole (636 ملغ، 1.58 ملي مول، 95% نقاء). مع N-chlorosuccimide (952 ملغ، 7.13 ملي مول) فى acetic acid (15 مل) في درجة حرارة الغرفة لمدة 5 ساعات

ثم تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ ليعطي 565 ملغ خام 5-nitro-2-[3-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]benzenesulfonyl chloride الذى تم استخدامه دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

المواد من الخطوة السابقة (565 ملغ) تم اذابتها في dichloromethane (8 مل) متبوع باضافة sodium hydrogen carbonate (531 ملغ، 6.32 ملي مول), و اضيف ببطء 1-(2,4-dimethoxyphenyl)methanamine (291 ميكروليتر، 1.74 ملي مول) في درجة حرارة الغرفة و استمر التقليب لمدة يوم في درجة حرار الغرفة ثم اضيف الماء الي المركب المخلوط و تم الاستخلاص بواسطة dichloromethane

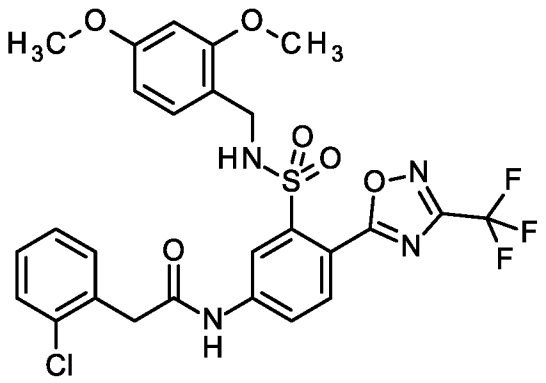
ثم تم غسل الاطوار العضوية الممتزجة باستخدام محلول ملحى و تم التجفيف بواسطة مرشح Whatman ، وتم تركيزه تحت ضغط منخفض نتج عنة المركب المسمى فى العنوان الذي تم تنقيته بواسطة flash chromatography (153 ملغ، 16% معدل الانتاج، 80% نقاء)..

LC-MS (Method A): Rt = 1.36 min; MS (ESIneg): m/z = 487 (M-H)-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.57 (m, 3H), 3.65 (m, 3H), 4.06 (m, 2H), 6.24 (m, 1H), 6.26 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), .t, 1H)) 8.44 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.56

المركب الوسيط 145

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[3-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]phenyl}acetamide



N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-[3-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzenesulfonamide (230 ملغ، 80% نقاوة، 377 ميكرو مول) قد اضيف في محلول Tin(II) chloride dihydrate (425 ملغ، 1.88 ملي مول) في dioxane (4.8 مل), متبوع ب التقليب لمدة 5 ساعات في درجة حرارة 70 ثم استكمل التقليب لمدة يوم في درجة حرارة الغرفة ثم تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ . ثم تم إضافة الماء إلى البقايا واستخلص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. ثم تم ترشيح الاطوار العضوية الممتزجة باستخدام الCelite و تم التجفيف بواسطة مرشح Whatman ، ثم تم التركيز فى فراغ ليعطي 217 ملغ خام 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[3-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzenesulfonamide الذى تم استخدامه دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية

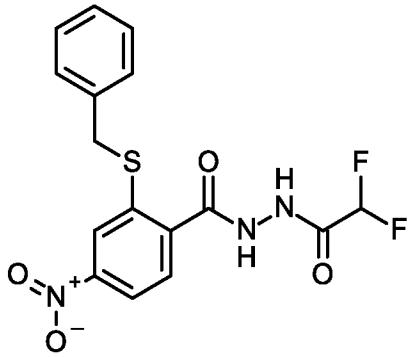
المواد من الخطوة السابقة (216 ملغ) تم اذابتها في DMF (8 مل) متبوع باضافة (2-chlorophenyl)acetic acid (129 ملغ، 754 ميكرو مول)، N,N-

diisopropylethylamine (263 ميكروليتر، 1.51 ملي مول) بالإضافة الى HATU (287 ملغ، 754 ميكرو مول). واستمر التقليب لمدة يوم في درجة حرارة الغرفة. و تم اضافة محلول مائى مشبع sodium hydrogen carbonate واستخلص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate ثم تم الجمع بين جميع الاطوار العضوية , وغسلها بال محلول ملحى ، وتجفيفها بواسطة مرشح Whatman ثم تم التركيز فى فراغ لإعطاء المركب المسمى فى العنوان الذى تم استخدامه دون مزيد من التنقية (355 ملغ، 65% نقاوة، 98% معدل الانتاج على خطوتين).

LC-MS (Method A): Rt = 1.36 min; MS (ESIneg): m/z = 487 (M-H)-

المركب الوسيط146

2-(Benzylsulfanyl)-N'-(difluoroacetyl)-4-nitrobenzohydrazide



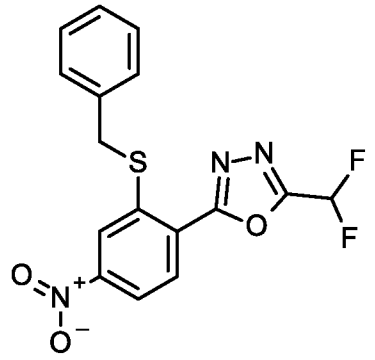
الي ردغة تم اضافة 2-(benzylsulfanyl)-4-nitrobenzohydrazide (2.64 جرام، 95% نقاوة، 8.27 ملي مول) فى acetonitrile (100 مل), N,N-diisopropylethylamine (1.73 مل، 9.92 ملي مول), و difluoroacetic anhydride (1.13 مل، 9.10 ملي مول في درجة حرارة -50 وتم السماح للمركب بالانخفاض بدرجة الحرارة لتساوي درجة حرارة الغرفة ثم استمر التقليب لمدة 5 ساعات. ثم تم سكب التفاعل في محلول sodium hydroxide المائي (5% و استخلص المركب بواسطة ال ethyl acetate ثم تم غسل الاطوار العضوية الممتزجة باستخدام محلول ملحى , تم التجفيف بواسطة مرشح Whatman ، وتم تركيزه تحت ضغط منخفض قد ادي إلى المركب المسمى فى العنوان الذي تم استخدامه دون تنقية (3.57 جرام، 91% معدل الانتاج، 80% نقاء)..

LC-MS (Method A): Rt = 1.08 min; MS (ESIneg): m/z = 380 (M-H)-

t, 1H),) 1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 4.32 (m, 2H), 5.97
7.25 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.96 (m, 1H),
.8.11 (m, 1H)

المركب الوسيط 147

2-[2-(Benzylsulfanyl)-4-nitrophenyl]-5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazole



محلول من 2-(benzylsulfanyl)-N'-(difluoroacetyl)-4-nitrobenzohydrazide
(3.57 جرام، 80% نقاوة، 7.49 ملي مول)

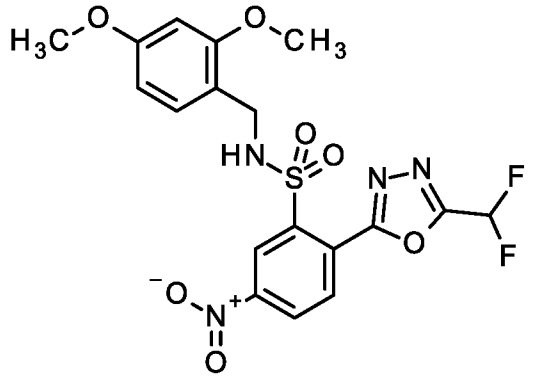
بالإضافة الى 3,3,3-triethyl-1-(methoxycarbonyl)diazathian-3-ium-1-ide
2,2-diox-ide (7.38 جرام، 31.0 ملي مول) فى tetrahydr uran (90 مل) تم تعرضيه
الي اشعاع بحرارة 150 درجة مئوية لمدة 30 دقيقة في فرن الأشعة الصغرية. ثم اضيف الماء الي
المركب المخلوط, و استخلص بواسطة ال ethyl acetate.و تم غسل الاطوار العضوية الممتزجة
باستخدام محلول ملحى ثم تم التجفيف بواسطة مرشح Whatman ، وتم تركيزه تحت ضغط
منخفض نتج عنة المركب المسمى فى العنوان الذي تم تنقيته بواسطة flash chromatography
(2.18 جرام، 76% معدل الانتاج، 95% نقاء)..

LC-MS (Method A): Rt = 1.33 min; MS (ESIpos): m/z = 364 (M+H)+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 4.54 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), t, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.20 (m, 1H),) 7.35 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.59 .8.36 (m, 1H)

المركب الوسيط 148

2-[5-(Difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide



2-[2-(Benzylsulfanyl)-4-nitrophenyl]-5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazole (1.23 جرام، 95% نقاوة، 2.93 ملي مول) تم تقليبه مع N-chlorosuccimide (1.76 جرام، 13.2 ملي مول) فى acetic acid (29 مل) في درجة حرارة الغرفة لمدة 16 ساعة . ثم تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ ليعطي 3 جرام خام 2-[5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-5- nitrobenzenesulfonyl chloride الذى تم استخدامه دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية

المواد من الخطوة السابقة (3 جم) تم تحليلها في dichloromethane (13.5 مل) متبوع باضافة sodium hydrogen carbonate (983 ملغ، 17.7 ملي مول), ثم اضيف ببطء 1-(2,4-dimethoxyphenyl)methanamine (484 ميكروليتر، 3.22 ملي مول) في درجة حرارة 0 و تم التقليب المركب لمدة 3 ساعات في درجة حرارة 0 ثم لمدة 22 ساعة في درجة حرارة الغرفة ثم اضيف الماء الي المركب المخلوط, و تم الاستخلاص بواسطة dichloromethane ثم تم غسل الاطوار العضوية الممتزجة باستخدام محلول ملحى , و تم التجفيف بواسطة مرشح

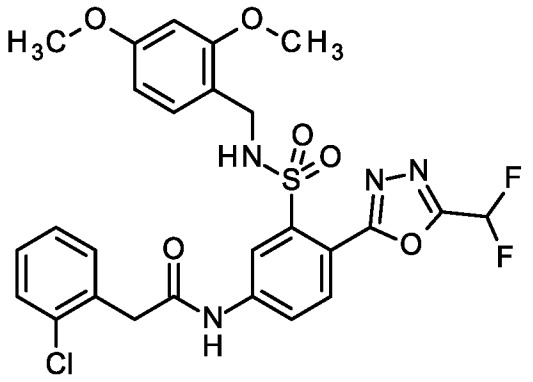
Whatman ، وتم تركيزه تحت ضغط منخفض نتج عنة المركب المسمى فى العنوان الذي تم تنقيته بواسطة flash chromatography (242 ملغ، 16% معدل الانتاج، 90% نقاء)..

LC-MS (Method B): Rt = 1.21 min; MS (ESIpos): m/z = 488 (M+H+NH3)+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.53 (m, 3H), 3.64 (m, 3H), t, 1H),) 4.09 (m, 2H), 6.19 (m, 1H), 6.26 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.64 .t, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.52 (m, 1H)) 8.14 (m, 1H), 8.33

المركب الوسيط 149

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}acetamide



Tin(II) chloride dihydrate (1.12 جرام، 4.95 ملي مول) قد اضيف في محلول من 2-[5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (466 ملغ، 990 ميكرو مول) فى dioxane (12.7 مل), متبوع ب التقليب لمدة 4 ساعات و نصف في درجة حرارة 70

. ثم تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ . ثم تم إضافة الماء إلى البقايا واستخلص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. ثم تم ترشيح الاطوار العضوية الممتزجة باستخدام ال Celite ثم تم التجفيف بواسطة مرشح Whatman ، ثم تم التركيزفى فراغ لينتج 489 ملغ خام 5-amino-2-

[5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-(2,4-

dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide الذى تم استخدامه دون مزيد من التنقية.

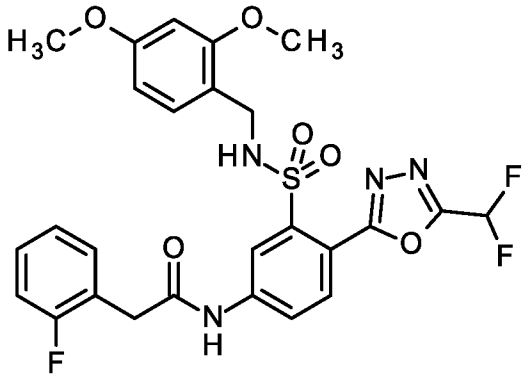
المواد من الخطوة السابقة (218 ملغ) تم تحليلها في DMF (5.1 مل) متبوع باضافة (2-chlorophenyl)acetic acid (127 ملغ، 742 ميكرو مول), N,N-diisopropylethylamine (345 ميكروليتر، 1.981 ملي مول)

بالإضافة الى HATU (282 ملغ، 742 ميكرو مول). تم التقليب المركب لمدة 23 ساعة في درجة حرارة الغلافة تم اضافة محلول مائى مشبع sodium hydrogen carbonate واستخلص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. ثم تم الجمع بين جميع الطور العضوية , وغسلها بال محلول ملحى ، وتجفيفها بواسطة مرشح Whatman ثم تم التركيز فى فراغ لإعطاء المركب المسمى فى العنوان الذى تم استخدامه دون مزيد من التنقية (499 ملغ، 60% نقاوة، 23% معدل الانتاج على خطوتين).

LC-MS (Method B): Rt = 0.83 min; MS (ESIpos): m/z = 593 (M+H)+

المركب الوسيط 150

N-{4-[5-(Difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide



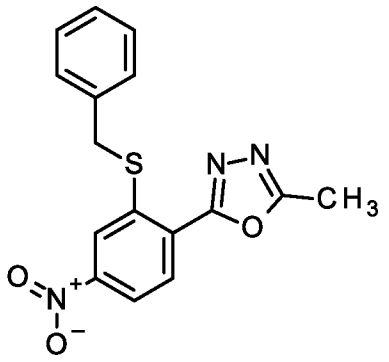
تم اذابة خام 5-amino-2-[5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (218 ملغ) فى DMF (5 مل) متبوع باضافة 2-fluorophenyl)acetic acid) (92 ملغ، 594 ميكرو مول), N,N-

diisopropylethylamine (207 ميكروليتر، 1.19 ملي مول)
بالإضافة الى HATU (226 ملغ، 594 ميكرو مول). استمر التقليب لمدة يوم في درجة حرارة الغرفة. تم اضافة محلول مائى مشبع sodium hydrogen carbonate واستخلص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. ثم تم الجمع بين جميع الطور العضوية , وغسلها بال محلول ملحى ، وتجفيفها بواسطة مرشح Whatman ثم تم التركيز فى الفراغ لإعطاء المركب المسمى فى العنوان الذى تم استخدامه دون مزيد من التنقية (466 ملغ، 37% نقاوة، 60% معدل الانتاج على خطوتين).

LC-MS (Method B): Rt = 0.80 min; MS (ESIpos): m/z = 577 [M+H]+

المركب الوسيط 151

5-[2-(Benzylsulfanyl)-4-nitrophenyl]-3-methyl-1,2,4-oxadiazole



لايبطال مفعول 2-(benzylsulfanyl)-4-nitrobenzoic acid (1.94 جرام، 6.69 ملي مول) فى toluene (20 مل) تم اضافة thionyl chloride (3.42 مل، 46.8 ملي مول). تم تسخين الخليط لمدة 150 دقيقة في درجة حرارة 70 و تم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض ثم تم تقطير الباقى مع ال toluene و بعد ذلك اذيب فى THF (77 مل). هذا المحلول قد اضيف قطرة بقطرة خلال 30 دقيقة في محلول من acetohydrazide (991 ملغ، 13.4 ملي مول) بالإضافة الى N,N-diisopropylethylamine (1.28 مل، 7.36 ملي مول) فى THF (11 مل), ثم تم التقليب الخليط فى درجة حرارة الغرفة لمدة 75 دقيقة.

و قد اضيف الماء الي المركب المخلوط, و استخلص بواسطة ال ethyl acetate ثم تم غسل الاطوار العضوية الممتزجة باستخدام محلول ملحى , تم التجفيف بواسطة مرشح Whatman ، وتركز تحت الضغط المنخفض لينتج 2.44 جرام خام N'-acetyl-2-(benzylsulfanyl)-4-nitrobenzohydrazide.

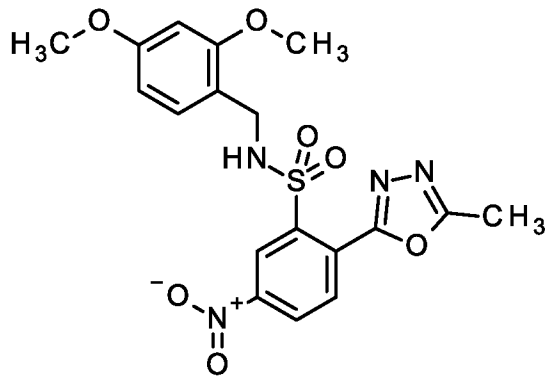
محلول من المواد الخام hydrazide (2.43 جم) و 3,3,3-triethyl-1-(methoxycarbonyl)diazathian-3-ium-1-ide 2,2-dioxide (7.55 جرام،31.7 ملي مول) فى tetrahydr uran (75 مل) تعرضت الي الاشعاع لمدة 30 دقيقة في حرارة 150 في فرن الاشعة الصغرية. ثم اضيف الماء الي المركب المخلوط و استخلص بواسطة ال ethyl acetate.و تم غسل الاطوار العضوية الممتزجة باستخدام محلول ملحى ثم تم التجفيف بواسطة مرشح Whatman ، وتم تركيزه تحت ضغط منخفض نتج عنة المركب المسمى فى العنوان الذي تم تنقيته بواسطة flash chromatography (2.08 جرام، 86% معدل الانتاج، 90% نقاء)..

LC-MS (Method A): Rt = 1.25 min; MS (ESIpos): m/z = 328 (M+H)+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.61 (m, 3H), 4.50 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 8.11 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.32 (m, 1H).

المركب الوسيط 152

N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-2-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide



1.81) 2-[2-(Benzylsulfanyl)-4-nitrophenyl]-5-methyl-1,3,4-oxadiazole جرام، 5.51 ملي مول) قد تم التقليب مع N-chlorosuccimide (3.32 جرام،24.8 ملي مول) فى acetic acid (55 مل) في درجة حرارة الغرفة لمدة 210 دقيقة. ثم تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ ليعطى 7.34 جرام خام 2-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5- nitrobenzenesulfonyl chloride الذى تم استخدامه دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية

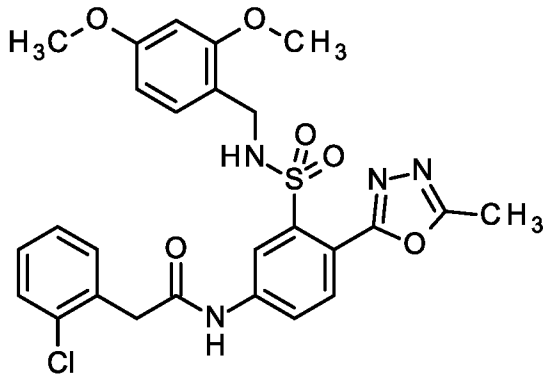
المواد من الخطوة السابقة (7.34 جم) قد حللت dichloromethane (61 مل) متبوع باضافة sodium hydrogen carbonate (1.85 جرام، 22.1 ملي مول), و ببطء اضافة 1-(2,4-dimethoxyphenyl)methanamine (911 ميكروليتر، 6.07 ملي مول) في درجة حرارة 0. و تم التقليب المركب لمدة 18 ساعة في درجة حرارة الغرفة . اضيف الماء الي المركب المخلوط, و تم الاستخلاص بواسطة dichloromethane ثم تم غسل الاطوار العضوية الممتزجة باستخدام محلول ملحى , و تم التجفيف بواسطة مرشح Whatman ، وتم تركيزه تحت ضغط منخفض نتج عنة المركب المسمى فى العنوان ي الذي تم تنقيته بواسطة flash chromatography (462 ملغ، 17% معدل الانتاج، 90% نقاء)..

LC-MS (Method A): Rt = 1.13 min; MS (ESIpos): m/z = 435 (M+H)+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.65 (m, 3H), 3.44 (m, 3H), 3.61 (m, 3H), 4.14 (m, 2H), 6.11 (m, 1H), 6.24 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), .t, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.48 (m, 1H)) 8.08 (m, 1H), 8.16

المركب الوسيط 153

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl}acetamide



Tin(II) chloride dihydrate (1.07 جرام، 4.75 ملي مول) قد اضيف الي محلول من N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide (459 ملغ، 951 ميكرومول,90% نقاء). فى dioxane (12.1 مل), متبوع ب التقليب لمدة 4 ساعات في درجة حرارة 70.

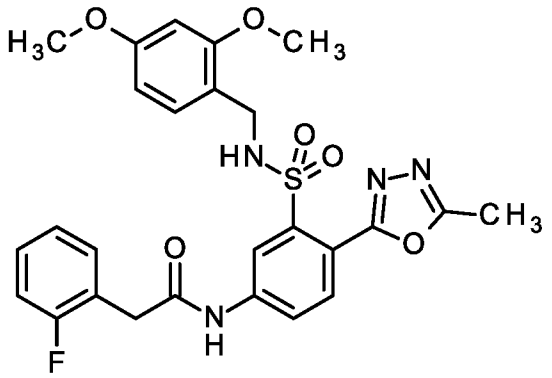
ثم تم تركيز خليط التفاعل فى فراغ . ثم تم إضافة الماء إلى البقايا واستخلص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. ثم ثم تم ترشيح الاطوار العضوية الممتزجة باستخدام ال ,Celiteو تم التجفيف بواسطة مرشح Whatman ، ثم تم التركيز فى فراغ لينتج 459 ملغ خام 5-amino-2-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide الذى تم استخدامه دون مزيد من التنقية.

المواد من الخطوة السابقة (127 ملغ) تم اذابتها في DMF (3.2 مل) متبوع باضافة (2-chlorophenyl)acetic acid (80.1 ملغ، 470 ميكرو مول)-N,N-diisopropylethyla , mine (218 ميكروليتر، 1.25 ملي مول)
بالإضافة الى HATU (179 ملغ، 470 ميكرو مول). تم التقليب المركب لمدة 17 ساعة في درجة حرارة الغرفة . و تم اضافة محلول مائى مشبع sodium hydrogen carbonate واستخلص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. ثم تم الجمع بين جميع الطور العضوية , وغسلها بال محلول ملحى ، وتجفيفها بواسطة مرشح Whatman ثم تم التركيز فى فراغ لإعطاء المركب المسمى فى العنوان الذى تم استخدامه دون مزيد من التنقية (260 ملغ، 60% نقاوة، 88% معدل الانتاج على خطوتين).

LC-MS (Method B): Rt = 1.23 min; MS (ESIpos): m/z = 557 (M+H)+

المركب الوسيط 154

N-{3-[(2,4-Dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide



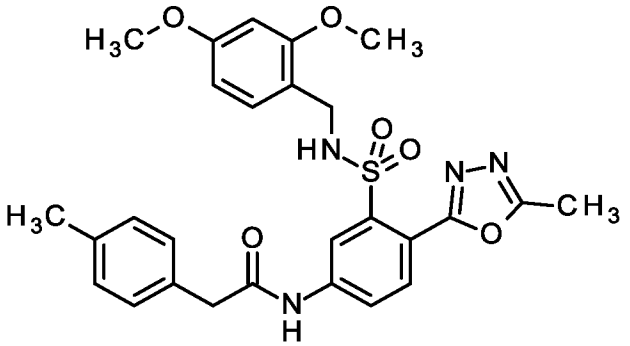
خام 5-amino-2-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (229 ملغ) تم اذابتها في DMF (5 مل) متبوع باضافة 2-fluorophenyl)acetic acid (147 ملغ، 951 ميكرو مول)-N,N , diisopropylethylamine (331 ميكروليتر، 1.90 ملي مول) بالإضافة الى HATU (362 ملغ، 951 ميكرو مول). استمر التقليب لمدة يوم في درجة حرارة الغرفة.

تم اضافة محلول مائى مشبع sodium hydrogen carbonate واستخلص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. ثم تم الجمع بين جميع الطور العضوية , وغسلها بال محلول ملحى ، وتجفيفها بواسطة مرشح Whatman ثم تم التركيزفى فراغ لإعطاء المركب المسمى فى العنوان الذى تم استخدامه دون مزيد من التنقية (427 ملغ، 60% نقاوة، 88% معدل الانتاج على خطوتين).

LC-MS (Method A): Rt = 1.17 min; MS (ESIpos): m/z = 541 [M+H]+

المركب الوسيط 155

N-{3-[(2,4-Dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl}-2-(4-methylphenyl)acetamide



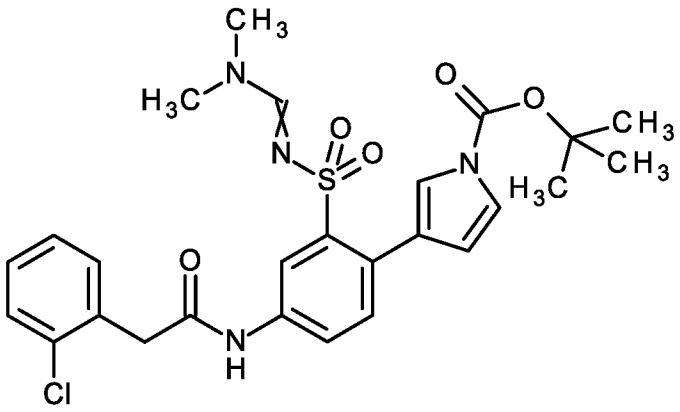
خام 5-amino-2-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (229 ملغ) تم اذابته فى DMF (5 مل) متبوع باضافة (4-methylphenyl)acetic acid (143 ملغ، 952 ميكرو مول)-N,N , diisopropylethylamine (332 ميكروليتر، 1.90 ملي مول)
بالإضافة الى HATU (362 ملغ، 952 ميكرو مول). استمر التقليب لمدة يوم في درجة حرارة الغرفة.

تم اضافة محلول مائى مشبع sodium hydrogen carbonate واستخلص الخليط ثلاث مرات باستخدام ethyl acetate. ثم تم الجمع بين جميع الطور العضوية , وغسلها بال محلول ملحى ، وتجفيفها بواسطة مرشح Whatman ثم تم التركيزفى فراغ لإعطاء المركب المسمى فى العنوان الذى تم استخدامه دون مزيد من التنقية (351 ملغ، 72% نقاوة، 88% معدل الانتاج على خطوتين).

LC-MS (Method A): Rt = 1.25 min; MS (ESIpos): m/z = 537 [M+H]+

المركب الوسيط 156

tert-Butyl 3-(4-{[(2-chlorophenyl)acetyl]amino}-2-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}phenyl)-1H-pyrrole-1-carboxylate



N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (500 ملغ، 1.09 ملي مول), tert-butyl 3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrrole-1-carboxylate (479 ملغ، 1.64 ملي مول)

بالإضافة الى potassium fluoride (139 ملغ، 2.4 ملي مول) تم اذابتها في و DMF خالى من الغاز وجاف (11 مل) وتم تطهير المحلول مرة أخرى في argon لمدة 5 دقائق متبوعة باضافة bis(tri-tert-butylphosphine)palladium(0) (CAS 53199-31-8) (28 ملغ، 54 ميكرو مول).

تم تسخين المركب لمدة 3 ساعات في درجة حرارة 100

تم اضافة محلول مائى مشبع sodium hydrogen carbonate للمركب و استخلص بواسطة ال ethyl acetate. ثم تم غسل الاطوار العضوية الممتزجة باستخدام محلول ملحى , و تم التجفيف بواسطة مرشح Whatman ، وتم تركيزه تحت ضغط منخفض نتج عنة المركب المسمى فى العنوان ي الذي تم تنقيته بواسطة flash chromatography (470 ملغ، 75% معدل الانتاج، 95% نقاء)..

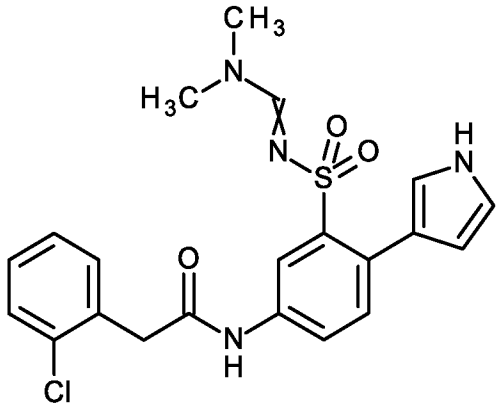
LC-MS (Method A): Rt = 1.30 min; MS (ESIpos): m/z = 545 (M+H)+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.57 (m, 9H), 2.74 (m, 3H), 2.92 (m, 3H), 3.87 (m, 2H), 6.41 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.31 (m, 1H),

7.32 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), .8.29 (m, 1H), 10.57 (m, 1H)

المركب الوسيط 157

2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}-4-(1H-pyrrol-3-yl)phenyl]acetamide



tert-Butyl 3-(4-{[(2-chlorophenyl)acetyl]amino}-2-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}phenyl)-1H-pyrrole-1-carboxylate

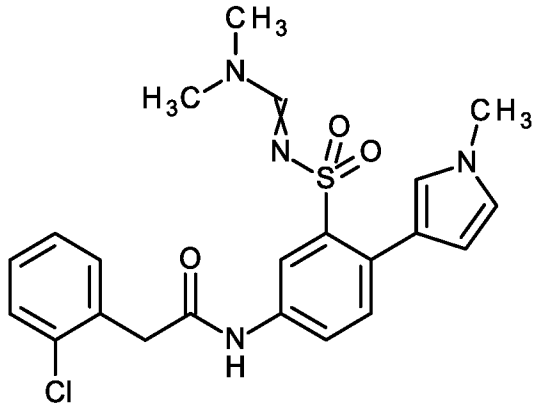
(350 ملغ، 610 ميكرومول ,95% نقاء). تم اذابته في dichloromethane (6 مل) و عولج باستخدام trifluoroacetic acid (1.18 مل، 15.3 ملي مول) اتبع بالتقليب لمدة 5 ساعات في درجة حرارة الغرفة. تم تركيز المركبفى فراغ و تنقيتة باستخدام HPLC ليعطي المركب المسمى فى العنوان (60 ملغ، 18% معدل الانتاج، 80% نقاء)..

LC-MS (Method A): Rt = 1.01 min; MS (ESIpos): m/z = 445 (M+H)+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.66 (m, 3H), 2.84 (m, 3H), 3.86 (m, 2H), 6.16 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), .10.49 (m, 1H), 10.91 (m, 1H)

المركب الوسيط 158

2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}-4-(1-methyl-1H-pyrrol-3-yl)phenyl]acetamide



N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (200 ملغ، 436 ميكرو مول) , 1-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrrole (181 ملغ، 872 ميكرومول , CAS-RN 953040-54-5) و potassium fluoride (76 ملغ، 1.3 ملي مولتم تحليلهم في DMF جاف وخالى من الغاز (4.4 مل) وتم تطهير المحلول مرة أخرى في argon لمدة 5 دقائق تليها اضافة bis(tri-tert-butylphosphine)palladium(0) (11 ملغ، 22 ميكرو مول CAS-RN 53199-31-8) ., المركب تم تسخينة لمدة 4 ساعات في درجة حرارة 100 ثم تم اضافة محلول مائى مشبع sodium hydrogen carbonate الي المركب , و استخلص بواسطة ال ethyl acetate ثم تم غسل الاطوار العضوية الممتزجة باستخدام محلول ملحى , تم التجفيف بواسطة مرشح Whatman ، وتم تركيزه تحت ضغط منخفض نتج عنة المركب المسمى فى العنوان ي الذي تم تنقيته بواسطة flash chromatography (107 ملغ، 51% معدل الانتاج، 95% نقاء)..

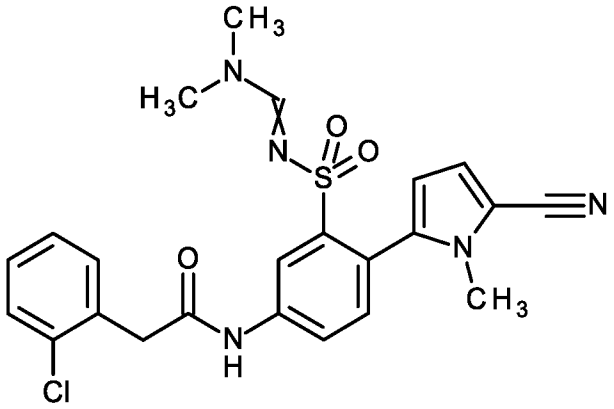
LC-MS (Method A): Rt = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 459 (M+H)+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.67 (m, 3H), 2.89 (m, 3H), 3.67 (m, 3H), 3.86 (m, 2H), 6.09 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.84 (m, 1H),

7.20 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), .8.25 (m, 1H), 10.49 (m, 1H)

المركب الوسيط 159

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}phenyl]acetamide



N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (250 ملغ، 454 ميكرو مول), (5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)boronic acid (163 ملغ، 1.09 ملي مول، CAS-RN 860617-71-6) و potassium fluoride (95 ملغ، 1.64 ملي مول) تم تحليلهم في DMFجاف و خالى الغاز (5.5 مل) وتم تطهير المحلول مرة أخرى في argon لمدة 5 دقائق تليها اضافة bis(tri-tert-butylphosphine)palladium(0) (14 ملغ، 27 ميكرومول CAS-RN 53199-31-8)..

المركب تم تسخينة لمدة 3 ساعات في درجة حرارة 100 تم اضافة محلول مائى مشبع sodium hydrogen carbonate الي المركب و استخلص بواسطة ال ethyl acetate. تم ترشيح المنتج المترسب من كلا المرحلتين وتجفيفه تحت ضغط منخفض مما أدى إلى المركب المسمى فى العنوان في نقاء كاف (100 ملغ، 35% معدل الانتاج، 94% نقاء)..

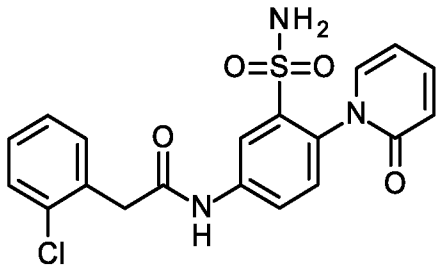
LC-MS (Method A): Rt = 1.13 min; MS (ESIpos): m/z = 484 (M+H)+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.82 (m, 3H), 2.98 (m, 3H), 3.35 (m, 3H), 3.90 (m, 2H), 6.12 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.93 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 10.73 (m, 1H)

تخليق الأمثلة

مثال 1

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



وفقا للخطوات العامة GP1.1, GP2.2, GP3.1 و GP4.1 فإن 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملي مول) , pyridin-2-ol (123 ملغ، 1.29 ملي مول)

بالإضافة الى (2-chlorophenyl)acetic acid (240 ملغ، 1.41 ملي مول) تم تحويلها دون تنقية المركبات الوسيطة إلى المركب المسمى فى العنوان وتنقيتها في النهاية بواسطة HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid)

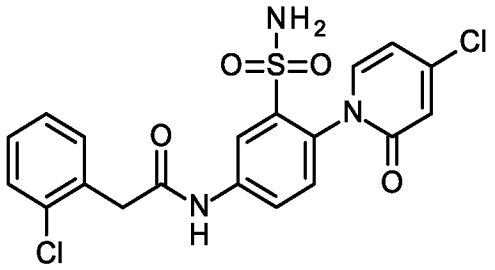
متبوعا ب HPLC تحضيرى اخر (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia 32%))) (9.3 ملغ، 0.0222 ملي مول، % 1 معدل الانتاج خلال 4 خطوات، % 98 نقاء).. ال O-connected regioisomer كان معزولا ايضا.

LC-MS (طريقة B): زمن الاحتجاز = 0.74 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 418 [M+H]+

) 1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.89 (m, 2H), 6.32 (td, 1H), 6.47 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.28 - 7.34 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.42 - 7.47 (m, 2H), 7.48 - 7.56 (m, 2H), 7.92 (m, 1H), 8.34 (m, 1H), 10.74 (m, 1H).

مثال 2

N-[4-(4-Chloro-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)-acetamide



وفقا للخطوات العامة GP1.1, GP2.1, GP3.1 و GP4.1 فإن 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (1.50 جرام، 3.88 ملي مول) , 4-chloropyridin-2-ol (502 ملغ، 3.88 ملي مول)

بالإضافة الى 2-chlorophenyl)acetic acid) (634 ملغ، 3.72 ملي مول) تم تحويلها دون تنقية المركبات الوسيطة إلى المركب المسمى فى العنوان وتنقيتها في النهاية بواسطة HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia (32%))))

متبوعا ب HPLC تحضيرى اخر (Phenomenex Kinetex C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% trifluoroacetic acid) (7.3 ملغ، 0.0161 ملي مول، 1 % معدل الانتاج خلال 4 خطوات، % 97 نقاء)..

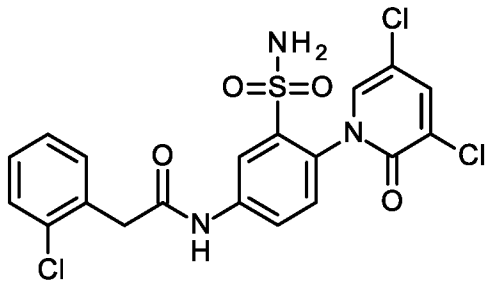
ال O-connected regioisomer كان معزولا ايضا.

LC-MS (طريقة C): زمن الاحتجاز = 1.91 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 452 [M+H]+

1H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.90 (m, 2H), 6.43 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 7.26 - 7.36 (m, 4H), 7.40 (m, 1H), 7.43 - 7.48 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 10.76 (m, 1H).

مثال 3

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(3,5-dichloro-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-sulfamoylphenyl]-acetamide



وفقا للخطوات العامة GP1.1, GP2.1, GP3.1 و GP4.1 فإن 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (3.00 جرام، 7.76 ملي مول) , 3,5-dichloropyridin-2-ol (1.27 جرام، 7.76 ملي مول)

بالإضافة الى (2-chlorophenyl)acetic acid (879 ملغ، 5.16 ملي مول) تم تحويلها دون تنقية المركبات الوسيطة إلى المركب المسمى فى العنوان وتنقيتها في النهاية بواسطة HPLC التحضيرى (Phenomenex Kinetex C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% trifluoroacetic acid)

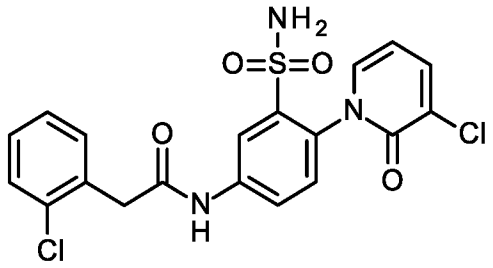
متبوعة بالتبلور مع methanol (13 ملغ، 0.0267 ملي مول، % 1 معدل الانتاج خلال 4 خطوات، % 99 نقاء)..

LC-MS (طريقة C): زمن الاحتجاز = 2.14 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 486 [M+H]+

1H-NMR 500MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.90 (m, 2H), 7.29 - 7.36 (m,) 2H), 7.38 (m, 2H), 7.43 - 7.49 (m, 3H), 7.83 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 10.77 (m, 1H).

مثال 4

N-[4-(3-Chloro-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)-acetamide



وفقا للخطوات العامة GP1.1, GP2.1, GP3.1 و GP4.1 فإن 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (1.50 جرام، 3.88 ملي مول) , 3-chloropyridin-2-ol (502 ملغ، 3.88 ملي مول)

بالإضافة الى (2-chlorophenyl)acetic acid (646 ملغ، 3.78 ملي مول) تم تحويلها دون تنقية المركبات الوسيطة إلى المركب المسمى فى العنوان وتنقيتها في النهاية بواسطة HPLC التحضيرى (YMC Triart C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid)

متبوعة بالتبلور مع methanol (21.8 ملغ، 0.0482 ملي مول، % 1 معدل الانتاج خلال 4 خطوات، % 98 نقاء).The O-connected regioisomer . كان ايضا مفصولا.

LC-MS (طريقة C): زمن الاحتجاز = 1.83 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 452 [M+H]+

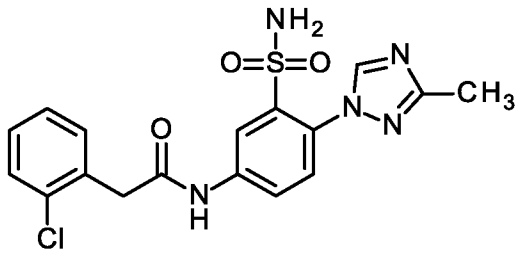
t, 1H),) 500MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.91 (m, 2H), 6.33) 1H-NMR 7.25 - 7.36 (m, 4H), 7.41 - 7.47 (m, 3H), 7.53 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), .7.92 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 10.77 (m, 1H)

مثال 5 و 6

وفقا للخطوات العامة GP1.2, GP2.3, GP3.2 و GP4.2 فإن 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملي مول)-5-methyl-1H-1,2,4-triazole (161 ملغ، 1.94 ملي مول) بالإضافة الى (2-chlorophenyl)acetic acid (202 ملغ، 1.18 ملي مول) تم تحويلها دون تنقية المركبات الوسيطة 2-(2-chlorophenyl)-N-[4-(3-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide و 2-(2-chlorophenyl)-N-[4-(5-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide. تم تنقيته اثنين regioisomers وفصلها في النهاية بواسطة HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia 32%))) متبوعا ب HPLC تحضيرى اخر (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid).

مثال 5

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(3-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-acetamide



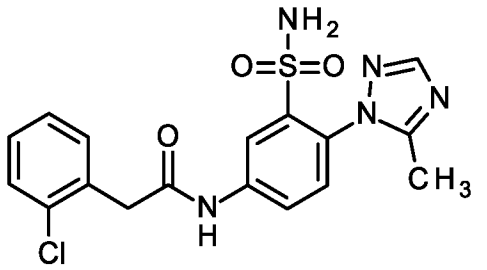
37 ملغ، 0.0912 ملي مول، % 7 معدل الانتاج خلال 4 خطوات، 98 % purity

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 0.89 دقيقة، LC-MS (الطريقة و) Rt :=3.37 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 406 [M+H]+

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.36 (m, 3H), 3.92 (m, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.42 - 7.52 (m, 4H), 7.56 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.66 (m, 1H), 10.83 (m, 1H).

مثال 6

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(5-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-acetamide



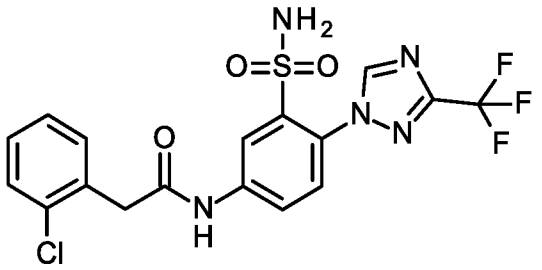
8 ملغ، 0.0197 ملي مول، % 2 معدل الانتاج خلال 4 خطوات، 97 % purity

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 0.89 دقيقة، LC-MS (الطريقة و): Rt=1.68 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 452 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.22 (m, 3H), 3.93 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.43 - 7.50 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 10.87 (m, 1H).

مثال 7

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}acetamide



وفقا للخطوات العامة GP1.2, GP2.3, GP3.2 و GP4.2 فإن 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملي مول)-5 , 5-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazole (266 ملغ، 1.94 ملي مول) بالإضافة الى (2-chlorophenyl)acetic acid (175 ملغ، 1.02 ملي مول) تم تحويلها دون تنقية المركبات الوسيطة إلى المركب المسمى فى العنوان وتنقيتها في النهاية بواسطة HPLC التحضيرى (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrile/water + 0.1% aqueous ammonia) (32%) (35 ملغ، 0.0761 ملي مول، 6 % معدل الانتاج خلال 4 خطوات، 98 % نقاء).

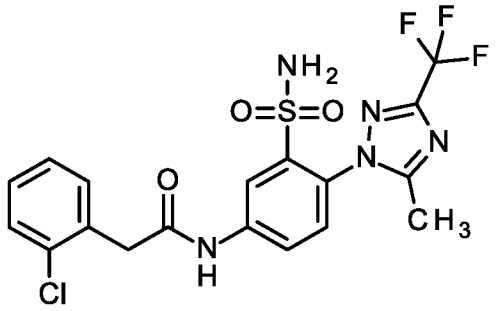
LC-MS (طريقة B): زمن الاحتجاز = 0.79 دقيقة،

MS (ESIpos): m/z = 460 [M+H]+

1H-NMR (600MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.93 (m, 2H), 7.30 - 7.36 (m, 2H), 7.43 - 7.46 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 9.03 (m, 1H), 10.87 (m, 1H).

مثال 8

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



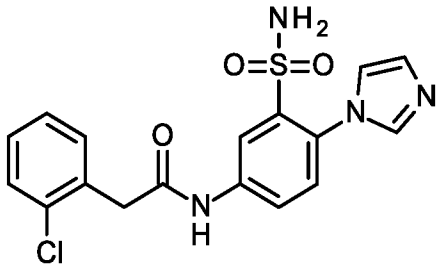
وفقا للخطوات العامة GP1.2, GP2.3, GP3.2 و GP4.2 فإن 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملي مول) ، 3-methyl-5-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazole (293 ملغ، 1.94 ملي مول) بالإضافة الى (2-chlorophenyl)acetic acid (203 ملغ، 1.19 ملي مول) تم تحويلها دون تنقية المركبات الوسيطة إلى المركب المسمى فى العنوان وتنقيتها في النهاية بواسطة HPLC التحضيرى (YMC Triart C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid) (49.4 ملغ، 0.104 ملي مول، % 8 معدل الانتاج خلال 4 خطوات، % 98 نقاء)..

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.08 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 474 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.29 (m, 3H), 3.93 (m, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.44 - 7.50 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), .7.95 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 10.91 (m, 1H)

مثال 9

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(1H-imidazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



وفقا للخطوات العامة GP1.2, GP2.3, GP3.2 و GP4.2 فإن 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملي مول) , 1H-imidazole (132 ملغ، 1.94 ملي مول)

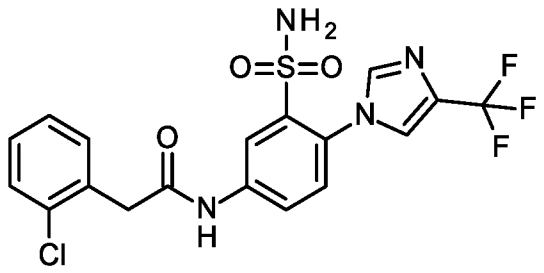
بالإضافة الى (2-chlorophenyl)acetic acid (203 ملغ، 1.19 ملي مول) تم تحويلها دون تنقية المركبات الوسيطة إلى المركب المسمى فى العنوان وتنقيتها في النهاية بواسطة HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia)(32%) (6 ملغ، 0.0154 ملي مول، % 1 معدل الانتاج خلال 4 خطوات، % 99 نقاء).

LC-MS (طريقة B): زمن الاحتجاز = 0.68 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 391 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.91 (m, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.30 - 7.37 (m, 3H), 7.40 (m, 1H), 7.43 - 7.49 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.75 (t, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 10.78 (m, 1H))

مثال 10

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]phenyl}acetamide



وفقا للخطوات العامة GP1.2, GP2.3, GP3.2 و GP4.2 فإن 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملي مول)-4 , (trifluoromethyl)-1H-imidazole (264 ملغ، 1.94 ملي مول)

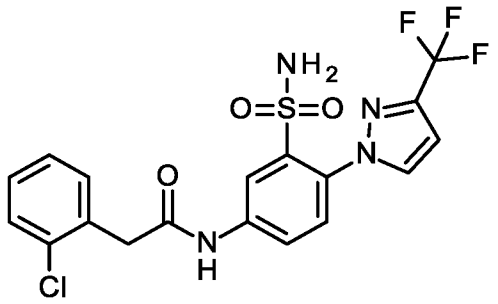
بالإضافة الى (2-chlorophenyl)acetic acid (199 ملغ، 1.17 ملي مول) تم تحويلها دون تنقية المركبات الوسيطة المركب المسمى فى العنوان وتنقيته في النهاية عن طريق HPLC التحضيرى (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrile/water + 0.1% aqueous ammonia) (32%) متبوعا ب HPLC تحضيرى اخر (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid) 11) ملغ، 0.0240 ملي مول، % 2 معدل الانتاج خلال 4 خطوات، % 99 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.05 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 459 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 3.92 (m, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.43 - 7.49 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.90 (m, 1H), .7.95 (m, 1H), 7.97 - 7.99 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 10.83 (m, 1H)

مثال 11

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide



وفقا للخطوات العامة GP1.2, GP2.4, GP3.2 و GP4.2 فإن 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملي مول) -3 , (trifluoromethyl)-1H-pyrazole (264 ملغ، 1.94 ملي مول)

بالإضافة الى (2-chlorophenyl)acetic acid (243 ملغ، 1.42 ملي مول) تم تحويلها دون تنقية المركبات الوسيطة إلى المركب المسمى فى العنوان وتنقيتها في النهاية بواسطة HPLC

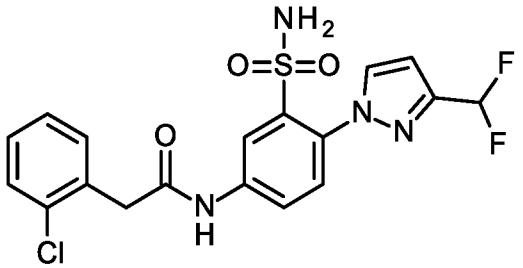
التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid) متبوعا ب HPLC تحضيرى اخر (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia (32%)) (6.7 ملغ، 0.0146 ملي مول، % 1 معدل الانتاج خلال 4 خطوات، % 98 نقاء).

LC-MS (طريقة B): زمن الاحتجاز = 1.05 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 459 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 3.92 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.40 - 7.52 (m, 4H), 7.61 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.26 - 8.30 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 10.85 (m, 1H).

مثال 12

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



وفقا للخطوات العامة GP1.2, GP2.3, GP3.3 و GP4.1 فإن N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-fluoro-5-nitrobenzenesulfonamide (250 ملغ، 0.68 ملي مول)، 3-(difluoromethyl)-1H-pyrazole (120 ملغ، 1.01 ملي مول) بالإضافة الى 2-chlorophenyl)acetic acid) (102 ملغ، 0.60 ملي مول) تم تحويلها دون تنقية المركبات الوسيطة إلى المركب المسمى فى العنوان وتنقيته في النهاية مرتين عن طريق HPLC التحضيرى (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrile/water

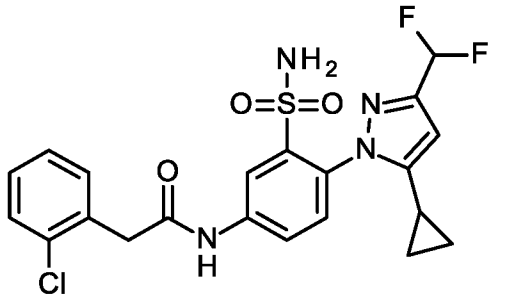
aqueous ammonia 0.1% + (((32% (4 ملغ، 0.00907 ملي مول، 1 % معدل الانتاج خلال 4 خطوات، 80 % نقاء)..

LC-MS (طريقة B): زمن الاحتجاز = 0.95 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 441 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 3.92 (m, 2H), 6.75 - 6.78 (m, t, 1H), 7.31 - 7.36 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.43 - 7.49 (m,) 1H), 7.18 2H), 7.58 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 10.82 (m, .1H)

مثال 13

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[5-cyclopropyl-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



وفقا للخطوات العامة GP1.2, GP2.3, GP3.3 و GP4.2 فإن N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-fluoro-5-nitrobenzenesulfonamide (350 ملغ، 0.95 ملي مول) , 5-cyclopropyl-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazole (224 ملغ، 1.42 ملي مول)

بالإضافة الى 2-chlorophenyl)acetic acid (202 ملغ، 1.18 ملي مول) تم تحويلها دون تنقية المركبات الوسيطة إلى المركب المسمى فى العنوان وتنقيته في النهاية بواسطة HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia (((32% متبوعا ب HPLC تحضيرى اخر (Waters XBridge

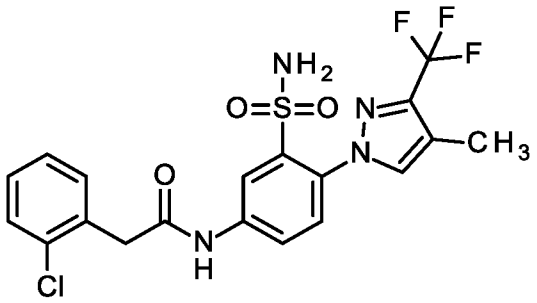
(C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid) (12.7 ملغ، 0.0264 ملي مول، % 3 معدل الانتاج خلال 4 خطوات، % 90 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.19 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 481 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 0.70 - 0.75 (m, 2H), 0.76 - 0.84 (m, 2H), 1.52 - 1.60 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 6.37 (m, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.31 - 7.37 (m, 2H), 7.43 - 7.50 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 10.84 (m, 1H).

مثال 14

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[4-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



وفقا للخطوات العامة GP1.2, GP2.4, GP3.2 و GP4.2 فإن 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملي مول)، 4-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole (291 ملغ، 1.94 ملي مول) بالإضافة الى (2-chlorophenyl)acetic acid (255 ملغ، 1.50 ملي مول) تم تحويلها دون تنقية المركبات الوسيطة إلى المركب المسمى فى العنوان وتنقيته في النهاية مرتين عن طريق التحضيرى HPLC (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia (32%)) متبوعا ب تحضيرى اخر HPLC (Chromatorex

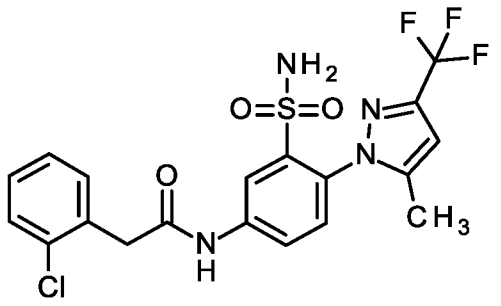
(43 ملغ، C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid)
0.0909 ملي مول، % 7 معدل الانتاج خلال 4 خطوات، % 97 نقاء)..

LC-MS (طريقة B): زمن الاحتجاز = 1.18 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 473 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 2.19 (m, 3H), 3.92 (m, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.43 - 7.49 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 10.83 (m, 1H).

مثال 15

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



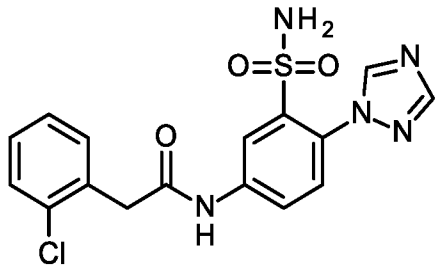
وفقا للخطوات العامة GP1.2, GP2.4, GP3.2 و GP4.2 فإن 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملي مول)، 5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole (291 ملغ، 1.94 ملي مول) بالإضافة الى (2-chlorophenyl)acetic acid (268 ملغ، 1.57 ملي مول) تم تحويلها دون تنقية المركبات الوسيطة إلى المركب المسمى فى العنوان وتنقيته في النهاية مرتين عن طريق التحضيرى HPLC (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia (32%))) (36.5 ملغ، 0.0772 ملي مول، % 6 معدل الانتاج خلال 4 خطوات، % 98 نقاء).

LC-MS (طريقة B): زمن الاحتجاز = 1.13 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 473 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 2.12 (m, 3H), 3.92 (m, 2H), 6.73 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.31 - 7.36 (m, 2H), 7.44 - 7.49 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 10.88 (m, 1H).

مثال 16

2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-sulfamoyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]acetamide



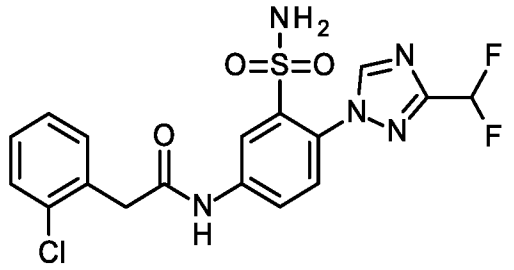
وفقا للخطوات العامة GP1.2, GP2.3, GP3.4 و GP4.2 فإن 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملي مول)، 1H-1,2,4-triazole (134 ملغ، 1.94 ملي مول)
بالإضافة الى (2-chlorophenyl)acetic acid (303 ملغ، 1.77 ملي مول) تم تحويلها دون تنقية المركبات الوسيطة إلى المركب المسمى فى العنوان وتنقيتها في النهاية بواسطة HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia (32%)) (27 ملغ، 0.0689 ملي مول، 5 % معدل الانتاج خلال 4 خطوات، 97 % نقاء).

LC-MS (طريقة B): زمن الاحتجاز = 0.68 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 392 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 3.92 (m, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.43 - 7.50 (m, 4H), 7.59 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), .8.42 (m, 1H), 8.82 (m, 1H), 10.85 (m, 1H)

مثال 17

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[3-(difluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



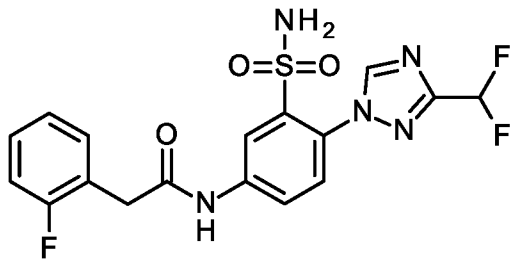
وتم اذابة 2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[3-(difluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}acetamide (112 ملغ، 0.189 ملي مول) فى dichloromethane (5 مل) وتم مفاعلته مع trifluoroacetic acid (129 ملغ، 1.14 ملي مول) متبوعا بالتقليب فى درجة حرارة الغرفة و ثم لمدة ساعة اخرى عند درجة حرارة 55 مئوية. ثم تم تركيزة فى فراغ واستخلاصه ب dichloromethane و محلول sodium bicarbonate. تم اعادة استخلاص الطور المائية مرتين ب dichloromethane ومرتين ب 1-butanol. تم غسل الاطوار العضوية الممتزجة باستخدام محلول ملحى ثم تم تجفيفها على مرشح Whatman وتركيزها فى فراغ. التنقية باستخدام HPLC اعطت المركب المطلوب (5 ملغ، 0.0113 ملي مول، 95% ,6% نقاء).

LC-MS (طريقة B): زمن الاحتجاز = 0.79 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 442 [M+H]+

t, 1H), 7.30) 1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 3.93 (m, 2H), 7.21 - 7.37 (m, 2H), 7.43 - 7.49 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.97 .(m, 1H), 8.44 (m, 1H), 8.95 (m, 1H), 10.90 (m, 1H)

مثال 18

N-{4-[3-(Difluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2- (2-fluorophenyl)acetamide



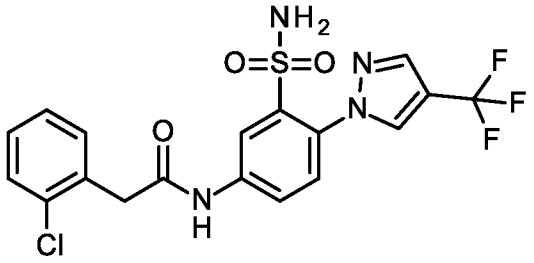
N-{4-[3-(Difluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide (94 ملغ، 0.163 ملي مول) تم اذابتهم فى dichloromethane (5 مل) ثم تم مفاعلتهم مع trifluoroacetic acid (112 ملغ، 0.979 ملي مول) متبوعا بالتقليب فى درجة حرارة الغرفة حتى صباح اليوم التالى وفى لمدة ساعة اخرى عند درجة حرارة 55°C. ثم تم تركيزه فى فراغ وفصله ب dichloromethane و sodium bicarbonate solution. تم اعادة استخلاص الطور المائية مرتين ب dichloromethane ومرتين ب 1-butanol. تم غسل الاطوار العضوية الممتزجة باستخدام محلول ملحى ثم تم تجفيفها على مرشح Whatman وتركيزها فى فراغ. التنقية باستخدام HPLC اعطت المركب المطلوب (2 ملغ، 0.00470 ملي مول ، 3%, ناتج ، 98% نقاء).

LC-MS (طريقة B): زمن الاحتجاز = 0.70 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 426 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 3.82 (m, 2H), 7.07 - 7.37 (m, 4H), 7.39 - 7.44 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), .8.43 (m, 1H), 8.95 (m, 1H), 10.86 (m, 1H)

مثال 19

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide



5-Amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (22.3 جرام، 48.9 ملي مول)

تم اذابتهم فى DMF (460 مل) ثم تم اضافة (2-chlorophenyl)acetic acid (12.5 جرام، 73.3 ملي مول)N,N-diisopropylethylamine , (25.3 جرام، 195 ملي مول) بالإضافة الى HATU (27.9 جرام، 73.3 ملي مول). تم تقليب خليط التفاعل فى درجة حرارة الغرفة حتى صباح اليوم التالى. ثم تم تركيزهفى فراغ واستخلاصه بواسطة dichloromethane و water. تم غسل الطور العضوية باستخدام ,sodium bicarbonate solution محلول ملحى و ammonium chloride وتجفيفها على sodium sulfate وتركيزها مرة اخربفى فراغ .الناتج المحمى ترسب بالفعل جزئيا خلال الغسل ب ammonium chloride و و تم ازالته قبل التجفيف ب sodium sulfate. وتم اذابة كل من البقايا والراسب فى dichloromethane (150 مل) ثم تم مفاعلتهم مع trifluoroacetic acid (75 مل) متبوعا بالتقليب فى درجة حرارة الغرفة حتى صباح اليوم التالى.

مرة اخرى الناتج كان قد ترسب بالفعل وتم ازالته. المحلول الباقى تم تركيزه تحت ضغط سالب واستخلاصه بواسطة dichloromethane و water. تم غسل الطور العضوية باستخدام

bicarbonate solution و محلول ملحى وتجفيفها على sodium sulfate واخيرا تم تركيزه فى فراغ. خلال خطوات العمل المائية، المنتج ترسب جزئيا مرة أخرى. تم الجمع بين اجزاء الراسب المجتمعة جنبا إلى جنب مع الجزء المركز من الطور العضوية وتنقيتهم عن طريق التبلور بالتقليب باستخدام ethyl acetate لكى يعطى المركب المطلوب

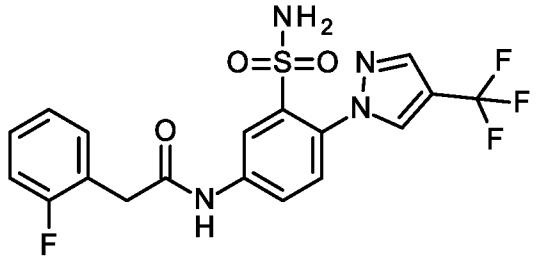
(12.3 جرام ، 26.8 ملي مول ، % 55 ناتج خلال خطوتين ، % 98 نقاء).

LC-MS (طريقة B): زمن الاحتجاز = 1.06 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 459 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 3.92 (m, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.42 - 7.48 (m, 4H), 7.60 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), .8.39 (m, 1H), 8.74 (m, 1H), 10.83 (m, 1H)

مثال 20

2-(2-Fluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide



5-Amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (350 ملغ، 0.767 ملي مول)

تم اذابتهم فى DMF (15 مل) ثم تم اضافة (2-fluorophenyl)acetic acid (130 ملغ، 0.843 ملي مول) N,N-diisopropylethylamine , (496 ملغ، 3.83 ملي مول) و HATU (466 ملغ، 1.23 ملي مول). تم تقليب خليط التفاعل فى درجة حرارة الغرفة حتى صباح اليوم التالى. ثم تم تركيزه تحت ضغط سالب واستخلاصه بواسطة dichloromethane و ماء. تم

غسل الطور العضوية باستخدام محلول ملحى وتجفيفها على sodium sulfate وتركيزها مرة اخرى فى فراغ .

ثم تم اذابة الباقى فى dichloromethane (10 مل)

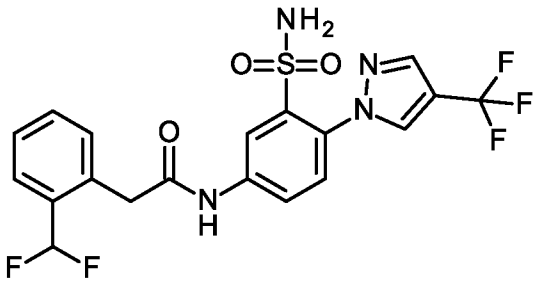
ثم تم مفاعلتهم مع trifluoroacetic acid (4.37 جرام، 38.3 ملي مول) متبوعا بالتقليب فى درجة حرارة الغرفة حتى صباح اليوم التالى. ثم تم تركيزه تحت ضغط سالب وتم تنقيته باستخدام HPLC التحضيرى (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid)(% لكى يعطى المركب المطلوب (60.5 ملغ، 0.137 ملي مول ، 18 % ناتج خلال خطوتين ، 98 % نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.10 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 443 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 3.82 (m, 2H), 7.17 - 7.23 (m, 2H), 7.31 - 7.49 (m, 4H), 7.60 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), .8.39 (m, 1H), 8.74 (m, 1H), 10.82 (m, 1H)

مثال 21

2-[2-(Difluoromethyl)phenyl]-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide



5-Amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (350 ملغ، 0.767 ملي مول)

تم اذابتهم فى DMF (15 مل) ثم تم اضافة [2-(difluoromethyl)phenyl]acetic acid

(157 ملغ، 0.843 ملي مول)، N,N-diisopropylethylamine (496 ملغ، 3.83 ملي مول)

بالإضافة الى HATU (466 ملغ، 1.23 ملي مول). تم تقليب خليط التفاعل فى درجة حرارة الغرفة حتى صباح اليوم التالى. ثم تم تركيزه فى فراغ واستخلاصه بواسطة dichloromethane و water. تم غسل الطور العضوية باستخدام محلول ملحى وتجفيفها على sodium sulfate وتركيزها مرة اخرىفى فراغ.

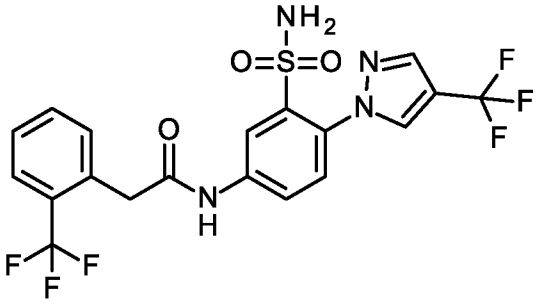
ثم تم اذابة الباقى فى dichloromethane (10 مل). ثم تم مفاعلتهم مع trifluoroacetic acid 4.37 جرام، 38.3 ملي مول) متبوعا بالتقليب فى درجة حرارة الغرفة حتى صباح اليوم التالى. ثم تم تركيزه فى فراغ وتم تنقيته باستخدام HPLC التحضيرى (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid)((% لكى يعطى المركب المطلوب (65 ملغ، 0.137 ملي مول ، % 18 ناتج خلال خطوتين ، % 95 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.14 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 475 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 3.95 (m, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.41 - 7.48 (m, 4H), 7.51 - 7.56 (m, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 7.97 (m, 1H), .8.18 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.74 (m, 1H), 10.81 (m, 1H)

مثال 22

N-{3-Sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}-2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide



5-Amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (350 ملغ، 0.767 ملي مول)

تم اذابتهم فى DMF (15 مل) ثم تم اضافة [2-(trifluoromethyl)phenyl]acetic acid (172 ملغ، 0.843 ملي مول)، N,N-diisopropylethylamine (496 ملغ، 3.83 ملي مول)

بالإضافة الى HATU (466 ملغ، 1.23 ملي مول). تم تقليب خليط التفاعل فى درجة حرارة الغرفة حتى صباح اليوم التالى. ثم تم تركيزه فى فراغ واستخلاصه بواسطة dichloromethane و ماء. تم غسل الطور العضوية باستخدام محلول ملحى وتجفيفها على sodium sulfate وتركيزها مرة اخرى فى فراغ .

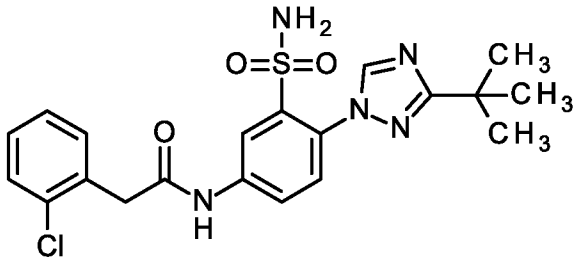
ثم تم اذابة الباقى فى dichloromethane (10 مل) ثم تم مفاعلتهم مع trifluoroacetic acid(4.37 جرام، 38.3 ملي مول) متبوعا بالتقليب فى درجة حرارة الغرفة حتى صباح اليوم التالى. ثم تم تركيزه فى فراغ وتم تنقيته باستخدام HPLC التحضيرى (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid) لكى يعطى المركب المطلوب (48 ملغ، 0.0975 ملي مول ، 13 % ناتج خلال خطوتين ، 95 % نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.18 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 493 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 4.01 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.49 - 7.63 (m, 3H), 7.65 - 7.76 (m, 2H), 7.96 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.74 (m, 1H), 10.82 (m, 1H).

مثال 23

N-[4-(3-tert-Butyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide



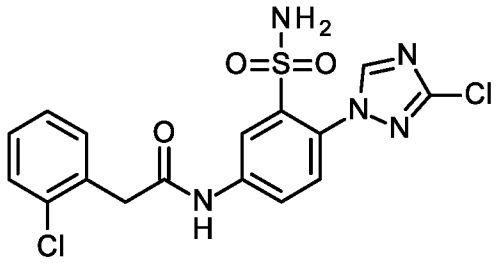
طبقا للخطوات العامة GP1.2, GP2.4, GP3.4 و GP4.2 فإنه 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملي مول)، 3-tert-butyl-1H-1,2,4-triazole (242 ملغ، 1.94 ملي مول) بالاضافة الى (2-chlorophenyl)acetic acid (296 ملغ، 1.74 ملي مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى فى العنوان وتم تنقيتهم فى النهاية عن طريق HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia (32%)) (96 ملغ، 0.214 ملي مول ، 17 % معدل الانتاج خلال 4 خطوات 97 % نقاء).

LC-MS (طريقة B): زمن الاحتجاز = 0.92 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 448 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.34 (m, 9H), 3.92 (m, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.43 - 7.50 (m, 4H), 7.63 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.71 (m, 1H), 10.83 (m, 1H).

مثال 24

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(3-chloro-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



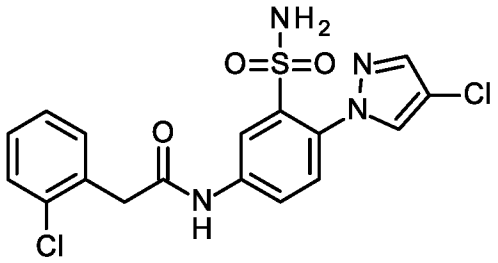
طبقا للخطوات العامة GP3.4, GP2.1, GP1.2 و GP4.2 فإنه 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملي مول)، 3-chloro-1H-1,2,4-triazole (201 ملغ، 1.94 ملي مول) بالإضافة الى (2-chlorophenyl)acetic acid (203 ملغ، 1.19 ملي مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى فى العنوان وتم تنقيتهم فى النهاية عن طريق HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia (32%)) (9 ملغ، 0.0211 ملي مول ، 2 % معدل الانتاج فى خلال 4 خطوات ، 97 % نقاء).

LC-MS (طريقة B): زمن الاحتجاز = 0.70 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 426 [M+H]+

1H-NMR (600MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.92 (m, 2H), 7.31 - 7.35 (m, 2H), 7.43 - 7.49 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.81 (m, 1H), 10.87 (m, 1H).

مثال 25

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



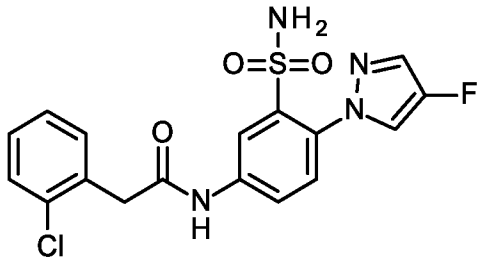
طبقا للخطوات العامة GP3.4, GP2.1, GP1.2 و GP4.2 فإنه 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملي مول)، 4-chloro-1H-pyrazole (199 ملغ، 1.94 ملي مول) بالإضافة الى (2-chlorophenyl)acetic acid (313 ملغ، 1.83 ملي مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى فى العنوان وتم تنقيتهم فى النهاية عن طريق HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia (((32% (55 ملغ، 0.129 ملي مول ، % 10 معدل الانتاج خلال 4 خطوات % 99 نقاء).

LC-MS (طريقة B): زمن الاحتجاز = 0.95 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 425 [M+H]+

1H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.91 (m, 2H), 7.31 - 7.37 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.44 - 7.49 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 10.81 (m, 1H).

مثال 26

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



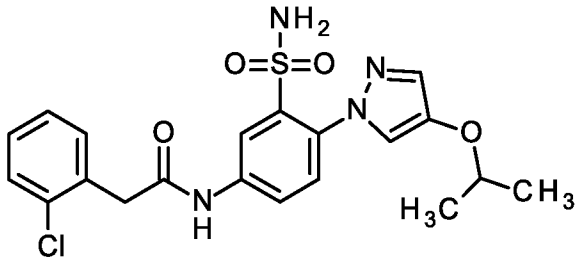
طبقا للخطوات العامة GP3.4, GP2.1, GP1.2 و GP4.2 فإنه 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملي مول)، 4-fluoro-1H-pyrazole (167 ملغ، 1.94 ملي مول) بالإضافة الى (2-chlorophenyl)acetic acid (151 ملغ، 1.89 ملي مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى فى العنوان وتم تنقيتهم فى النهاية عن طريق HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia (32%)) (43 ملغ، 0.105 ملي مول ، 8 % معدل الانتاج خلال 4 خطوات 97 % نقاء).

LC-MS (طريقة B): زمن الاحتجاز = 0.88 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 409 [M+H]+

1H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.91 (m, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.43 - 7.50 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 10.79 (m, 1H).

مثال 27

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-isopropoxy-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



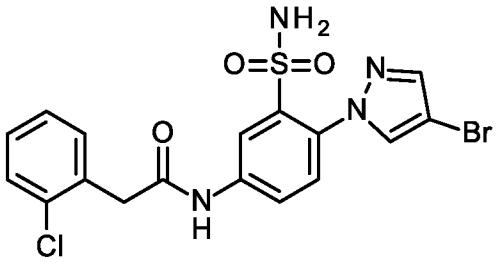
طبقا للخطوات العامة GP3.5, GP2.2, GP1.2 و GP4.1 فإن 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (400 ملغ، 1.03 ملي مول)، 4-isopropoxy-1H-pyrazole (196 ملغ، 1.55 ملي مول) بالإضافة الى (2-chlorophenyl)acetic acid (264 ملغ، 1.55 ملي مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى فى العنوان وتم تنقيتهم فى النهاية عن طريق HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid) (16 ملغ، 0.0356 ملي مول ، % 3 معدل الانتاج خلال 4 خطوات % 95 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.13 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 449 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.27 (m, 6H), 3.89 (m, 2H), 4.25 - 4.32 (m, 1H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.38 - 7.48 (m, 4H), 7.52 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 10.74 (m, 1H).

مثال 28

N-[4-(4-Bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide



طبقا للخطوات العامة GP3.5 ,GP2.2 ,GP1.2 و GP4.1 فإن 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (400 ملغ، 1.03 ملي مول)-4-bromo-1H-pyrazole (228 ملغ، 1.55 ملي مول)

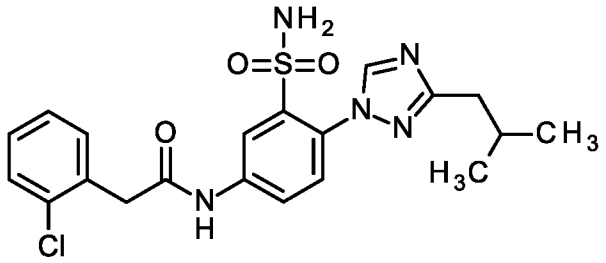
بالإضافة الى (2-chlorophenyl)acetic acid (264 ملغ، 1.55 ملي مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى فى العنوان وتم تنقيتهم فى النهاية عن طريق HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid) (27 ملغ، 0.0575 ملي مول ، 6 % معدل الانتاج خلال 4 خطوات 95 % نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.10 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 469/471 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.90 (m, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.42 - 7.48 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), .7.96 (m, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 10.80 (m, 1H)

مثال 29

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(3-isobutyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



طبقا للخطوات العامة GP1.2, GP2.2, GP3.3 و GP4.1 فإن 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملي مول)-4-isobutyl-1H-pyrazole (243 ملغ، 1.94 ملي مول)

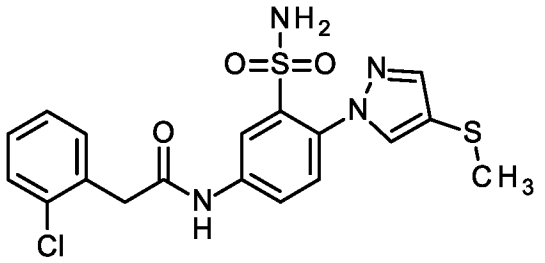
بالإضافة الى (2-chlorophenyl)acetic acid (330 ملغ، 1.94 ملي مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى فى العنوان وتم تنقيتهم فى النهاية عن طريق HPLC التحضيرى (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrile/water + 0.1% aqueous ammonia (((32% (27 ملغ، 0.0603 ملي مول ، % 5 معدل الانتاج خلال 4 خطوات % 98 نقاء).

LC-MS (طريقة B): زمن الاحتجاز = 0.93 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 448 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.93 (m, 6H), 1.99 - 2.11 (m, 1H), 2.57 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 7.27 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.49 (m, 4H), 7.58 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.68 (m, 1H), 10.82 (m, 1H).

مثال 30

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[4-(methylsulfanyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



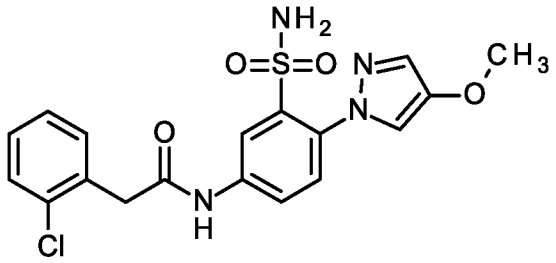
طبقا للخطوات العامة GP3.5 ,GP2.2 ,GP1.2 و GP4.1 فإن 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (400 ملغ، 1.03 ملي مول)، 4-(methylsulfanyl)-1H-pyrazole (177 ملغ، 1.55 ملي مول) بالإضافة الى (2-chlorophenyl)acetic acid (264 ملغ، 1.55 ملي مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى فى العنوان وتم تنقيتهم فى النهاية عن طريق HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid) (31 ملغ، 0.0709 ملي مول ، % 7 معدل الانتاج خلال 4 خطوات % 95 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.09 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 437 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.40 (m, 3H), 3.90 (m, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.39 - 7.49 (m, 4H), 7.54 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), .7.97 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 10.78 (m, 1H)

مثال 31

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-methoxy-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



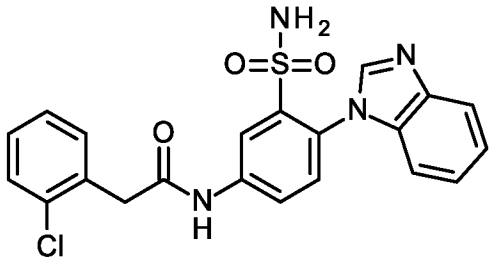
طبقا للخطوات العامة GP1.2, GP2.4, GP3.4 و GP4.2 فإنه 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملي مول)، 4-methoxy-1H-pyrazole (190 ملغ، 1.94 ملي مول) بالإضافة الى (2-chlorophenyl)acetic acid (304 ملغ، 1.78 ملي مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى فى العنوان وتم تنقيتهم فى النهاية عن طريق HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia (32%)) (83 ملغ، 0.0197 ملي مول ، 15 % معدل الانتاج خلال 4 خطوات 98 % نقاء).

LC-MS (طريقة B): زمن الاحتجاز = 0.90 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 421 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.75 (m, 3H), 3.90 (m, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.40 - 7.48 (m, 4H), 7.51 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), .7.89 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.34 (m, 1H), 10.74 (m, 1H)

مثال 32

N-[4-(1H-Benzimidazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide



طبقا للخطوات العامة GP1.2, GP2.4, GP3.4 و GP4.2 فإنه 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملي مول)، 1H-benzimidazole (229 ملغ، 1.94 ملي مول)

بالإضافة الى (2-chlorophenyl)acetic acid (322 ملغ، 1.89 ملي مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى فى العنوان وتم تنقيتهم فى النهاية عن طريق HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia (32%)))

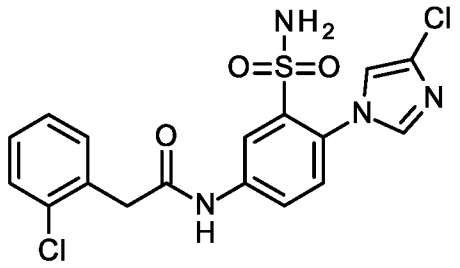
(83 ملغ، 0.0197 ملي مول ، % 15 معدل الانتاج خلال 4 خطوات % 98 نقاء).

LC-MS (طريقة B): زمن الاحتجاز = 0.83 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 441 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.94 (m, 2H), 7.07 - 7.12 (m, 1H), 7.20 - 7.28 (m, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.44 - 7.52 (m, 3H), 7.58 (m, 2H), 7.69 - 7.74 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 10.85 (m, 1H).

مثال 33

N-[4-(4-Chloro-1H-imidazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide



طبقا للخطوات العامة GP3.4, GP2.1, GP1.2 و GP4.2 فإنه 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملي مول)، 4-chloro-1H-imidazole (199 ملغ، 1.94 ملي مول)

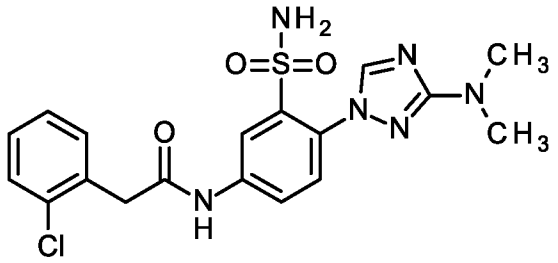
بالإضافة الى (2-chlorophenyl)acetic acid (255 ملغ، 1.50 ملي مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى فى العنوان وتم تنقيتهم فى النهاية عن طريق HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia 32%))) متبوعا ب HPLC تحضيرى اخر (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, methanol/water + 0.1% formic acid) (23 ملغ، 0.0541 ملي مول ، 4 % معدل الانتاج خلال 4 خطوات 96 % نقاء).

LC-MS (طريقة B): زمن الاحتجاز = 0.75 min, MS (ESIpos): m/z = 425 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.90 (m, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.40 - 7.48 (m, 4H), 7.65 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 10.80 (m, 1H).

مثال 34

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[3-(dimethylamino)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



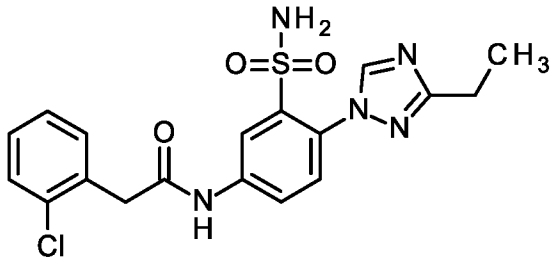
طبقا للخطوات العامة GP1.2, GP2.4, GP3.4 و GP4.2 فإنه 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملي مول)، N,N-dimethyl-1H-1,2,4-triazol-3-amine (217 ملغ، 1.94 ملي مول) بالإضافة الى (2-chlorophenyl)acetic acid (310 ملغ، 1.82 ملي مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى فى العنوان وتم تنقيتهم فى النهاية عن طريق HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia 32%))) متبوعا ب HPLC تحضيرى اخر (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, methanol/water + 0.1% formic acid) (45 ملغ، 0.103 ملي مول ، 8 % معدل الانتاج خلال 4 خطوات 99 % نقاء).

LC-MS (طريقة B): زمن الاحتجاز = 0.80 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 435 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.93 (m, 6H), 3.90 (m, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.42 - 7.49 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), .7.96 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 10.79 (m, 1H)

مثال 35

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(3-ethyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



طبقا للخطوات العامة GP1.2, GP2.4, GP3.4 و GP4.2 فإنه 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملي مول)، 3-ethyl-1H-1,2,4-triazole (188 ملغ، 1.94 ملي مول)

بالإضافة الى (2-chlorophenyl)acetic acid (286 ملغ، 1.67 ملي مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى فى العنوان وتم تنقيتهم فى النهاية عن طريق HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia 32%))) متبوعا ب HPLC تحضيرى اخر (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, methanol/water + 0.1% formic acid) (20 ملغ، 0.0476 ملي مول ، 4 % معدل الانتاج خلال 4 خطوات 97 % نقاء).

LC-MS (طريقة B): زمن الاحتجاز = 0.75 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 420 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.25 (t, 3H), 2.73 (q, 2H), 3.91 (m, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.42 - 7.50 (m, 4H), 7.58 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.68 (m, 1H), 10.82 (m, 1H).

مثال 36 و مثال 37

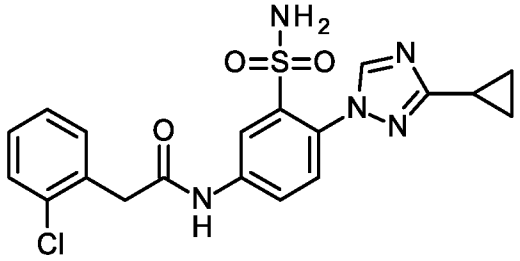
طبقا للخطوات العامة GP1.2, GP2.4, GP3.4 و GP4.2 فإنه 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملي مول)، 3-cyclopropyl-1H-1,2,4-triazole (212 ملغ، 1.94 ملي مول)

بالإضافة الى (2-chlorophenyl)acetic acid (310 ملغ، 1.82 ملي مول) تم تحويلهم بدون

تنقية المركبات الوسيطة الى (2-chlorophenyl)-N-[4-(3-cyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide و 2-(2-chlorophenyl)-N-[4-(5-cyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide. وتم تنقية ال اثنين regioisomers وفصلهم فى النهاية عن طريق HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia 32%))) متبوعا ب HPLC تحضيرى اخر (YMC Triart C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid).

مثال 36

2-Chlorophenyl)-N-[4-(3-cyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



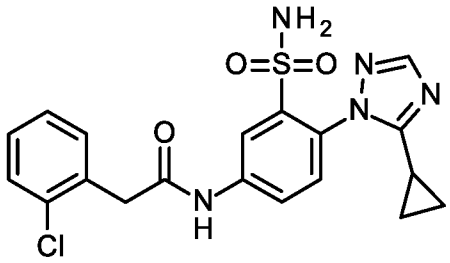
83.4 ملغ، 0.124 ملي مول ، % 10 معدل الانتاج خلال 4 خطوات 98 % purity

LC-MS (Method E: Rt = 1.86 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 432 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.83 - 0.88 (m, 2H), 0.94 - 1.01 (m, 2H), 2.06 - 2.13 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.41 - 7.53 (m, 4H), 7.57 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.61 (m, 1H), 10.82 (m, 1H).

مثال 37

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(5-cyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



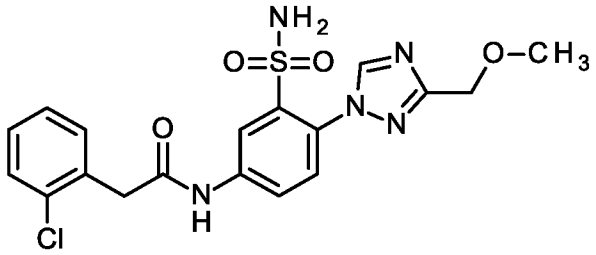
12.6 ملغ، 0.0292 ملي مول ، % 2 معدل الانتاج خلال 4 خطوات 98 % purity

LC-MS (Method E: Rt = 1.82 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 432 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.92 (m, 4H), 1.63 - 1.71 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.43 - 7.49 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 10.86 (m, 1H).

مثال 38

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[3-(methoxymethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



طبقا للخطوات العامة GP1.2, GP2.4, GP3.4 و GP4.2 فإنه 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملي مول)، 3-(methoxymethyl)-1H-1,2,4-triazole (219 ملغ، 1.94 ملي مول) بالإضافة الى 2-(2-chlorophenyl)acetic acid (306 ملغ، 1.80 ملي مول) تم تحويلهم بدون

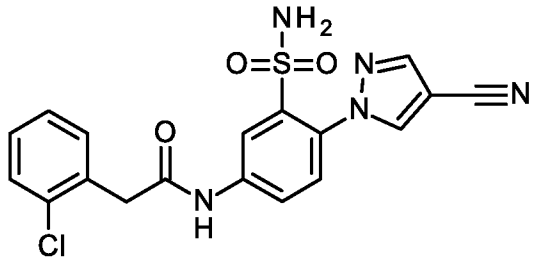
تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى فى العنوان وتم تنقيتهم فى النهاية عن طريق HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia 32%))) (14.5 ملغ، 0.0333 ملي مول ، % 3 معدل الانتاج خلال 4 خطوات % 98 نقاء).

LC-MS (طريقة B): زمن الاحتجاز = 0.67 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 436 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.31 (m, 3H), 3.92 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 7.29 - 7.37 (m, 2H), 7.43 - 7.49 (m, 4H), 7.60 (m, 1H), .7.97 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 10.84 (m, 1H)

مثال 39

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



الطريقة 1: تمت إضافة Pd/C (تحميل 10٪، 350 ملغم) إلى محلول 2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (9.09 جم، 20.5 ملي مول) في خليط من methanol (120 ملي لتر) و tetrahydrofuran (250 ملي لتر) وقلب في درجة حرارة الغرفة لمدة 3 ساعات تحت تدفق الهيدروجين. تمت إزالة المحفز عن طريق الترشيح، تليها غسل باستخدام tetrahydrofuran وتركيز الترشيح تحت ضغط سالب. تم استخلاصها هـ باستخدام ethyl acetate / الماء. تمت إضافة محلول Sodium carbonate وتم تحريكه حتي صباح اليوم التالي. تمت إزالة الرواسب الناتجة عن طريق الترشيح والتخلص منها. تم فصل الطور العضوية وتجفيفها على sodium sulfate وتركيزها فى فراغ

لإعطاء الخام 5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (6.37 جم) الذي تم استخدامه دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

LC-MS (طريقة B): زمن الاحتجاز = 1.06 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 414 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.69 (m, 3H), 3.72 (m, 3H), 3.92 br d, 2H), 6.04 (m, 2H), 6.40 - 6.48 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 7.08) 7.14 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.27 br t, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.70 (m, 1H). وتم حل المادة الخام من الخطوة السابقة (6.37 جم) في DMF (87 ملي لتر) تليها إضافة حامض (2-chlorophenyl)acetic (3.94 جم، 23.1 ملي مول)، N,N-diisopropylethylamine (5.97 جم، 46.2 ملي مول) و HATU (8.78 جم، 23.1 ملي مول). تم تقليب خليط التفاعل حتي نهاية الأسبوع في درجة حرارة الغرفة. ثم تركز فى فراغ واستخلص باستخدام ethyl acetate والماء. تم غسل الطور العضوي باستخدام ammonium chloride ومحلول sodium bicarbonate وال محلول ملحى المجفف على sodium sulfate وتركيزه مرة أخرى فى فراغ لإنتاج الخام 2-(2-chlorophenyl)-N-{4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)-sulfamoyl]phenyl}acetamide (9.77 جرام) الذي تم استخدامه دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

LC-MS (طريقة B): زمن الاحتجاز = 1.27 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 566 [M+H]+ وتم حل المادة الخام من الخطوة السابقة (9.77 جم) في خليط من dichloromethane (30 ملي لتر) وحمض trifluoroacetic (15 مل) وتم تحريكه عند درجة حرارة الغرفة حتي صباح اليوم التالي. وركز تحت ضغط منخفض، وتم إذابته في dichloromethane وتركز فى فراغ مرة أخرى لإزالة حمض trifluoroacetic المتبقي. ثم تم تحريكه في خليط من dichloromethane / ماء حتي عطلة نهاية الأسبوع. تمت إزالة الرواسب الناتجة عن طريق الترشيح وقدمت مركب عنوان نقي (5.40 جم، 13.0 ملي مول، 63٪ نتاج

أكثر من 3 خطوات، 97٪ نقاء). ويمكن زيادة تحسين النقاء من خلال إعادة بلورة شكل ethyl acetate/hexanes.

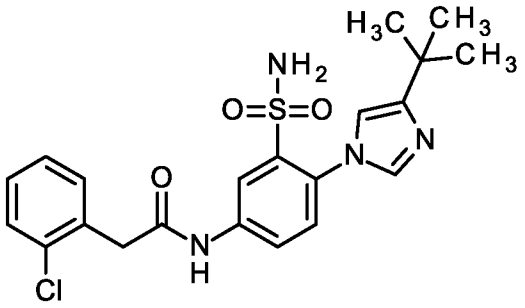
LC-MS (طريقة B): زمن الاحتجاز = 0.84 min, MS (ESIpos): m/z = 416 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.91 (m, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.42 - 7.49 (m, 4H), 7.58 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.86 (m, 1H), 10.84 (br s, 1H).

الطريقة 2 تم إذابة 5-Amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide (81 ملغ، 0.31 ملي مول) في dimethylformamide (1 ملي لتر)، يليه إضافة N,N-diisopropylethylamine (19 ملغ، 0.92 ملي مول) ، (2-chlorophenyl)acetic acid (63 ملغ، 0.73 ملي مول) و HATU (1-[bis(dimethylamino)methylene]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxid hexafluorophosphate (140 ملغ، 0.7 ملي مول). تم تقليب خليط التفاعل حتي صباح اليوم التالي في درجة حرارة الغرفة . ثم تم تركيزه تحت ضغط منخفض، وتم إضافة ethyl acetate و الماء و تم غسل الطور العضوية بالماء المالح، وتم تجفيفه فوق sodium sulfate و تم تركيزه تحت ضغط سالب. تم تنقته بواسطة HPLC المعد (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrile/water + 0.1% aqueous ammonia (32%)) اعطي مركب العنوان (33 ملغ، 0.0794 ملي مول، 26 % نتاج، 50% نقاء).3 ملي مول) و ثم ت

مثال 40

N-[4-(4-tert-Butyl-1H-imidazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide



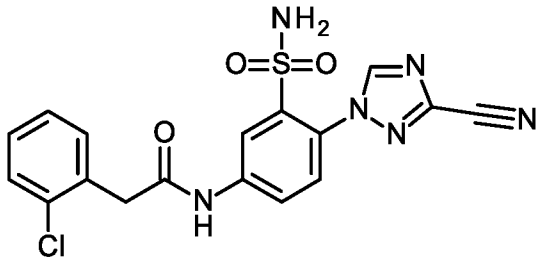
طبقا للخطوات العامة GP1.2 (4-tert-butyl-1H-imidazole 4.5 eq but و 9 eq base, 2d 100°C), GP2.4, GP3.4 و GP4.2 فإنه 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملي مول)-4-tert-butyl-1H-imidazole (723 ملغ، 5.82 ملي مول) بالإضافة الى 2-chlorophenyl)acetic acid) (333 ملغ، 1.95 ملي مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى فى العنوان وتم تنقيتهم فى النهاية عن طريق HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia 32%))) متبوعا ب HPLC تحضيرى اخر (YMC Trairt C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia 32%))) (25 ملغ، 0.0559 ملي مول ، % 4 معدل الانتاج خلال 4 خطوات % 97 نقاء).

LC-MS (طريقة B): زمن الاحتجاز = 0.91 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 447 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.24 (m, 9H), 3.90 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 7.28 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.49 (m, 5H), 7.63 (m, 1H), .7.87 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 10.75 (m, 1H)

مثال 41

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(3-cyano-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



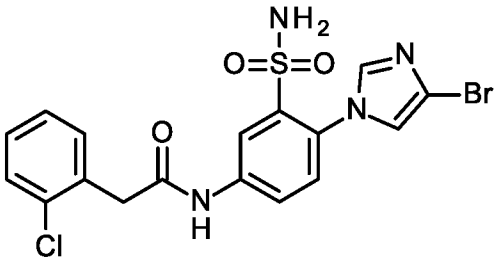
طبقا للخطوات العامة GP1.2, GP2.2, GP3.5 و GP4.1 فإن 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (400 ملغ، 1.03 ملي مول) , 1H-1,2,4-triazole-3-carbonitrile (145 ملغ، 1.55 ملي مول) بالإضافة الى (2-chlorophenyl)acetic acid (264 ملغ، 1.55 ملي مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى فى العنوان وتم تنقيتهم فى النهاية عن طريق HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid) متبوعا ب HPLC تحضيرى اخر (YMC Trairt C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid) (3.8 ملغ، 0.00912 ملي مول ، 1 % معدل الانتاج خلال 4 خطوات 95 % نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 0.98 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 417 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.93 (m, 2H), 7.28 - 7.38 (m, 2H), 7.41 - 7.51 (m, 2H), 7.60 - 7.69 (m, 3H), 7.92 - 8.02 (m, 1H), 8.43 (m, 1H), 9.12 (m, 1H), 10.90 (m, 1H).

مثال 42

N-[4-(4-Bromo-1H-imidazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide



طبقا للخطوات العامة GP1.2, GP2.2, GP3.3 و GP4.1 فإن 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملي مول)، 4-bromo-1H-imidazole (285 ملغ، 1.94 ملي مول)

بالإضافة الى 2-(2-chlorophenyl)acetic acid (330 ملغ، 1.94 ملي مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى فى العنوان وتم تنقيتهم فى النهاية عن طريق HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid) متبوعا ب HPLC تحضيرى اخر (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, methanol/water + 0.1% formic acid) (20 ملغ، 0.0426 ملي مول ، 3 % معدل الانتاج خلال 4 خطوات % 98 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 0.97 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 469/471 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.91 (m, 2H), 7.29 - 7.35 (m, 2H), 7.41 - 7.48 (m, 4H), 7.65 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 10.80 (m, 1H).

مثال 43 و مثال 44

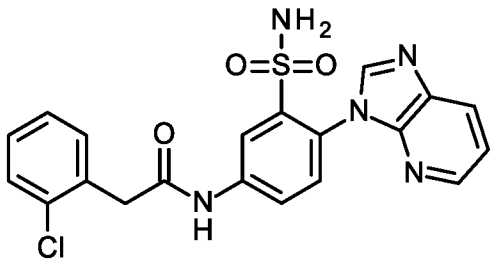
طبقا للخطوات العامة GP1.2, GP2.2, GP3.3 و GP4.1 فإن 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملي مول)، 3H-imidazo[4,5-b]pyridine (231 ملغ، 1.94 ملي مول)

بالإضافة الى 2-(2-chlorophenyl)acetic acid (330 ملغ، 1.94 ملي مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى 2-(2-chlorophenyl)-N-[4-(3H-imidazo[4,5-

2-(2-chlorophenyl)-N-[4- و b]pyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide 2-(2-chlorophenyl)-N-[4-(1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide). وتم تنقية ال regioisomers اثنين وفصلهم فى النهاية عن طريق HPLC التحضيرى (YMC Triart C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid).

مثال 43

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



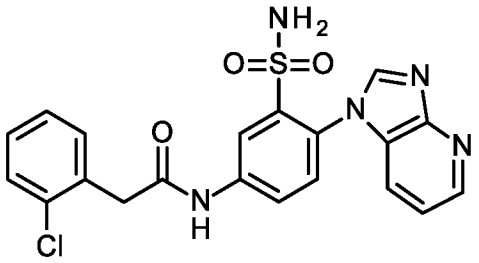
1 ملغ، 0.00226 ملي مول ، % 1 معدل الانتاج خلال 4 خطوات 98 % purity

MS (ESIpos): m/z = 442 [M+H]+ ،دقيقة : Rt = 1.52(جم Method) LC-MS

600MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.93 (m, 2H), 7.26 (m, 1H),) 1H-NMR 7.31 - 7.37 (m, 2H), 7.44 - 7.49 (m, 2H), 7.53 - 7.56 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.96 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 10.87 (m, 1H).

مثال 44

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



5 ملغ، 0.0113 ملي مول ، % 1 معدل الانتاج خلال 4 خطوات 95 % purity

MS (ESIpos): m/z = 442 zzz(M+H)+ ،دقيقة : Rt = 1.61(جم Method) LC-MS

600MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.94 (m, 2H), 7.31 - 7.37 (m,) 1H-NMR
3H), 7.45 - 7.49 (m, 2H), 7.52 - 7.57 (m, 3H), 7.95 (m, 1H), 8.16 (m, 5
.1H), 8.29 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 10.84 (m, 1H)

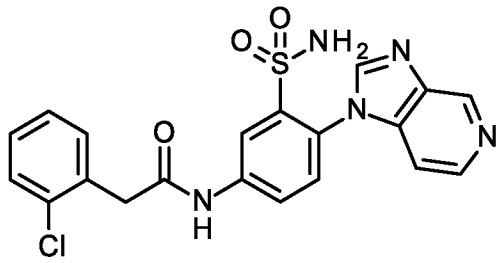
مثال 45 و مثال 46

طبقا للخطوات العامة GP3.5, GP2.2, GP1.2 و GP4.1 فإن 2-chloro-N-(2,4-
dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملي مول) ,
3H-imidazo[4,5-c]pyridine (231 ملغ، 1.94 ملي مول) 10
بالإضافة الى (2-chlorophenyl)acetic acid (330 ملغ، 1.94 ملي مول) تم تحويلهم بدون
تنقية المركبات الوسيطة الى 2-(2-chlorophenyl)-N-[4-(1H-imidazo[4,5-
2-(2-chlorophenyl)-N-[4- و c]pyridin-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide
2-(2-chlorophenyl)-N-[4-(3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide. وتم تنقية ال
اثنين regioisomers وفصلهم فى النهاية عن طريق HPLC التحضيرى (Phenomenex 15
Kinetex C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid)

متبوعا ب HPLC تحضيرى اخر (Luna Hilic 5µ 250x30mm, CO2/methanol + 0.5% ammonia
.32%)))

مثال 45

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



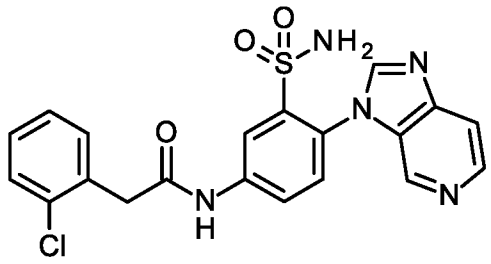
5 ملغ ، 0.0113 ملي مول ، % 1 معدل الانتاج خلال 4 خطوات ، % 95 نقاء

LC-MS (Method H): Rt = 2.75 min, MS (ESIpos): m/z = 442 [M+H]+)

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.94 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.43 - 7.50 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.61 - 7.68 (m, 2H), 7.97 (m, 1H), 8.37 - 8.43 (m, 1H), 8.47 - 8.54 (m, 2H), 9.15 (m, 1H), 10.90 (m, 1H).

مثال 46

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



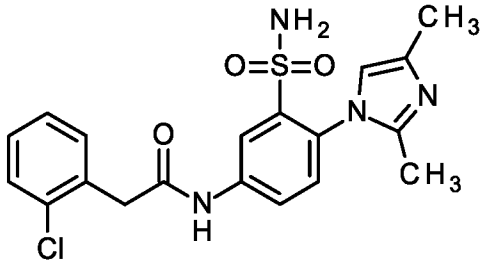
5 ملغ ، 0.0113 ملي مول ، % 1 معدل الانتاج فى خلال 4 خطوات ، % 85 نقاء

LC-MS (Method H): Rt = 3.34 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 442 [M+H]+

600MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.94 (m, 2H), 7.27 - 7.39 (m,) 1H-NMR 2H), 7.42 - 7.50 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.73 - 7.82 (m, 3H), 7.94 (m, 1H), 7.98 - 8.03 (m, 1H), 8.42 - 8.48 (m, 2H), 8.95 (m, 1H), 10.91 (m, .1H)

مثال 47

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(2,4-dimethyl-1H-imidazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



طبقا للخطوات العامة GP1.2, GP2.4, GP3.4 و GP4.2 فإن 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ،1.29 ملي مول)-2,4-dimethyl-1H-imidazole (207 ملغ،1.94 ملي مول)

بالإضافة الى (2-chlorophenyl)acetic acid (262 ملغ،1.53 ملي مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى فى العنوان و وتم تنقيته فى النهاية عن طريق التحضيرى HPLC

Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous) ammonia (((32% متبوعا ب HPLC تحضيرى اخر (Waters YMC Triart C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid)

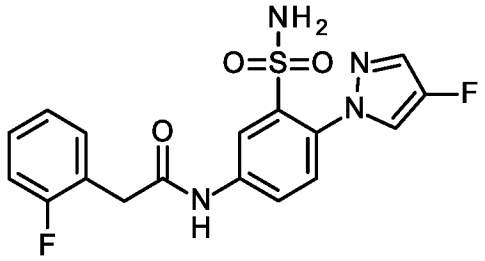
(1 ملغ،0.00239 ملي مول ، % 1 معدل الانتاج فى خلال 4 خطوات ، % 95 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 0.76 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 419 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.97 (m, 3H), 2.07 (m, 3H), 3.90 (m, 2H), 6.74 (m, 1H), 7.26 - 7.38 (m, 5H), 7.41 - 7.49 (m, 2H), .7.87 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 10.77 (m, 1H)

مثال 48

2-(2-Fluorophenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



طبقا للخطوات العامة GP3.3, GP2.1, GP1.2 و GP4.1 فإن 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (450 ملغ،1.17 ملي مول)-4 , fluoro-1H-pyrazole (150 ملغ،1.75 ملي مول)

بالإضافة الى 2-fluorophenyl)acetic acid) (284 ملغ،1.85 ملي مول)

تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى فى العنوان و وتم تنقيته فى النهاية عن طريق HPLC التحضيرى

Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic) acid)

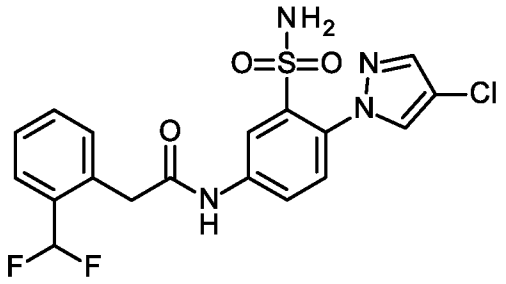
(38 ملغ،0.0969 ملي مول ، % 8 معدل الانتاج فى خلال 4 خطوات ، % 93 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 0.97 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 393 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.80 (m, 2H), 7.15 - 7.22 (m, 2H), 7.29 - 7.44 (m, 4H), 7.52 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), .8.26 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 10.76 (m, 1H)

مثال 49

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(difluoromethyl)phenyl]acetamide



طبقا للخطوات العامة GP1.2, GP2.1, GP3.3 و GP4.1 فإن 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ،1.29 ملي مول)-4-chloro-1H-pyrazole (199 ملغ،1.94 ملي مول) بالإضافة الى [2-(difluoromethyl)phenyl]acetic acid (330 ملغ،1.77 ملي مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى فى العنوان و وتم تنقيته فى النهاية عن طريق التحضيرى HPLC

(Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid)

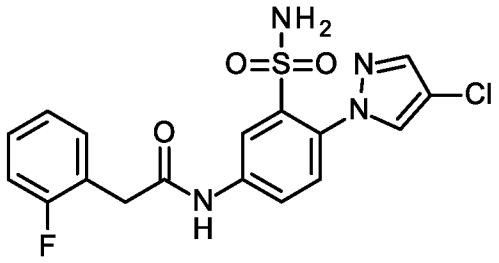
(29 ملغ،0.0659 ملي مول ، % 5 معدل الانتاج فى خلال 4 خطوات ، % 90 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.09 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 441 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.94 (m, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.38 - 7.46 (m, 4H), 7.49 - 7.62 (m, 3H), 7.86 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.35 (m, 1H), 10.77 (m, 1H).

مثال 50

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide



طبقا للخطوات العامة GP3.3, GP2.1, GP1.2 و GP4.1 فإن 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ،1.29 ملي مول)-4-chloro-1H-pyrazole (199 ملغ،1.94 ملي مول)

بالإضافة الى 2-(2-fluorophenyl)acetic acid (273 ملغ،1.77 ملي مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى فى العنوان و وتم تنقيته فى النهاية عن طريق التحضيرى HPLC

(Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid)

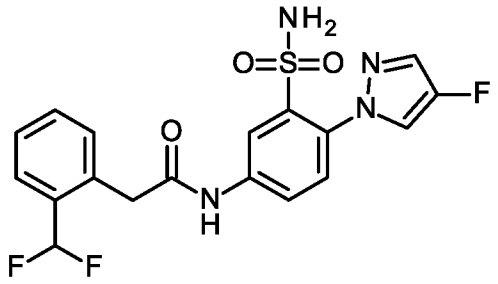
(25 ملغ،0.0659 ملي مول ، % 5 معدل الانتاج فى خلال 4 خطوات ، % 90 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.04 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 409 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.80 (m, 2H), 7.16 - 7.23 (m, 2H), 7.30 - 7.44 (m, 4H), 7.54 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 10.78 (m, 1H).

مثال 51

2-[2-(Difluoromethyl)phenyl]-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



طبقا للخطوات العامة GP1.2, GP2.1, GP3.3 و GP4.1 فإن 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (450 ملغ،1.17 ملي مول)-4-fluoro-1H-pyrazole (150 ملغ،1.75 ملي مول) بالإضافة الى [2-(difluoromethyl)phenyl]acetic acid (343 ملغ،1.85 ملي مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى فى العنوان و وتم تنقيته فى النهاية عن طريق HPLC التحضيرى

(Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid)

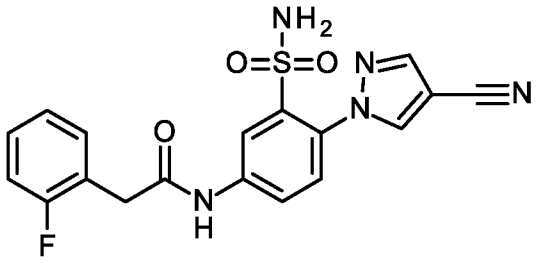
(24 ملغ،0.566 ملي مول ، % 5 معدل الانتاج فى خلال 4 خطوات ، % 90 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.02 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 425 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.94 (m, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.42 - 7.46 (m, 2H), 7.50 - 7.55 (m, 2H), 7.58 - 7.63 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.35 (m, 1H), 10.76 (m, 1H).

مثال 52

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide



طبقا للخطوات العامة GP1.2, GP2.4, GP3.4 و GP4.2 فإن 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (1.00 جرام، 2.59ملي مول) , 1H-pyrazole-4-carbonitrile (361 ملغ،3.88 ملي مول)

بالإضافة الى (2-fluorophenyl)acetic acid (226 ملغ،1.47 ملي مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى فى العنوان و وتم تنقيته فى النهاية عن طريق التحضيرى HPLC

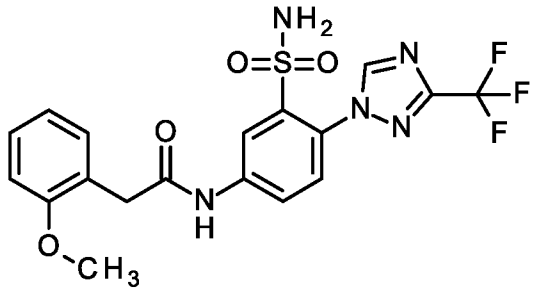
(Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrile/water + 0.1% aqueous ammonia (32%))) متبوعا ب HPLC تحضيرى اخر (YMC Triart C-18 5µm, 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% aqueous ammonia (32%))) 44) ملغ،0.110 ملي مول ، % 4 معدل الانتاج فى خلال 4 خطوات ، % 98 نقاء).

LC-MS (طريقة B): زمن الاحتجاز = 0.73 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 400 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.81 (m, 2H), 7.16 - 7.23 (m, 2H), 7.30 - 7.50 (m, 4H), 7.58 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), .8.39 (m, 1H), 8.86 (m, 1H), 10.82 (m, 1H)

مثال 53

2-(2-Methoxyphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}acetamide

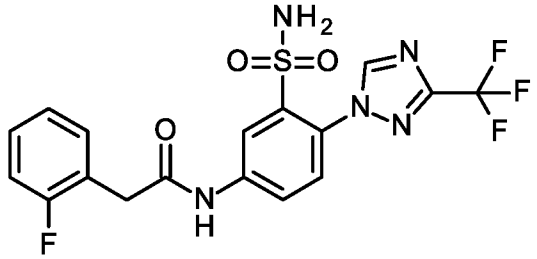


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى (2-methoxyphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (3.4 ملغ،0.00747 ملي مول ، 4 % معدل الانتاج و 100 % نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.07 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 456 [M+H]+

مثال 54

2-(2-Fluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}acetamide

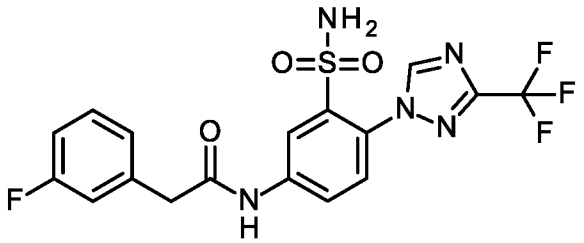


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى (2-fluorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (12.7 ملغ،0.0286 ملي مول ، 14 % معدل الانتاج و 100 % نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.07 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 444 [M+H]+

مثال 55

2-(3-Fluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}acetamide

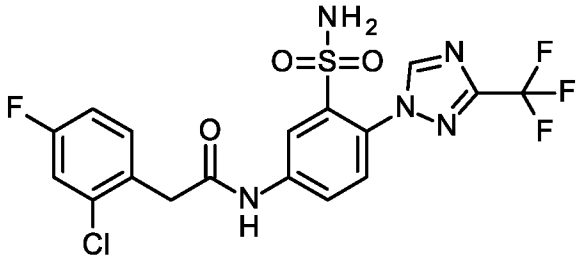


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى (3-fluorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (11.6 ملغ،0.0262 ملي مول ، % 13 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.08 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 444 [M+H]+

مثال 56

2-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}acetamide



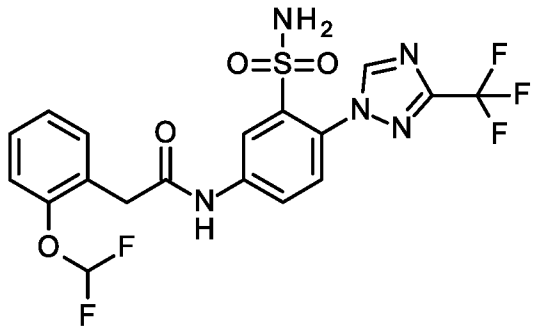
طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى (2-chloro-4-fluorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى

المركب المسمى فى العنوان (13.8 ملغ،0.0289 ملي مول ، % 14 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.13 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 478 [M+H]+

مثال 57

2-[2-(Difluoromethoxy)phenyl]-N-{3-sulfamoyl-4-[3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}acetamide

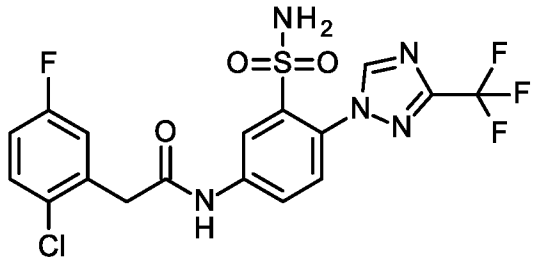


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى [2-(difluoromethoxy)phenyl]acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (3.4 ملغ،0.00692 ملي مول ، % 3 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.12 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 492 [M+H]+

مثال 58

2-(2-Chloro-5-fluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}acetamide

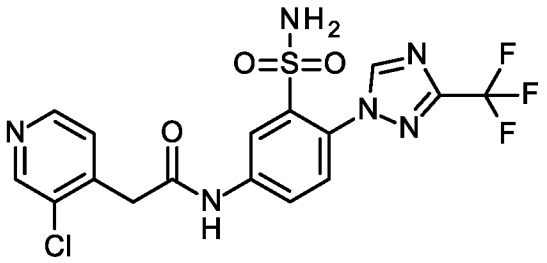


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى (2-chloro-5-fluorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (5.2 ملغ،0.0109 ملي مول ، 5 % معدل الانتاج و 100 % نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.13 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 478 [M+H]+

مثال 59

2-(3-Chloropyridin-4-yl)-N-{3-sulfamoyl-4-[3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}acetamide

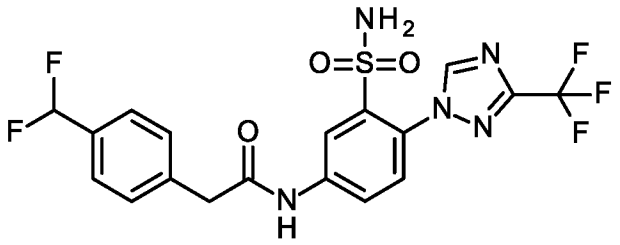


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى (3-chloropyridin-4-yl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (8.0 ملغ،0.0174 ملي مول ، 9 % معدل الانتاج و 82% نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 0.92 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 461 [M+H]+

مثال 60

2-[4-(Difluoromethyl)phenyl]-N-{3-sulfamoyl-4-[3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}acetamide

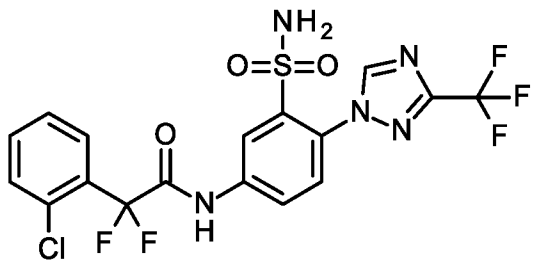


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى [4-(difluoromethyl)phenyl]acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (11.4 ملغ،0.0240 ملي مول ، % 12 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.10 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 476 [M+H]+

مثال 61

2-(2-Chlorophenyl)-2,2-difluoro-N-{3-sulfamoyl-4-[3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}acetamide

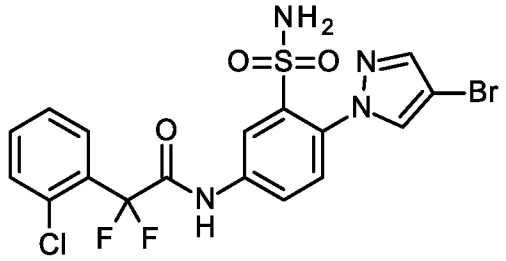


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى 2-chlorophenyl)(difluoro)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (16.2 ملغ،0.0327 ملي مول ، 16 % معدل الانتاج و 100 % نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.17 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 496 zzz(M+H)+

مثال 62

N-[4-(4-Bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)-2,2-difluoroacetamide

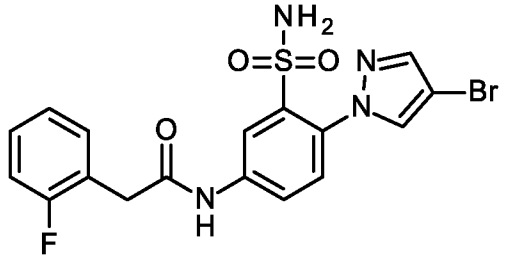


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى 2-chlorophenyl)(difluoro)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (5.8 ملغ،0.0115 ملي مول ، 6 % معدل الانتاج و 100 % نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.21 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 505 [M+H]+

مثال 63

N-[4-(4-Bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide

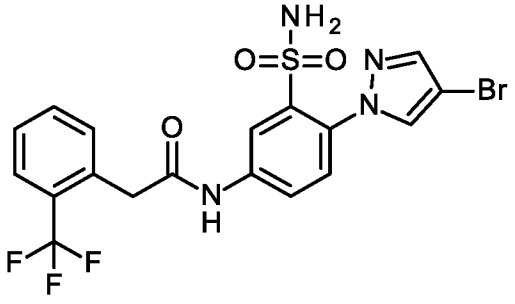


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)
بالإضافة الى (2-fluorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (9.6 ملغ،0.0212 ملي مول ، % 11 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.10 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 453 [M+H]+

مثال 64

N-[4-(4-Bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide



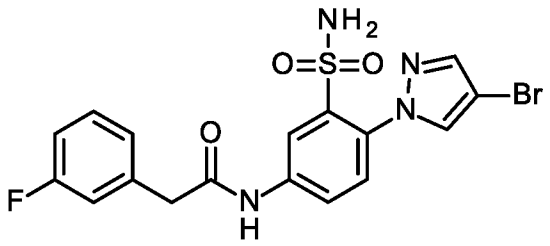
طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)
بالإضافة الى [2-(trifluoromethyl)phenyl]acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى

المركب المسمى فى العنوان (23.4 ملغ،0.0465 ملي مول ، % 23 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.19 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 503 [M+H]+

مثال 65

N-[4-(4-Bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3-fluorophenyl)acetamide

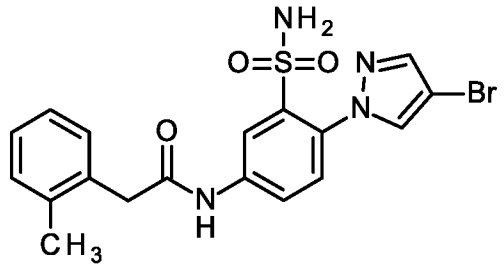


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى (3-fluorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (12.3 ملغ،0.0271 ملي مول ، % 14 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.12 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 453 [M+H]+

مثال 66

N-[4-(4-Bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-methylphenyl)acetamide

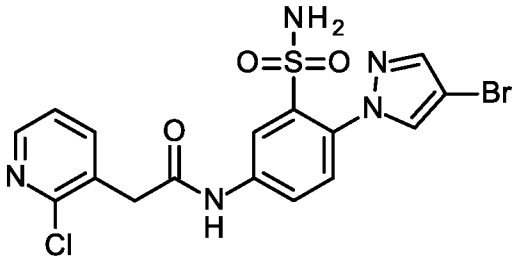


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)
بالإضافة الى (2-methylphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (25.9 ملغ،0.0576 ملي مول ، % 29 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.15 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 449 [M+H]+

مثال 67

N-[4-(4-Bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chloropyridin-3-yl)acetamide

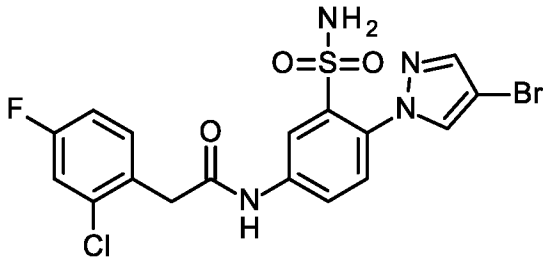


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)
بالإضافة الى (2-chloropyridin-3-yl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (13.4 ملغ،0.0285 ملي مول ، % 14 معدل الانتاج و % 79 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 0.98 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 470 [M+H]+

مثال 68

N-[4-(4-Bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chloro-4-fluorophenyl)acetamide

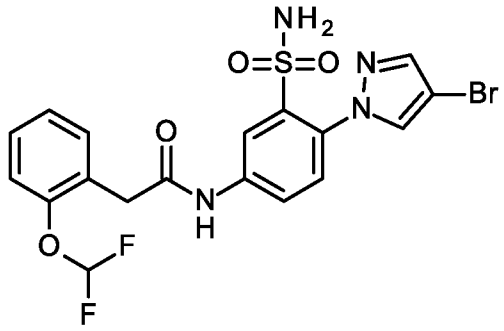


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى 2-chloro-4-fluorophenyl)acetic acid) (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (3.0 ملغ،0.00615 ملي مول ، % 3 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.17 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 487 [M+H]+

مثال 69

N-[4-(4-Bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(difluoromethoxy)phenyl]acetamide

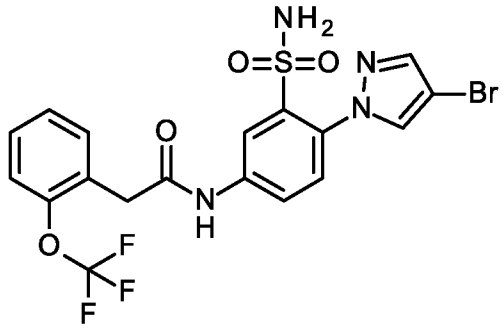


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)
بالإضافة الى [2-(difluoromethoxy)phenyl]acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (21.5 ملغ،0.0429 ملي مول ، % 21 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.15 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 501 [M+H]+

مثال 70

N-[4-(4-Bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]acetamide



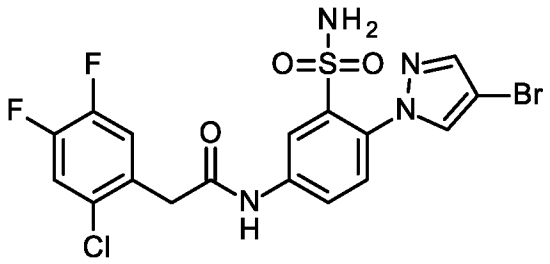
طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)
بالإضافة الى [2-(trifluoromethoxy)phenyl]acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم

الى المركب المسمى فى العنوان (16.8 ملغ،0.0324 ملي مول ، 16 % معدل الانتاج و 100 % نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.22 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 519 [M+H]+

مثال 71

N-[4-(4-Bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chloro-4,5-difluorophenyl)acetamide

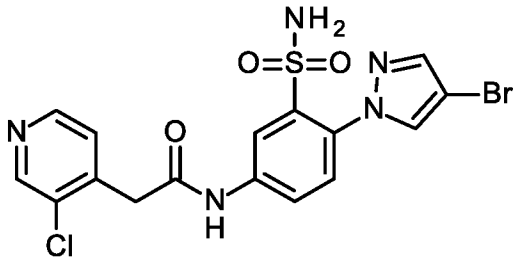


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى 2-chloro-4,5-difluorophenyl)acetic acid) (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (4.6 ملغ،0.00910 ملي مول ، 5 % معدل الانتاج و 100 % نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.20 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 505 [M+H]+

مثال 72

N-[4-(4-Bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3-chloropyridin-4-yl)acetamide

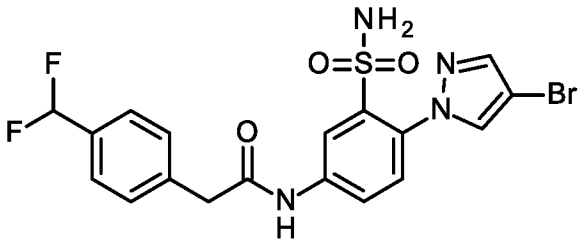


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)
بالإضافة الى (3-chloropyridin-4-yl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (5.9 ملغ،0.0125 ملي مول ، 6 % معدل الانتاج و 92 % نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 0.96 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 470 [M+H]+

مثال 73

N-[4-(4-Bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[4-(difluoromethyl)phenyl]acetamide

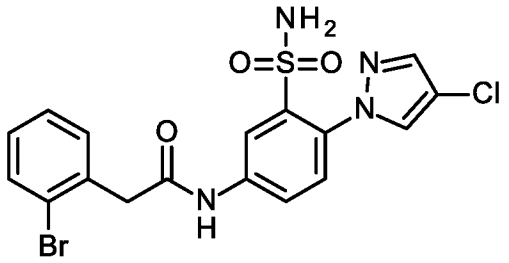


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)
بالإضافة الى [4-(difluoromethyl)phenyl]acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (15.7 ملغ،0.0323 ملي مول ، 16 % معدل الانتاج و 100 % نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.14 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 485 [M+H]+

مثال 74

2-(2-Bromophenyl)-N-[4-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

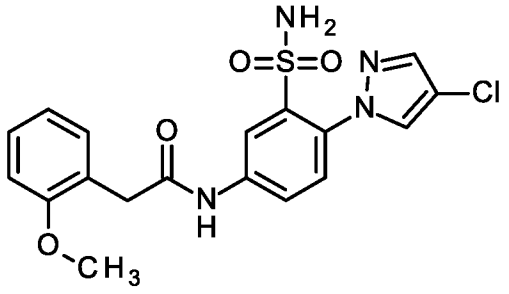


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى 2-bromophenyl)acetic acid) (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (28.8 ملغ،0.0613 ملي مول ، % 31 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.14 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 469 [M+H]+

مثال 75

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-methoxyphenyl)acetamide

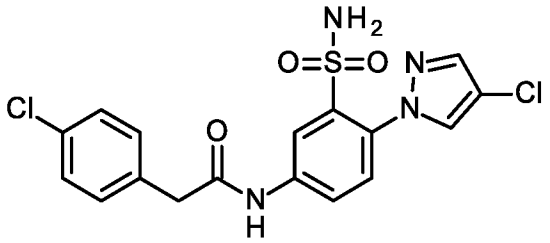


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)
بالإضافة الى (2-methoxyphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (2.7 ملغ،0.0642 ملي مول ، % 3 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.09 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 421 [M+H]+

مثال 76

2-(4-Chlorophenyl)-N-[4-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

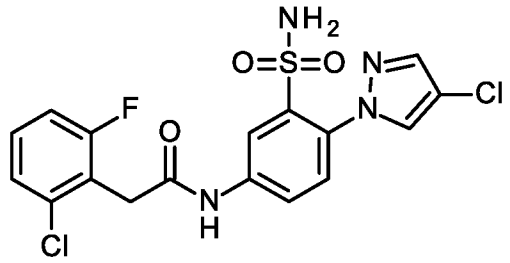


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)
بالإضافة الى (4-chlorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (5.8 ملغ،0.0136 ملي مول ، % 7 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.17 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 425 [M+H]+

مثال 77

2-(2-Chloro-6-fluorophenyl)-N-[4-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

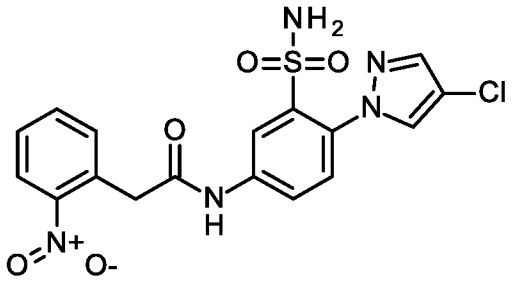


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)
بالإضافة الى (2-chloro-6-fluorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (33.9 ملغ،0.0765 ملي مول ، % 38 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.14 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 443 [M+H]+

مثال 78

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-nitrophenyl)acetamide

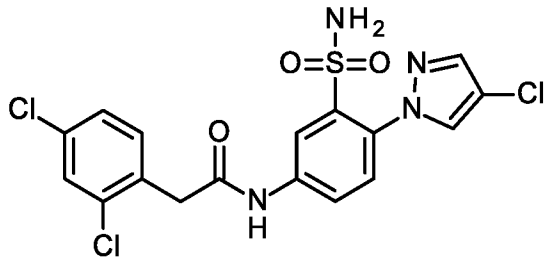


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)
بالإضافة الى (2-nitrophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (8.3 ملغ،0.0190 ملي مول ، % 10 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.07 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 436 [M+H]+

مثال 79

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,4-dichlorophenyl)acetamide

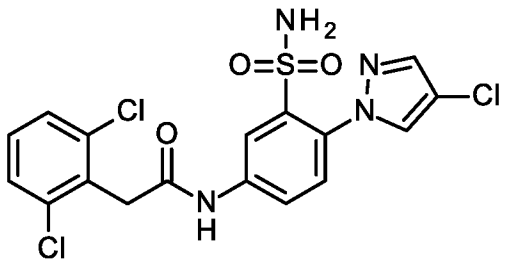


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى (2,4-dichlorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (4.2 ملغ،0.00914 ملي مول ، % 5 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.23 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 459 [M+H]+

مثال 80

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,6-dichlorophenyl)acetamide

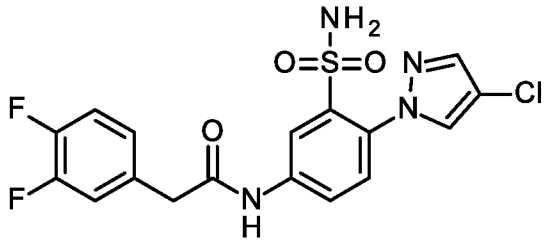


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)
بالإضافة الى (2,6-dichlorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (43.4 ملغ،0.0944 ملي مول ، % 47 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.18 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 459 [M+H]+

مثال 81

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3,4-difluorophenyl)acetamide

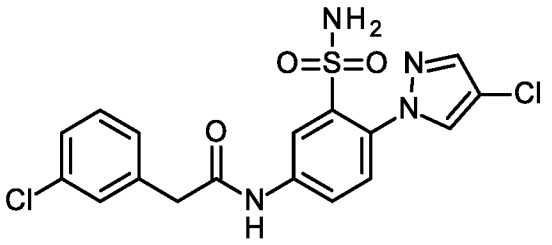


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)
بالإضافة الى (3,4-difluorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (7.1 ملغ،0.0166 ملي مول ، % 8 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.13 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 427 [M+H]+

مثال 82

2-(3-Chlorophenyl)-N-[4-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

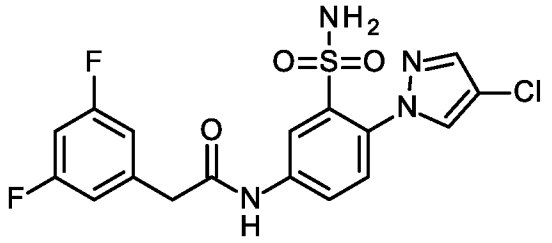


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)
بالإضافة الى (3-chlorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (11.4 ملغ،0.0268 ملي مول ، % 13 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.17 min, MS (ESIpos): m/z = 425 [M+H]+

مثال 83

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3,5-difluorophenyl)acetamide

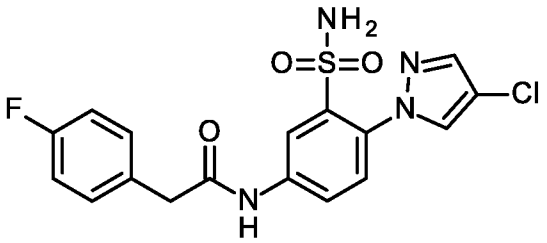


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)
بالإضافة الى (3,5-difluorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (6.3 ملغ،0.0148 ملي مول ، % 7 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.14 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 427 [M+H]+

مثال 84

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-fluorophenyl)acetamide

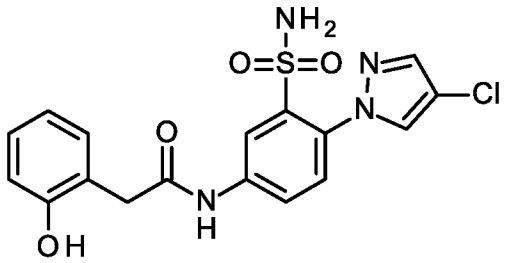


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)
بالإضافة الى (4-fluorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (8.2 ملغ،0.0201 ملي مول ، % 10 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.10 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 409 [M+H]+

مثال 85

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-hydroxyphenyl)acetamide



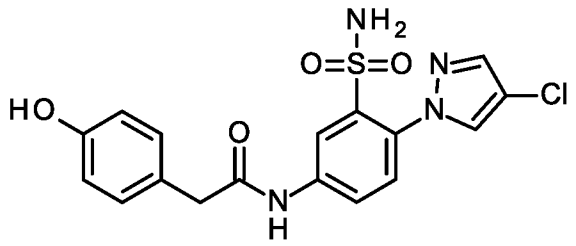
طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)

بالإضافة الى (2-hydroxyphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (12.5 ملغ،0.0307 ملي مول ، % 15 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.00 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 407 [M+H]+

مثال 86

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-hydroxyphenyl)acetamide

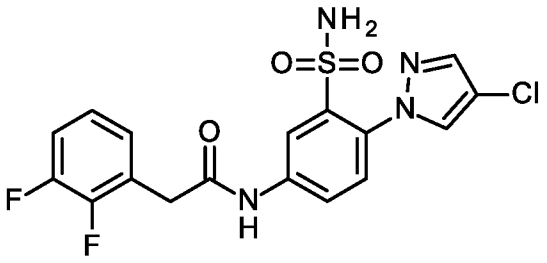


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)
بالإضافة الى (4-hydroxyphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (5.5 ملغ،0.0135 ملي مول ، % 7 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 0.93 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 407 [M+H]+

مثال 87

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,3-difluorophenyl)acetamide

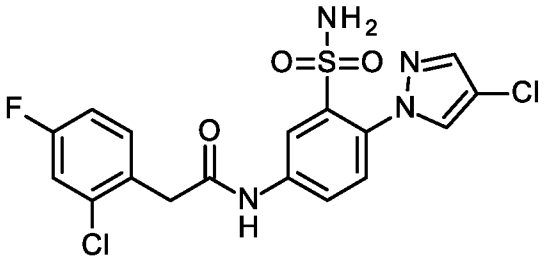


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)
بالإضافة الى (2,3-difluorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (18.4 ملغ،0.0431 ملي مول ، % 22 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.12 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 427 [M+H]+

مثال 88

2-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-N-[4-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

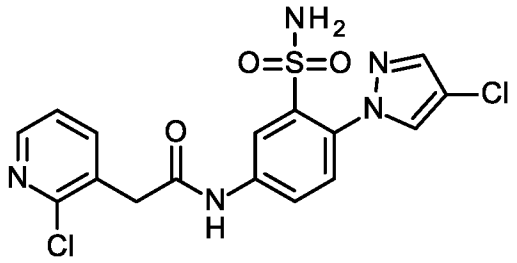


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)
بالإضافة الى (2-chloro-4-fluorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (14.5 ملغ،0.0327 ملي مول ، % 16 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.16 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 443 [M+H]+

مثال 89

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chloropyridin-3-yl)acetamide

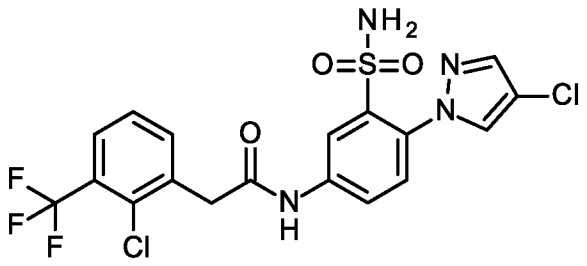


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى 2-chloropyridin-3-yl)acetic acid) (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (21.3 ملغ،0.0500 ملي مول ، 25 % معدل الانتاج و 81 % نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 0.96 min, MS (ESIpos): m/z = 426 [M+H]+

مثال 90

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide

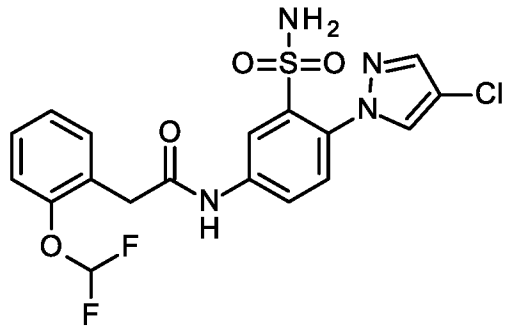


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى [2-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (30.4 ملغ،0.0616 ملي مول ، 31 % معدل الانتاج و 100 % نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.24 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 493 [M+H]+

مثال 91

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(difluoromethoxy)phenyl]acetamide

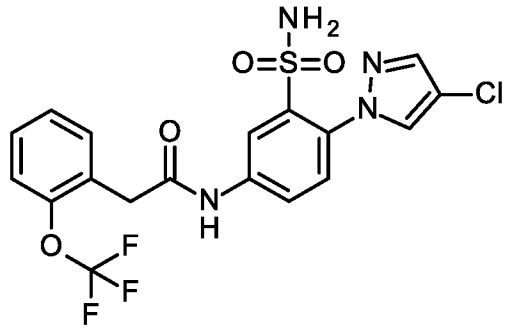


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى [2-(difluoromethoxy)phenyl]acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (20.7 ملغ،0.0453 ملي مول ، 23 % معدل الانتاج و 100 % نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.14 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 457 [M+H]+

مثال 92

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]acetamide

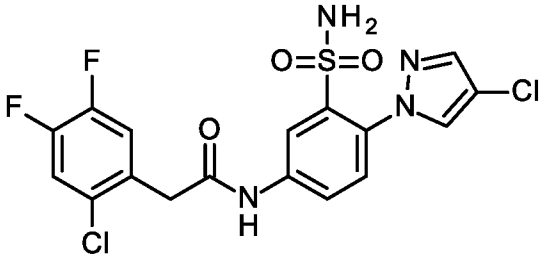


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى [2-(trifluoromethoxy)phenyl]acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (14.1 ملغ،0.0297 ملي مول ، 15 % معدل الانتاج و 100 % نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.21 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 475 [M+H]+

مثال 93

2-(2-Chloro-4,5-difluorophenyl)-N-[4-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



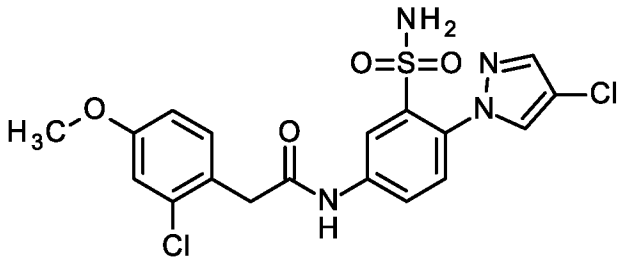
طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)

بالإضافة الى (2-chloro-4,5-difluorophenyl)acetic acid) (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (9.8 ملغ،0.0212 ملي مول ، % 11 معدل الانتاج و 100 % نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.19 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 461 [M+H]+

مثال 94

2-(2-Chloro-4-methoxyphenyl)-N-[4-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



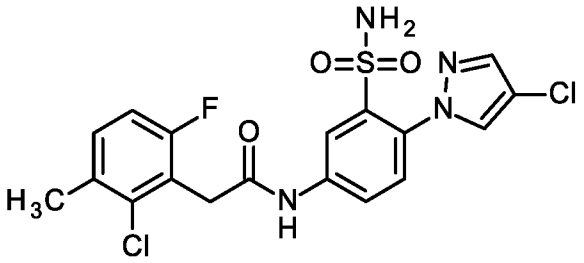
طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)

بالإضافة الى (2-chloro-4-methoxyphenyl)acetic acid) (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (16.4 ملغ،0.0360 ملي مول ، % 18 معدل الانتاج و 100 % نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.14 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 455 [M+H]+

مثال 95

2-(2-Chloro-6-fluoro-3-methylphenyl)-N-[4-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

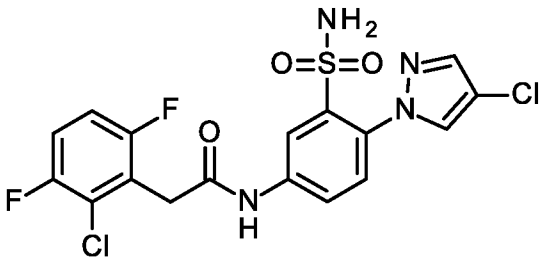


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)
بالإضافة الى (2-chloro-6-fluoro-3-methylphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (18.3 ملغ،0.0400 ملي مول ، 20 % معدل الانتاج و 100 % نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.21 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 457 [M+H]+

مثال 96

2-(2-Chloro-3,6-difluorophenyl)-N-[4-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

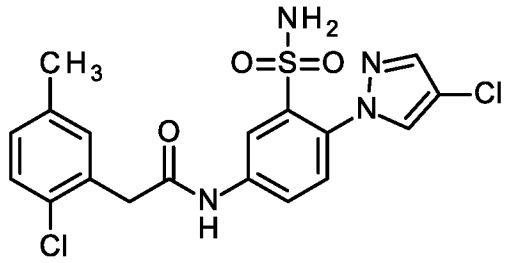


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)
بالإضافة الى (2-chloro-3,6-difluorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (20.1 ملغ،0.0436 ملي مول ، 22 % معدل الانتاج و 100 % نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.16 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 461 [M+H]+

مثال 97

2-(2-Chloro-5-methylphenyl)-N-[4-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

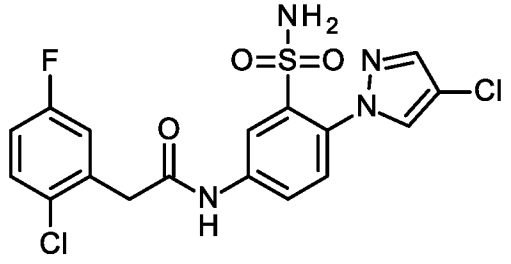


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى (2-chloro-5-methylphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (29.6 ملغ،0.0674 ملي مول ، % 34 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.20 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 439 [M+H]+

مثال 98

2-(2-Chloro-5-fluorophenyl)-N-[4-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

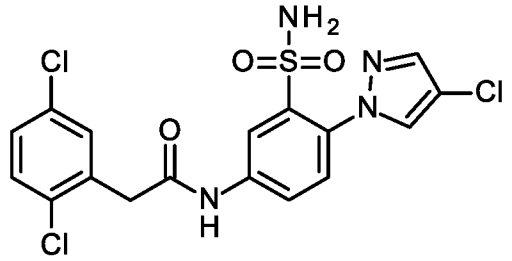


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)
بالإضافة الى (2-chloro-5-fluorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (17.2 ملغ،0.0388 ملي مول ، % 19 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.15 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 443 [M+H]+

مثال 99

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,5-dichlorophenyl)acetamide

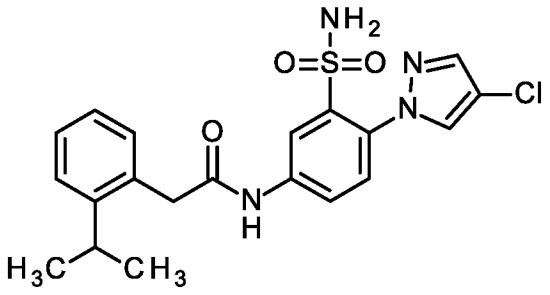


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)
بالإضافة الى (2,5-dichlorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (26.1 ملغ،0.0568 ملي مول ، % 28 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.22 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 459 [M+H]+

مثال 100

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-isopropylphenyl)acetamide



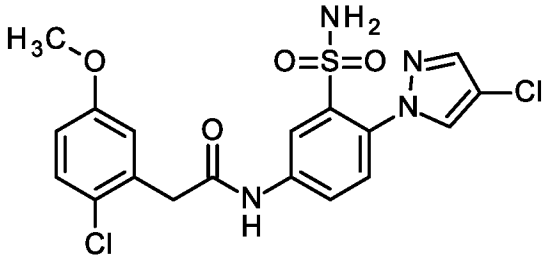
طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)

بالإضافة الى (2-isopropylphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (24.2 ملغ،0.0559 ملي مول ، % 28 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.25 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 433 [M+H]+

مثال 101

2-(2-Chloro-5-methoxyphenyl)-N-[4-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



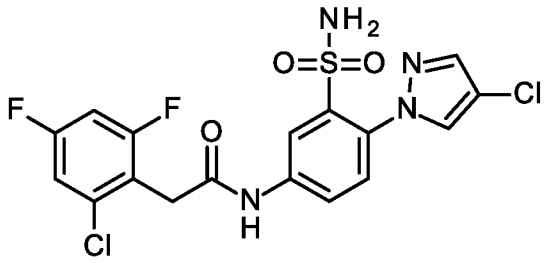
طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)

بالإضافة الى (2-chloro-5-methoxyphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (8.0 ملغ،0.0176 ملي مول ، % 9 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.15 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 455 [M+H]+

مثال 102

2-(2-Chloro-4,6-difluorophenyl)-N-[4-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

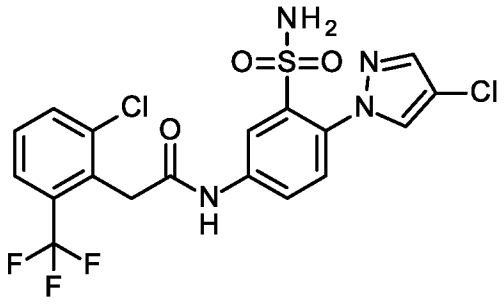


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى 2-chloro-4,6-difluorophenyl)acetic acid) (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (25.8 ملغ،0.0559 ملي مول ، 28 % معدل الانتاج و 92 % نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.18 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 461 [M+H]+

مثال 103

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-chloro-6-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide

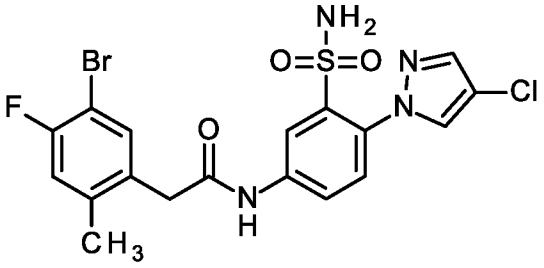


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)
بالإضافة الى [2-chloro-6-(trifluoromethyl)phenyl]acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (26.7 ملغ،0.0541 ملي مول ، 27 % معدل الانتاج و 100 % نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.22 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 493 [M+H]+

مثال 104

2-(5-Bromo-4-fluoro-2-methylphenyl)-N-[4-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

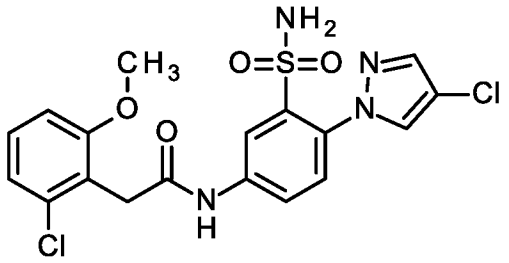


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)
بالإضافة الى (5-bromo-4-fluoro-2-methylphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (11.2 ملغ،0.0223 ملي مول ، 11 % معدل الانتاج و 83 % نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.24 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 501 [M+H]+

مثال 105

2-(2-Chloro-6-methoxyphenyl)-N-[4-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

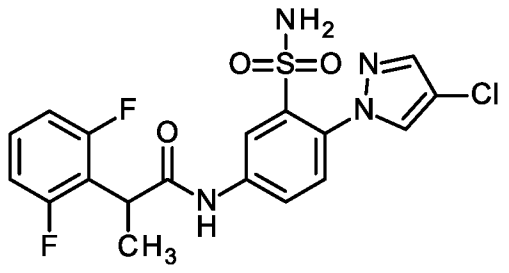


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى (2-chloro-6-methoxyphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (23.6 ملغ،0.0518 ملي مول ، 26 % معدل الانتاج و 100 % نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.16 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 455 [M+H]+

مثال 106

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,6-difluorophenyl)propanamide

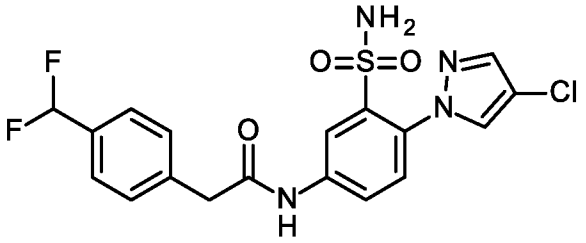


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)
بالإضافة الى 2-(2,6-difluorophenyl)propanoic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (21.1 ملغ،0.0479 ملي مول ، % 24 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.17 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 441 [M+H]+

مثال 107

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[4-(difluoromethyl)phenyl]acetamide

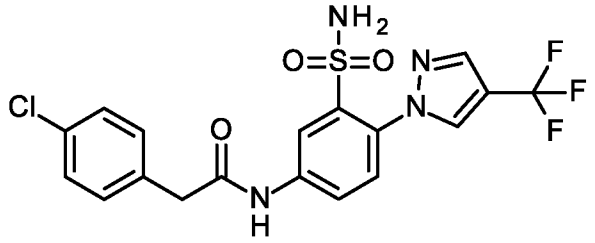


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)
بالإضافة الى [4-(difluoromethyl)phenyl]acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (20.0 ملغ،0.0454 ملي مول ، % 23 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.13 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 441 [M+H]+

مثال 108

2-(4-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

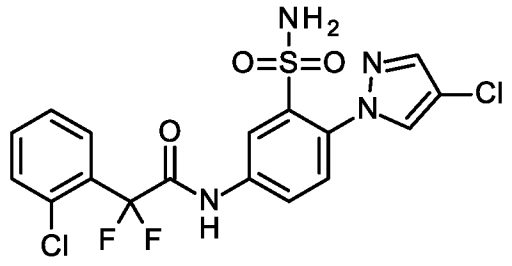


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى (4-chlorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (18.5 ملغ،0.0403 ملي مول ، % 23 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.22 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 459 [M+H]+

مثال 109

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2,2-difluoroacetamide



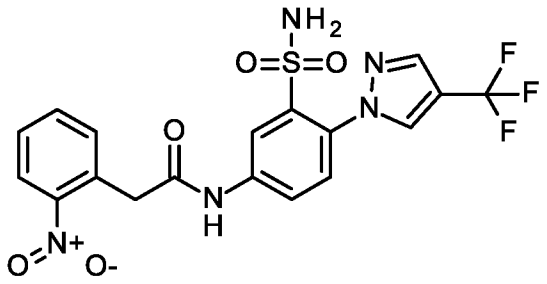
طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى 2-chlorophenyl)(difluoro)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى

المركب المسمى فى العنوان (3.4 ملغ،0.00737 ملي مول ، 4 % معدل الانتاج و 81 % نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.20 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 461 [M+H]+

مثال 110

2-(2-Nitrophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

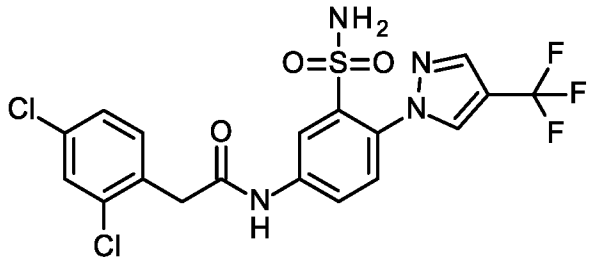


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى (2-nitrophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (14.0 ملغ،0.0298 ملي مول ، 15 % معدل الانتاج و 91 % نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.13 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 470 [M+H]+

مثال 111

2-(2,4-Dichlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

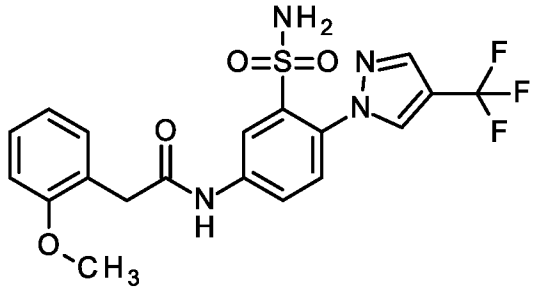


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى (2,4-dichlorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (16.4 ملغ،0.0332 ملي مول ، 17 % معدل الانتاج و 100 % نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.28 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 493 [M+H]+

مثال 112

2-(2-Methoxyphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

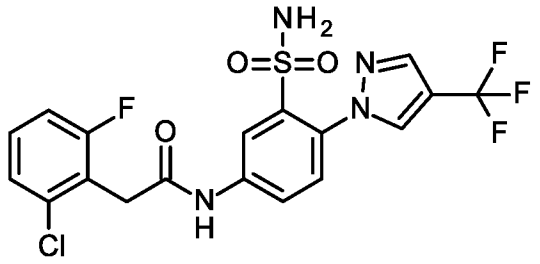


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى (2-methoxyphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (13.8 ملغ،0.0304 ملي مول ، 15 % معدل الانتاج و 100 % نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.15 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 455 [M+H]+

مثال 113

2-(2-Chloro-6-fluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

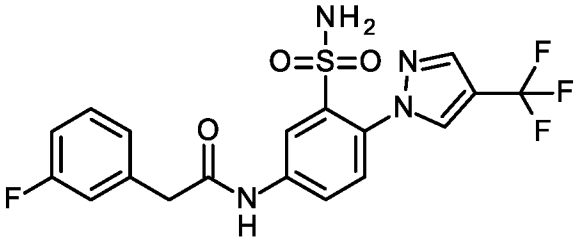


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى (2-chloro-6-fluorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (10.0 ملغ،0.0210 ملي مول ، % 10 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.20 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 477 [M+H]+

مثال 114

2-(3-Fluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide



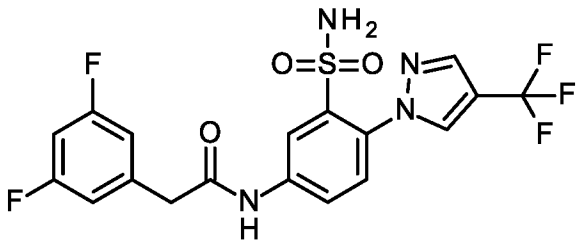
طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)

بالإضافة الى (3-fluorophenyl)acetic acid) 0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (13.5 ملغ،0.0305 ملي مول ، % 15 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.16 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 443 [M+H]+

مثال 115

2-(3,5-Difluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

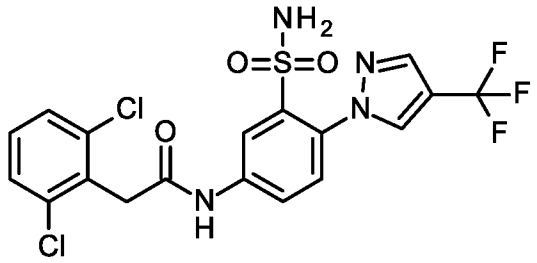


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى (3,5-difluorophenyl)acetic acid) 0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (16.4 ملغ،0.0356 ملي مول ، % 18 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.19 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 461 [M+H]+

مثال 116

2-(2,6-Dichlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

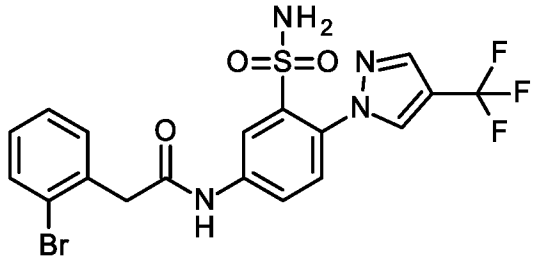


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى (2,6-dichlorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (15.8 ملغ،0.0320 ملي مول ، % 16 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.23 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 493 [M+H]+

مثال 117

2-(2-Bromophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

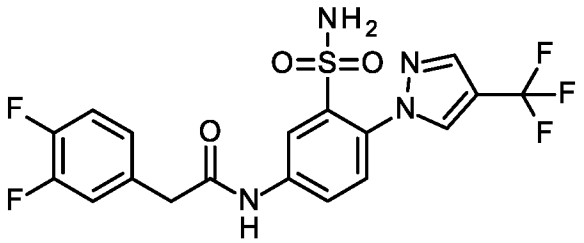


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى (2-bromophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (7.4 ملغ،0.0147 ملي مول ، % 7 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.20 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 503 [M+H]+

مثال 118

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

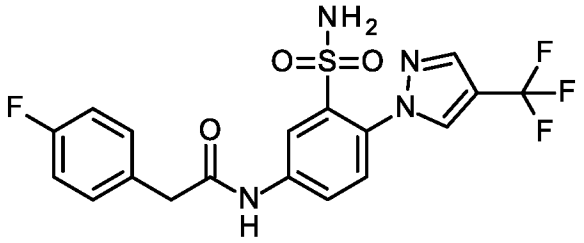


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى (3,4-difluorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (13.3 ملغ،0.0289 ملي مول ، 14 % معدل الانتاج و 100 % نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.18 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 461 [M+H]+

مثال 119

2-(4-Fluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide



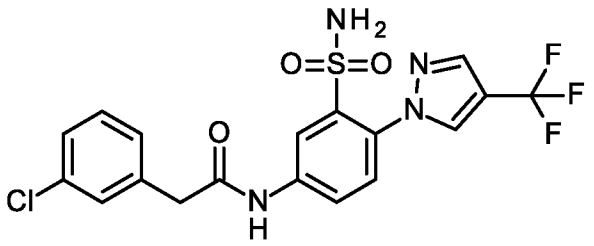
طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)

بالإضافة الى (4-fluorophenyl)acetic acid) 0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (20.9 ملغ،0.0472 ملي مول ، % 24 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.16 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 443 [M+H]+

مثال 120

2-(3-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

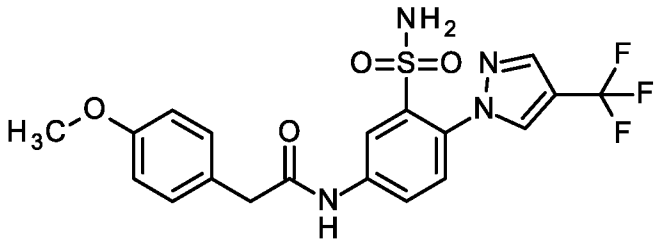


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى (3-chlorophenyl)acetic acid) 0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (12.6 ملغ،0.0275 ملي مول ، % 14 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.22 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 459 [M+H]+

مثال 121

2-(4-Methoxyphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

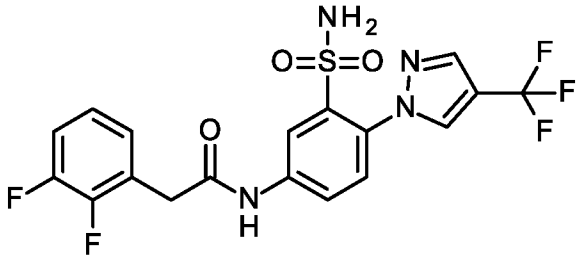


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى (4-methoxyphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (14.3 ملغ،0.0315 ملي مول ، % 16 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.13 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 455 [M+H]+

مثال 122

2-(2,3-Difluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

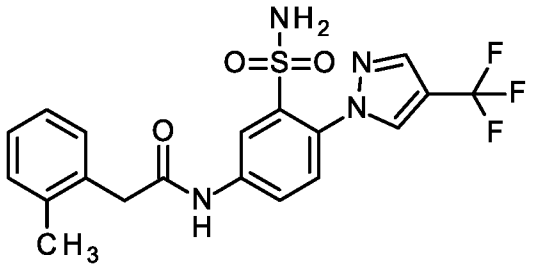


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى (2,3-difluorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (8.0 ملغ،0.0174 ملي مول ، % 92 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.17 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 461 [M+H]+

مثال 123

2-(2-Methylphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

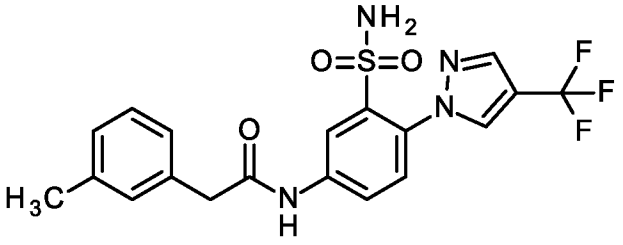


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى (2-methylphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (21.4 ملغ،0.0488 ملي مول ، % 24 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.19 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 439 [M+H]+

مثال 124

2-(3-Methylphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide



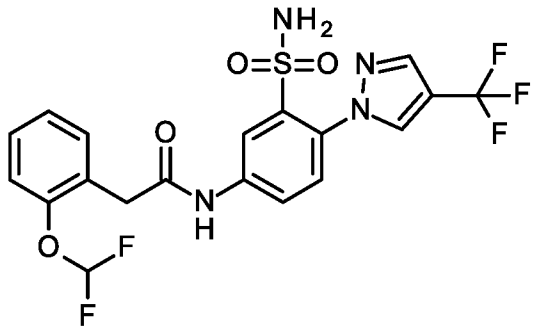
طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)

بالإضافة الى (3-methylphenyl)acetic acid) 0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (15.8 ملغ،0.0360 ملي مول ، % 18 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.20 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 439 [M+H]+

مثال 125

2-[2-(Difluoromethoxy)phenyl]-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

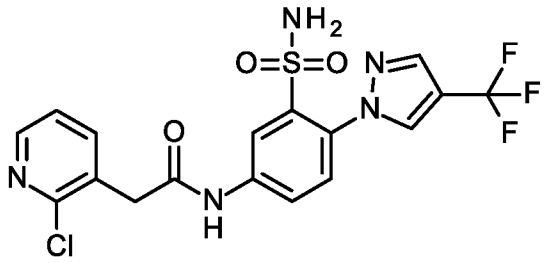


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى [2-(difluoromethoxy)phenyl]acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (5.3 ملغ،0.0108 ملي مول ، % 5 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.19 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 491 [M+H]+

مثال 126

2-(2-Chloropyridin-3-yl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

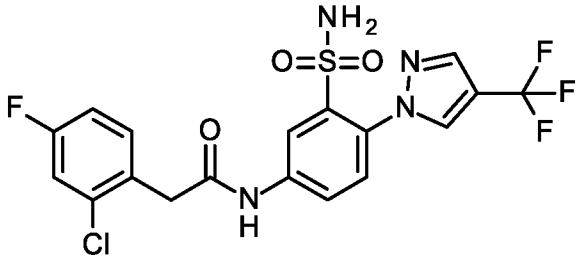


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى 2-chloropyridin-3-yl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (12.7 ملغ،0.0276 ملي مول ، % 14 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.03 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 460 [M+H]+

مثال 127

2-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

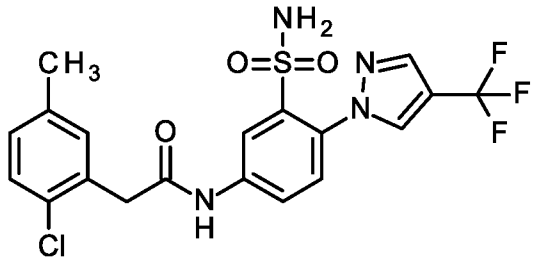


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى 2-chloro-4-fluorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (9.1 ملغ،0.0191 ملي مول ، % 10 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.21 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 477 [M+H]+

مثال 128

2-(2-Chloro-5-methylphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

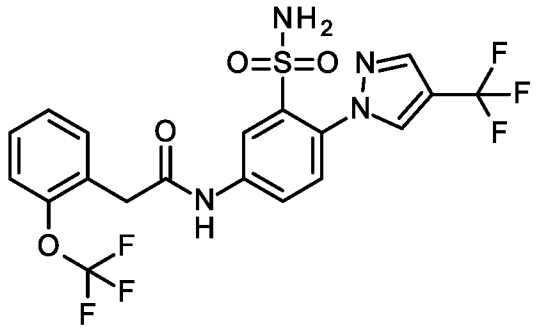


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى (2-chloro-5-methylphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (13.7 ملغ،0.0290 ملي مول ، 14 % معدل الانتاج و 100 % نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.25 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 473 [M+H]+

مثال 129

N-{3-Sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}-2-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]acetamide

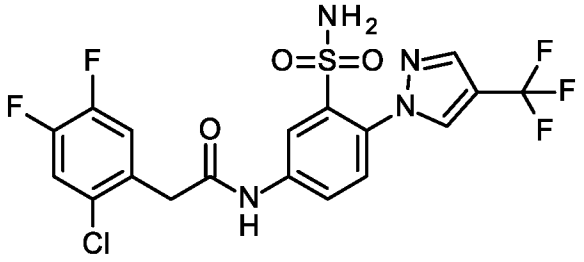


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى [2-(trifluoromethoxy)phenyl]acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (9.5 ملغ،0.0189 ملي مول ، 9 % معدل الانتاج و 100 % نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.25 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 509 [M+H]+

مثال 130

2-(2-Chloro-4,5-difluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide



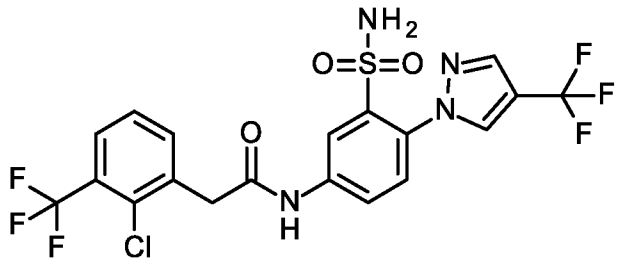
طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى (2-chloro-4,5-difluorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم

الى المركب المسمى فى العنوان (17.1 ملغ،0.0346 ملي مول ، % 17 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.24 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 495 [M+H]+

مثال 131

2-[2-Chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

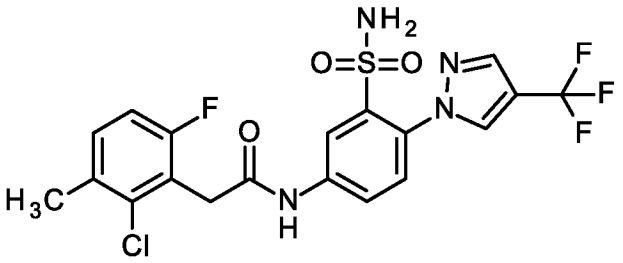


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى [2-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان(15.3 ملغ،0.0290 ملي مول ، % 15 معدل الانتاج و % 100 نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.28 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 527 [M+H]+

مثال 132

2-(2-Chloro-6-fluoro-3-methylphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

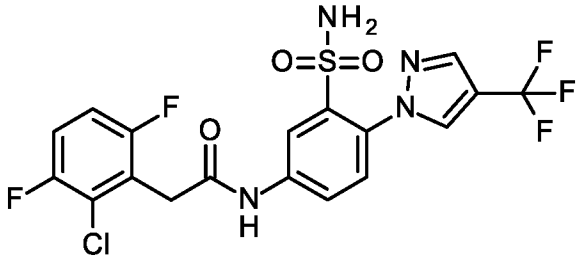


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى 2-chloro-6-fluoro-3-methylphenyl)acetic acid) (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (10.9 ملغ،0.0222 ملي مول ، 11 % معدل الانتاج و 100 % نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.25 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 491 [M+H]+

مثال 133

2-(2-Chloro-3,6-difluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

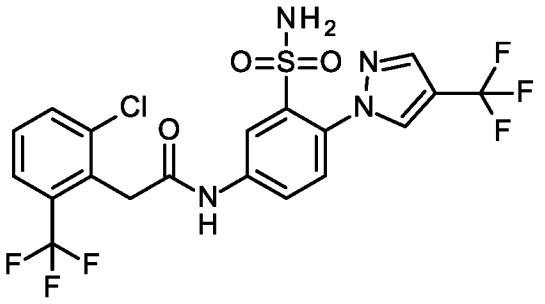


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى 2-chloro-3,6-difluorophenyl)acetic acid) (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (16.4 ملغ،0.0331 ملي مول ، 17 % معدل الانتاج و 100 % نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.21 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 495 [M+H]+

مثال 134

2-[2-Chloro-6-(trifluoromethyl)phenyl]-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

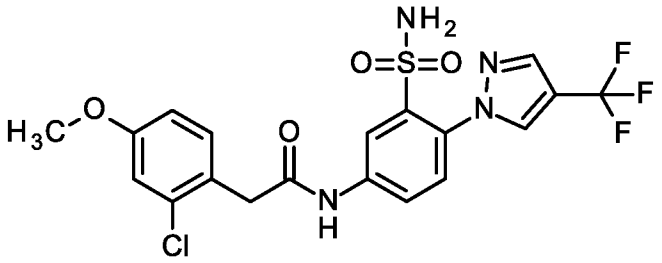


طبقا للخطوات العامة GP5.1 فإن 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) بالإضافة الى [2-chloro-6-(trifluoromethyl)phenyl]acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم الى المركب المسمى فى العنوان (11.2 ملغ،0.0213 ملي مول ، 11 % معدل الانتاج و 100 % نقاء).

LC-MS (طريقة A): زمن الاحتجاز = 1.26 دقيقة، MS (ESIpos): m/z = 527 [M+H]+

مثال 135

2-(2-Chloro-4-methoxyphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide



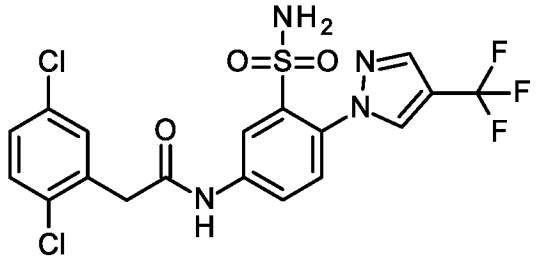
طبقاً للاجراء العام GP5.1, 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و 2-chloro-4-methoxyphenyl) acetic acid 0.40) ملي مول تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان

17.9) ملغم.0.0366) (ملي مول% 18 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء.(

LC-MS (Method A): Rt = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 489 [M+H]+

مثال136

2-(2,5-Dichlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide



طبقاً للاجراء العام,GP5.1

5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)

و

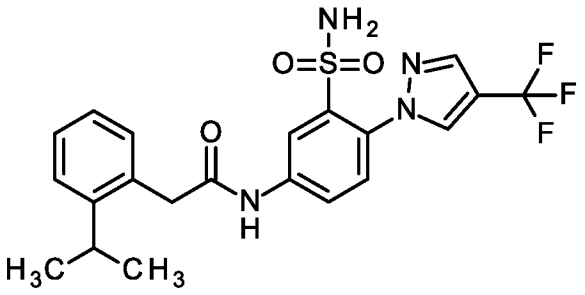
(2,5-dichlorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان

(10.3 ملغم(0.0209) ملي مول% 10 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء)

LC-MS (Method A): Rt = 1.26 min; MS (ESIpos): m/z = 493 [M+H]+

مثال 136

2-(2-Isopropylphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide



طبقاً للاجراء العام

GP5.1,

5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)

و

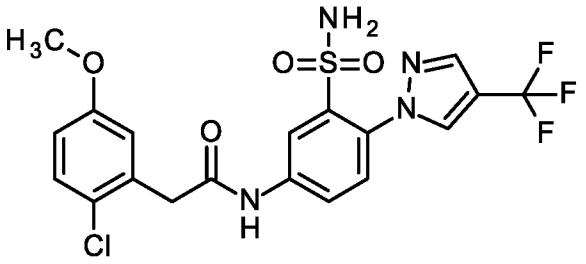
(2-isopropylphenyl)acetic acid ملي مول 0.40

تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان

(19.8 ملغم 0.0424 ملي مول،% 21 معدل إنتاج،% 100 , نقاء)

LC-MS (Method A): Rt = 1.30 min; MS (ESIpos): m/z = 467 [M+H]+

مثال 138 2-(2-Chloro-5-methoxyphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide



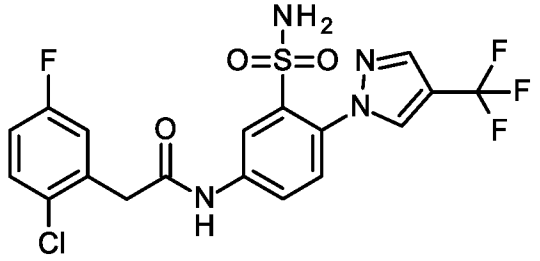
طبقاً للاجراء العام GP5.1 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و (2-chloro-5-methoxyphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان

(6.7 ملغم ملي مول% 0.0137, 7 معدل الإنتاج، % 100 نقاء)

LC-MS (Method A): Rt = 1.20 min; MS (ESIpos): m/z = 489 [M+H]+

مثال 139

2-(2-Chloro-5-fluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide



طبقاً للاجراء العام, GP5.1

5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)

و

(2-chloro-5-fluorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان

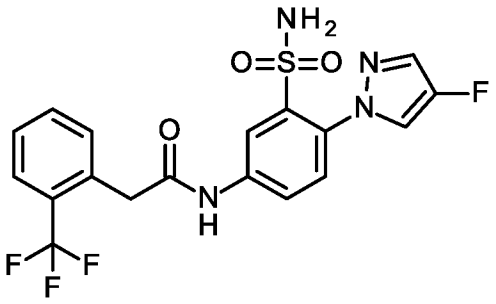
(12.6 ملغم)

(0.0264 ملي مول% 13 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء)

LC-MS (Method A): Rt = 1.21 min; MS (ESIpos): m/z = 477 [M+H]+

مثال 140

N-[4-(4-Fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide



طبقاً للاجراء العام GP5.1

,

5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-

yl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و

[2-(trifluoromethyl)phenyl]acetic acid

(0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان

(11.8 ملغم)

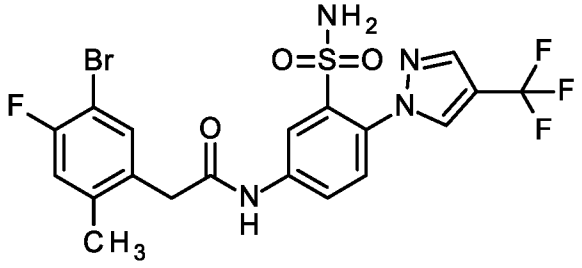
(0.0267 ملي مول، 13 % معدل إنتاج،% 92 نقاء)

LC-MS (Method A): Rt = 1.12 min; MS (ESIpos): m/z = 443 [M+H]+

مثال 141

2-(5-Bromo-4-fluoro-2-methylphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-

(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide



طبقاً للاجراء العام

GP5.1,

5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-

1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)

و

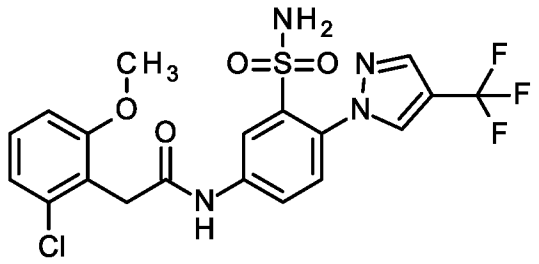
(5-bromo-4-fluoro-2-methylphenyl)acetic acid (ملي مول 0.40) تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان

(19.5 ملغم) (ملي مول،% 18 0.0364 معدل إنتاج،% 100 نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 1.29 min; MS (ESIpos): m/z = 535 [M+H]+

مثال 142

2-(2-Chloro-6-methoxyphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide



طبقاً للاجراء العام GP5.1

5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)

و

(2-chloro-6-methoxyphenyl)acetic acid

(0.40) ملي مول تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان

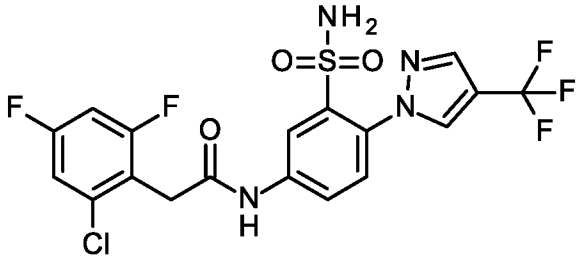
23.8 ملغم

(0.0487 ملي مول% 24 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء.)

LC-MS (Method A): Rt = 1.21 min; MS (ESIpos): m/z = 489 [M+H]+

مثال 143

2-(2-Chloro-4,6-difluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide



5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4- طبقاً للاجراء العام GP5.1, 5
(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)

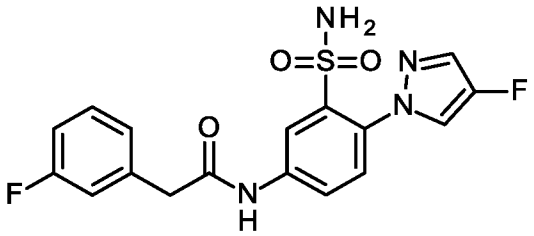
و(0.40) (2-chloro-4,6-difluorophenyl)acetic acid ملي مول تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان

(ملغم 7.7) ملي مول% 8 , 0.0156 معدل الإنتاج، % 91 نقاء(

LC-MS (Method A): Rt = 1.23 min; MS (ESIpos): m/z = 495 [M+H]+ 10

مثال 144

2-(3-Fluorophenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



15

طبقاً للاجراء العام GP5.1

5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)

و

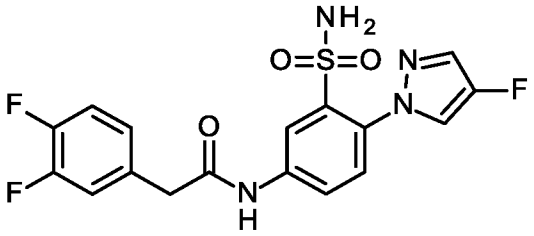
(3-fluorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان

(12.9 ملغم.0.0328) (ملي مول% 16 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء(

LC-MS (Method A): Rt = 1.04 min; MS (ESIpos): m/z = 393 [M+H]+

مثال 145

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

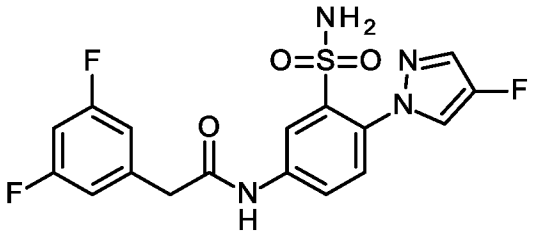


طبقاً للاجراء العام GP5.1 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)

و (3,4-difluorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان16.0 ملغم((0.0390 ملي مول) % 19 معدل الإنتاج، % 100 نقاء LC-MS (Method A): Rt = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 411 [M+H]+

مثال 146

2-(3,5-Difluorophenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



طبقاً للاجراء العام ,GP5.1

5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)

و (3,5-difluorophenyl)acetic acid

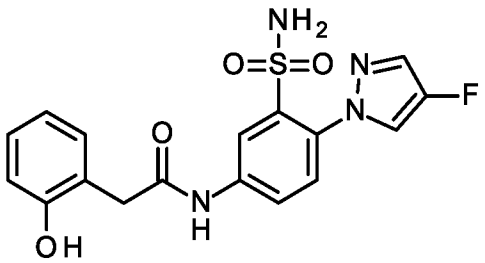
(0.40ملي مول تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان

11.4.ملغم0.0278) (ملي مول% 14 , معدل الإنتاج، % 81 نقاء

LC-MS (Method A): Rt = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 411 [M+H]+

مثال 147

N-[4-(4-Fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-hydroxyphenyl)acetamide



طبقاً للاجراء العام ,GP5.1

5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)

و

(2-hydroxyphenyl)acetic acid

(0.40) ملي مول تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان

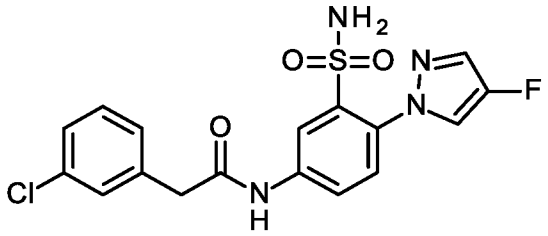
8.8 . ملغم(

0.0225) ملي مول% 11 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء

LC-MS (Method A): Rt = 0.93 min; MS (ESIpos): m/z = 391 [M+H]+

148 مثال

2-(3-Chlorophenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



طبقاً للاجراء العام GP5.1

,

5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)

و

(3-chlorophenyl)acetic acid

(0.40) ملي مول تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان

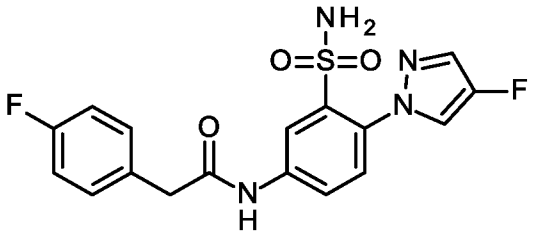
15.2 . (ملغم

0.0372) ملي مول% 19 , معدل الإنتاج، % 86 نقاء

LC-MS (Method A): Rt = 1.11 min; MS (ESIpos): m/z = 409 [M+H]+

149 مثال

2-(4-Fluorophenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



طبقاً للاجراء العام ,GP5.1

5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول)

و

(4-fluorophenyl)acetic acid

(0.40) ملي مول

تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان

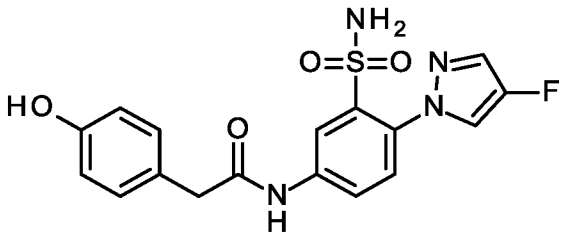
20.3 .ملغم (0.0517 ملي مول)

26 % معدل الإنتاج، 92 % نقاء

LC-MS (Method A): Rt = 1.04 min; MS (ESIpos): m/z = 393 [M+H]+

مثال150

N-[4-(4-Fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-hydroxyphenyl)acetamide



طبقاًللاجراءالعام ,GP5.1

5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) and (4-hydroxyphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان

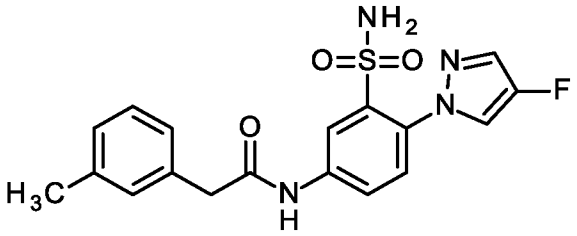
. (13.9) ملغم 0.0356 ملي مول

18 % معدل الإنتاج، 100 % نقاء

LC-MS (Method A): Rt = 0.85 min; MS (ESIpos): m/z = 391 [M+H]+

مثال 151

N-[4-(4-Fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3-methylphenyl)acetamide

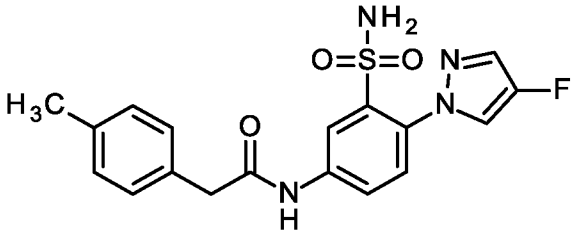


طبقاً للاجراء العام GP5.1, 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و (3-methylphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان . 6.1 ملغم(0.0157 ملي مول% 8 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء

LC-MS (Method A): Rt = 1.09 min, MS (ESIpos): m/z = 389 [M+H]+

مثال 152

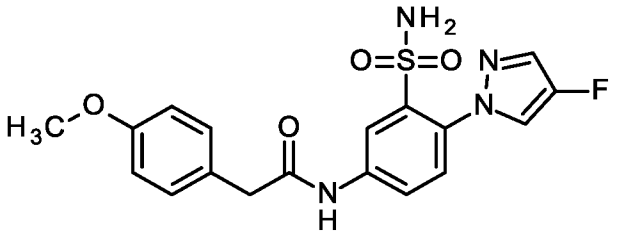
N-[4-(4-Fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-methylphenyl)acetamide



طبقاً للاجراء العام GP5.1, 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و-4-methylphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (0.0293 ملي مول% 15 , معدل الإنتاج، % 91 نقاء.ملغم11.4(LC-MS (Method A): Rt = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 389 [M+H]+

مثال 153

N-[4-(4-Fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-methoxyphenyl)acetamide

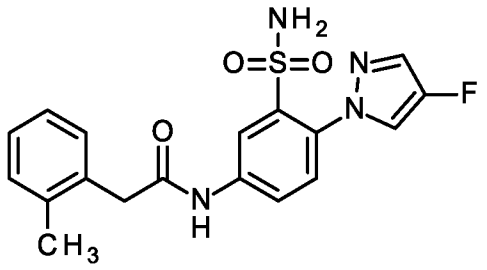


طبقاً للاجراء العام GP5.1, 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) and (4-methoxyphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان

(0.0539 ملي مول% 27 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء LC-MS (21.8 . ملغم

مثال 154 (Method A): Rt = 1.01 min, MS (ESIpos): m/z = 405 [M+H]+

N-[4-(4-Fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-methylphenyl)acetamide



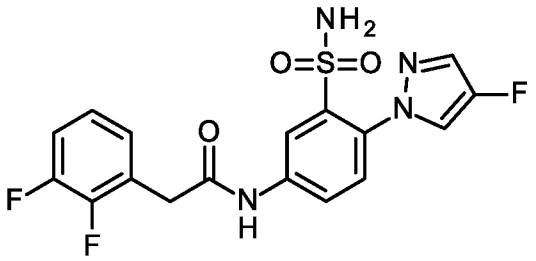
طبقاً للاجراء العام GP5.1, 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و-2-(2-methylphenyl)acetic acid (0.40) ملي مول تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان

(ملي مول% 24 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء 0.0487ملغم) 18.9 .

LC-MS (Method A): Rt = 1.07 min, MS (ESIpos): m/z = 389 [M+H]+

مثال 155

2-(2,3-Difluorophenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

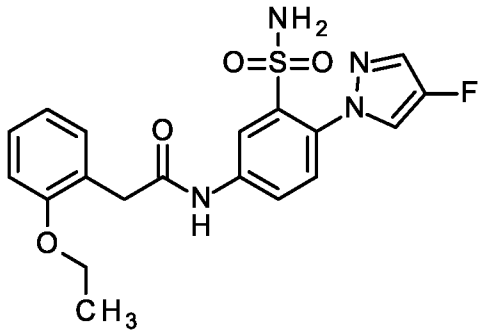


طبقاً للاجراء العام GP5.1, 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) and (2,3-difluorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان . 10.4 ملغم (0.0253 ملي مول% 13 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء

LC-MS (Method A): Rt = 1.05 min; MS (ESIpos): m/z = 411 [M+H]+

مثال 156

2-(2-Ethoxyphenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

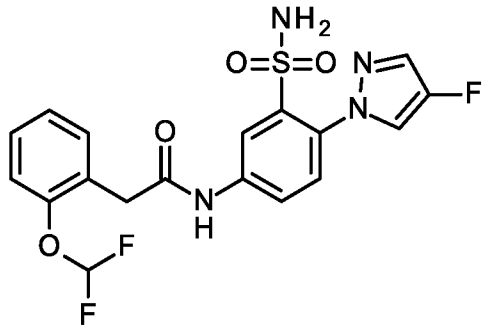


طبقاً للاجراء العام GP5.1, 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و 2-(2-ethoxyphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان.ملغم 20.2 (0.0483 ملي مول) معدل الإنتاج، % 24 نقاء % 92

LC-MS (Method A): Rt = 1.10 min; MS (ESIpos): m/z = 419 [M+H]+

مثال 157

2-[2-(Difluoromethoxy)phenyl]-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

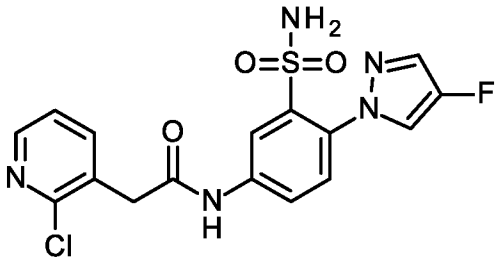


طبقاً للاجراء العام GP5.1, 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و 2-[2-(difluoromethoxy)phenyl]acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان. 14.9 ملغم(0.0338 ملي مول% 17 , معدل الإنتاج، % 88 نقاء)

LC-MS (Method A): Rt = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 441 [M+H]+

مثال 158

2-(2-Chloropyridin-3-yl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



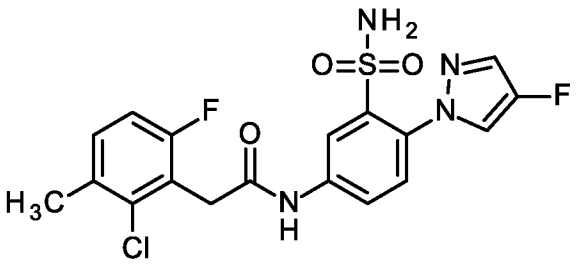
طبقاً للاجراء العام GP5.1, 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide (0.20) ملي مول و2-(2-chloropyridin-3-yl)acetic acid 0.40 ملي مول تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان7.1) .

ملغم0.0173) (ملي مول% 9 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء

LC-MS (Method A): Rt = 0.88 min; MS (ESIpos): m/z = 410 [M+H]+

مثال 159

2-(2-Chloro-6-fluoro-3-methylphenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



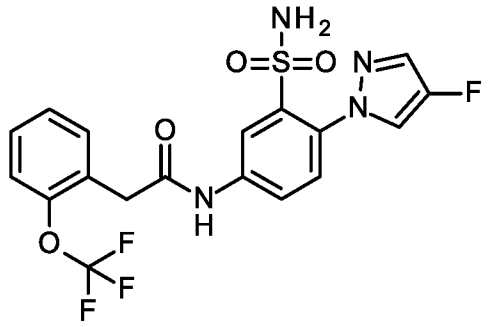
طبقاً للاجراء العام GP5.1, 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و2-chloro-6-fluoro-3-methylphenyl)acetic acid (0.40 م . مول(تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان

17.7 .) ملغم(0.0401) ملي مول% 20 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء

LC-MS (Method A): Rt = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 441 [M+H]+

مثال 160

N-[4-(4-Fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]acetamide



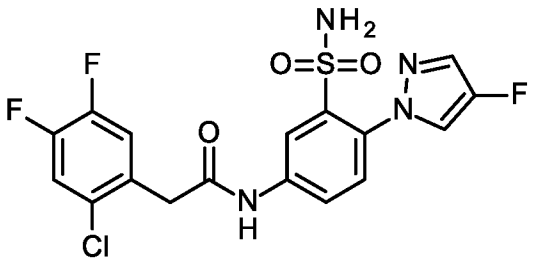
طبقاً للاجراء العام GP5.1, 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و [2-(trifluoromethoxy)phenyl]acetic acid 0.40 ملي مول تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان 16.4 ملغم 0.0358 ملي مول,

18 % معدل الإنتاج، 100 % نقاء

LC-MS (Method A): Rt = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 459 [M+H]+

مثال 161

2-(2-Chloro-4,5-difluorophenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]

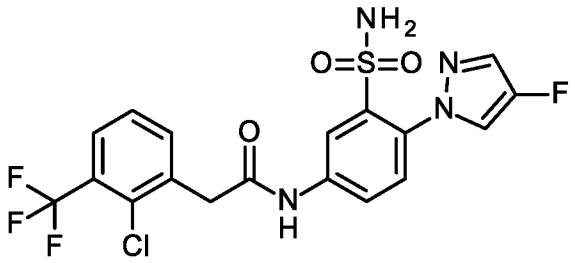


طبقاً للاجراء العام GP5.1, 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-fluoro-2-chloro-4,5-difluorophenyl)acetic acid (0.20 ملي مول) و 1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide 0.40 ملي مول تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (0.0144 ملي مول% 7 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء . 6.4 ملغم)

LC-MS (Method A): Rt = 1.13 min; MS (ESIpos): m/z = 445 [M+H]+

مثال 162

2-[2-Chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

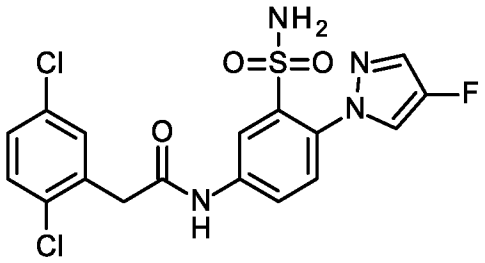


طبقاً للاجراء العام GP5.1, 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-fluoro-2-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]acetic acid (0.40) ملي مول تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (ملغم0.0285 13.6 . ملي مول% 14 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء

LC-MS (Method A): Rt = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 477 [M+H]+

مثال 163

2-(2,5-Dichlorophenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

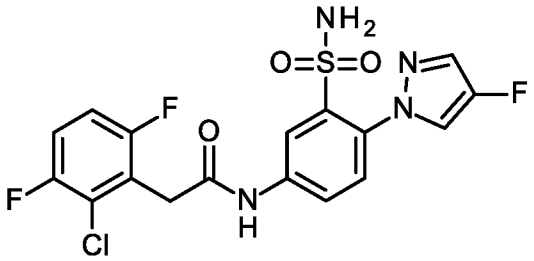


طبقاً للاجراء العام GP5.1, 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و2,5-dichlorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (ملغم 13.8) (0.0311 ملي مول% 16 , معدل الإنتاج، % 92 نقاء.(

LC-MS (Method A): Rt = 1.16 min; MS (ESIpos): m/z = 443 [M+H]+

مثال 164

2-(2-Chloro-3,6-difluorophenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

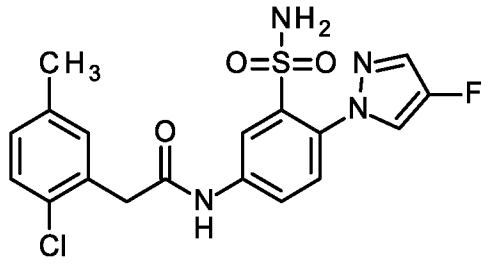


طبقاً للاجراء العام GP5.1, 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و2-chloro-3,6-difluorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان 19.1 .)ملغم(0.0429) ملي مول% 22 , معدل الإنتاج، % 90 نقاء(

LC-MS (Method A): Rt = 1.10 min; MS (ESIpos): m/z = 445 [M+H]+

مثال 165

2-(2-Chloro-5-methylphenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



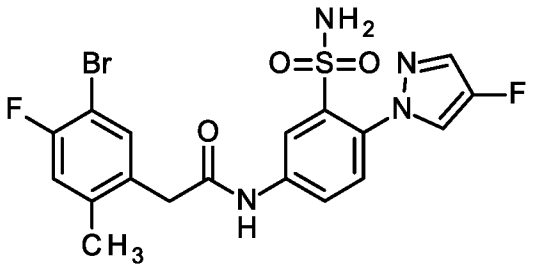
طبقاً للاجراء العام GP5.1, 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و 2-(2-chloro-5-methylphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول) تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان

(20.6 ملغم 0.0487 ملي مول) % 24 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء

LC-MS (Method A): Rt = 1.14 min; MS (ESIpos): m/z = 423 [M+H]+

مثال 166

2-(5-Bromo-4-fluoro-2-methylphenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

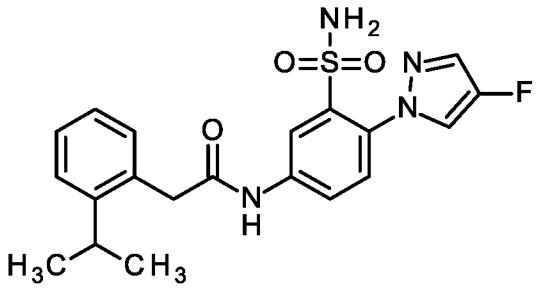


طبقاً للاجراء العام GP5.1, 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-fluoro-2-methylphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول) تم تحويلهم إلي المركب المسمى and (5-bromo-4-(1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) في العنوان ملغم0.0282 13.7 . ملي مول% 14 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء.

LC-MS (Method A): Rt = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 485 [M+H]+

مثال 167

N-[4-(4-Fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-isopropylphenyl)acetamide

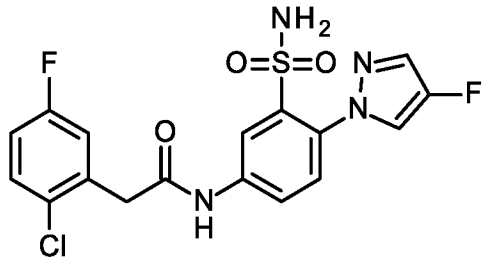


طبقاً للاجراء العام GP5.1, 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و-2-(2-isopropylphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان ملغم(0.0511 21.3 . ملي مول% 26 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء

LC-MS (Method A): Rt = 1.20 min; MS (ESIpos): m/z = 417 [M+H]+

مثال 168

2-(2-Chloro-5-fluorophenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

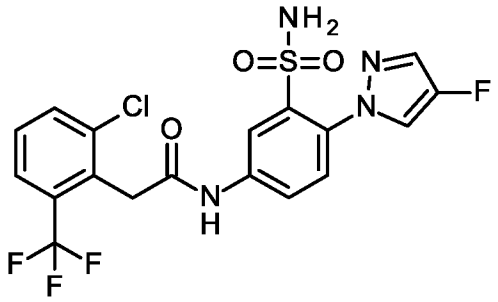


طبقاً للاجراء العام GP5.1, 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و2-(2-chloro-5-fluorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان . 16.7ملغم0.0391) (ملي مول% 20 , معدل الإنتاج، % 84 نقاء

LC-MS (Method A): Rt = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 427 [M+H]+

مثال 169

2-[2-Chloro-6-(trifluoromethyl)phenyl]-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

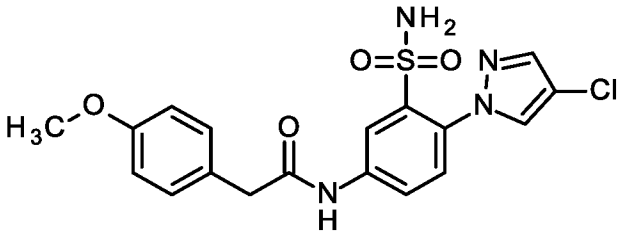


طبقاً للاجراء العام GP5.1, 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و2-[2-chloro-6-(trifluoromethyl)phenyl]acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان 10.8 ملغم0.0226) (ملي مول% 11 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء

LC-MS (Method A): Rt = 1.16 min, MS (ESIpos): m/z = 477 [M+H]+

مثال 170

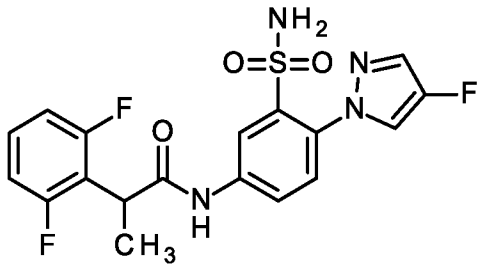
N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-methoxyphenyl)acetamide



طبقاً للاجراء العام GP5.1, 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و-(4-methoxyphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول) تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان . 12.2 ملغم(0.0290 ملي مول% 14 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء LC-MS (Method A): Rt = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 421 [M+H]+

مثال 171

2-(2,6-Difluorophenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]propanamide

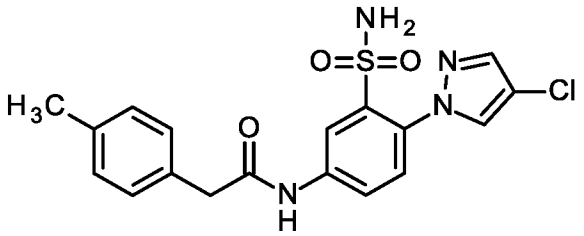


طبقاً للاجراء العام GP5.1, 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و-(2,6-difluorophenyl)acetic acid (0.40 م . مول(تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان وزن بالمج وزن 12.2 0.0287) .(ملي مول% 14 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء

LC-MS (Method A): Rt = 1.11 min; MS (ESIpos): m/z = 425 [M+H]+

مثال 172

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-methylphenyl)acetamide



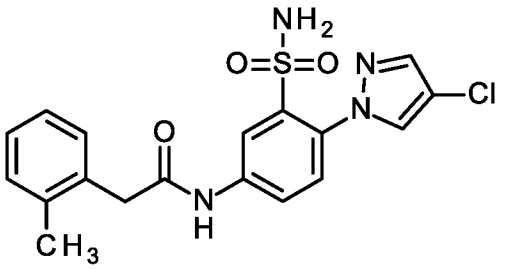
5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide طبقاً للاجراء العام GP5.1, (0.20 ملي مول) و-(4-methylphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول) تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان

8.8 ملغم. (0.0217 ملي مول) (11 % , معدل الإنتاج، 100 % نقاء

LC-MS (Method A): Rt = 1.15 min, MS (ESIpos): m/z = 405 [M+H]+

مثال 173

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-methylphenyl)acetamide

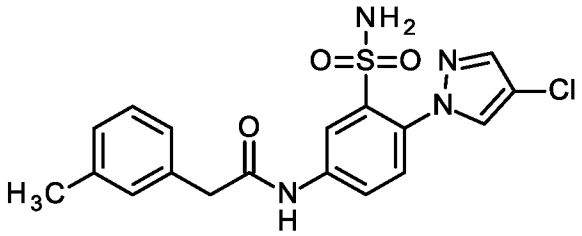


طبقاً للاجراء العام GP5.1, 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و 2-(2-methylphenyl)acetic acid (0.40) ملي مول تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (13.7 ملغم(0.0338) ملي مول% 17 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء.(

LC-MS (Method A): Rt = 1.13 min; MS (ESIpos): m/z = 405 [M+H]+

مثال 174

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3-methylphenyl)acetamide

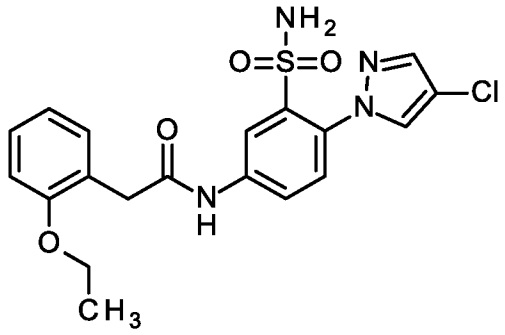


طبقاً للاجراء العام GP5.1, 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و3-(3-methylphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (27.3 ملغم(0.0674) ملي مول% 34 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء.(

LC-MS (Method A): Rt = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 405 [M+H]+

مثال 175

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-ethoxyphenyl)acetamide

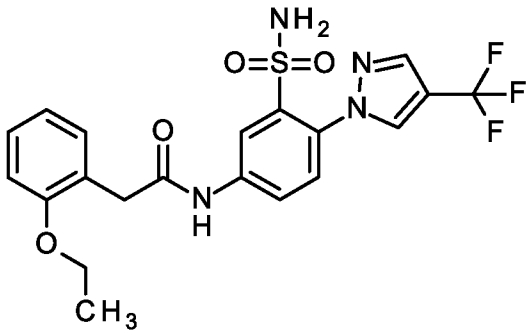


طبقاً للاجراء العام GP5.1, 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و-2-(2-ethoxyphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (28.3 ملغم0.0651) (ملي مول% 33 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء(

LC-MS (Method A): Rt = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 435 [M+H]+

مثال 176

2-(2-Ethoxyphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide



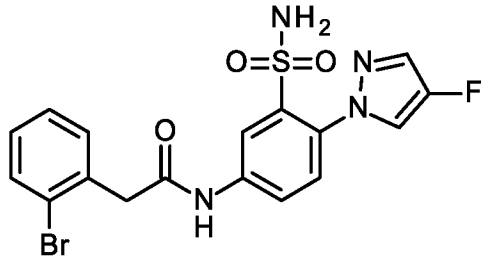
طبقاً للاجراء العام GP5.1, 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و

(2-ethoxyphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان 4.9) ملغم(0.0105) ملي مول% 5 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء(

LC-MS (Method A): Rt = 1.21 min; MS (ESIpos): m/z = 469 [M+H]+

مثال 177

2-(2-Bromophenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



طبقاً للاجراء العام,GP5.1 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و

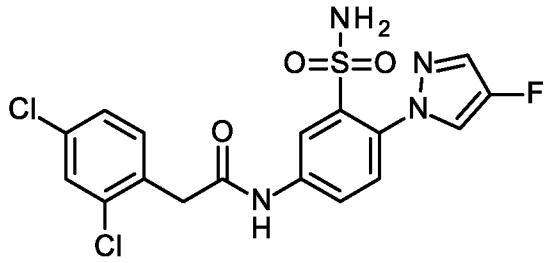
(2-bromophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان

17.9) ملغم(0.0395) ملي مول% 20 , معدل الإنتاج، % 91 نقاء(

LC-MS (Method A): Rt = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 453 [M+H]+

مثال 178

2-(2,4-Dichlorophenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

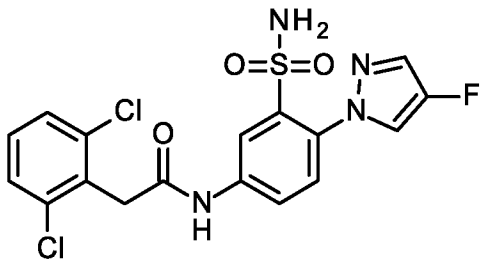


طبقاً للاجراء العام GP5.1, 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و 2-(2,4-dichlorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (8.3 ملغم (0.0187 ملي مول% 9 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 1.18 min; MS (ESIpos): m/z = 443 [M+H]+

مثال 179

2-(2,6-Dichlorophenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

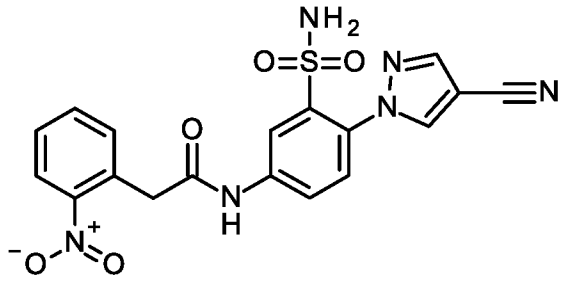


طبقاً للاجراء العام GP5.1, 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و 2-(2,6-dichlorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (20.0 ملغم) (0.0451 ملي مول% 23 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء)

LC-MS (Method A): Rt = 1.13 min; MS (ESIpos): m/z = 443 [M+H]+

مثال 180

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-nitrophenyl)acetamide

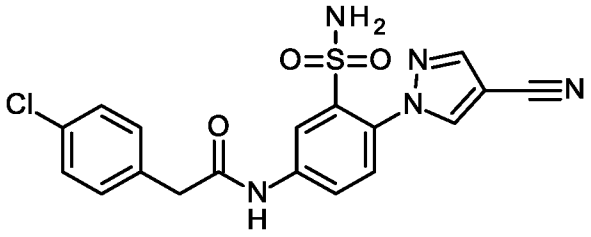


5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide طبقاً للاجراء العام GP5.2, (0.20 ملي مول) و 2-(2-nitrophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول) تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (19.0 ملغم، 0.0446 ملي مول% 22 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 0.95 min; MS (ESIpos): m/z = 427 [M+H]+

مثال 181

2-(4-Chlorophenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



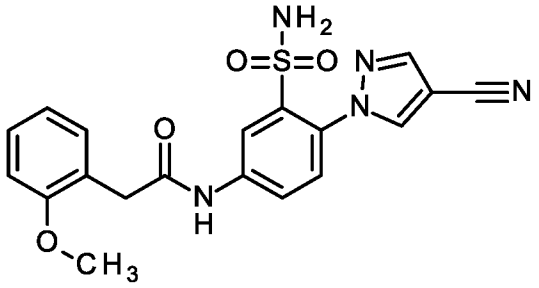
GP5.2 , 5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide طبقاً للاجراء العام (0.20 ملي مول) و 4-

chlorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (
(ملغم 0.0428) 17.8 ملي مول% 21 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 416 [M+H]+

مثال 182

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-methoxyphenyl)acetamide



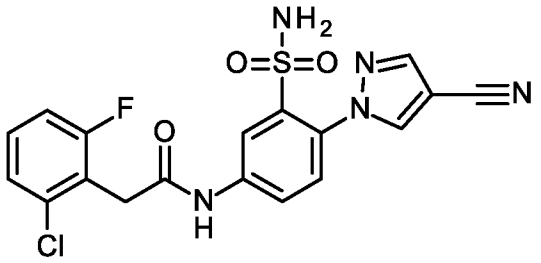
طبقاً للاجراء العام, GP5.2

5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و-2-(2-methoxyphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان
(24.1ملغم (0.0586) ملي مول% 29 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء)

LC-MS (Method A): Rt = 0.99 min; MS (ESIpos): m/z = 412 [M+H]+

مثال 183

2-(2-Chloro-6-fluorophenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



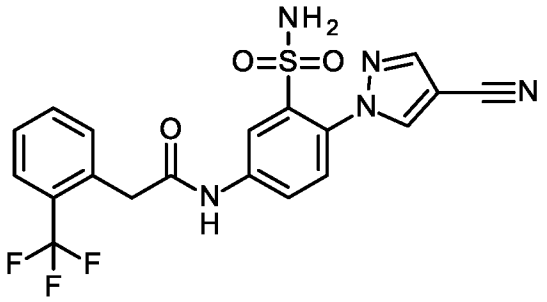
طبقاً للاجراء العام GP5.2 , 5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و-(2-chloro-6-fluorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول) تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان

(37.3 ملغم(0.0860) ملي مول% 43 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء)

LC-MS (Method A): Rt = 1.04 min; MS (ESIpos): m/z = 434 [M+H]+

مثال 184

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide



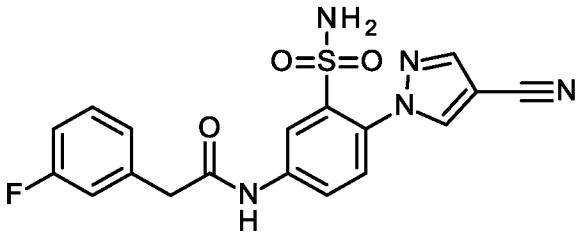
طبقاً للاجراء العامGP5.2

5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و-2-[(trifluoromethyl)phenyl]acetic acid (0.40 ملي مول تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (28.1 . ملغم) (0.0625 ملي مول% 31 , معدل إنتاج، % 100 نقاء)

LC-MS (Method A): Rt = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 450 [M+H]+

مثال 185

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3-fluorophenyl)acetamide

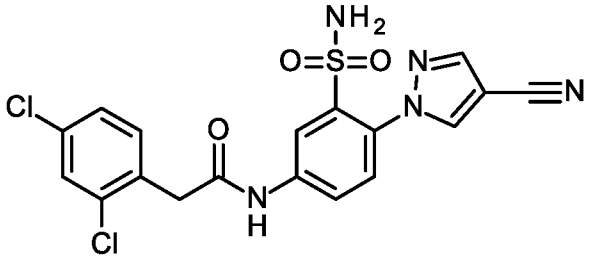


طبقاً للاجراء العام GP5.2 , 5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و-3-(3-fluorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (24.7 ملغم 0.0618) (ملي مول% 31 , معدل إنتاج، % 100 نقاء)

LC-MS (Method A): Rt = 0.99 min; MS (ESIpos): m/z = 400 [M+H]+

مثال 186

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,4-dichlorophenyl)acetamide

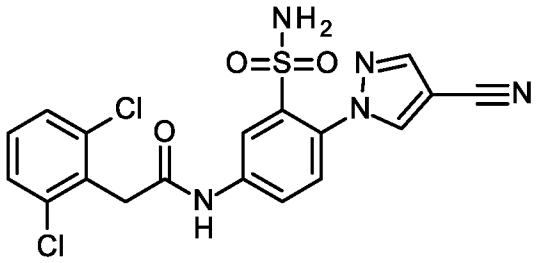


طبقاً للاجراء العام,GP5.2 5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و-(2,4-dichlorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (25.9 . ملغم0.0575) (ملي مول% 29 , معدل إنتاج، % 100 نقاء)

LC-MS (Method A): Rt = 1.13 min; MS (ESIpos): m/z = 450 [M+H]+

مثال 187

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,6-dichlorophenyl)acetamide

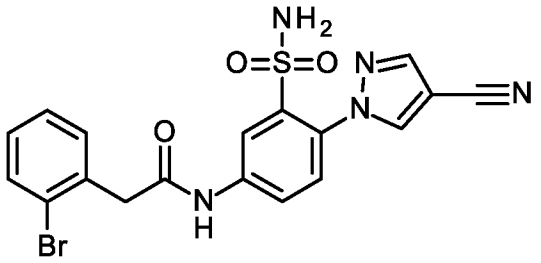


طبقاً للاجراء العام, GP5.2 5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و-(2,6-dichlorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (27.8 .ملغم 0.0617) (ملي مول% 31 , معدل إنتاج، % 100 نقاء)

LC-MS (Method A): Rt = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 450 [M+H]+

مثال 188

2-(2-Bromophenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

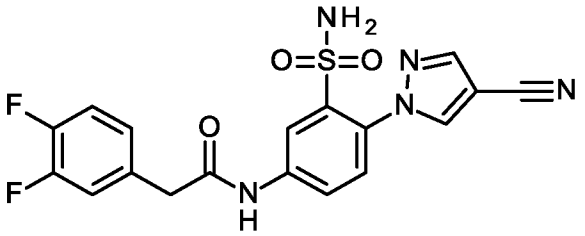


طبقاً للاجراء العام GP5.2 , 5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و-2-(2-bromophenyl)acetic acid 0.40 ملي مول تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (32.0ملغم (0.0695) ملي مول، % 35 معدل إنتاج، % 100 نقاء)

LC-MS (Method A): Rt = 1.04 min; MS (ESIpos): m/z = 460 [M+H]+

مثال 189

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3,4-difluorophenyl)acetamide



طبقاً للاجراء العام GP5.2 , 5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و

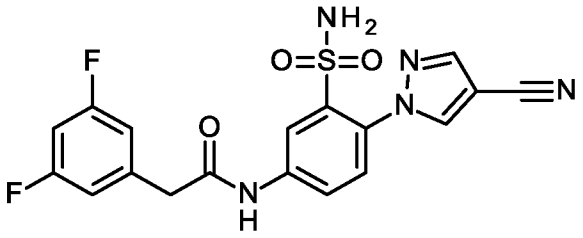
(3,4-difluorophenyl)acetic (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان

(4.0 ملغم.) (0.00958 ملي مول% 5 , معدل الإنتاج، % 86 نقاء)

LC-MS (Method A): Rt = 1.03 min; MS (ESIpos): m/z = 418 [M+H]+

مثال 190

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3,5-difluorophenyl)acetamide

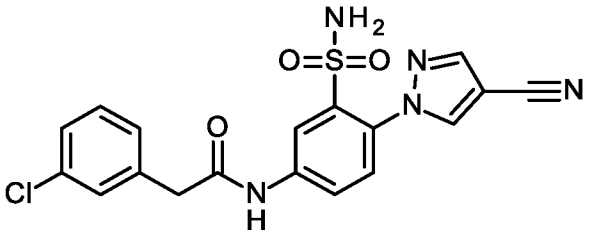


طبقاً للاجراء العام GP5.2, 5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و (3,5-difluorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان 6.2) ملغم0.0149) (ملي مول% 7 , معدل إنتاج، % 100 نقاء)

LC-MS (Method A): Rt = 1.03 min; MS (ESIpos): m/z = 418 [M+H]+

مثال 191

2-(3-Chlorophenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

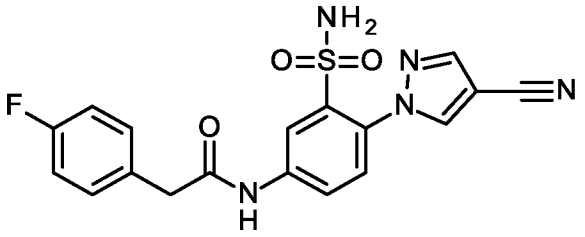


طبقاً للاجراء العام GP5.2, 5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و(3-chlorophenyl)acetic acid (0.40) ملي مول تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (. 28.6 ملغم0.0688) (ملي مول% 34 , معدل إنتاج، % 100 نقاء)

LC-MS (Method A): Rt = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 416 [M+H]+

مثال 192

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-fluorophenyl)acetamide

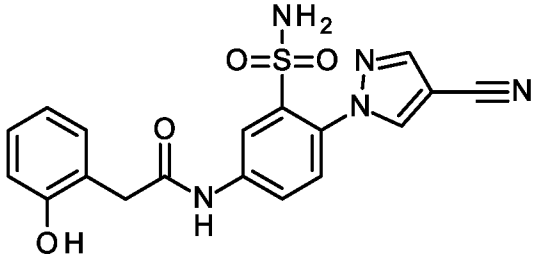


طبقاً للاجراء العام GP5.2 5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و-4-fluorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (8.7ملغم0.0218) (ملي مول% 11 , معدل إنتاج، % 100 نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 0:99 min; MS (ESIpos): m/z = 400 [M+H]+

مثال 193

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-hydroxyphenyl)acetamide

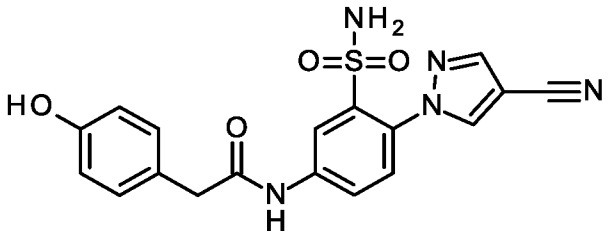


طبقاً للاجراء العام GP5.2 , 5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide(0.20 ملي مول) و-2-hydroxyphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول) تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (18.5 ملغم) (0.0466 ملي مول% 23 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء)

LC-MS (Method A): Rt = 0:88 min; MS (ESIpos): m/z = 398 [M+H]+

مثال 194

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-hydroxyphenyl)acetamide

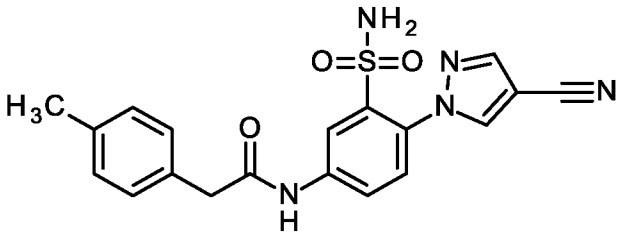


طبقاً للاجراء العام GP5.2, 5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و-4-hydroxyphenyl)acetic acid (0.40) ملي مول تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (14.4 .ملغم) (0.0362 ملي مول% 18 , معدل إنتاج، % 100 نقاء)

LC-MS (Method A): Rt = 0:79 min; MS (ESIpos): m/z = 398 [M+H]+

مثال 195

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-methylphenyl)acetamide



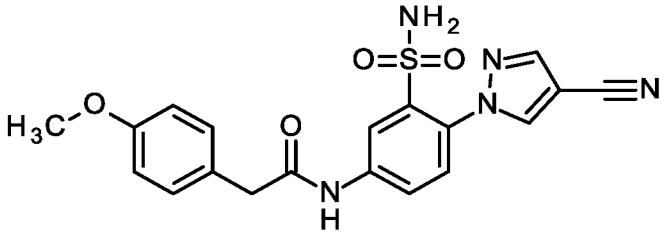
طبقاً للاجراء العام GP5.2 , 5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و-4-

methylphenyl)acetic acid (0.40) ملي مول تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (27.2 ملغم) (0.0688 ملي مول% 34 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء)

LC-MS (Method A): Rt = 1.04 min; MS (ESIpos): m/z = 396 [M+H]+

مثال 196

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-methoxyphenyl)acetamide

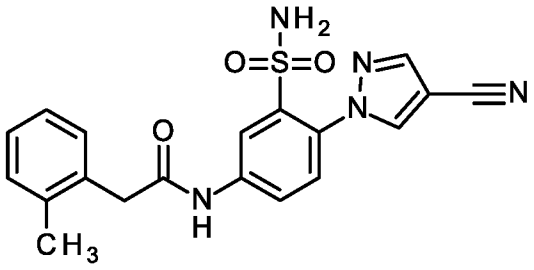


طبقاً للاجراء العام, GP5.2 5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و-4) methoxyphenyl)acetic acid 0.40 ملي مول تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (25.9 ملغم.) . (0.0629 ملي مول% 31 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء)

LC-MS (Method A): Rt = 0.96 min; MS (ESIpos): m/z = 412 [M+H]+

مثال 197

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-methylphenyl)acetamide

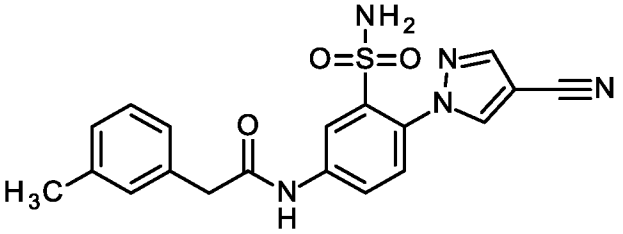


طبقاً للاجراء العام GP5.2 , 5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و 2-(2-methylphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول(تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (14.9 ملغم.) (0.0377 ملي مول% 19 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء)

LC-MS (Method A): Rt = 1.03 min; MS (ESIpos): m/z = 396 [M+H]+

مثال 198

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3-methylphenyl)acetamide

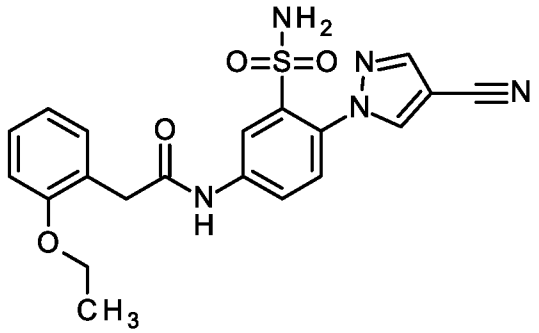


طبقاً للاجراء العام GP5.2 , 5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و 2-(3-methylphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (22.0 .ملغم) (0.0556 ملي مول% 28 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء)

LC-MS (Method A): Rt = 1.04 min; MS (ESIpos): m/z = 396 [M+H]+

مثال 199

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-ethoxyphenyl)acetamide

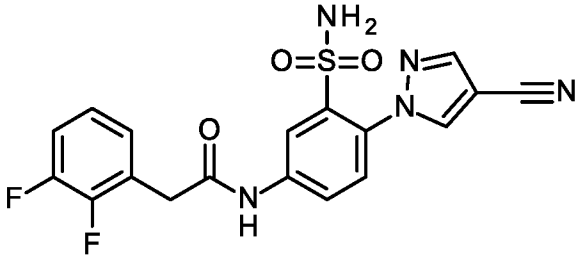


5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide طبقاً للاجراء العام GP5.2, (0.20 ملي مول) و-2-(2-ethoxyphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (27.6 . ملغم) (0.0649 ملي مول% 32 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء)

LC-MS (Method A): Rt = 1.05 min; MS (ESIpos): m/z = 426 [M+H]+

مثال 200

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,3-difluorophenyl)acetamide

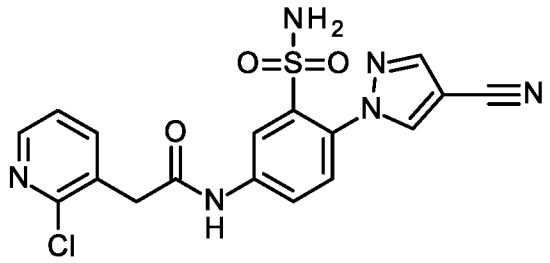


طبقاً للاجراء العام GP5.2, 5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و-(2,3-difluorophenyl)acetic acid (0.40) ملي مول تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (28.0 .ملغم) (0.0671 ملي مول% 34 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء)

LC-MS (Method A): Rt = 1.01 min; MS (ESIpos): m/z = 418 [M+H]+

مثال 201

2-(2-Chloropyridin-3-yl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



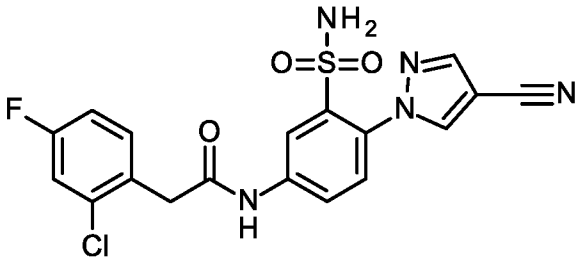
طبقاً للاجراء العام GP5.2 , 5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و-(2-chloropyridin-3-yl)acetic acid (0.40 ملي مول). تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (ملغم20.7)

(0.0497 ملي مول% 25 , معدل الإنتاج، % 92 نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 0.83 min; MS (ESIpos): m/z = 417 [M+H]+

مثال 202

2-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

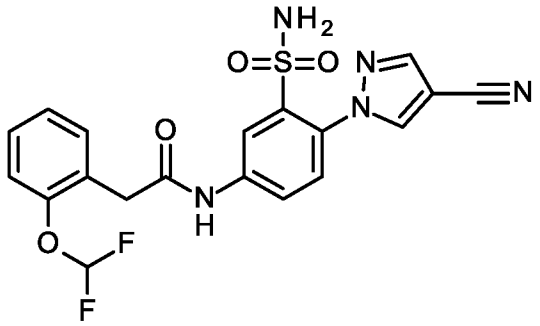


5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4- GP5.2,طبقاً للاجراء العام dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و2-(2-chloro-4-fluorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول) تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (ملغم 23.4). (0.0539 ملي مول% 27 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء.

LC-MS (Method A): Rt = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 434 [M+H]+

مثال 203

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(difluoromethoxy)phenyl]acetamide

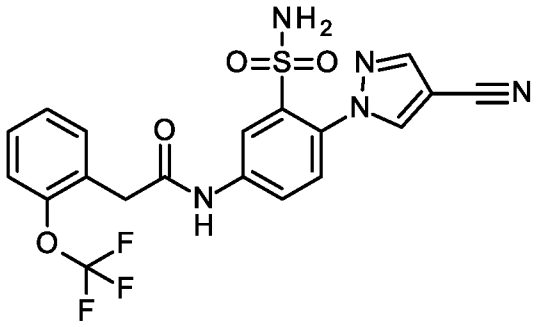


5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4- GP5.2,طبقاً للاجراء العام dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و2-[2-(difluoromethoxy)phenyl]acetic acid (0.40 ملي مول) تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (ملغم. 28.4) (0.0635 ملي مول% 32 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 1.03 min; MS (ESIpos): m/z = 448 [M+H]+

مثال 204

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]acetamide

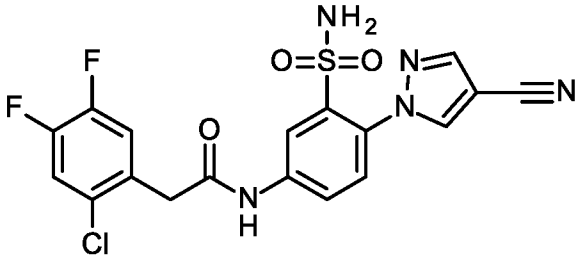


طبقاً للاجراء العام,GP5.2 5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و 2-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (25.1 ملغم. 0.0539) (ملي مول% 27 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء)

LC-MS (Method A): Rt = 1.11 min; MS (ESIpos): m/z = 466 [M+H]+

مثال 205

2-(2-Chloro-4,5-difluorophenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

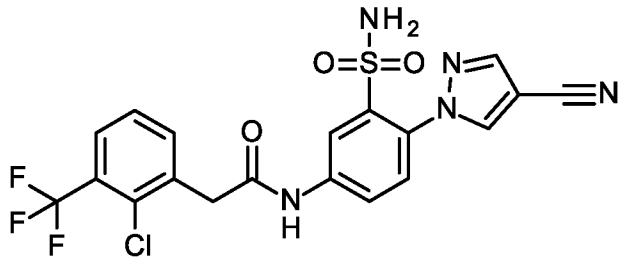


طبقاً للاجراء العامGP5.2 , 5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و-2-chloro-4,5-difluorophenyl)acetic acid(0.40 ملي مول) تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (16.5 ملغم) (0.0365 ملي مول% 18 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء)

LC-MS (Method A): Rt = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 452 [M+H]+

مثال 206

2-[2-Chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

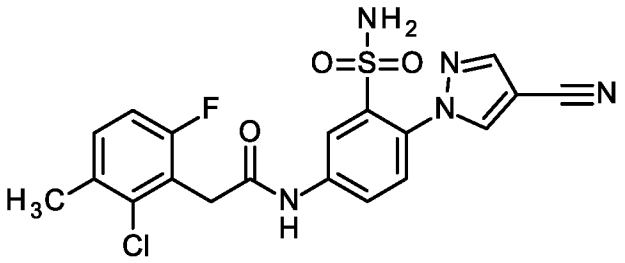


طبقاً للاجراء العام,GP5.2 5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و-2-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (. 14.4ملغم) (0.0298 ملي مول% 15 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء)

LC-MS (Method A): Rt = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 484 [M+H]+

مثال 207

2-(2-Chloro-6-fluoro-3-methylphenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

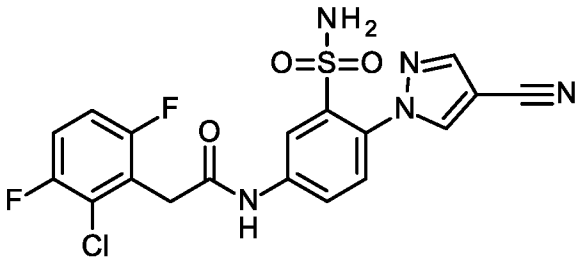


طبقاً للاجراء العام GP5.2, 5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و 2-(2-chloro-6-fluoro-3-methylphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (28.1 ملغم) (0.0627 ملي مول% 31 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء)

LC-MS (Method A): Rt = 1.11 min; MS (ESIpos): m/z = 448 [M+H]+

مثال 208

2-(2-Chloro-3,6-difluorophenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

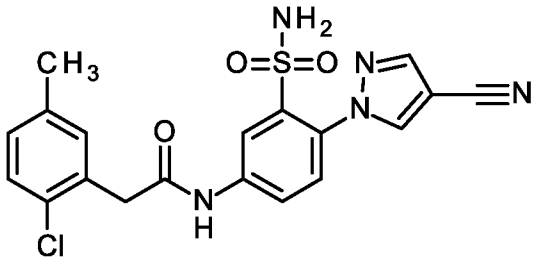


طبقاً للاجراء العام GP5.2, 5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و 2-(2-chloro-3,6-difluorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (ملغم. 6.5) (0.0144 ملي مول% 7 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء)

LC-MS (Method A): Rt = 1.05 min; MS (ESIpos): m/z = 452 [M+H]+

مثال 209

2-(2-Chloro-5-methylphenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

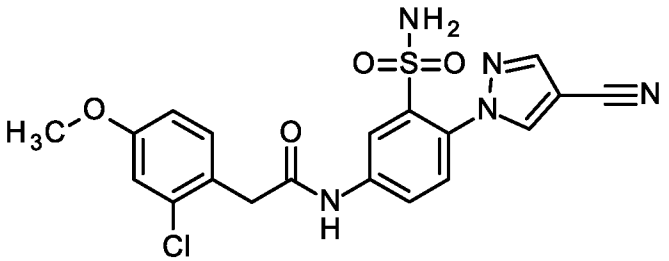


طبقاً للاجراء العام,GP5.2 5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و (2-chloro-5-methylphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (ملغم . 19.4) (0.0451 ملي مول% 23 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء)

LC-MS (Method A): Rt = 1.10 min; MS (ESIpos): m/z = 430 [M+H]+

مثال 210

2-(2-Chloro-4-methoxyphenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

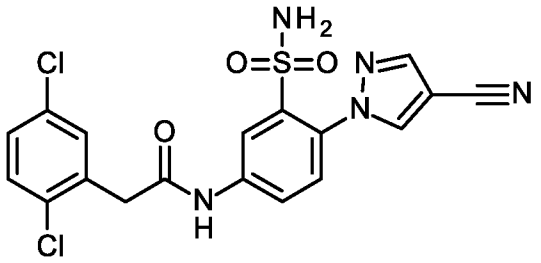


طبقاً للاجراء العام,GP5.2 5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و (2-chloro-4-methoxyphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (ملغم 14.9) . (0.0334 ملي مول% 17 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء)

LC-MS (Method A): Rt = 1.04 min; MS (ESIpos): m/z = 446 [M+H]+

مثال 211

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,5-dichlorophenyl)acetamide

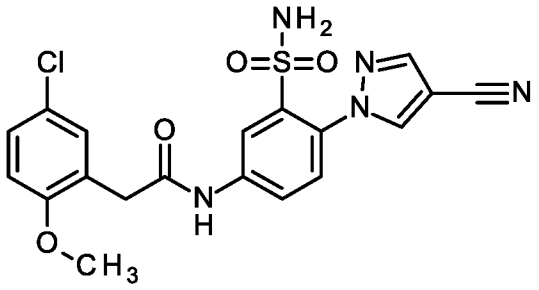


طبقاً للاجراء العام GP5.2, 5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و2,5-dichlorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول) تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (17.1 ملغم). (0.0380 ملي مول% 19 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 1.12 min; MS (ESIpos): m/z = 450 [M+H]+

مثال 212

2-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



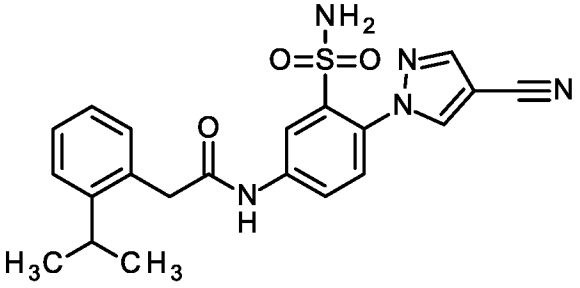
طبقاً للاجراء العام,GP5.2 5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و2-(5-chloro-2-methoxyphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول) تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان

(26.8 ملغم) (0.0601 ملي مول% 30 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء)

LC-MS (Method A): Rt = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 446 [M+H]+

مثال 213

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(propan-2-yl)phenyl]acetamide



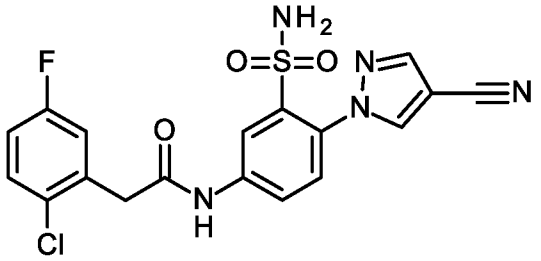
طبقاً للاجراء العام,GP5.2 5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و2-(2-isopropylphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول) تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان

(33.3 ملغم) (0.0786 ملي مول% 39 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء)

LC-MS (Method A): Rt = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 424 [M+H]+

مثال 214

2-(2-Chloro-5-fluorophenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

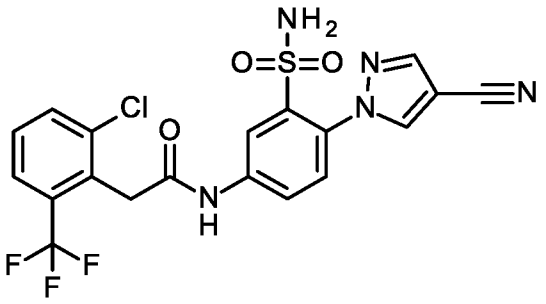


طبقاً للاجراء العام GP5.2, 5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و 2-(2-chloro-5-fluorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول) تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (23.0 ملغم.) (0.0530 ملي مول% 27 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء)

LC-MS (Method A): Rt = 1.04 min, MS (ESIpos): m/z = 434 [M+H]+

مثال 215

2-[2-Chloro-6-(trifluoromethyl)phenyl]-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



طبقاً للاجراء العام,GP5.2

5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-

(0.20 ملي مول)dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide

و

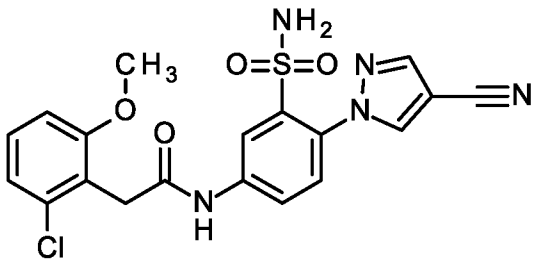
[2-chloro-6-(trifluoromethyl)phenyl]acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان

(25.0 ملغم(0.0517) ملي مول% 26 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء)

LC-MS (Method A): Rt = 1.12 min; MS (ESIpos): m/z = 484 [M+H]+

مثال 216

2-(2-Chloro-6-methoxyphenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

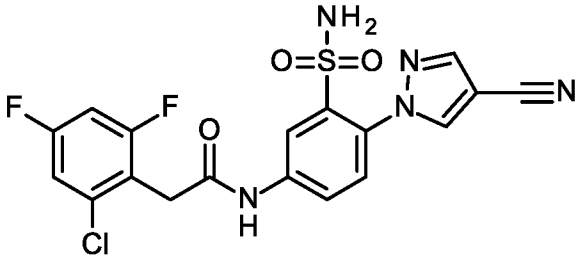


طبقاً للاجراء العام,GP5.2 5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و2-(2-chloro-6-methoxyphenyl)acetic acid (0.40 ملي مول) تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (7.8 ملغم) (0.0175 ملي مول% 9 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء)

LC-MS (Method A): Rt = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 446 [M+H]+

مثال 217

2-(2-Chloro-4,6-difluorophenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

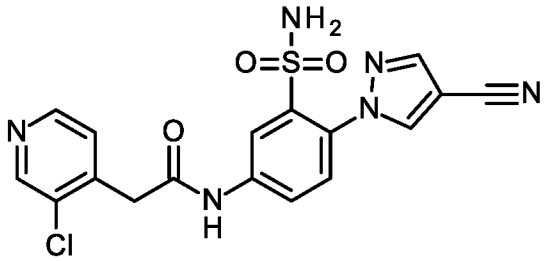


طبقاً للاجراء العام GP5.2, 5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و(2-chloro-4,6-difluorophenyl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (18.0 ملغم) (0.0398 ملي مول% 20 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 452 [M+H]+

مثال 218

2-(3-Chloropyridin-4-yl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

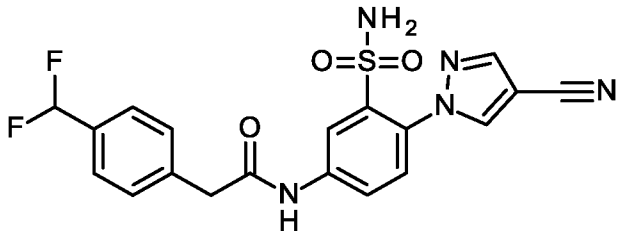


طبقاً للاجراء العام GP5.2, 5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و(3-chloropyridin-4-yl)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (31.2ملغم 0.0748) ملي مول% 37 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء)

LC-MS (Method A): Rt = 0.81 min; MS (ESIpos): m/z = 417 [M+H]+

مثال 219

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[4-(difluoromethyl)phenyl]acetamide

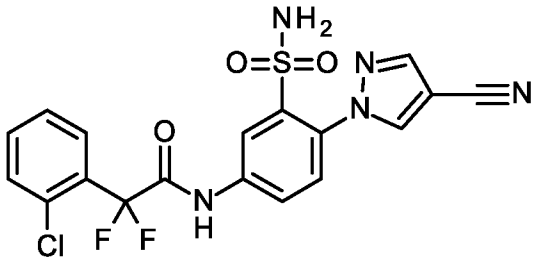


طبقاً للاجراء العام,GP5.2 5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و-4-[4-(difluoromethyl)phenyl]acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (21.8 ملغم.) (0.0505 ملي مول% 25 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء())

LC-MS (Method A): Rt = 1.02 min; MS (ESIpos): m/z = 432 [M+H]+

مثال 220

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2,2-difluoroacetamide

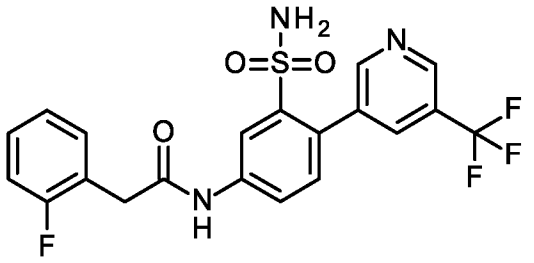


طبقاً للاجراء العام ,GP5.2 5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و-2-(2-chlorophenyl)(difluoro)acetic acid (0.40 ملي مول)تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (. 10.9ملغم) (0.0241 ملي مول% 12 , معدل الإنتاج، % 100 نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 452 [M+H]+

مثال 221

2-(2-Fluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]phenyl}acetamide



طبقاً للاجراء العام ,GP6

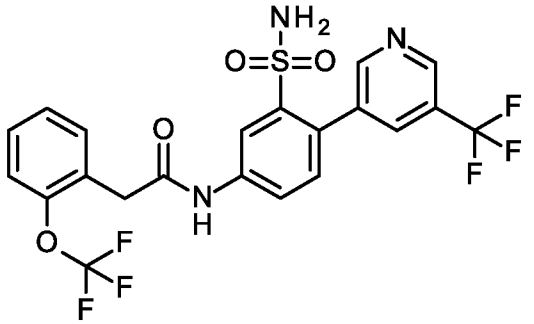
5-amino-N-[(dimethylamino)methylene]-2-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]benzenesulfonamide (47.0 ملغم) (0.126 ملي مول) و -2-(2-fluoro-phenyl)acetic acid (29.2 ملغم0.189 . ملي مول) تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوانالتحضيريHPLC و تم تنقيتهم بواسطة (الماء5 XBridge C18 sميكرو100x30 مللي متر, أسيتونيتريل\ماء 0.2% + أمونيا مائي 14) ((32%) ملغم0.0309 . ملي مول% 25 , معدل إنتاج عبر خطوتين % 97 , نقاء.(

LC-MS (Method B): Rt = 0.97 min; MS (ESIpos): m/z = 454 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.80 (s, 2H), 7.15 - 7.23 (m, 2H), 7.30 - 7.52 (m, 5H), 7.87 (dd, 1H), 8.12 - 8.15 (m, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.96 (d, 1H), 10.71 (s, 1H).

مثال 222

N-{3-Sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]phenyl}-2-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]acetamide



طبقاً للاجراء العام GP6, [5-(dimethylamino)5-amino-N-[methylene]-2-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]benzenesulfonamide (47.0 ملغم, 0.126 . ملي مول) و [2-(trifluoromethoxy)phenyl]acetic acid (41.7 ملغم, 0.189 . ملي مول) تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان

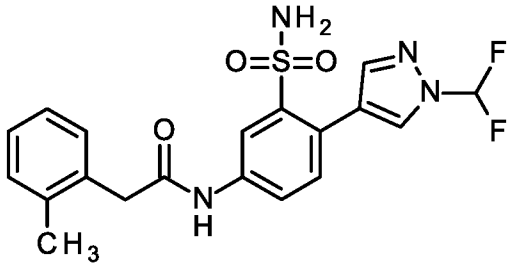
التحضيري HPLC و تم تنقيتهم بواسطة (الماء 5 XBridge C18s ميكرو 100x30 مللي متر, أسيتونيتريل\ماء 0.2% + أمونيا مائي (32%)) (14 ملغم, 0.0270 . ملي مول% 21 , معدل إنتاج عبر خطوتين % 98 , نقاء).

LC-MS (Method B): Rt = 1.11 min; MS (ESIpos): m/z = 520 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.85 (s, 2H), 7.34 - 7.49 (m, 6H), 7.51 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 8.12 - 8.15 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.96 (d, 1H), 10.72 (s, 1H).

مثال 223

N-{4-[1-(Difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-(2-methylphenyl)acetamide



طبقاً للاجراء العام,GP6

5-amino-2-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(dimethylamino)methylene]benzenesulfonamide (47.0 ملغم0.137 . ملي مول(

و

(2-methylphenyl)acetic acid (30.8 ملغم0.205 . ملي مول(تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان

H التحضيري HPLC و تم تنقيتهم بواسطة)الماء5 XBridge C18 sميكرو100x30 مللي متر, أسيتونيتريل\ماء 0.2% + أمونيا مائي ((32%)

13) ملغم(.

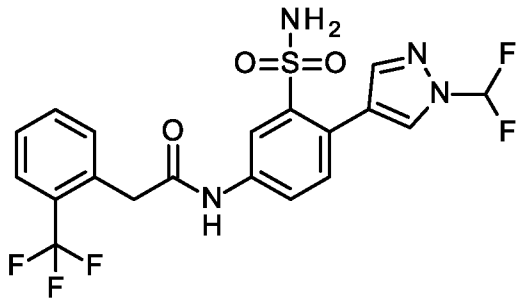
0.0309 ملي مول% 23 , معدل إنتاج عبرخطوتين % 97 , نقاء.(

LC-MS (Method B): Rt = 0.93 min; MS (ESIpos): m/z = 421 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.72 (s, 2H), 7.12 - 7.20 (m, 3H), 7.22 - 7.28 (m, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.86 (dd, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.57 (s, 1H).

مثال 224

N-{4-[1-(Difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide



طبقاً للاجراء العام,GP6

5-amino-2-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(dimethylamino)methylene]benzenesulfonamide (47.0 ملغم0.137 . ملي مول(

و

[2-(trifluoromethyl)phenyl]acetic acid (42.0 ملغم0.205 . ملي مول(تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان

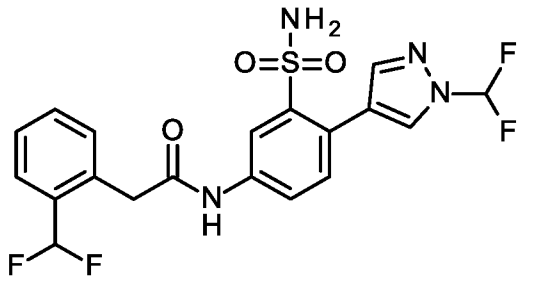
التحضيريHPLC و تم تنقيتهم بواسطة)الماء5 XBridge C18 sميكرو100x30 مللي متر, أسيتونيتريل\ماء 0.2% + أمونيا مائي 14) ((32%) ملغم0.0295 . ملي مول% 22 , معدل إنتاج عبر خطوتين % 97 , نقاء.(

LC-MS (Method B): Rt = 1.00 min; MS (ESIpos): m/z = 475 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.97 (s, 2H), 7.40 (s, 2H), 7.45 - 7.57 (m, 3H), 7.63 - 7.74 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H), 7.84 (t, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.62 (s, 1H).

مثال 225

2-[2-(Difluoromethyl)phenyl]-N-{4-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



طبقاً للاجراء العام,GP6

5-amino-2-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(dimethylamino)methylene]benzenesulfonamide (47.0 ملي مول) (0.137 ملغم)

و

[2-(difluoromethyl)phenyl]acetic acid

(38.2 ملي مول) (0.205 ملغم) تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان

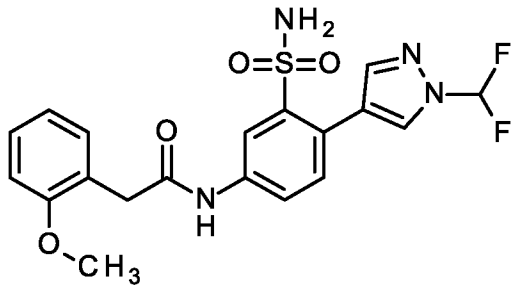
التحضيري HPLC و تم تنقيتهم بواسطة (الماء 5 XBridge C18 سميكرو 100x30 مللي متر, أسيتونيتريل\ماء 0.2% + أمونيا مائي 14) ((32%) 0.0307 ملغم . ملي مول% 22 , معدل إنتاج عبر خطوتين % 99 , نقاء.)

LC-MS (Method B): Rt = 0.94 min; MS (ESIpos): m/z = 457 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.92 (s, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.30 - 7.56 (m, 6H), 7.60 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.84 (t, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.62 (s, 1H).

مثال 226

N-{4-[1-(Difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-(2-methoxyphenyl)acetamide



طبقاً للاجراء العام,GP6.1

5-amino-2-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(dimethylamino)methylene]benzenesulfonamide (47.0 ملغم0.137 . ملي مول(

و

(2-methoxyphenyl)acetic acid (34.1 ملغم0.205 . ملي مول(تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان

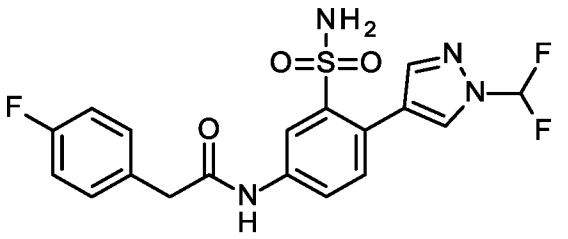
التحضيريHPLC و تم تنقيتهم بواسطة)الماء5 XBridge C18 sميكرو100x30 مللي متر, أسيتونيتريل\اماء 0.2% + أمونيا مائي 15) ((32%) ملغم0.0344 . ملي مول% 25 , معدل إنتاج عبر خطوتين % 98 , نقاء.(

LC-MS (Method B): Rt = 0.89 min; MS (ESIpos): m/z = 437 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.67 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 6.91 (td, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.20 - 7.29 (m, 2H), 7.39 (s, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.47 (s, 1H).

مثال 227

N-{4-[1-(Difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-(4-fluorophenyl)acetamide



طبقاً للاجراء العام,GP6.1

5-amino-2-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(dimethylamino)methylene]benzenesulfonamide (47.0 ملغم0.137 . ملي مول(

و

(4-fluorophenyl)acetic acid (31.6 ملغم0.205 . ملي مول(تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان

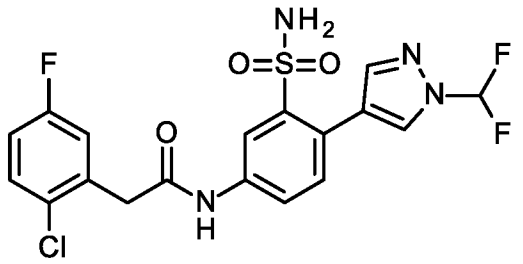
التحضيريHPLC و تم تنقيتهم بواسطة)الماء5 XBridge C18 sميكرو100x30 مللي متر, أسيتونيتريل\ماء 0.2% + أمونيا مائي 14) ((32%) ملغم0.0330 . ملي مول% 24 , معدل إنتاج عبرخطوتين % 98 , نقاء.(

LC-MS (Method B): Rt = 0.89 min; MS (ESIpos): m/z = 425 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.68 (s, 2H), 7.12 - 7.20 (m, 2H), 7.32 - 7.44 (m, 4H), 7.46 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.57 (s, 1H).

مثال 228

2-(2-Chloro-5-fluorophenyl)-N-{4-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



طبقاً للاجراء العام,GP6.1

5-amino-2-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(dimethylamino)methylene]benzenesulfonamide (47.0) ملغم0.137 . ملي مول(

و

(2-chloro-5-fluorophenyl)acetic acid (38.7) ملغم0.205 . ملي مول(تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان

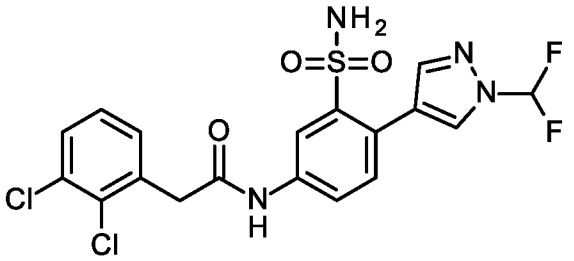
التحضيريHPLC و تم تنقيتهم بواسطة)الماء5 XBridge C18 sميكرو100x30 مللي متر, أسيتونيتريل\اماء 0.2% + أمونيا مائي 13) ((32%) ملغم0.0283 . ملي مول% 21 , معدل إنتاج عبر خطوتين % 99 , نقاء.(

LC-MS (Method B): Rt = 0.95 min; MS (ESIpos): m/z = 459 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.90 (s, 2H), 7.20 (td, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.46 - 7.53 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H), 7.84 (t, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.66 (s, 1H).

مثال 229

2-(2,3-Dichlorophenyl)-N-{4-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



طبقاً للاجراء العام,GP6.1

5-amino-2-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(dimethylamino)methylene]benzenesulfonamide (47.0) ملغم0.137 . ملي مول(

و

(2,3-dichlorophenyl)acetic acid (42.1) ملغم0.205 . ملي مول(تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان

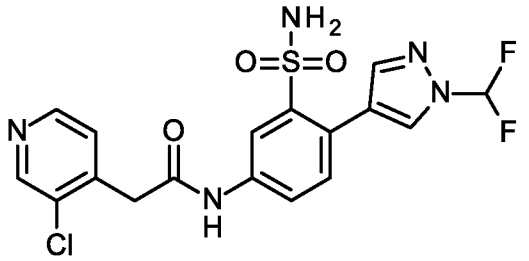
التحضيريHPLC و تم تنقيتهم بواسطة)الماء5 XBridge C18 sميكرو100x30 مللي متر, أسيتونيتريل\اماء 0.2% + أمونيا مائي 14) ((32%) ملغم0.0295 . ملي مول% 22 , معدل إنتاج عبر خطوتين % 98 , نقاء.(

LC-MS (Method B): Rt = 1.02 min; MS (ESIpos): m/z = 475 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.97 (s, 2H), 7.33 - 7.45 (m, 4H), 7.48 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.84 (t, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.67 (s, 1H).

مثال 230

2-(3-Chloropyridin-4-yl)-N-{4-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



طبقاً للاجراء العام,GP6.1

5-amino-2-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(dimethylamino)methylene]benzenesulfonamide (47.0 ملغم0.137 . ملي مول(

و

(3-chloropyridin-4-yl)acetic acid (35.2 ملغم0.205 . ملي مول(تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان

التحضيريHPLC و تم تنقيتهم بواسطة)الماءXBridge C18

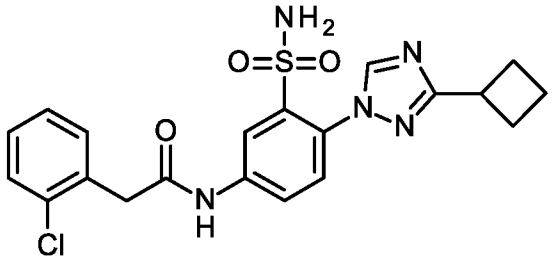
5 ميكرو مللي متر ,100x30 أسيتونيتريل\ماء 0.2% + أمونيا مائي 11) ((32%) ملغم . 0.0249 ملي مول% 18 , معدل إنتاج عبر خطوتين % 98 , نقاء.

LC-MS (Method B): Rt = 0.72 min; MS (ESIpos): m/z = 442 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.96 (s, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.47 - 7.53 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H), 7.84 (t, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.73 (s, 1H).

مثال 231

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(3-cyclobutyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



طبقاً للاجراءات العامة

GP1.2,

GP2.2

, GP3.3

GP4

2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (350 ملغم0.904 . ملي مول167) 3-cyclobutyl-1H-1,2,4-triazole , (ملغم1.36 . ملي مول)

و

(231 2-chlorophenyl)acetic acid) ملغم1.36 . ملي مول(

تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة إلي المركب المسمى في العنوان و تم تنقيتهم بواسطة

HPLC التحضيري)الماء5 XBridge C18 sميكرو100x30 مللي متر , أسيتونيتريل\اماء + 0.1% formic acid)

تحضيري آخر HPLC متبوعا بواسطة

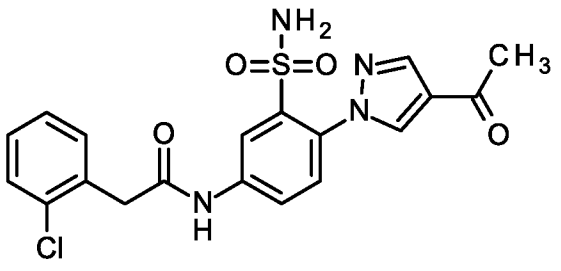
YMC Triart 5)ميكرو100x30 مللي متر , أسيتونيتريل\اماء 0.2% + أمونيا مائي ((32%) 8.8) ملغم0.0197 . ملي مول% 2 , معدل إنتاج عبر أربع خطوات% 97 , نقاء.(

LC-MS (Method A): Rt = 1.03 min; MS (ESIpos): m/z = 446 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.85 - 1.97 (m, 1H), 1.98 - 2.08 (m, 1H), 2.22 - 2.32 (m, 4H), 3.63 (quin, 1H), 3.91 (s, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.38 - 7.50 (m, 4H), 7.59 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 10.82 (s, 1H).

مثال 232

N-[4-(4-Acetyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide



طبقا للاجراءات العامة GP1.2, GP2.2, GP3.3, GP4.1, 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (350) ملغم0.904 . ملي مول, 1-(1H-pyrazol-4-yl)ethanone (149) ملغم1.36 . ملي مول(و-2) chlorophenyl)acetic acid (231) ملغم1.36 . ملي مول(تم تحويلهم بدون تنقية المركبات

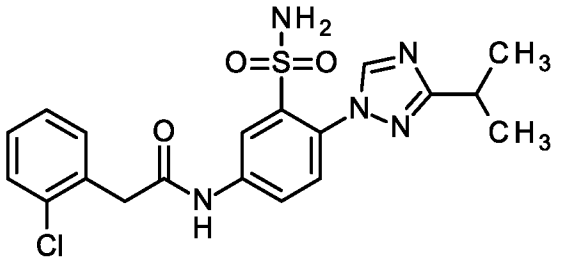
الوسيطة إلي المركب المسمى في العنوان و تم تنقيتهم بواسطة HPLC التحضيري)الماء s XBridge C18 5ميكرو100x30 مللي متر, أسيتونيتريل\ماء (0.1% formic acid + متبوعا بواسطةHPLC تحضيري آخر (YMC Triart 5 ميكرو100x30 مللي متر, أسيتونيتريل\ماء + 0.2% أمونيامائي 5.4) ((32%) ملغم0.0125 . ملي مول% 1 , معدل إنتاج عبر أربع خطوات% 97 , نقاء.(

LC-MS (Method A): Rt = 0.94 min; MS (ESIpos): m/z = 433 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.44 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 7.29 - 7.37 (m, 2H), 7.38 - 7.49 (m, 4H), 7.60 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 10.82 (s, 1H).

مثال 233

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(3-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



طبقاً للاجراء العام-2,4) 2-chloro-N-(s GP1.2, GP2.2, GP3.3 and GP4.1, dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (350 ملغم، 0.904 ملي مول)، 3-isopropyl-1H-1,2,4-triazole (51 ملغم، 1.36 ملي مول) و (2-chlorophenyl)acetic acid (231 ملغم1.36 . ملي مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة إلي المركب المسمى في العنوان و تم تنقيتهم بواسطةHPLC التحضيري (الماء5 XBridge C18 sميكرو100x30 مللي متر, أسيتونيتريل\ماء 0.1% formic acid +) متبوعا بواسطة HPLC تحضيري آخر (5 YMC Triartميكرو100x30 مللي متر,

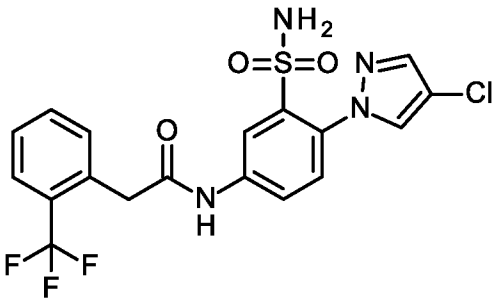
أسيتونيتريل\ماء 0.2% + أمونيامائي (32%)) (16 ملغم، 0.0369 ملي مول،% 4 معدل إنتاج عبر أربع خطوات،% 96 نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 1.00 min, MS (ESIpos): m/z = 434 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.28 (d, 6H), 3.05 (sept., 1H), 3.91 (s, 2H), 7.29 - 7.37 (m, 2H), 7.40 - 7.52 (m, 4H), 7.60 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 10.82 (s, 1H).

مثال 234

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide



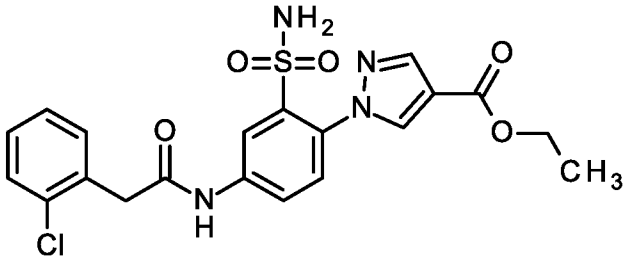
طبقاً للاجراء العام,5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1- s GP3.3 and GP4.1 yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (500 ملغم1.18 . ملي مول(و [2-(trifluoromethyl)phenyl]acetic acid (362 ملغم1.77 . ملي مول(تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة إلي المركب المسمى في العنوان و تم تنقيتهم بواسطة HPLC التحضيري (الماء5 s XBridge C18ميكرو100x30 مللي متر, أسيتونيتريل\ماء 0.1% + formic acid)(70 ملغم0.153 . ملي مول% 13 , معدل إنتاج عبرخطوتين % 95 , نقاء.(

LC-MS (Method A): Rt = 1.13 min; MS (ESIpos): m/z = 459 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.99 (s, 2H), 7.40 (s, 2H), 7.48 - 7.58 (m, 3H), 7.67 (t, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.32 - 8.38 (m, 2H), 10.78 (s, 1H).

مثال 235

Ethyl 1-(4-{[(2-chlorophenyl)acetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate



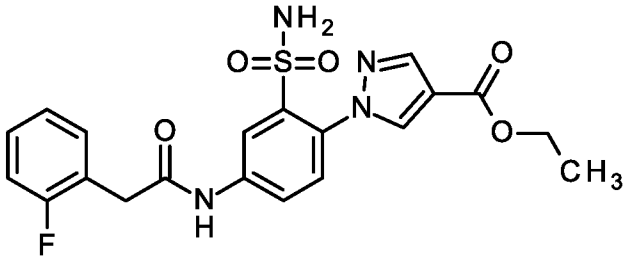
طبقاً للاجراءات العامةGP4.1, 2-chloro-N-(2,4- GP1.2, GP2.1, GP3.3 dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (0.645،1.00 g ملي مول(، ethyl 1H-pyrazole-4-carboxylate(544 ملغم3.88 . ملي مول(و-2) chlorophenyl)acetic acid(661 ملغم3.88 . ملي مول(تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة إلي المركب المسمى في العنوان و تم تنقيتهم بواسطةHPLC التحضيري (الماء s XBridge C18 5ميكرو100x30 مللي متر, أسيتونيتريل\اماء 0.2% + أمونيا مائي (((32% متبوعا بواسطةHPLC تحضيري آخر (YMC Triart 5ميكرو100x30 مللي متر, أسيتونيتريل\اماء 0.2% + أمونيا مائي (((32%(22 ملغم0.0475 . ملي مول% 7 , معدل إنتاج عبر أربع خطوات% 98 , نقاء.(

LC-MS (Method B): Rt = 0.95 min; MS (ESIpos): m/z = 463 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.29 (t, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 7.30 - 7.36 (m, 2H), 7.40 - 7.49 (m, 4H), 7.59 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 10.82 (s, 1H).

مثال 236

Ethyl 1-(4-{[(2-fluorophenyl)acetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate



طبقاً للاجراءات العامة GP4. GP1.2, GP2.1, GP3.3 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (1.00 g, 0.645 ملي مول), ethyl 1H-pyrazole-4-carboxylate (544 ملغم 3.88 . ملي مول) و (2-fluorophenyl)acetic acid (596 ملغم 3.88 . ملي مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة إلي المركب المسمى في العنوان و تم تنقيتهم بواسطة HPLC التحضيري (الماء + 0.2% أمونيا مائي (((32% s XBridge C18 5ميكرو100x30 مللي متر, أسيتونيتريل\ماء متبوعا بواسطة

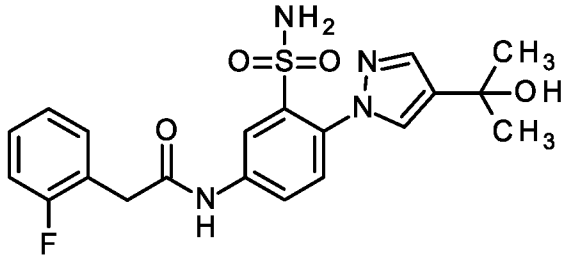
HPLC تحضيري آخر (YMC Triart 5ميكرو100x30 مللي متر, أسيتونيتريل\ماء + 0.2% أمونيا مائي (((32%(28 ملغم 0.0627 . ملي مول% 10 , معدل إنتاج عبر أربع خطوات , 95 % نقاء.)

LC-MS (Method B): Rt = 0.92 min; MS (ESIpos): m/z = 447 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.29 (t, 3H), 3.81 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 7.16 - 7.22 (m, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.58 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 10.79 (s, 1H).

مثال 237

2-(2-Fluorophenyl)-N-{4-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



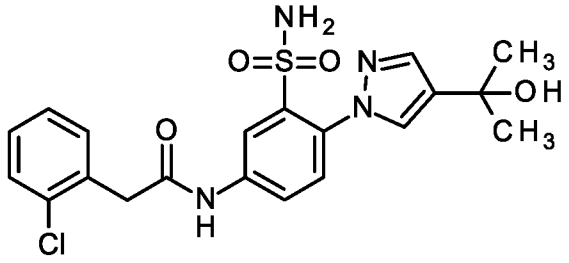
محلول من 1.4M methyl magnesium bromide في toluene/tetrahydrofuran (4.8 مل6.72 , ملي مول) تم إضافته تحت هواء من النيتروجين في درجة حرارة الصفر المئوي محلول من ethyl 1-(4-{[(2-fluorophenyl)acetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate(250 ملغم0.600 . ملي مول in tetrahydrofuran ((10 مل.(مع التقليب في دجة حرارة الصفر المئوي متبوعا بالتقليب في درجة حرارة الغرفة ليلاً . و تم تسقيته (إخماده) بواسطة محلول كلوريد أمونيوم مائي و تم استخلاصه مرتين بوا سطة أسيتات الإيثيل . و تم اتحاد المراحل العضوية و غسلها بمحلول ملحي و تجفيفها عبر كبريتات الصوديوم و تم تركيزها في فراغ. تنقية بواسطة التحضيري HPLC(الماء5 XBridge C18 sميكرو 100x30مللي متر, أسيتونيتريل\اماء 0.2% + أمونيا مائي (((32% متبوعا بواسطةHPLC تحضيري آخر (10 Chromatorex C-18ميكرو125x30 ,mمللي متر, أسيتونيتريل\اماء + 0.1% أمونيا مائي (((32% مما أدي إلي المركب المسمى في العنوان (25 ملغم0.0578 . ملي مول% 95 ,% 10 , نقاء.(

LC-MS (Method B): Rt = 0.79 min; MS (ESIpos): m/z = 433 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.45 (s, 6H), 3.79 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 7.15 - 7.23 (m, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 1H), 7.41 (td, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.73 (s, 1H).

مثال 238

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



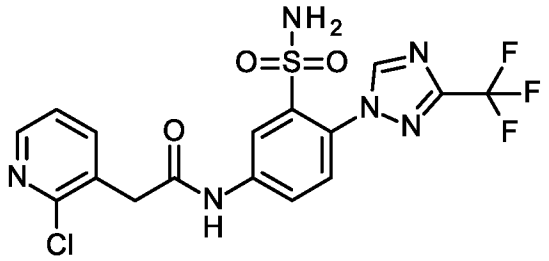
محلول من1.4M methyl magnesium bromide في toluene/tetrahydrofuran (2.8 مل3.89 , ملي مول(تم إضافته تحت هواء من النيتروجين في درجة حرارة الصفر المئويمحلول من-1H-(4-{[(2-chlorophenyl)acetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1 ethyl pyrazole-4-carboxylate(150 ملغم0.324 . ملي مول in tetrahydrofuran ((10 مل0.600 . .(ملي مول(في tetrahydrofuran(10مل.(مع التقليب في دجة حرارة الصفر المئوي متبوعا بالتقليب في درجة حرارة الغرفة ليلاً . و تم تسقيته (إخماده) بواسطة محلول كلوريد أمونيوم مائي و تم استخلاصه مرتين بوا سطة أسيتات الإيثيل . و تم اتحاد المراحل العضوية و غسلها بمحلول ملحي و تجفيفها عبر كبريتات الصوديوم و تم تركيزها في فراغ. تنقية بواسطة التحضيري HPLC(الماء5 XBridge C18 sميكرو100x30 مللي متر, أسيتونيتريل\اماء + 0.2% أمونيا مائي (((32% مما أدي إلي المركب المسمى في العنوان (30 ملغم 0.0668 . ملي مول% 97 ,% 21 , نقاء.(

LC-MS (Method B): Rt = 0.85 min; MS (ESIpos): m/z = 449 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.45 (s, 6H), 3.89 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.41 - 7.54 (m, 5H), 7.72 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.75 (s, 1H).

مثال 239

2-(2-Chloropyridin-3-yl)-N-{3-sulfamoyl-4-[3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}acetamide



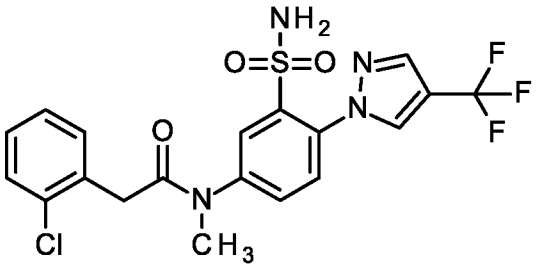
طبقاً للاجراء العام GP5.1, 5-amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و(2-chloropyridin-3-yl)acetic acid (0.40 ملي مول) تم تحويلهم إلي المركب المسمى في العنوان (4.0 ملغم0.00868 . ملي مول% 4 , معدل الإنتاج، % 98 نقاء.(

LC-MS (Method B): Rt = 0.63 min; MS (ESIpos): m/z = 461 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.97 (s, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.63 - 7.70 (m, 3H), 7.91 (dd, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.44 (d, 1H), 9.04 - 9.06 (m, 1H), 10.95 (s, 1H).

مثال 240

2-(2-Chlorophenyl)-N-methyl-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide



2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl)acetamide (200 ملغم0.39 . ملي مول(تم إذابته في رباعي هيدرو فيوران(5مل(و تم معالجته جزئياً بواسطة هيدريد الصوديوم (14.4 ملغم0.39 . ملي مول65% , نقاء.(بعد التقليب في درجة حارة الغرفة لمدة عشر دقائق تم إضافته و استمر التقليب طوال 2M iodomethane في محلول methyl tert-butyl ether الليل و تم استخلاص مخلوط التفاعل بواسطة ماء و اسيتات الإيثيل وتم غسل المرحلة العضوية بواسطة كلوريد الأمونيوم و محاليل ملحية متبوعاً بالتجفيف عبر كبريتات صوديوم و أدي التركيز في الفراغ إلي 2-(2-chlorophenyl)-N-(3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl)-N-methylacetamide الذي تم إعادة إذابته في الطريقة (1مل.(أمونيا مائي (1مل(33% , تم إضافته و استمر التقليب طوال الليل

حزمة ثانية من أمونيا مائي (1مل(33% , تم إضافته و استمر التقليب طوال الإجازة الأسبوعية

خليط التفاعل تم تركيزه في الفراغ وتم تنقيته بواسطة HPLC التحضيري (Chromatorex C-18 10 18ميكرو125x30 ,mللي متر , أسيتونيتريل\ماء 0.1% + أمونيا مائي (((32% ليعطي المركب المسمى في العنوان (28 ملغم0.0592 . ملي مول% 15 , معدل الإنتاج، % 99 نقاء.(

LC-MS (Method B): Rt = 1.00 min; MS (ESIpos): m/z = 473 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: NMe overlapped by signal, الماء 3.55 - 3.90 (m, 2H), 7.25 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.36 (m, 1H), 7.39 -

7.44 (m, 1H), 7.55 - 7.64 (m, 2H), 7.71 - 7.78 (m, 1H), 7.80 - 7.84 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.77 (s, 1H).

مثالي 241 و242

Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)

(81.7 ملغم0.079 . ملي مول(

و

di-tert-butyl(2',4',6'-triisopropyl-3,4,5,6-tetramethyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphine (42.9 ملغم0.089 . ملي مول(تم إذابتهم في طولوين (1.2مل,(تم التفريغ و إعادة الملأ ثلاث مرات و التسخين فيما بعد للمرتجع مما أدي إلي اللون البني في مخبار منفصل

2-bromo-N-[(dimethylamino)methylene]-5-nitrobenzenesulfonamide(600 ملغم1.79 . ملي مول(و 4-(trifluoromethyl)-2H-1,2,3-triazole (294 ملغم2.15 . ملي مول(تم إذابتهم في طولوين (1.2مل,(و تم تفريغهم و تكريرهم ثلاث مرات بواسطة أرجون و تم إضافتهم في ما بعد إلي محلول العامل الحفاز الساخن Potassium phosphate . (758 ملغم3.58 . ملي مول(تم إضافته و استمر التقليب طوال الليل في مرتجع خليط التفاعل تم تخفيفه بواسطة أسيتات إيثيل و تم غسله مرتين بواسطة محلول ملحي, متبوعاً بواسطة التجفيف عبر كبريتات صوديوم التركيز في الفراغ أعطي خليط خام من أيزومرين تركيبيين الذي تم استخدامه في الخطوة التالية بدون تنقية إضافية تمت إعادة ذوبان المركب الوسيط من الخطوة السابقة في ميثانول (9مل,(بالاديوم علي فحم نباتي (90 ملغم10% . شحنة(تمت إضافته و تم تقليبه خمس ساعات تحت هواء هيدروجين

تم إزالة العامل الحفاز بواسطة الترشيح متبوعاً بواسطة التركيز في الفراغ

تم إعادة ذوبان المركب الوسيط في DMF (10مل (2-Chlorophenyl)acetic acid (383)). ملغم2.25 . ملي مول HATU ,((855 ملغم2.25 . ملي مول(و-N,N

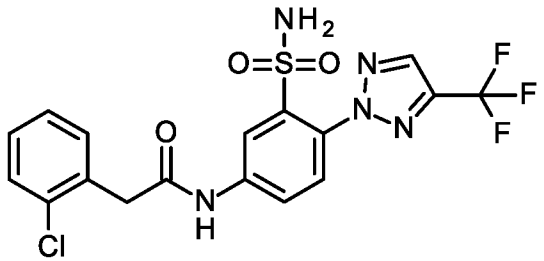
diisopropylethylamine(775 ملغم5.99 . ملي مول(خليط التفاعل تم تركيزه في الفراغ تمت إضافته و تقليبه طوال الليل و استخلاصه بواسطة ثاني كلورو ميثان و ماء . تم غسل الطور العضوى و غسله بواسطة محلول ملحي و تم تجفيفه عبر كبريتات الصوديوم, متبوعا بواسطة الترشيح والتركيز في الفراغ تمت إعادة ذوبان المركب الوسيط من الخطوة السابقة في ميثانول(5 مل(و أمونيا مائي (2.5مل(33% , تم إضافته متبوعا بالتقليب طوال الليل حزمة ثانية من أمونيا مائي (2مل(33% ,

تم إضافته و تقليبه ثانيةً طوال الليل وتم تركيزه في الفراغ. و تنقيته بواسطة HPLC التحضيري (Chromatorex C-18 10ميكرو125x30 ,mمللي متر , أسيتونيتريل\ماء + 0.1% formic acid) ليعطي 2-(2-chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4- the two regioisomers [4-(trifluoromethyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl]phenyl}acetamide ملغم0.0370 . ملي مول ,(17 معدل الإنتاج، 2% نقاء% 85 و

2-(2-chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4- (trifluoromethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}acetamide (ملغم0.0239 11. ملي مول, معدل الإنتاج، % 1 نقاء 90% ,الذي من الممكن أن ينفصل تحت ظروف HPLC

مثال 241

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl]phenyl}acetamide

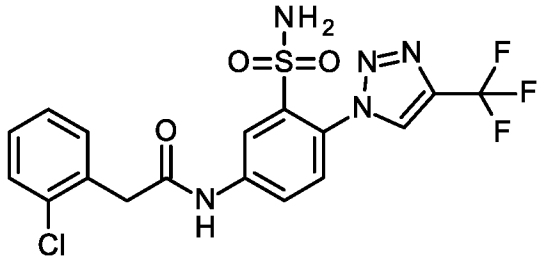


LC-MS (Method A): Rt = 1.18 min; MS (ESIpos): m/z = 460 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.93 (s, 2H), 7.30 - 7.48 (m, 6H), 7.75 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 10.91 (s, 1H).

مثال 242

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}acetamide

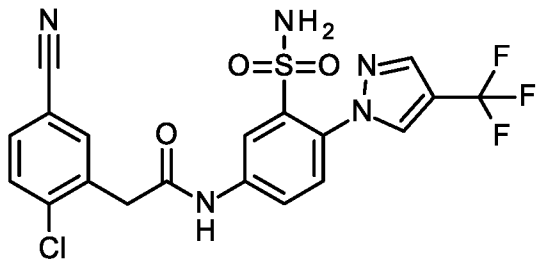


LC-MS (Method A): Rt = 1.12 min; MS (ESIpos): m/z = 460 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.94 (s, 2H), 7.30 - 7.36 (m, 2H), 7.43 - 7.48 (m, 2H), 7.65 (s, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.46 (d, 1H), 9.16 (d, 1H), 10.92 (s, 1H).

مثال 243

2-(2-Chloro-5-cyanophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide



2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

(50 ملغم، 0.11 ملي مول) تم إذابته في trifluoroacetic acid (0.25 مل) N-iodosuccinimide و عولج جزئياً بواسطة (111 ملغم0.28 . ملي مول). خليط التفاعل تم تقليبه في درجة حرارة الغرفة لمدة خمس دقائق ثم في درجة حرارة 65°C لمدة ثلاث ساعات ونصف

Ethyl acetate (100مل) تمت إضافته و تم غسيله بواسطةبواسطة محلول 10% sodium thiosulfate مائي، متبوعاً بواسطة تحييد إلي (pH8) بواسطة محلول sodium bicarbonate مائي و خطوة غسيل أخري بالماء ثم تم تجفيف المرحلة العضوية عبر كبريتات الصوديوم و تم التركيز في فراغ. تمت إعادة الزوبان في DMSO (0.5مل) في أنبوبة اختبار ضغط، copper(I) cyanide (14.6 ملغم0.16 . ملي مول) و-N,N dimethylethylenediamine(14.4 ملغم. 0.16 ملي مول) تمت إضافتهم وتم تسخين أنبوبة الضغط محكمة الغلق إلي درجة حرارة 140°C لمدة ساعتين

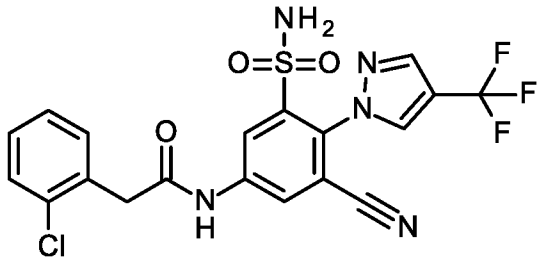
خليط التفاعل تمت تنقيته بواسطة HPLC التحضيري (10 Chromatorex C-18ميكرومتر، 125x30 مللي متر, أسيتونيتريل\ماء 0.1% + أمونيا مائي (32%))، متبوعا بواسطة HPLC تحضيري ثاني (5 Chiralpak IAميكرو250x30 مللي متر 0.1 + ethanol/hexane , diethylamine Vol-%) و HPLC تحضيري ثالث (5 Chiralpak IE ميكرو 250x30مللي متر) ethanol/hexane + 0.1 Vol-% diethylamine , ليعطي المركب المسمى في العنوان (5 ملغم. 0.0103 ملي مول،% 9 معدل الإنتاج، % 98 نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 1.14 min; MS (ESIpos): m/z = 484 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, chloroform-d) δ [ppm]: 3.84 (s, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.46 - 7.49 (m, 2H), 7.61 - 7.64 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.96 - 7.98 (m, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H).

مثال 244

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-cyano-5-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide



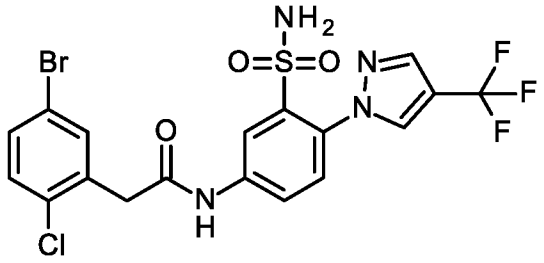
2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl)acetamide (51.4 ملغم. 0.10 ملي مول) N-cyano-4-methyl-N-phenylbenzenesulfonamide، (54.5 ملغم0.20 . ملي مول(، tris(acetonitrile)pentamethylcyclopentadienylrhodium(III) hexafluoroantimonate (8.3 ملغم0.01 . ملي مول) و silver carbonate (11.0 ملغم0.04 . ملي مول) تمت إضافتهم إلي أنبوبة ضغط, تم رشه بالأرجون متبوعاص بإضافة dioxane (0.5 مل) تم غلق الأنبوبة بإحكام و خليط التفاعل تم قليبه في درجة حرارة 130°C طوال الليل. تمت إضافة الماء و تم استخلاصه مرتين بواسطة ثاني كلورو ميثان. تم اتحاد المراحل العضوية و تركيزها في الفراغ و تنقيته بواسطة HPLC التحضيري (Chromatorex C-18 10 18ميكرو125x30 ,mمللي متر, أسيتونيتريل\ماء 0.1% + أمونيا مائي (32%) ليعطي 2-(2-chlorophenyl)-N-(3-cyano-5-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl)acetamide. تمت إعادة زوبان المركب الوسيط في ميثانول (2مل) و أمونيا مائي (1مل، 25%) تمت إضافته و متبوعا بالتقليب في درجة حرارة خمسين درجة مئوية و التركيز في الفراغ و تنقيته بواسطة HPLC التحضيري (الماء\أسيتونيتريل 0.2% + أمونيا مائي (32%)) ليعطي المركب المسمى في العنوان (6.3 ملغم0.0130 . ملي مول 13 , % معدل الإنتاج، 95% نقاء.(

LC-MS (Method B): Rt = 0.81 min; MS (ESIpos): m/z = 484 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, chloroform-d) δ [ppm]: 3.92 (s, 2H), 5.81 (s, 2H), 7.31 - 7.36 (m, 2H), 7.38 - 7.42 (m, 1H), 7.45 - 7.50 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.66 (d, 1H).

مثال 245

2-(5-Bromo-2-chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide



2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

(100 ملغم، 0.22 ملي مول) تم إذابته في trifluoroacetic acid, N-bromosuccinimide (48.4 ملغم0.27 . ملي مول) تمت إضافته و التقليب في درجة حرارة

60°C طوال الليل. حزمة أخري N-bromosuccinimide (19.4 ملغم0.11 . ملي مول) 60°C تمت إضافته و تم تقليبه ثانية في درجة حرارة طوال الليل . الماء (1مل(ومحلول بيكربونات الصوديوم المشبع(1مل(تمت إضافتهم و تم استخلاصه بواسطة أسيتات الأيثيل ثلاث مرات. تم غسل المراحل العضوية المتحدة بواسطة محلول ملحي و تم تجفيفهم و تركيزهم في الفراغ تنقية بواسطة

. التحضيري HPLC (Chromatorex C-18 10ميكرو125x30 ,mمللي متر ,
أسيتونيتريل\ماء 0.1% + أمونيا مائي متبوعا بواسطة (((32% تحضيري آخر HPLC (Chiralpak ID 5ميكرو250x30 مللي متر 0.1% + ethanol/hexane ,
trifluoroacetic acid) وخطوة غسيل أخري بواسطة 1M HCl أعطي 2-(5-bromo-2-

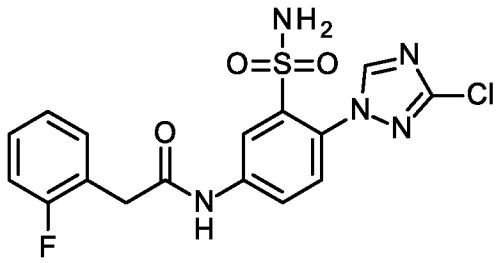
chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide (8.3 ملغم0.0154 . ملي مول% 7 , معدل الإنتاج، % 98 نقاء.)

LC-MS (Method B): Rt = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 537/539 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.93 (s, 2H), 7.35 - 7.47 (m, 3H), 7.53 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).

مثال 246

N-[4-(3-Chloro-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide



طبقاً للاجراءات العامة GP1.2, GP2.5, GP3.3 GP4.2, 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (161 ملغم1.03 . ملي مول) ، 3-chloro-1H-1,2,4-triazole (201 ملغم1.56 . ملي مول) و-2-fluorophenyl)acetic acid (273 ملغم، 1.77 ملي مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة إلي المركب المسمى في العنوان و تم تنقيتهم بواسطة HPLC التحضيري (Chromatorex C-18 10 ميكرو125x30 m, مللي متر , أسيتونيتريل\ماء + 0.1% formic acid) , متبوعا بواسطة HPLC تحضيري ثاني (الماء5 XBridge C18 ميكرو100x30 مللي متر , أسيتونيتريل\ماء + 0.2% أمونيا مائي ((32% و بواسطة HPLC تحضيري ثالث (YMC

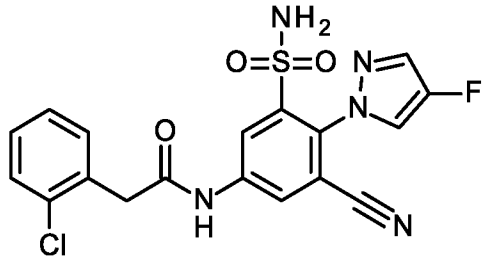
Triart C18 5ميكرو100x30 مللي متر , أسيتونيتريل\ماء 0.2% + أمونيا مائي (((32%(13 ملغم0.0317 . ملي مول% 3 , معدل إنتاج عبر أربع خطوات% 98 , نقاء.(

LC-MS (Method B): Rt = 0.66 min; MS (ESIpos): m/z = 410 [M+H]+

1H-NMR (600MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.82 (s, 2H), 7.15 - 7.23 (m, 2H), 7.30 - 7.44 (m, 2H), 7.54 - 7.66 (m, 3H), 7.94 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).

مثال 247

2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-cyano-4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoylphenyl]acetamide



2-(2-chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}-4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)phenyl]acetamide(51.4 ملغم0.11 . ملي مول)، N-cyano-4-methyl-N-phenylbenzenesulfonamide,(58.7 ملغم0.22 . ملي مول)، tris(acetonitrile)pentamethylcyclopentadienylrhodium(III) hexafluoroantimonate (8.3 ملغم0.01 . ملي مول) و silver carbonate (11.9 ملغم0.04 . ملي مول) تمت إضافتهم إلي أنبوبة ضغط، خليط التفاعل تم رشه بالأرجون متبوعا بواسطة

إضافة dioxane (0.5 مل). تم غلق الأنبوبة بإحكام و تم التقليب في درجة الحرارة 130°C طوال الليل. تمت إضافة الماء و تم استخلاصه مرتين بواسطة ثاني كلورو ميثان. تم اتحاد المراحل العضوية و تركيزها في الفراغ و تنقيته بواسطةHPLC التحضيري ليعطي 2-(2-

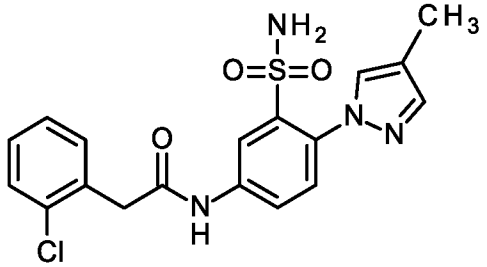
chlorophenyl)-N-[3-cyano-5-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}-4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)phenyl]acetamide). تمت إعادة زوبان المركب الوسيط في ميثانول (2 مل) و أمونيا مائي (2 مل) تمت إضافته، متبوعا بالتقليب عند 50 درجة مئوية طوال الليل. تمت إضافته و تم استخلاصه ثلاث مرات الماء بواسطة ثاني كلورو ميثان. تم غسل الطبقات العضوية المتحدة بواسطة محلول ملحي، و التجفيف و تم التركيز في الفراغ. تنقية بواسطة التحضيري HPLC(10 Chromatorex C-18ميكرو30x125 ,mملي متر , أسيتونيتريل\ماء 0.1% + أمونيا مائي (,((32% متبوعا بواسطة HPLC تحضيري آخر (الماء5 XBridge C18 sميكرو30x100 ملي متر , أسيتونيتريل\ماء 0.2% + أمونيا مائي (((32% أعطي المركب المسمى في العنوان(4.9 ملغم0.0113 . ملي مول% 10 , معدل الإنتاج، 95% نقاء.(

LC-MS (Method A): Rt = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 434 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, methanol-d4) δ [ppm]: 3.94 (s, 2H), 7.27 - 7.33 (m, 2H), 7.38 - 7.44 (m, 2H), 7.78 (dd, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.56 (d, 1H).

مثال 248

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(4-methyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl}acetamide (170 ملغم، 306 ميكرومول) تم إذابته

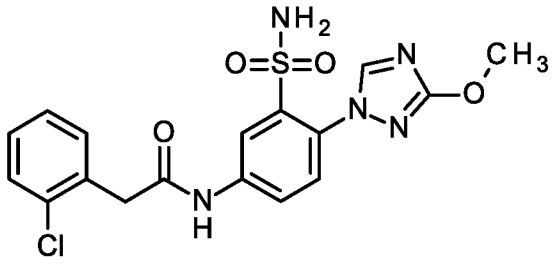
في dichloromethane (8 مل) و عولج بواسطة trifluoroacetic acid (142 ميكرو لتر، 1.84 ملي مول) متبوعا بواسطة التقليب في درجة حرارة الحجرة لمدة ثلاث ساعات. إضافي trifluoroacetic acid (71 ميكرو لتر، 0.92 ملي مول) تمت إضافته و استمر التقليب طوال الليل في درجة حرارة الحجرة الخليط تم تركيزه في الفراغ تم تنقيته بواسطة HPLC ليعطي المركب المسمى في العنوان (26 ملغم21% . معدل الإنتاج، 99% نقاء).

LC-MS (Method B): Rt = 1.02 min; MS (ESIpos): m/z = 405 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 2.10 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.75 (s, 1H).

مثال 249

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(3-methoxy-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



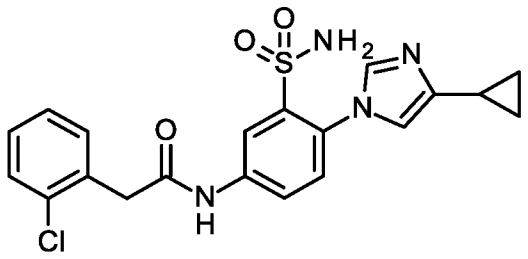
2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(3-methoxy-1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl}acetamide (17 ملغم18 . ميكرو مول , 60% نقاء) تم إذابته في dichloromethane (0.8مل) و عولج بواسطة trifluoroacetic acid(13.7 ميكرو لتر، 178 ميكرو مول) متبوعا بواسطة التقليب في درجة حرارة الحجرة لمدة ست ساعات. إضافي trifluoroacetic acid (13.7 ميكرو لتر، 178 ميكرو مول) تمت إضافته و استمر التقليب طوال الليل في درجة حرارة الحجرة الخليط تم تركيزه في الفراغ تم تنقيته بواسطة HPLC ليعطي المركب المسمى في العنوان (4.3 ملغم47% . معدل الإنتاج، 82% نقاء).

LC-MS (Method B): Rt = 0.73 min; MS (ESIpos): m/z = 422 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 3.26 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.77 (s, 1H).

مثال 250

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-(4-cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}acetamide (35.0 ملغم، 60.2 ميكرو مول) تم إذابته في dichloromethane (1.6مل) و عولج بواسطة trifluoroacetic acid (231 ميكرو لتر، 3.0 ملي مول) متبوعا بواسطة التقليب في درجة حرارة الحجرةلمدة 48 ساعة. إضافيtrifluoroacetic acid (13.7 ميكرو لتر، 178 ميكرو مول) تمت إضافته و استمر التقليب

طوال الليل في درجة حرارة الحجرة. الخليط تم تركيزه في الفراغ تم تنقيته بواسطةHPLC ليعطي المركب المسمى في العنوان (13.4 ملغم51% . معدل الإنتاج، 99% نقاء).

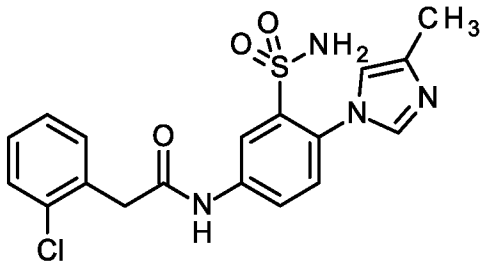
LC-MS (Method D): Rt = 0.84 min; MS (ESIpos): m/z = 431 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 0.68 (m, 2H), 0.78 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.45 (m,

2H), 7.47 (d, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.86 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.75 (s, 1H).

مثال 251

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



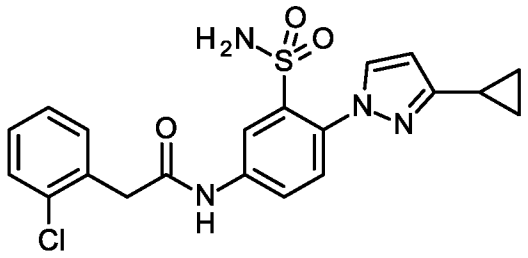
2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl}acetamide (69.5 ملغم125 . ميكرو مول) تم إذابته في Dichloromethane (4.0 مل) و عولج بواسطة trifluoroacetic acid (480 ميكرو لتر , 6.3 ملي مول) متبوعا بواسطة التقليب في درجة حرارة الحجرة طوال الليل HPLC تم تنقيته بواسطة الخليط وتم تركيزه في الفراغ ليعطي المركب المسمى في العنوان (12 ملغم22% . معدل الإنتاج، 95% نقاء).

LC-MS (Method B): Rt = 0.74 min; MS (ESIpos): m/z = 405 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 2.14 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.76 (s, 1H).

مثال 252

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



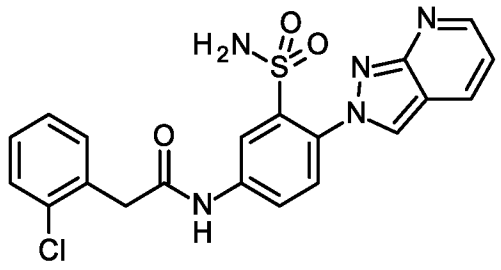
2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}acetamide (306 ملغم، 527 ميكرو مول) تم إذابته في dichloromethane (6.8 مل) و عولج بواسطة trifluoroacetic acid (410 ميكرو لتر، 5.3 ملي مول) متبوعا بواسطة التقليب في درجة حرارة الحجرة طوال الليل. الخليط تم تركيزه في الفراغ وHPLC تم تنقيته بواسطة ليعطي المركب المسمى في العنوان (12 ملغم، 5% معدل الإنتاج، 90% نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 1.13 min; MS (ESIpos): m/z = 431 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 0.69 (m, 2H), 0.93 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 6.23 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.96 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.74 (s, 1H).

مثال 253

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



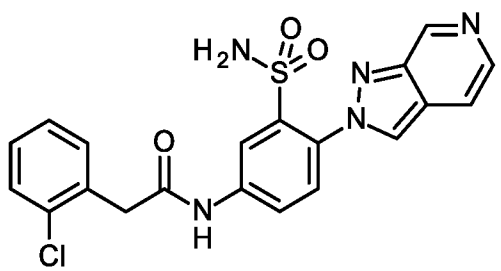
2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-2-yl)phenyl}acetamide (751 ملغم، 863 ميكرو مول، 68% نقاء) تم إذابته في dichloromethane (11مل) و عولج بواسطة trifluoroacetic acid (2.0 مل، 26 ملي مول) متبوعا بواسطة التقليب في درجة حرارة الحجرة لمدة 48 ساعة. إضافي trifluoroacetic acid (2.66مل، 34.5 ملي مول) تمت إضافته و استمر التقليب في درجة حرارة الحجرة وتم تنقيته بواسطة HPLC . الخليط تم تركيزه في الفراغ ليعطي المركب المسمى في العنوان (41 ملغم11% . معدل الإنتاج، 98% نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 0.99 min; MS (ESIpos): m/z = 442 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 3.93 (s, 2H), 7.31 (s, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.56 (dd, 1H), 10.83 (s, 1H).

مثال 254

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



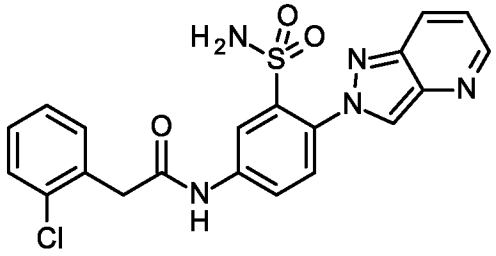
2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-2-yl)phenyl}acetamide (1.09 g، 1.84 ملي مول) تم إذابته في dichloromethane (24 مل) وعولج بواسطة trifluoroacetic acid (1.4مل، 18 ملي مول) تم تنقيته بواسطة الخليط HPLC متبوعا بواسطة التقليب في درجة حرارة الحجرة طوال الليل و تم تركيزه في الفراغ ليعطي المركب المسمى في العنوان (210 ملغم26% . معدل الإنتاج، 99% نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 0.78 min; MS (ESIpos): m/z = 442 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 3.94 (s, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).

مثال 255

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(2H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



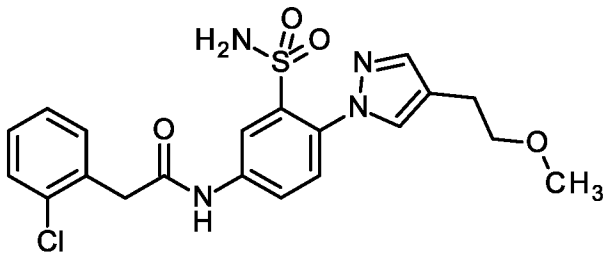
2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(2H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-2-yl)phenyl}acetamide (405 ملغم171 . ميكرو مول، 25% نقاء) تم إذابته في dichloromethane (2.2 مل) وعولج بواسطة trifluoroacetic acid (790 ميكرو لتر، 10 ملي مول). الخليط تم تنقيته بواسطةHPLC متبوعا بواسطة التقليب في درجة حرارة الحجرة طوال الليل و تم تركيزه في الفراغ ليعطي المركب المسمى في العنوان (20 ملغم، 25% معدل الإنتاج، 95% نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 0.97 min; MS (ESIpos): m/z = 442 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 3.93 (s, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.82 (ddd, 1H), 8.03 (dd, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.63 (dd, 1H), 10.86 (s, 1H).

مثال 256

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[4-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



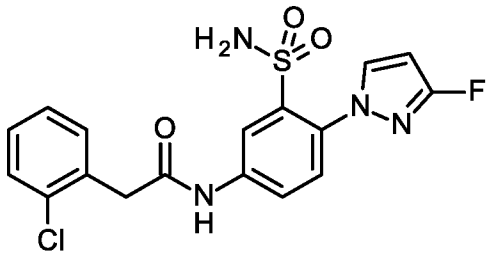
2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[4-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide (551 ملغم، 570 ميكرو مول، 62% نقاء) تم إذابته في dichloromethane (7.3مل) وعولج بواسطة trifluoroacetic acid (2.2 مل، 28 ملي مول). الخليط تم تنقيته بواسطةHPLC متبوعا بواسطة التقليب في درجة حرارة الحجرة طوال الليل و تم تركيزه في الفراغ ليعطي المركب المسمى في العنوان (203 ملغم74% . معدل الإنتاج، 94% نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 1.02 min; MS (ESIpos): m/z = 449 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 2.72 (t, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.52 (t, 2H), 3.89 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.75 (s, 1H).

مثال 257

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(3-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(3-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)phenyl}acetamide (840 ملغم، 601 ميكرو مول، 40% نقاء)

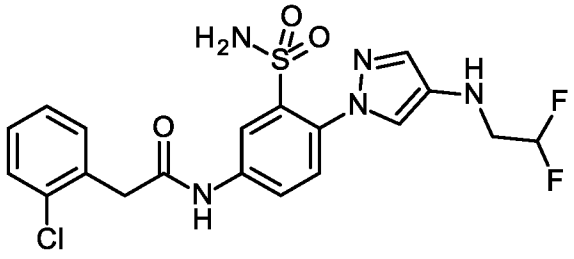
تم إذابته في dichloromethane (7.7مل) وعولج بواسطة trifluoroacetic acid (2.3 مل، 30 ملي مول). الخليط تم تنقيته بواسطةHPLC ومتبوعا بواسطة التقليب في درجة حرارة الحجرة طوال الليل وتم تركيزه في الفراغ ليعطي المركب المسمى في العنوان 36 ملغم، معدل الإنتاج14% ، نقاء95% .

LC-MS (Method B): Rt = 0.93 min; MS (ESIpos): m/z = 409 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 3.90 (s, 2H), 6.26 (dd, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.39 (s, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.79 (s, 1H).

مثال 258

2-(2-Chlorophenyl)-N-(4-{4-[(2,2-difluoroethyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-3-sulfamoylphenyl)acetamide



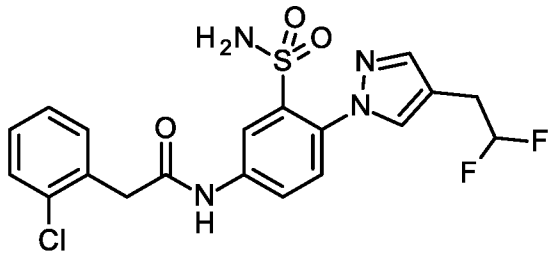
2-(2-Chlorophenyl)-N-(4-{4-[(2,2-difluoroethyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)acetamide (190 ملغم184 . ميكرو مول60% , نقاء(تم إذابته في 2.4) dichloromethaneمل(و عولج بواسطة 710) trifluoroacetic acid ميكرو لتر9.2 , ملي مول. (الخليط تم تنقيته بواسطةHPLC ومتبوعا بواسطة التقليب في درجة حرارة الحجرة طوال الليل وتم تركيزه في الفراغ ليعطي المركب المسمى في العنوان.13) ملغم14% . معدل الإنتاج، 90% نقاء.(

LC-MS (Method A): Rt = 0.97 min; MS (ESIpos): m/z = 470 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 3.34 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 5.18 (t, 1H), 6.12 (tt, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.71 (s, 1H).

مثال 259

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[4-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[4-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}acetamide (336 ملغم222 . ميكرو مول40% , نقاء(تم إذابته في 4.3) dichloromethaneمل(وعولج بواسطة

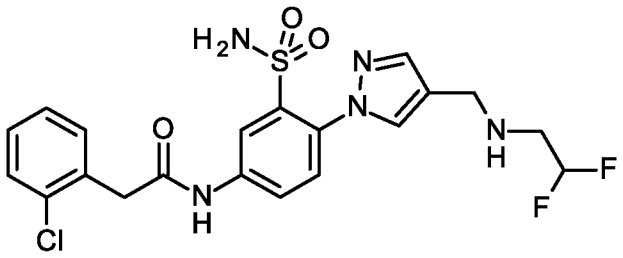
trifluoroacetic acid (860 ميكرو لتر 11 , ملي مول. (الخليط تم تنقيته بواسطةHPLC ومتبوعا بواسطة التقليب في درجة حرارة الحجرة طوال الليل وتم تركيزه في الفراغ ليعطي المركب المسمى في العنوان.66) ملغم62% . معدل الإنتاج، 95% نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 455 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 3.12 (td, 2H), 6.22 (tt, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 10.77 (s, 1H).

مثال 260

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-{[(2,2-difluoroethyl)amino]methyl}-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



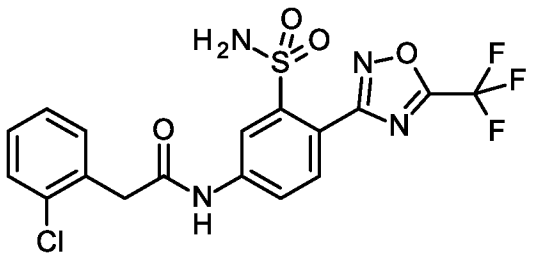
tert-butyl {[1-(4-{[(2-Chlorophenyl)acetyl]amino}-2-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]methyl}(2,2-difluoroethyl)carbamate (75.0 ملغم102 . ميكرو مول(تم إذابته في dichloromethane (3.0 ميكرو لتر(و عولج بواسطة390) trifluoroacetic acid ميكرو لتر5.1 , ملي مول(. الخليط تم تنقيته بواسطةHPLC ومتبوعا بواسطة التقليب في درجة حرارة الحجرة طوال الليل وتم تركيزه في الفراغ ليعطي المركب المسمى في العنوان.9) ملغم16% . معدل الإنتاج، 90% نقاء.(

LC-MS (Method A): Rt = 0.79 min; MS (ESIpos): m/z = 484 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 2.87 (td, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 6.01 (tt, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.76 (s, 1H).

مثال 261

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}acetamide



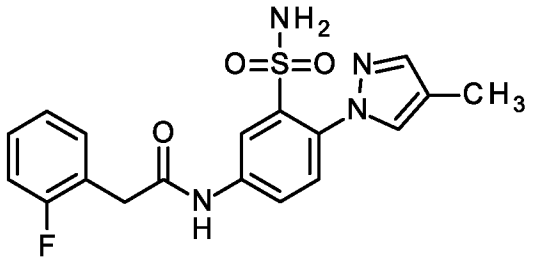
2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[5-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}acetamide (112) ملغم156 . ميكرو مول85% , نقاء(تم إذابته في dichloromethane (3.0 مل(و عولج بواسطة600) trifluoroacetic acid ميكرو لتر7.8 , ملي مول.(الخليط تم تنقيته بواسطة HPLC ومتبوعا بواسطة التقليب في درجة حرارة الحجرة طوال الليل وتم تركيزه في الفراغ ليعطي المركب المسمى في العنوان. 8) ملغم. معدل الإنتاج، 10% نقاء90%

LC-MS (Method A): Rt = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 461 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 3.93 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H), 10.90 (s, 1H).

مثال 262

2-(2-Fluorophenyl)-N-[4-(4-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



N-{3-[(2,4-Dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(4-methyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide (599 ملغم65% . نقاء1.003 , ملي مول)

تم إذابته في 29) dichloromethane مل(و عولج بواسطة514) trifluoroacetic acid ميكرو لتر6.67 , ملي مول(متبوعا بواسطة التقليب في درجة حرارة الحجرة طوال الليل. إضافي 257) trifluoroacetic acid ميكرو لتر334 , ميكرو مول(تمت إضافته. الخليط تم تنقيته بواسطةHPLC و استمر التقليب لمدة ساعتين في درجة حرارة الحجرة و تم تركيزه في الفراغ ليعطي المركب المسمى في العنوان

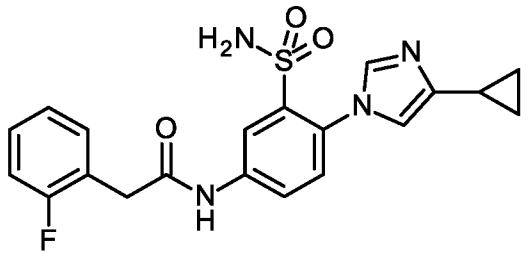
85) ملغم96% . نقاء.(

LC-MS (Method D): Rt = 1.02 min; MS (ESIpos): m/z = 389 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 2.09 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.41 (ddd, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.73 (s, 1H).

مثال 263

N-[4-(4-Cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide



N-{4-(4-Cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide (50.0 ملغم44.3 . ميكرو مول50% , نقاء(تم إذابته في280) dichloromethane ميكرو لتر(و عولج بواسطة170) trifluoroacetic acid ميكرو لتر2.2 , ملي مول.(الخليط تم تنقيته بواسطةHPLC متبوعا بواسطة التقليب في درجة حرارة الحجرة طوال الليل و تم تركيزه في الفراغ ليعطي المركب المسمى في العنوان

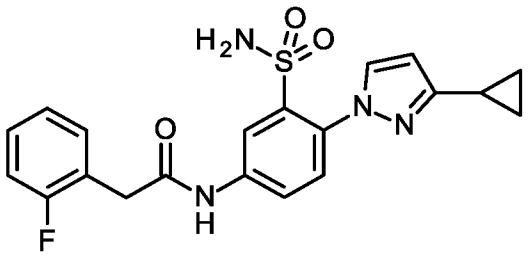
2.3) ملغم11% . معدل الإنتاج، 90% نقاء.(

LC-MS (Method B): Rt = 0.74 min; MS (ESIpos): m/z = 415 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 0.68 (m, 2H), 0.78 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.73 (s, 1H).

مثال 264

N-[4-(3-Cyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide



N-{4-(3-Cyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamideacetamide (507 ملغم494 . ميكرو مول55% , نقاء(تم إذابته في dichloromethane (3.2 مل(و عولج بواسطة230) trifluoroacetic acid ميكرو لتر3.0 , ملي مول(متبوعا بواسطة التقليب في درجة حرارة الحجرة طوال الليل. إضافي trifluoroacetic acid (799 ميكرو لتر10.4 , ملي مول(تمت إضافته و استمر التقليب لمدة أبع ساعات في درجة حرارة الحجرة و الخليط تم تركيزه في الفراغ و تم تنقيته بواسطةHPLC ليعطي المركب المسمى في العنوان.

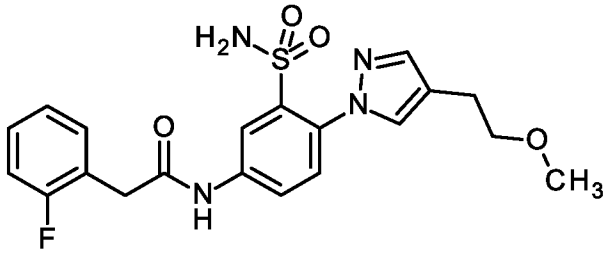
115) ملغم53% . معدل الإنتاج، 95% نقاء.(

LC-MS (Method A): Rt = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 415 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 0.69 (m, 2H), 0.93 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 6.24 (d, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.95 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 10.72 (s, 1H).

مثال 265

2-(2-Fluorophenyl)-N-{4-[4-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



N-{3-[(2,4-Dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[4-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide (500 ملغم566 . ميكرو

مول%66 , نقاء(تم إذابته في 7.3) dichloromethane مل(و عولج بواسطة 2.2) trifluoroacetic acidمل28 , ملي مول(الخليط تم تنقيته بواسطة HPLC متبوعا بواسطة التقليب في درجة حرارة الحجرة طوال الليل و تم تركيزه في الفراغ ليعطي المركب المسمى في العنوان.

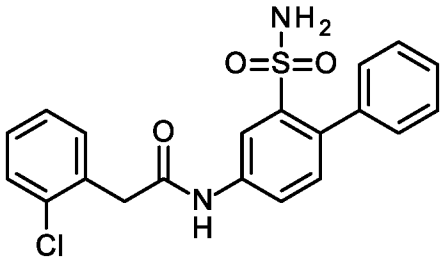
197) ملغم%72 . معدل الإنتاج، 90% نقاء.(

LC-MS (Method A): Rt = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 433 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 2.72 (t, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.52 (t, 2H), 3.79 (s, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.40 (ddd, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.73 (s, 1H).

مثال 266

2-(2-Chlorophenyl)-N-(2-sulfamoylbiphenyl-4-yl)acetamide



2-Chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (300
ملغم776 . ميكرو مول) و113) phenylboronic acid ملغم931 . ميكرو مول(تمت إذابتهم في DMF (10مل) متبوعا بواسطةإضافة bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (127 ملغم155 . ميكرو مول) و aq. potassium carbonate(1.2مل1.2 M, 1.0 , ملي مول) .

تم تسخين التفاعل لمدة ساعة في درجة حرارة 120 درجة سليزيوس في ميكرو ويف و فيما بعد تمت إضافة أسيتات الإيثيل و تم غسله بواسطة الماء و تم تجفيف المراحل العضوية عبر مرشح

واتمان, تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض و تم تنقية الخليط الخام بواسطة الراسمة الاستشرابية علي هلام السيليكا (Biotage, hexane/ ethyl acetate 1/1) إلي معدل إنتاج 260 N-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-nitrobiphenyl-2-sulfonamide م.ج .(99% نقاء 78% , معدل إنتاج).

LC-MS (Method A): Rt = 1.33 min; MS (ESIneg): m/z = 427 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.62 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 6.28 - 6.37 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.33 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.47 (m, 3H), 7.54 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.33 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H).

(260 N-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-nitrobiphenyl-2-sulfonamide ملغم607 . ميكرو مول(تم إذابته في 15) THF مل(و بالاديوم علي فحم نباتي10%) شحنة6.46 , ملغم60.7 . ميكرو مول(تمت إضافته. تم تفريغ المخبار و تطهيره بواسطة الهيدروجين (1 بار) و استمر التقليب في درجة حرارة الحجرة حتي إكمال التفاعل تم ترشيح الخليط عبر سيلايت تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض و تم استخدام الخليط الخام بدون تنقية إضافية في الخطوة التالية (90.0 4-Amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)biphenyl-2-sulfonamide ملغم . 226 ميكرو مول(تم إذابته في

DMF (4.0 مل) و(46.2 (2-chlorophenyl)acetic acid ملغم271 . ميكرو مول(تمت إضافته متبوعا بواسطة إضافة N,N-diisopropylethylamine (190 ميكرو لتر 1.1 , ملي مول) و HATU (129 ملغم339 . ميكرو مول) . تم تسخين خليط التفاعل في درجة خمسين سيلزيوس لمدة 16 ساعة فيما بعد تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض و تم استخدام الخليط الخام بدون تنقية إضافية في الخطوة التالية 2-(2-Chlorophenyl)-N-{2-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]biphenyl-4-yl}acetamide (490 ملغم889 . ميكرو مول(تم إذابته في 2) dichloromethane مل and (عولج بواسطة 2.0) triflic acid مل26 , ملي مول).

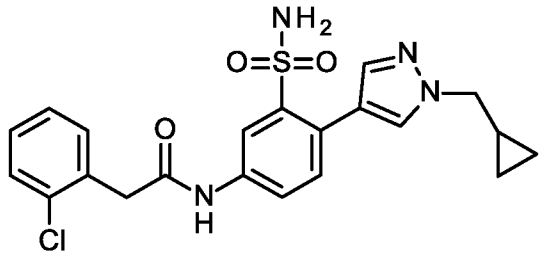
التفاعل تم تقليبه في درجة حرارة الغرفة حتي إكمال التفاعل تم تبخير المذيب و الخليط الخام تم إذابته في ethyl acetate و محلول مائي من NaOH/NaCl (30 g / 5 g in 90 g الماء(تمت إضافته.تم فصل المراحل و تم استخلاص المرحلة المائية بواسطة أسيتات الأيثيل. و تم تجفيف المراحل العضوية عبر مرشح واتمان, تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض و تمت تنقية الخليط الخام بواسطةHPLC الراسمة الاستشرابية (الماء5 XBrigde C18 sميكرو 100x30مللي متر, أسيتونيتريل\ماء formic acid +) معدل إنتاج0.1% إلي المركب المسمى في العنوان ملغم 43) . نقاء ,97% معدل إنتاج % 12 عبر ثلاث خطوات

(LC-MS (Method A): Rt = 1.13 min; MS (ESIpos): m/z = 401 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.89 (s, 2H), 7.04 (s, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.30 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.40 (m, 5H), 7.42 - 7.48 (m, 2H), 7.82 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.60 (s, 1H).

مثال 267

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[1-(cyclopropylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (200 ملغم436 . ميكرو مول), 1-(cyclopropylmethyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (216 ملغم . 872 ميكرو مول), bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (15.3 ملغم8.21 . ميكرو مول), potassium fluoride (50.7 ملغم . 872 ميكرو مول(

و triphenylphosphine (5.72 ملغم21.8 . ميكرو مول) تمت إذابتهم فيn-propanol (3.6مل) . فيما بعد potassium fluoride (50.7 ملغم872 . ميكرو مول) و كربونات بوتاسيوم مائي540) ميكرو لتر 1.1 ,2.0 M , ملي مول(تمت إضافتهم و تم تطهير المحلول بواسطة الأرجون لمدة 5 دقائق. خليط التفاعل تم تسخينه لمدة ثلاث ساعات في درجة 80 سيليزيوس تم ترشيح الخليط الخام عبر السيلايت و تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض تم استخدام الخليط الخام بدون تنقية إضافية في الخطوة التالية-4)-N-(2-Chlorophenyl)-2 . [1-(cyclopropylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-

240) {[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)acetamide ملغم480 . ميكرو مول(تم إذابته في 4.9) methanol مل(و32% محلول هيدروكسيد الصوديوم المائي 210) ميكرو لتر7.2 , ملي مول(تمت إضافته و .تم تسخين التفاعل في درجة 80 درجة مئوية حتي إكمال التفاعل و تم إزالة المذيب تحت ضغط مخفض. تم تجزئة الخليط الخام بين ثاني كلورو ميثان و الماء تمت اتحاد المراحل العضوية و التجفيف عبر مرشح واتمان و تم إزالة المذيب تحت ضغط مخفض.

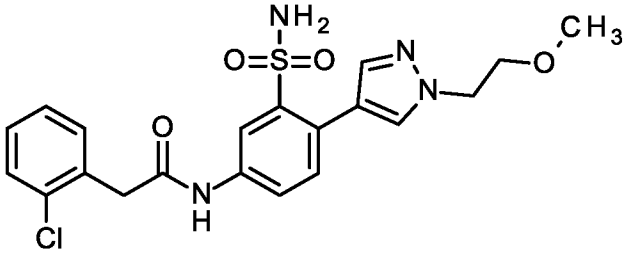
تم تطهير الخليط الخام بواسطةHPLC)الماء5 XBrigde C18 sميكرو100x30 مللي متر, أسيتونيتريل\ماء 0.2% + أمونيا مائي ((32%) معدل إنتاج إلي المركب النهائي ملغم 9.2)نقاء, 95% معدل إنتاج 4% عبر خطوتين

) LC-MS (Method B): Rt = 1.00 min; MS (ESIpos): m/z = 445 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0.30 - 0.43 (m, 2H), 0.50 - 0.59 (m, 2H), 1.21 - 1.34 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.99 (d, 2H), 7.16 (s, 2H), 7.29 - 7.39 (m, 2H), 7.41 - 7.50 (m, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.78 - 7.86 (m, 1H), 8.01 - 8.09 (m, 1H), 8.28 - 8.35 (m, 1H), 10.57 (s, 1H).

مثال 268

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



5-Amino-2-[1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzenesulfonamide

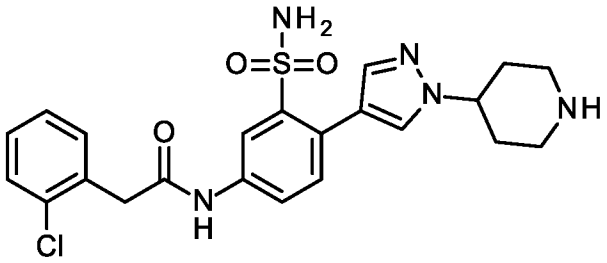
190) ملغم641 . ميكرو مول(تم إذابته في 4.5) DMF مل390) and HATU (ملغم . 1.03 ملي مول560) N,N-diisopropylethylamine (, ميكرو لتر3.2 , ملي مول(و-2) chlorophenyl)acetic acid (131 ملغم769 . ميكرو مول(تمت إضافتهم. و تم تقليب خليط التفاعل لمدة18 ساعة في درجة حرارة خمسين سليزيوس. فيما بعد تمت إضافة الماء و ثاني كلورو ميثان تم فصل المراحل و المراحل العضوية المرتبطة تم تجفيفها عبر مرشح واتمان. تمت إزالة المذيبات تحت ضغط مخفض و تمت تنقية الخليط الخام بواسطة HPLC (Waters XBrigde C18 5ميكرو100x30 مللي متر , أسيتونيتريل\ماء 0.2% + أمونيا مائي ((32%) 70.0) ملغم95% . نقاء23% , معدل إنتاج.(

LC-MS (Method B): Rt = 0.92 min; MS (ESIpos): m/z = 449 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.24 (s, 3H), 3.70 (t, 2H), 3.87 (s, 2H), 4.28 (t, 2H), 7.08 (s, 2H), 7.27 - 7.37 (m, 2H), 7.40 - 7.50 (m, 3H), 7.70 (m, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.56 (s, 1H).

مثال 269

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



tert-Butyl 4-[4-(4-amino-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate (190 ملغم451 . ميكرو مول(تم إذابته في 3.2) DMF مل(و92.3) (2-chlorophenyl)acetic acid (390 ملغم541 . ميكرو مول(تمت إضافته متبوعاً بواسطة إضافة N,N-diisopropylethylamine (274 ميكرو لتر2.3 , ملي مول(و274) HATU ملغم721 . ميكرو مول.(تم تقليب التفاعل في درجة حرارة خمسين سلزيوس لمدة 18 ساعة.

تمت إضافة الماء و ثاني كلورو ميثان. تم فصل المراحل العضوية و تم غسل المرحلة المائية بواسطة ثاني كلورو ميثان تم تجفيف المراحل العضوية المتحدة عبر مرشح واتمان و تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض تم استخدام الخليط الخام في الخطوة التالية بدون تنقية إضافية .

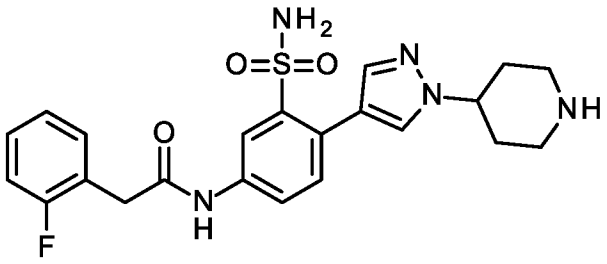
tert-Butyl 4-[4-(4-{[(2-chlorophenyl)acetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate (260 ملغم453 . ميكرو مول(تمت إذابته في ثاني كلورو ميثان 2.7)مل(و 1.7) trifluoroacetic acid مل23 , ملي مول(تمت إضافته و استمر التقليب في درجة حرارة الحجرة حتي أكمال التفاعل. تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض و تم تقطير الخليط الخام اشتراكيا مع الطولوين. تم الحصول علي المركب المسمى في العنوان بعد HPLC purification (first: Waters XBrigde C18 5ميكرو 100x30مللي متر, أسيتونيتريل\ماء 0.2% + أمونيا مائي ;(32%) ثم Waters XBrigde C18 5ميكرو100x30 مللي متر, أسيتونيتريل\ماء 2.6) (0.1% formic acid + ملغم . 96% نقاء2% , معدل إنتاجعبر ثلاث خطوات.(

LC-MS (Method B): Rt = 0.87 min; MS (ESIneg): m/z = 472 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.87 - 2.03 (m, 2H), 2.04 - 2.13 (m, 2H), 2.73 - 2.86 (m, 2H), 3.15 - 3.23 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.25 - 4.38 (m, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.25 - 7.38 (m, 2H), 7.41 - 7.50 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.29 - 8.36 (m, 2H), 10.61 (s, 1H).

مثال 270

2-(2-Fluorophenyl)-N-{4-[1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl} acetamide



tert-Butyl 4-[4-(4-amino-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate (190 ملغم451 . ميكرو مول(تم إذابته في 3.7) DMF مل(و83.4) (2-fluorophenyl)acetic acid (390 ملغم541 . ميكرو مول(تمت إضافته متبوعاً بواسطة إضافة N,N-diisopropylethylamine (274 ميكرو لتر2.3 , ملي مول and) HATU ملغم721 . ميكرو مول(

. تم تقليب التفاعل في درجة حرارة خمسين سلزيوس لمدة 18 ساعة. تمت إضافة الماء و ثاني كلورو ميثان تم فصل المراحل العضوية و تم استخلاص المرحلة المائية بواسطة ثاني كلورو ميثان تم تجفيف المراحل العضوية المتحدة عبر مرشح واتمان و تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفضتم استخدام الخليط الخام في الخطوة التالية بدون تنقية إضافية-2)}]-4-(4-{[2-fluorophenyl)acetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazol-1-tert-Butyl 4-[4-(4-yl]piperidine-1-carboxylate (250 ملغم448 . ميكرو مول(تمت إذابته في ثاني كلورو ميثان 2.6)مل(و 1.7) trifluoroacetic acid مل22 , ملي مول(تمت إضافته و استمر

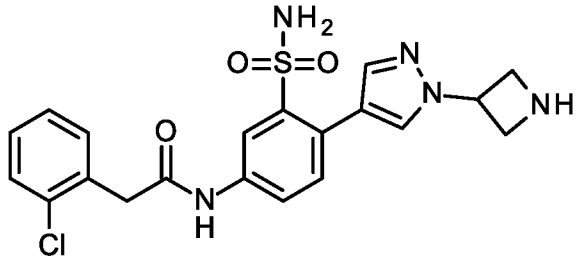
التقليب في درجة حرارة الحجرة حتي أكمال التفاعل تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض و تم تقطير الخليط الخام اشتراكياً مع الطولوين تم الحصول علي المركب المسمى في العنوان بعد (Waters XBrigde C18 5 HPLC ميكرو100x30 مللي متر, أسيتونيتريل\ماء 0.2% + أمونيا مائي 13.6) ((32%) ملغم90% . نقاء12% , معدل إنتاج) . عبر ثلاث خطوات

LC-MS (Method B): Rt = 0.81 min; MS (ESIneg): m/z = 456 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.74 - 1.96 (m, 2H), 1.96 - 2.09 (m, 2H), 2.63 - 2.75 (m, 2H), 3.06 - 3.17 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 4.17 - 4.32 (m, 1H), 7.13 - 7.23 (m, 4H), 7.26 - 7.48 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.55 (s, 1H), 10.51 - 10.61 (m, 1H).

مثال 271

N-{4-[1-(Azetidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-(2-chlorophenyl)acetamide



2-Chloro-N-[(dimethylamino)methylidene]-5-nitrobenzenesulfonamide (170 ملغم583 . ميكرو مول(و tert-butyl 3-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidine-1-carboxylate (305 ملغم . 874 ميكرو مول(

تمت إذابتهم في

n-propanol (7.8 مل) و bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (20.5 ملغم) (CAS 13965-03-2) . 29.1 ميكرو مول) triphenylphosphine (7.64 ملغم) , 29.1 ميكرو مول) و aq. potassium carbonate (730 ميكرو لتر) 1.5 M, 2.0 , ملي مول) تمت إضافتهم تم تطهير المحلول بواسطة الأرجون لمدة 5 دقائق و تم تسخين التفاعل في درجة حرارة

80°C لمدة 16 ساعة. فيما بعد تم ترشيح الخليط عبر سيلايت تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض و تم تقطير الخليط الخام اشتراكيا THF واستخدم بدون تنقية إضافية في الخطوة التالية-tert-Butyl 3-[4-(4-nitro-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidine-1-carboxylate (250 ملغم) . 590 ميكرو مول) تم إذابته في THF (59 مل) و methanol (50 مل) / (مل) و تم رش المخبار بواسطة الأرجونبالاديوم علي فحم نباتي (10% loading, 64.1 ملغم) . 602 ميكرو مول) تمت إضافته و تم تفريغ المخبار و بالتالي تم رشه بواسطة الهيدروجين (1 بار). و استمر التقليب في درجة حرارة الغرفة لمدة 4 ساعات تم ترشيح خليط التفاعل عبر السيلايت و تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض و تم استخدام الخليط الخام بدون تنقية إضافية في الخطوة التالية

tert-Butyl 3-[4-(4-amino-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidine-1-carboxylate (230 ملغم) . 585 ميكرو مول) تم إذابته في DMF (4.1 مل)

و

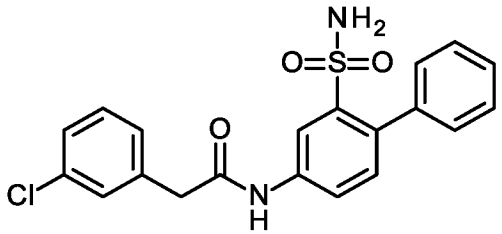
(2-chlorophenyl)acetic acid (120 ملغم) . 701 ميكرو مول) تمت إضافته متبوعاً بواسطة إضافة N,N-diisopropylethylamine (510 ميكرو لتر) 2.9 , ملي مول) and HATU (356 ملغم) . 935 ميكرو مول) تم تقليب التفاعل في درجة حرارة خمسين سلزيوس لمدة 18 ساعة ثم تمت إضافة الماء و ثاني كلورو ميثان. تم فصل المراحل العضوية و تم استخلاص المرحلة المائية بواسطة ثاني كلورو ميثان تم تجفيف المراحل العضوية المتحدة عبر مرشح واتمان و تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض تم استخدام الخليط الخام في الخطوة التالية بدون تنقية

إضافية-2-{[(2-chlorophenyl)acetyl]amino}-4-(4-tert-Butyl 3-[4-(150) sulfamoylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidine-1-carboxylate ملغم275 . ميكرو مول(تمت إذابته في ثاني كلورو ميثان 1.6) مل(And* trifluoroacetic acid 1.1)مل14 , ملي مول(تمت إضافته و استمر التقليب في درجة حرارة الحجرة حتي أكمال التفاعل ثاني كلورو ميثان و ماء تمت إضافتهم. تم فصل المراحل العضوية و تم استخلاص المرحلة المائية بواسطة ثاني كلورو ميثان تم تجفيف المراحل العضوية المتحدة عبر مرشح واتمان و تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض تم تقطير الخليط الخام اشتراكياً مع الطولوين و المنتج النقي تم الحصول عليه بعد التنقية بواسطةHPLC (Waters XBrigde C18 5 ميكرو 100x30مللي متر methanol/water + 0.2% , أمونيا مائي Waters XBrigde (32%) C18 5ميكرو100x30 مللي متر , أسيتونيتريل\اماء 4.90) (0.1% formic acid + ملغم . 90% نقاء4% , معدل إنتاج.(عبر ثلاث خطوات LC-MS (Method I): Rt = 1.05 min; MS (ESIneg): m/z = 444 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.87 (s, 2H), 3.94 - 4.04 (m, 2H), 4.07 - 4.18 (m, 2H), 5.23 - 5.35 (m, 1H), 7.09 - 7.28 (m, 2H), 7.29 - 7.35 (m, 2H), 7.41 - 7.48 (m, 3H), 7.76 - 7.88 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.28 - 8.38 (m, 2H), 10.61 (s, 1H).

مثال 272

2-(3-Chlorophenyl)-N-(2-sulfamoylbiphenyl-4-yl)acetamide



4-Amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)biphenyl-2-sulfonamide (75.0 ملغم . 188 ميكرو مول(تم إذابته في 1.5) DMF مل (3-chlorophenyl)acetic acid) and (38.5) ملغم226 . ميكرو مول(تمت إضافته متبوعاً بواسطة إضافة

N,N-diisopropylethylamine (160 ميكرو لتر940 , ميكرو مول107) and HATU (ملغم282 . ميكرو مول.(تم تقليب التفاعل في درجة حرارة 60 درجة مئوية لمدة ساعتين و تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض و تم استخدام الخليط الخام بدون تنقية إضافية-3)-2-Chlorophenyl)-N-{2-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]biphenyl-4-yl}acetamide (340 ملغم617 . ميكرو مول(تمت إذابته في ثاني كلورو ميثان 1.9)مل(و 1.9) trifluoroacetic acid مل24 , ملي مول(تمت إضافته و استمر التقليب في درجة حرارة الحجرة حتي أكمال التفاعل. تمت إزالة المذيب و غسله بواسطة محلول مائي من هيدروكسيد الصوديوم\كلوريد صوديوم

.(30 g / 5 g in 90 g water) تم فصل المراحل و تم استخلاص المرحلة المائية بواسطة أسيتات الإيثيل. تم تجفيف المراحل العضوية المتحدة عبر مرشح واتمان و تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض

تمت تنقية الخليط الخام بواسطةHPLC

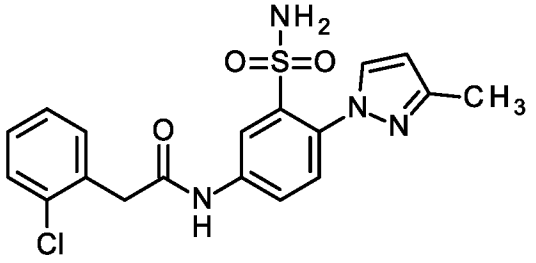
(Waters XBrigde C18 5 ميكرو30x100 مللي متر, أسيتونيتريل\ماء + 0.1% formic acid) معدل إنتاج للمركب المسمى في العنوان41.7) ملغم98% . نقاء17% , معدل إنتاج عبر خطوتين .(

LC-MS (Method A): Rt = 1.16 min; MS (ESIneg): m/z = 399 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.73 (s, 2H), 7.07 (s, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.29 - 7.40 (m, 8H), 7.43 (s, 1H), 7.80 - 7.86 (m, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.57 (s, 1H).

مثال 273

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



2-Chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغم1.29 . ملي مول) 3-methyl-1H-pyrazole (159 ملغم1.94 . ملي مول(

و

potassium carbonate (536 ملغم3.88 . ملي مول(تمت إذابتهم في acetonitrile (15 مل(

و تم تقليب التفاعل في درجة حرارة

100°C

طوال الليل

تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض تمت إضافة الماء و ثاني كلورو ميثان و تم فصل المراحل العضوية و تم استخلاص المرحلة المائية بواسطة ثاني كلورو ميثان تم تجفيف المراحل العضوية المتحدة عبر مرشح واتمان و تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض تم استخدام الخليط الخام في الخطوة التالية بدون تنقية إضافية N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-2-(3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغم1.16 . ملي مول(تم إذابته في ethyl acetate/ethanol (1/1, 40 مل(و تم رش المخبار بواسطة الأرجون. Palladium on charcoal (10% loading, 123 ملغم116 . ميكرو مول(تمت إضافته و تم تفريغ المخبار و بالتالي تم رشه بواسطة الهيدروجين (1 بار.(استمر التقليب في درجة حرارة الغرفة لمدة 18 ساعة تم ترشيح خليط التفاعل عبر السيلايت و تمت إزالة المذيب تحت ضغط

مخفض و تم استخدام الخليط الخام بدون تنقية إضافية في الخطوة التالية 5-Amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide (410 ملغم1.02 . ملي مول(تم إذابته في 30) DMF مل(و (2-chlorophenyl)acetic acid (209 ملغم1.22 . ملي مول(تمت إضافته متبوعاً بواسطة إضافة N,N-diisopropylethylamine (890 ميكرو لتر 5.1 , ملي مول(و799) HATU ملغم2.04 . ملي مول.(تم تقليب التفاعل في درجة حرارة50°C لمدة 3 ساعات. تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفضو تمت إضافة الماء و أسيتات الإيثيل. تم فصل المراحل و تم استخلاص المرحلة المائية بواسطة أسيتات الإيثيل.

تم تجفيف المراحل العضوية المتحدة عبر مرشح واتمان و تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض تم تنقية الخليط الخام بواسطة الراسمة الاستشرابية علي هلام السيليكا /(Biotage, hexane ethyl acetate) to معدل إنتاج80 م.ج%14) . معدل إنتاج.(عبر ثلاث خطوات

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl}acetamide (80.0 ملغم144 . ميكرو مول(تمت إذابته في ثاني كلورو ميثان 2.0)مل 1.5) and trifluoroacetic acid (مل19 , ملي مول(تمت إضافته و استمر التقليب في درجة حرارة الحجرة حتي أكمال التفاعل. تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض

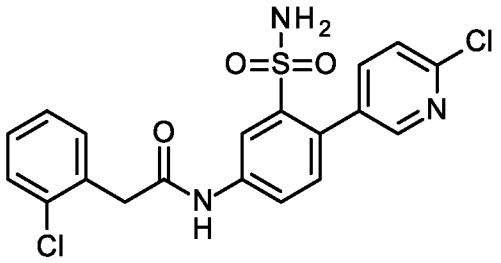
و المركب المسمى في العنوان تم الحصول عليه بعد التنقية بواسطةHPLC (Waters XBrigde C18 5ميكرو100x30 مللي متر , أسيتونيتريل\اماء 0.2% + أمونيا مائي ((32% 9.00) ملغم95% . نقاء15% , معدل إنتاج.(

LC-MS (Method B): Rt = 0.98 min; MS (ESIneg): m/z = 403 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 2.27 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 6.31 (d, 1H), 7.27 - 7.37 (m, 2H), 7.43 - 7.50 (m, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.86 - 8.08 (m, 2H), 8.35 (d, 1H), 10.75 (s, 1H).

مثال 274

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(6-chloropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



2-Bromo-N-[(dimethylamino)methylidene]-5-nitrobenzenesulfonamide (632 ملغم1.88 . ملي مول-1,3,2-(4,4,5,5-tetramethyl-2-chloro-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine (450 ملغم1.88 . ملي مول(تمت إذابتهم في n-propanol (35 مل(و bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (66.1 ملغم93.9 . ميكرو مول(و24.6) triphenylphosphine ملغم . 93.9 ميكرو مول(تمت إضافتهم. تم تطهير المحلول بواسطة الأرجون لمدة 5 دقائق و aq. potassium carbonate (5.6 مل5.6, 1.0 M , ملي مول(تمت إضافته تم تسخين التفاعل في درجة حرارة100°C لمدة 3 ساعات فيما بعد تم ترشيح الخليط عبر سيلايت و تمت إضافة الماء و أسيتات الإيثيل. تم فصل المراحل و تم استخلاص المرحلة المائية بواسطة أسيتات الإيثيل . تم تجفيف المراحل العضوية المتحدة عبر مرشح واتمان و تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض و تم استخدام الخليط الخام في الخطوة التالية بدون تنقية إضافية 2-(6-Chloropyridin-3-yl)-N-[(dimethylamino)methylidene]-5-nitrobenzenesulfonamide (660 ملغم1.79 . ملي مول(تم إذابته في 50) THF مل(و تم رش المخبار بواسطة الأرجون. بلاتين علي فحم نباتي698, 5% loading) ملغم179 . ميكرو مول(تمت إضافته و تم تفريغ المخبار و بالتالي تم رشه بواسطة الهيدروجين 1)بار.(و استمر التقليب في درجة حرارة الحجرة لمدة ساعتين. بلاتين علي فحم نباتي698) ملغم179 . ميكرو مول(تمت إضافته ثانية و استمر التقليب لمدة ساعتين تم ترشيح خليط التفاعل عبر السيلايت و تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض و تم استخدام الخليط الخام بدون تنقية إضافية في الخطوة التالية 5-Amino-2-(6-chloropyridin-3-yl)-N-

(630) [(dimethylamino)methylidene]benzenesulfonamide ملغم1.86 . ملي مول(تم إذابته في 25) DMF مل(و381) (2-chlorophenyl)acetic acid ملغم2.23 . ملي مول(

تمت إضافته متبوعاً بواسطة إضافة

(1.6 5 N,N-diisopropylethylamine مل9.3 , ملي مول3.72 ,1.41 g) and HATU) ملي مول.(

تم تقليب التفاعل في درجة حرارة50°C لمدة 16 ساعة. الماء و أسيتات الإيثيل تمت إضافتهم و تم فصل المراحل و تم استخلاص المرحلة المائية بواسطة أسيتات الإيثيل و تم تجفيف المراحل العضوية المتحدة عبر مرشح واتمان و تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض تم تنقية الخليط 10 الخام بواسطة الراسمة الاستشرابية علي هلام السيليك فرن ميكروويف بايوتاج ، ممال 2% من إيثانول في ثاني كلورو ميثان) معدل إنتاج100 م.ج.%11) معدل إنتاجعبر ثلاث خطوات-LC MS (Method B): Rt = 1.15 min; MS (ESIneg): m/z = 489 [M-H]-

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(6-chloropyridin-3-yl)-3-

(100 [(dimethylamino)methylidene]-sulfamoyl}phenyl]acetamide} ملغم204 .

15 ميكرو مول(تم إذابته في 30) methanol مل(و عولج بواسطة25% محلول أمونيا مائي

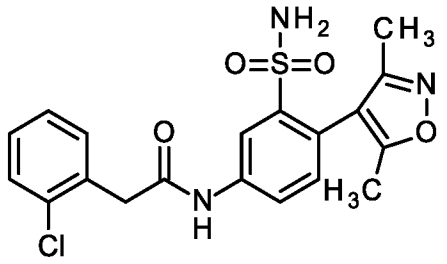
30)مل(في درجة حرارة الحجرة حتي إكمال التفاعل تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض و تمت تنقية الخليط الخام بواسطة10 C-18 Chromatorex) HPLC ميكرو30x125 ,mمللي متر(أسيتونيتريل\ماء 0.2% + أمونيا مائي ((32%) معدل إنتاج للمركب المسمى في العنوان) ملغم4.90 . نقاء,95% معدل إنتاج5%

20 LC-MS (Method B): Rt = 1.01 min; MS (ESIneg): m/z = 434 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.90 (s, 2H), 7.26 - 7.36 (m, 3H), 7.39 (s, 2H), 7.43 - 7.50 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.84 (ddd, 2H), 8.36 (dd, 2H), 10.70 (s, 1H).

مثال 275

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(3,5-dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



2-Bromo-N-[(dimethylamino)methylidene]-5-nitrobenzenesulfonamide (400) ملغم1.19 . ملي مول(و (3,5-dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)boronic acid (335) ملغم2.38 . ملي مول(تمت إذابتهم في 110) n-propanol مل and (bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (41.9 ملغم59.5 . ميكرو مول21.6) triphenylphosphine, (ملغم59.5 . ميكرو مول and) (1.8 aq. potassium carbonate مل3.6, 2.0 M , ملي مول(تمت إضافتهم و تم تقليب التفاعل في درجة حرارة120°C لمدة ساعة في الميكرو ويف و فيما بعد تم ترشيح الخليط عبر سيلايت تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض و تم تقطير الخليط الخام اشتراكيا مع ميثانول methanol واستخدم بدون تنقية إضافية في الخطوة التالية2-(3,5-Dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide (450 ملغم1.51 . ملي مول(تم إذابته في ميثانول 69) مل(و تم رش المخبار بواسطة الأرجون. بالاديوم علي فحم نباتي 10%) loading, 164 ملغم1.54 . ملي مول(تمت إضافته و تم تفريغ المخبار

و بالتالي تم رشه بواسطة الهيدروجين 1)بار(و استمر التقليب في درجة حرارة الغرفة لمدة 4 ساعات

تم ترشيح خليط التفاعل عبر سيلايت تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض و تم تقطير الخليط الخام اشتراكيا معTHF واستخدم بدون تنقية إضافية في الخطوة التالية5-Amino-2-(3,5-dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)benzenesulfonamide (200 ملغم748 . ميكرو مول(تم

إذابته في DMF (5.3 مل153) and (2-chlorophenyl)acetic acid (ملغم898 . ميكرو مول(تمت إضافته متبوعاً بواسطة إضافة620) N,N-diisopropylethylamine ميكرو لتر , 3.7 ملي مول455) and HATU (ملغم1.20 . ملي مول.(تم تقليب التفاعل في درجة حرارة50°C لمدة 4 ساعات ثم تمت إضافة الماء و ثاني كلورو ميثان تم فصل المراحل العضوية و تم استخلاص المرحلة المائية بواسطة ثاني كلورو ميثان تم تجفيف المراحل العضوية المتحدة عبر مرشح واتمان و تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض تم الحصول علي المنتج النقي بعد التنقية بواسطةHPLC

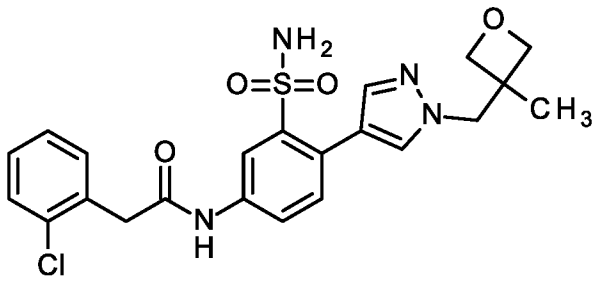
Waters XBrigde C18 5)ميكرو100x30 مللي متر 0.2% + methanol/water , أمونيا مائي 28.4) ((32%) ملغم95% . نقاء9% , معدل إنتاجعبر ثلاث خطوات.(

LC-MS (Method J): Rt = 0.99 min; MS (ESIneg): m/z = 418 [M-H]-

1H-NMR (500MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.94 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.29 - 7.38 (m, 4H), 7.42 - 7.48 (m, 2H), 7.85 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.67 (s, 1H).

مثال 276

2-(2-Chlorophenyl)-N-(4-{1-[(3-methyloxetan-3-yl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl}-3-sulfamoylphenyl)acetamide



N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (225 ملغم490 . ميكرو مول) و-1-[(3-methyloxetan-3-yl)methyl]-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-

pyrazole(273 ملغم981 . ميكرو مول) تمت إذابتهم فيn-propanol (9.0 مل) و bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (17.3 ملغم، 24.5 ميكرو مول6.43) triphenylphosphine, (ملغم24.5 . ميكرو مول(و potassium fluoride (6.55 ملغم113 . ميكرو مول(تمت إضافتهم . تم تطهير المحلول بواسطة الأرجون لمدة 5 دقائق و610) aq. potassium carbonate ميكرو لتر ,2.0 M , 1.2 ملي مول(تمت إضافته. تم تسخين التفاعل في درجة حرارة 100°C لمدة ساعة في الميكرو ويف فيما بعد تم ترشيح الخليط و تم استخدام الخليط الخام بدون تنقية في الخطوة التالية 2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-{1-[(3-methyloxetan-3-yl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl}phenyl)acetamide(270 ملغم509 . ميكرو مول(تم إذابته في ميثانول (5.2 مل) و عولج بواسطة 32% aqueous sodium hydroxide (300 ميكرو لتر) في درجة حرارة 50°C حتي إكمال التفاعل تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض، الخليط الخام تمت إذابته في ثاني كلورو ميثان و تم غسله بالماء تم فصل المراحل وو تم تجفيف المراحل العضوية المتحدة عبر مرشح واتمان و تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض تمت تنقية الخليط الخام بواسطةHPLC (Chromatorex C-18 10ميكرو125x30 ,mمللي متر, أسيتونيتريل\ماء (0.1% formic acid +

معدل إنتاج للمركب المسمى في العنوان (20.8 ملغم95% . نقاء8% , معدل إنتاج) عبر خطوتين

LC-MS (Method A): Rt = 0.99 min; MS (ESIneg): m/z = 473 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.17 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 4.25 (d, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.61 (d, 2H), 7.13 (s, 2H), 7.26 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.50 (m, 3H), 7.69 - 7.71 (m, 1H), 7.82 (dd, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.58 (s, 1H).

مثال 277

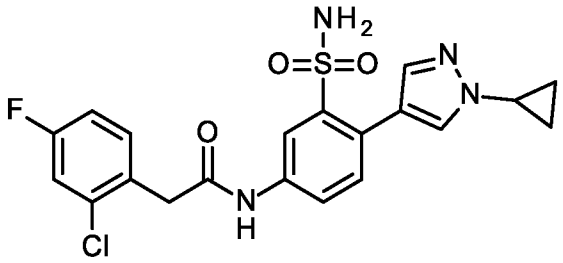
2-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-N-{4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chloro-4-fluorophenyl)acetamide (250 ملغم524 . ميكرو مول) و 1-(2-methoxyethyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (264 ملغم1.05 . ملي مول) تمت إذابتهم في n-propanol (9.6 مل) و bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (18.5 ملغم26.2 . ميكرو مول) و triphenylphosphine (6.88 ملغم26.2 . ميكرو مول) تمت إضافتهم و تم تطهير المحلول بواسطة الأرجون لمدة 5 دقائق و aq. potassium carbonate(660 ميكرو لتر1.3 M, 2.0 , ملي مول) تمت إضافةو تم تسخين التفاعل في درجة حرارة 120°C لمدة ساعة (5بار(25W / فيما بعد تم ترشيح الخليط عبر سيلايت تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض و تمت تنقية الخليط الخام بواسطة HPLC(Waters XBrigde C18 5ميكرو100x30 مللي متر, أسيتونيتريل\ماء 0.2% + أمونيا مائي (32%)) معدل إنتاج للمركب المسمى في العنوان (37.8 ملغم95% . نقاء15% , معدل إنتاج).

LC-MS (Method B): Rt = 0.93 min; MS (ESIneg): m/z = 465 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.25 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 3.87 (s, 2H), 4.28 (t, 2H), 7.09 (s, 2H), 7.23 (td, 1H), 7.43 - 7.52 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.57 (s, 1H).

278 2-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-N-[4-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide مثال



N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chloro-4-fluorophenyl)acetamide (250 ملغم524 . ميكرو مول) و 1-cyclopropyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (246 ملغم1.05 . ملي مول) تمت إذابتهم في n-propanol (9.6 مل) و bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (18.5 ملغم26.2 . ميكرو مول) و triphenylphosphine (6.88 ملغم26.2 . ميكرو مول) تمت إضافتهم و تم تطهير المحلول بواسطة الأرجون لمدة 5 دقائق و aq. potassium carbonate(660 ميكرو لتر2.0 M, 1.3 , ملي مول) تمت إضافته و تم تسخين التفاعل في درجة حرارة 120°C لمدة ساعة في الميكرو ويف (2 بار /25W) . فيما بعد تم ترشيح الخليط عبر سيلايت و تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض و الخليط الخام تم إذابته في methanol (5 مل) و عولج بواسطة

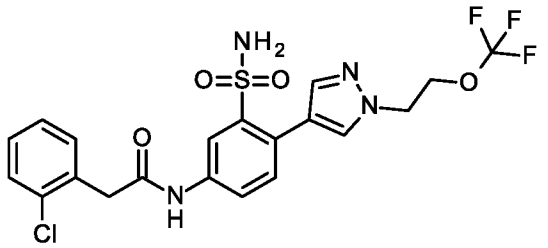
32% aqueous sodium hydroxide (0.2 مل) في درجة حرارة 80°C حتي إكمال التفاعل و تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض الخليط الخام تمت إذابته في ثاني كلورو ميثان و تم غسله بالماء . تم فصل المراحل و تم تجفيف المراحل العضوية المتحدة عبر مرشح واتمان و تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض و تمت تنقية الخليط الخام بواسطةHPLC (Waters XBrigde C18 5ميكرو100x30 مللي متر , أسيتونيتريل\ماء 0.2% + أمونيا مائي (32%)) معدل إنتاج للمركب المسمى في العنوان38.2) ملغم95% . نقاء15% , معدل إنتاج عبر خطوتين).

LC-MS (Method B): Rt = 0.98 min; MS (ESIneg): m/z = 447 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0.94 - 1.01 (m, 2H), 1.05 - 1.11 (m, 2H), 3.74 (tt, 1H), 3.87 (s, 2H), 7.17 - 7.25 (m, 3H), 7.41 - 7.52 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.57 (s, 1H).

مثال 279

2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-sulfamoyl-4-{1-[2-(trifluoromethoxy)ethyl]-1H-pyrazol-4-yl}phenyl)acetamide



N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (250 ملغم، 545 . ميكرو مول) و4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-[2-(trifluoromethoxy)ethyl]-1H-pyrazole (334 ملغم، 1.09 ملي مول) تمت إذابتهم في n-propanol (10 مل) و bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (19.2 ملغم، 27.2 . ميكرو مول) و Triphenylphosphine (7.15 ملغم، 27.2 . ميكرو مول) تمت إضافتهم. تم تطهير المحلول بواسطة الأرجون لمدة 5 دقائق و تمت إضافة aq. potassium carbonate (680 ميكرو لتر، 2.0 M ، 1.4 ملي مول) تم تسخين التفاعل في درجة حرارة 80°C و لمدة 18 ساعة. فيما بعد تم ترشيح الخليط و تم استخدام الخليط الخام بدون تنقية في الخطوة التالية 2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-{1-[2-(trifluoromethoxy)ethyl]-1H-pyrazol-4-yl}phenyl)acetamide (250 ملغم، 448 ميكرو مول) تم إذابته في ميثانول(4.6 مل) و عولج بواسطة 32% aqueous sodium hydroxide (0.2 مل) في درجة حرارة الحجرة حتي إكمال التفاعل و تمت إزالة المذيب و تحت ضغط مخفض و الخليط

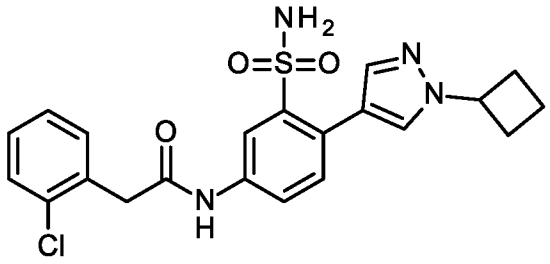
الخام تمت إذابته في ثاني كلورو ميثان و تم غسله بالماء تم فصل المراحل و تم تجفيف المراحل العضوية المتحدة عبر مرشح واتمان و تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض تمت تنقية الخليط الخام بواسطة HPLC(Waters XBrigde C18 5ميكرو100x30 مللي متر, أسيتونيتريل\ماء 0.2% + أمونيا مائي (32%)) إلى معدل إنتاج للمركب المسمى في العنوان (1.60 ملغم . 95% نقاء 1% , معدل إنتاج عبر خطوتين).

LC-MS (Method B): Rt = 1.06 min; MS (ESIneg): m/z = 501 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.88 (s, 2H), 4.48 (s, 4H), 7.14 (s, 2H), 7.28 - 7.37 (m, 2H), 7.41 - 7.49 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.59 (s, 1H).

مثال 280

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(1-cyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (225 ملغم490 . ميكرو مول) و(1-cyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)boronic acid (163 ملغم981 . ميكرو مول) تمت إذابتهم في n-propanol (9.0 مل) و bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2)(17.3 ملغم24.5 . ميكرو مول) triphenylphosphine, (6.43 ملغم . 24.5 ميكرو مول) و potassium fluoride (6.55 ملغم، 113 ميكرو مول) تمت إضافتهم. تم تطهير المحلول بواسطة الأرجون لمدة 5 دقائق aq. potassium carbonate (610 ميكرو لتر 2.0 ,مولار1.2 , ملي مول) تمت إضافته و تم تسخين التفاعل في درجة حرارة 100°C لمدة

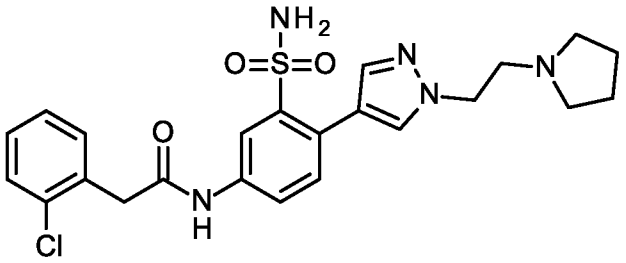
ساعة في الميكرو ويف فيما بعد تم ترشيح الخليط و تم استخدام الخليط الخام بدون تنقية في الخطوة التالية 2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(1-cyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl]acetamide (250 ملغم500 . ميكرو مول) تم إذابته في methanol (5.1 مل) و عولج بواسطة 32% aqueous sodium hydroxide (0.2 مل) في درجة حرارة 80°C حتي إكمال التفاعل و تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض الخليط الخام تمت إذابته في ثاني كلورو ميثان و تم غسله بالماء تم فصل المراحل و تم تجفيف المراحل العضوية المتحدة عبر مرشح واتمان و تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض تمت تنقية الخليط الخام بواسطة HPLC (10 C-18 Chromatorexميكرو، 125x30مللي متر، أسيتونيتريل\ماء 0.1% formic acid +) معدل إنتاج للمركب المسمى في العنوان (71.8 ملغم95% . نقاء31% , معدل إنتاج عبر خطوتين)

LC-MS (Method A): Rt = 1.10 min; MS (ESIneg): m/z = 443 [M-H]-.

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.74 - 1.84 (m, 2H), 2.35 - 2.44 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.85 (quin, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.42 - 7.48 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.58 (s, 1H).

مثال 281

2-(2-Chlorophenyl)-N-(4-{1-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-pyrazol-4-yl}-3-sulfamoylphenyl)acetamide



N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (90.0 ملغم196 . ميكرو مول) و-1-[2-(pyrrolidin-1-

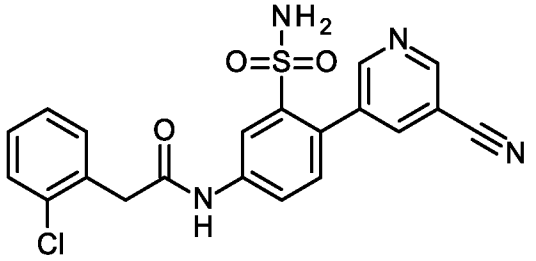
yl)ethyl]-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (114 ملغم، 392 ميكرو مول) تمت إذابتهم في n-propanol (3.6 مل) و bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (6.90 ملغم9.81 . ميكرو مول)، triphenylphosphine (2.57 ملغم9.81 . ميكرو مول) و potassium fluoride (2.62 ملغم45.1 . ميكرو مول) تمت إضافتهم وتم تطهير المحلول بواسطة الأرجون لمدة 5 دقائق و aq. potassium carbonate (250 ميكرو لتر, 2.0 M , 490 ميكرو مول) تمت إضافته و تم تسخين التفاعل في درجة حرارة 100°C لمدة ساعة في الميكرو ويف. فيما بعد تم ترشيح الخليط و تم استخدام الخليط الخام بدون تنقية في الخطوة التالية-2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-{1-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-pyrazol-4-yl}phenyl)acetamide (110 ملغم203 . ميكرو مول(تم إذابته في ميثانول 2.1)مل(و عولج بواسطة 32% aqueous sodium hydroxide (80 ميكرو لتر(في درجة حرارة 80°Cحتي إكمال التفاعل. تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض و الخليط الخام تمت إذابته في ثاني كلورو ميثان و تم غسله بالماء تم فصل المراحل و تم تجفيف المراحل العضوية المتحدة عبر مرشح واتمان و تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض

تمت تنقية الخليط الخام بواسطة HPLC (Chromatorex C-18 10ميكرو125x30 ,mملي متر, أسيتونيتريل\ماء (0.1% formic acid +إلى معدل إنتاج للمركب المسمى في العنوان4.00) ملغم95% . نقاء4% , معدل إنتاج).

LC-MS (Method A): Rt = 0.81 min; MS (ESIneg): m/z = 486 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.69 (s, 4H), 2.79 (t, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.25 (t, 2H), 6.94 (s, 2H), 7.28 - 7.37 (m, 2H), 7.41 - 7.50 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.58 (s, 1H).

مثال 282 -2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(5-cyanopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (250 ملغم545 . ميكرو مول) و-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine-3-carbonitrile (125 ملغم . 545 ميكرو مول) تمت إذابتهم في n-propanol(10مل) and bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (19.2 ملغم27.2 . ميكرو مول) و triphenylphosphine (7.15 ملغم27.2 . ميكرو مول) تمت إضافتهم تم تطهير المحلول بواسطة الأرجون لمدة 5 دقائق و aq. potassium carbonate (1.6 مل، 1.0مولار، 1.6 ملي مول) تمت إضافته و تم تسخين التفاعل في درجة حرارة100°C لمدة ساعة فيما بعد تم ترشيح الخليط عبر سيلايت و تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض و تمت إضافة الماء و أسيتات الإيثيل و تم فصل المراحل و تم استخلاص المرحلة المائية بواسطة أسيتات الإيثيل

تم تجفيف المراحل العضوية المتحدة عبر مرشح واتمان و تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفضتم استخدام الخليط الخام في الخطوة التالية بدون تنقية إضافية-2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(5-cyanopyridin-3-yl)-3-{[(dimethylamino)methylidene] sulfamoyl}-phenyl]acetamide (270 ملغم560 . ميكرو مول) تم إذابته في methanol (25مل) و عولج بواسطة25% أمونيا مائي solution(25 مل) في درجة حرارة الحجرة حتي إكمال التفاعلتمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض و تم تنقية الخليط الخام بواسطة جريانين من HPLC(first Waters XBrigde C18 5ميكرو100x30 مللي متر, أسيتونيتريل\ماء + 0.2% أمونيا مائي (32%)) Chromatorex C-18 10 ميكرو125x30 ,mمللي متر,

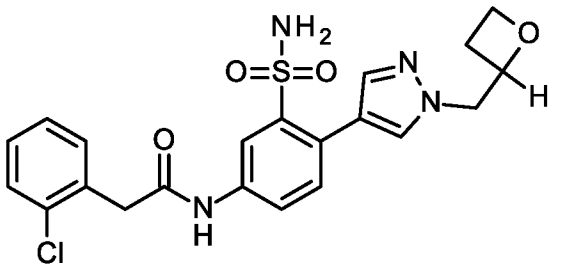
أسيتونيتريل\ماء to (0.1% formic acid + معدل إنتاج المنتج النهائي10.4) ملغم98% . نقاء4% , معدل إنتاج عبر خطوتين

LC-MS (Method B): Rt = 0.90 min; MS (ESIneg): m/z = 425 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.91 (s, 2H), 7.30 - 7.39 (m, 3H), 7.41 - 7.53 (m, 4H), 7.89 (dd, 1H), 8.27 (t, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.79 (d, 1H), 9.02 (d, 1H), 10.74 (s, 1H).

مثال 283

2-(2-Chlorophenyl)-N-(4-{1-[oxetan-2-ylmethyl]-1H-pyrazol-4-yl}-3-sulfamoylphenyl)acetamide



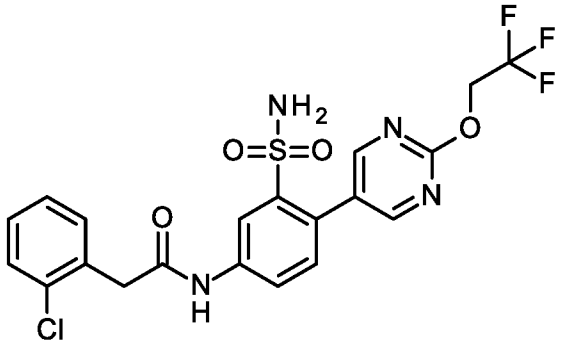
N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (250 ملغم545 . ميكرو مول) و 1-[oxetan-2-ylmethyl]-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (288 ملغم1.09 . ملي مول) تمت إذابتهم في n-propanol(10مل) و bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (19.2 ملغم27.2 . ميكرو مول)، triphenylphosphine (7.15 ملغم27.2 . ميكرو مول) و potassium fluoride (7.28 ملغم125 . ميكرو مول) تمت إضافتهم و تم تطهير المحلول بواسطة الأرجون لمدة 5 دقائق و aq. potassium carbonate (680 ميكرو لتر 2.0 , مولار1.4 , ملي مول) تمت إضافته وتم تسخين التفاعل في درجة حرارة100°C لمدة ساعة في الميكروويف .فيما بعد تم ترشيح الخليط عبر سيلايت تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض و

تمت تنقية الخليط الخام بواسطةHPLC (Waters XBrigde C18 5ميكرو100x30 مللي متر, أسيتونيتريل\ماء 0.2% + أمونيا مائي (32%)) معدل إنتاج المنتج النهائي (16.7 ملغم . 95% نقاء6% معدل إنتاج عبر خطوتين)

LC-MS (Method B): Rt = 0.88 min; MS (ESIneg): m/z = 459 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 2.34 - 2.46 (m, 1H), 2.60 - 2.70 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 4.29 - 4.51 (m, 4H), 4.98 - 5.05 (m, 1H), 7.14 (s, 2H), 7.28 - 7.38 (m, 2H), 7.41 - 7.50 (m, 3H), 7.73 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.58 (s, 1H).

مثال 284 2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrimidin-5-yl]phenyl}acetamide



N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (210 ملغم458 . ميكرو مول) و5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrimidine (251 ملغم، 824 ميكرو مول) تمت إذابتهم في n-propanol(6.2 مل) و bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (16.1 ملغم، 22.9 ميكرو مول)، triphenylphosphine (6.00 ملغم22.9 . ميكرو مول)، potassium fluoride (53.2 ملغم915 . ميكرو مول) و aq. potassium carbonate (690 ميكرو لتر، 2.0 M ، 1.4 ملي مول) تمت إضافتهم و تم تطهير المحلول بواسطة الأرجون لمدة 5 دقائق و تم تسخين التفاعل في درجة حرارة 80°C لمدة ساعة و فيما بعد تم

ترشيح الخليط و تم استخدام الخليط الخام بدون تنقية في الخطوة التالية-(2-Chlorophenyl)-2-N-(3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-[2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)pyrimidin-5-yl]phenyl)acetamide (250 ملغم، 450 ميكرو مول)

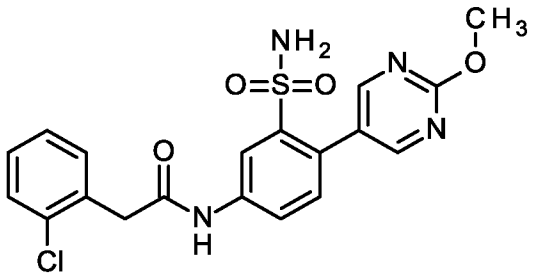
تم إذابته في ميثانول (4.6 مل) و عولج بواسطة 25% محلول أمونيا مائي (4.6 مل) في درجة حرارة الغرفة لمدة 18 ساعة. فيمابعد تمت إضافة هيدروكسيد صوديوم مائي32% (50 ميكرو لتر) و استمر التقليب حتي إكمال التفاعل و تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض و تمت تنقية الخليط الخام بواسطة HPLC مرتان (10 C-18 Chromatorex ميكرو m, 125x30مللي متر, أسيتونيتريل\ماء 0.2% + أمونيا مائي (32%)) إلى معدل إنتاج للمركب المسمى في العنوان (2.50 ملغم. نقاء 95% معدل إنتاج 1%) عبر خطوتين.

LC-MS (Method B): Rt = 1.05 min; MS (ESIneg): m/z = 499 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.91 (s, 2H), 5.09 (q, 2H), 7.30 - 7.48 (m, 7H), 7.89 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.61 (s, 2H), 10.71 (s, 1H).

مثال 285

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



تم عزل المركب المسمى في العنوان كمنتج جانبي في نزع حماية (أي جعل ملغموعة الحماية ملغموعة وظيفية) من 2-(2-chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[2-(2,2,2-

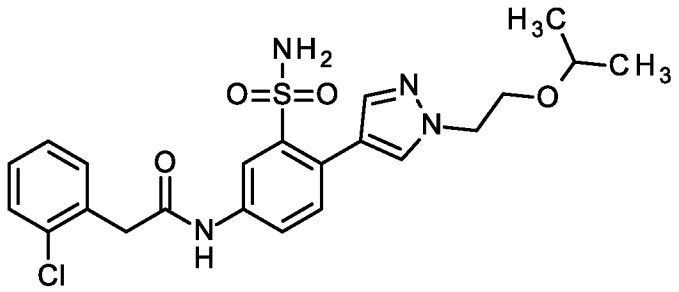
trifluoroethoxy)pyrimidin-5-yl]phenyl}acetamide (56.8 ملغم، 95% نقاء، 28% معدل إنتاج).

LC-MS (Method B): Rt = 0.85 min; MS (ESIneg): m/z = 431 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.90 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 7.28 - 7.41 (m, 5H), 7.41 - 7.51 (m, 2H), 7.87 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.53 (s, 2H), 10.70 (s, 1H).

مثال 286

2-(2-Chlorophenyl)-N-(4-{1-[2-(propan-2-yloxy)ethyl]-1H-pyrazol-4-yl}-3-sulfamoylphenyl)acetamide



N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl) acetamide hydrochloride (1:1) (200 ملغم404 . ميكرو مول) ، 1-[2-(propan-2-yloxy)ethyl]-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (226 ملغم808 . ميكرو مول) و potassium fluoride (51.6 ملغم، 888 ميكرو مول) تمت إذابتهم في DMF جاف و منزوع الغاز (8.0 مل) و تم تطهير المحلول ثانية بواسطة الأرجون لمدة 5 دقائق متبوعاً بإضافة bis(tri-tert-butylphosphine)palladium(0) (CAS 53199-31-8) (10.3 ملغم20.2 . ميكرو مول). تم تسخين التفاعل لمدة 18 ساعة في درجة حرارة 100 سلزيوس فيما بعد تم ترشيح الخليط و تم استخدام الخليط الخام بدون تنقية في الخطوة التالية 2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-{1-[2-(propan-2-

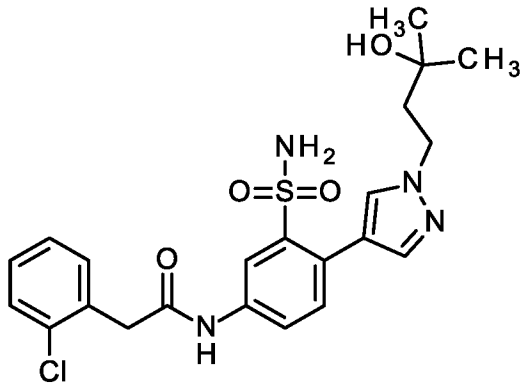
yloxy)ethyl]-1H-pyrazol-4-yl}phenyl)acetamide (230 ملغم432 . ميكرو مول) تم إذابته في ميثانول (4.4 مل) و عولج بواسطة32% aqueous sodium hydroxide (170 ميكرو لتر) عند 80 درجة مئوية حتي إكمال التفاعل و تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض و الخليط الخام تمت إذابته في ثاني كلورو ميثان و تم غسله بالماء تم فصل المراحل و تم تجفيف المراحل العضوية المتحدة عبر مرشح واتمان و تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض تمت تنقية الخليط الخام بواسطةHPLC (10 Chromatorex C-18ميكرو m، 125x30 مللي متر، أسيتونيتريل\اماء 0.2% + أمونيا مائي (32%) ثم أسيتونيتريل\اماء 0.1% + formic acid) معدل إنتاج للمركب المسمى في العنوان (11.8 ملغم95% . نقاء5% , معدل إنتاج عبر خطوتين).

LC-MS (Method A): Rt = 1.11 min; MS (ESIneg): m/z = 475 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.05 (d, 6H), 3.54 (spt, 1H), 3.73 (t, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.24 (t, 2H), 7.07 (s, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.42 - 7.48 (m, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.57 (s, 1H).

مثال 287

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[1-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



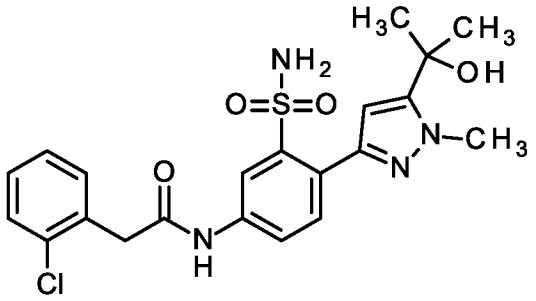
N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide hydrochloride (1:1) (250 ملغم505 . ميكرو مول) ، 2-methyl-4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butan-2-ol (283 ملغم، 1.01 ملي مول) and potassium fluoride (64.5 ملغم1.11 . ملي مول) تمت إذابتهم في DMF جاف و خالى من الغاز (14مل) و تم تطهير المحلول ثانية بواسطة الأرجون لمدة 5 دقائق متبوعاً بإضافة bis(tri-tert-butylphosphine)palladium(0) (CAS 53199-31-8) (12.9 ملغم . 25.2 ميكرو مول). تم تسخين التفاعل لمدو 18 ساعة عند 100 درجة مئوية. فيما بعد تم ترشيح الخليط و تم استخدام الخليط الخام بدون تنقية في الخطوة التالية 2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-[1-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl)acetamide (250 ملغم470 . ميكرو مول) تم إذابته فيmethanol (4.8 مل) و عولج بواسطة 32% aqueous sodium hydroxide (180 ميكرو لتر) حتي إكمال التفاعل. تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض, الخليط الخام تمت إذابته في ثاني كلورو ميثانو تم غسله بالماء تم فصل المراحل وتم تجفيف المراحل العضوية المتحدة عبر مرشح واتمان و تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض تمت تنقية الخليط الخام بواسطة HPLC (Chromatorex C-18 10ميكرو125x30 ,mمللي متر , أسيتونيتريل\ماء + 0.2% أمونيا مائي (32%)) معدل إنتاج للمركب المسمى في العنوان (31.3 ملغم95% . نقاء , 14% معدل إنتاج عبر خطوتين).

LC-MS (Method B): Rt = 0.92 min; MS (ESIneg): m/z = 475 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.15 (s, 6H), 1.88 - 1.99 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.16 - 4.23 (m, 2H), 4.48 (s, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.29 - 7.37 (m, 2H), 7.41 - 7.49 (m, 3H), 7.66 - 7.70 (m, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.57 (s, 1H).

مثال 288

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide hydrochloride (1:1) (500 ملغم1.01 . ملي مول) and methyl 1-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole-5-carboxylate (537 ملغم2.02 . ملي مول(تمت إذابتهم في n-propanol و-13965-03 CAS) bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (19مل) (2 ملغم50.5 . ميكرو مول 35.5), triphenylphosphine (13.2 ملغم50.5 . ميكرو مول(و13.5) potassium fluoride ملغم232 . ميكرو مول(تمت إضافتهم تم تطهير المحلول بواسطة الأرجون لمدة 5 دقائق و 1.3) aq. potassium carbonate مل 2.0 , مولار2.5 , ملي مول(

تمت إضافته و تم تسخين التفاعل في درجة حرارة100°C لمدة ساعةفيما بعد تم ترشيح الخليط عبر سيلايت تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض و (Biotage, hexane / ethyl acetate)260)

تم تنقية الخليط الخام بواسطة الراسمة الاستشرابية علي هلام السيليكا ملغم47% . معدل إنتاج).

LC-MS (Method B): Rt = 1.10 min; MS (ESIneg): m/z = 516 [M-H]-

Propyl 3-(4-{[(2-chlorophenyl)acetyl]amino}-2-{[(dimethylamino)methylidene] sulfamoyl}phenyl)-1-methyl-1H-pyrazole-

250) 5-carboxylate ملغم458 . ميكرو مول(تم إذابته في 8.3) dry THF مل(و 14) methylmagnesium bromide in THF 1.0 M, 14مل , ملي مول(

تمت إضافته تم تقليب التفاعل لمدة 18 ساعة في درجة حرارة 22 درجة مئوية تم تمت إضافة محلول كلوريد أمونيوم مائي مشبع و أسيتات الإيثيل تم فصل المراحل و تم استخلاص المرحلة المائية بواسطة أسيتات الإيثيل. تم تجفيف المراحل العضوية المتحدة عبر مرشح واتمان و تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفضتم استخدام الخليط الخام في الخطوة التالية بدون تنقية إضافية.

2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl]phenyl)acetamide

250) ملغم483 . ميكرو مول(تم إذابته في 5.0) methanol مل(و عولج بواسطة 32% 0.6) aqueous sodium hydroxide مل at 80°C (حتي إكمال التفاعل. تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض الخليط الخام تمت إذابته في ثاني كلورو ميثان و تم غسله بالماء

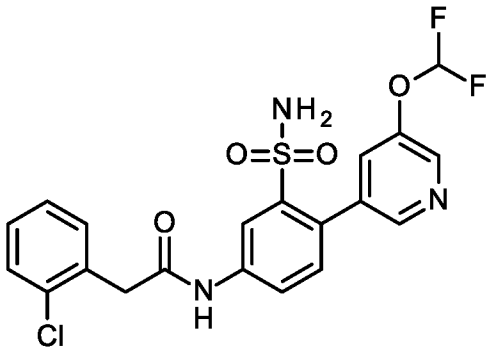
تم فصل المراحل و تم تجفيف المراحل العضوية المتحدة عبر مرشح واتمان و تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض تمت تنقية الخليط الخام بواسطة HPLC (Chromatorex C-18 10ميكرو30x125 ,mملي متر, أسيتونيتريل\ماء 0.2% + أمونيا مائي to ((32%) معدل إنتاج المنتج النهائي10.1) ملغم95% . نقاء4% , معدل إنتاج عبر خطوتين .(

LC-MS (Method B): Rt = 1.02 min; MS (ESIneg): m/z = 461 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.55 (s, 6H), 3.88 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 5.45 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 7.28 - 7.38 (m, 2H), 7.41 - 7.49 (m, 2H), 7.49 - 7.78 (m, 3H), 7.93 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 10.64 (s, 1H).

المثال 289

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[5-(difluoromethoxy)pyridin-3-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



أذيب N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide hydrochloride (1:1) (250 ملغ، 505 ميكرو مول) و potassium [5-(difluoromethoxy)pyridin-3-yl](trifluoro)borate (380 ملغ، 1.51 ملي مول) في n-propanol (9.3 مل) وأُضيف bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (17.8 ملغ، 25.2 ميكرو مول)، و triphenylphosphine (6.62 ملغ، 25.2 ميكرو مول) و potassium fluoride (7.33 ملغ، 126 ميكرو مول). طُهر المحلول بـ argon لمدة 5 دقائق وأُضيفت potassium carbonate المائية (760 ميكرولتر، 2.0 مول، 1.5 ملي مول). سُخن التفاعل عند 100 درجة مئوية لمدة 2 ساعتين في الميكروويف. بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض واستخدم المركب الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

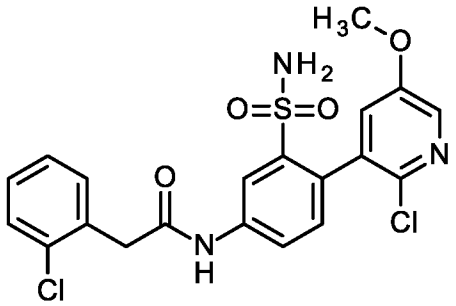
أذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-(4-[5-(difluoromethoxy)pyridin-3-yl]-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)acetamide (250 ملغ، 478 ميكرو مول) في methanol (4.9 مل) وعولج بمحلول مائي تركيزه 32% من aqueous sodium hydroxide (0.6 مل) عند 80 درجة مئوية حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض، وأُذيب المركب الخام في dichloromethane وغُسل بالماء. فُصلت الطبقات وجُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) (Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + formic 10%) منتجا المركب المذكور في العنوان (39.1 ملغ، النقاوة 95%، الناتج 17% على 2 خطوتين).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1،09 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 466 [M-H]-

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.91 (s, 2H), 7.15 - 7.54 (m, 8H), 7.65 (t, 1H), 7.88 (dd, 1H), 8.39 - 8.49 (m, 3H), 10.71 (s, 1H).

المثال 290

N-[4-(2-Chloro-5-methoxypyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide



جُفف DMF على مناخل جزيئية وطُهر بـ argon. وأذيب N-(4-bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide hydrochloride (1:1) (250 ملغ، 505 ميكرو مول)، و (2-chloro-5-methoxypyridin-3-yl)boronic acid (189 ملغ، 1.01 ملي مول) و potassium fluoride (64.5 ملغ، 1.11 ملي مول) في DMF الجاف والخالي من الغازات (14 مل) وطُهر المحلول مرة أخرى بـ argon لمدة 5 دقائق تلى ذلك إضافة CataXCium A Pre Cat (18.4 ملغ، 25.2 ميكرو مول). سُخن التفاعل لمدة 18 ساعة عند 100 درجة مئوية. بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض واستخدم المركب الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

أُذيب N-[4-(2-Chloro-5-methoxypyridin-3-yl)-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl]-2-(2-

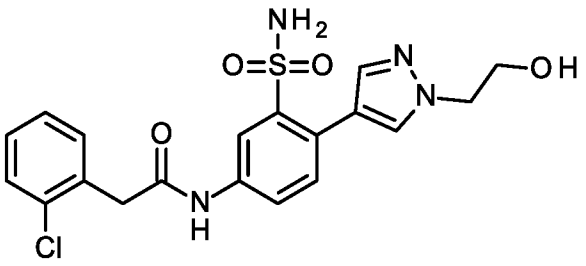
chlorophenyl)acetamide (350 ملغ، بنقاوة 25%، 168 ميكرو مول) في methanol (1.7 مل) وعولج بمحلول مائي بتركيز 32% من aqueous sodium hydroxide (0.2 مل) عند 80 درجة مئوية حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض، وأُذيب المركب الخام في dichloromethane وغسل بالماء. فُصلت الطبقات وجُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + formic 10%) منتجا المركب المذكور في العنوان (25.5 ملغ، النقاوة 90%، الناتج 29% على 2 خطوتين).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1،08 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 464 [M-H]-

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.84 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 5H), 7.43 - 7.50 (m, 2H), 7.85 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 10.70 (s, 1H).

المثال 291

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[1-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



جُفف DMF على مناخل جزيئية وطُهر بـ argon. ثم أذيب N-(4-bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide hydrochloride (1:1) (250 ملغ، 505 ميكرو مول)، و 2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-

yl]ethanol (240 ملغ، 1.01 ملي مول) و potassium fluoride (65.0 ملغ، 1.1 ملي مول) في DMF الجاف والخالي من الغازات (6.6 مل) وطُهر المحلول مرة أخرى بـ argon لمدة 5 دقائق تلى ذلك إضافة bis(tri-tert-butylphosphine)palladium(0) (CAS 53199-31-8) (12.9 ملغ ، 25.2 ميكرو مول). سُخن التفاعل لمدة 4 ساعات عند 100 درجة مئوية. بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض واستخدم المركب الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

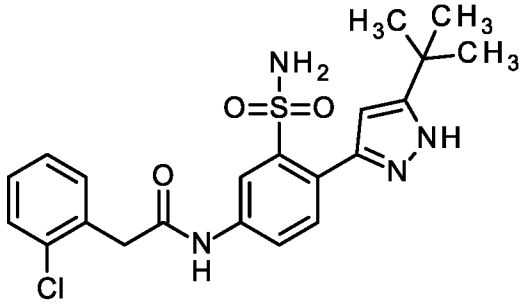
أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-[1-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl)acetamide (250 ملغ، 510 ميكرو مول) في methanol (5.2 مل) وعولج بمحلول مائي 32% من aqueous sodium hydroxide (0.2 مل) عند 80 درجة مئوية حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض، وأُذيب المركب الخام في dichloromethane وغسل بالماء. فُصلت الطبقات وجُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) (Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + 10% formic) منتجا المركب المذكور في العنوان (28.1 ملغ، النقاوة 90%، الناتج 11% على 2 خطوتين). بالإضافة إلى ذلك تُبلور الجزء الثاني من diethylether (47.1 ملغ، النقاوة 95%، الناتج 20% على 2 خطوتين).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 0،89 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 433 [M-H]-

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.75 (q, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.94 (t, 1H), 7.04 (s, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.42 - 7.48 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.57 (s, 1H).

المثال 292

N-[4-(5-tert-Butyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide



جُفف DMF على مناخل جزيئية وطُهر بـ argon. ثم أُذيب N-(4-bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide hydrochloride (1:1) (250 ملغ، 505 ميكرو مول)، و potassium (3-(tert-butyl)-1H-pyrazol-5-yl)trifluoroborate (232 ملغ، 1.01 ملي مول)، و potassium fluoride (65.0 ملغ، 1.1 ملي مول) في DMF الجاف والخالي من الغازات (14 مل)، وطُهر المحلول مرة أخرى بـ argon لمدة 5 دقائق تلى ذلك إضافة bis(tri-tert-butylphosphine)palladium(0) (CAS 53199-31-8) (12.9 ملغ، 25.2 ميكرو مول). سُخن التفاعل لمدة 18 ساعة عند 100 درجة مئوية. بعد ذلك رُشح الخليط على هلام silica gel وغُسل بـ ethyl acetate. بعد إزالة المذيب تكرر التفاعل. بعد الترشيح على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض واستخدم المركب الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

أُذيب N-[4-(5-tert-Butyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide (270 ملغ، نقاوة 30%، 161 ميكرو مول) في methanol (1.7 مل) وعولج بمحلول مائي تركيزه 32% من aqueous sodium hydroxide (63 ميكرولتر) عند 80 درجة مئوية حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض، أُذيب المركب الخام في dichloromethane وغسل بالماء. فُصلت الطبقات وجُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام

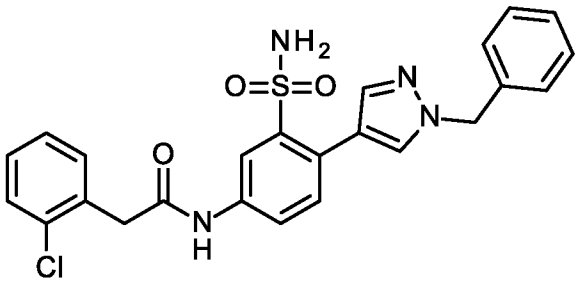
بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) (Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) منتجا المركب المذكور في العنوان (10.1 ملغ، النقاوة 90%، الناتج 12% على 2 خطوتين).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1.15 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 445 [M-H]-

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.33 (s, 9H), 3.88 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 7.30 - 7.36 (m, 2H), 7.42 - 7.49 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.86 - 7.97 (m, 3H), 8.30 (d, 1H), 10.64 (s, 1H), 12.89 (s, 1H).

المثال 293

N-[4-(1-Benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide



أُذيب N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (200 ملغ، 436 ميكرو مول) و 1-benzyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (248 ملغ، 872 ميكرو مول) في n-propanol (8.0 مل) وأُضيف bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (15.3 ملغ، 21.8 ميكرو مول) وtriphenylphosphine (5.72 ملغ، 21.8 ميكرو مول). طُهر المحلول بـ argon لمدة 5 دقائق وأُضيف محلول مائي من potassium carbonate (540

ميكرولتر، 2.0 مول، 1.1 ملي مول). سُخن التفاعل عند 80 درجة مئوية لمدة ساعتين. بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض واستخدم المركب الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

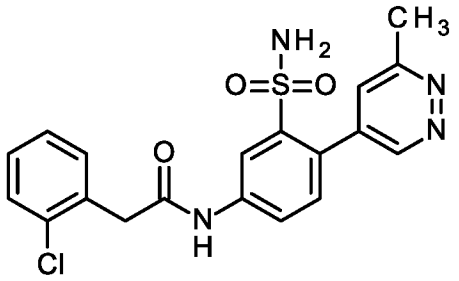
أُذيب N-[4-(1-Benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide في methanol (4.8 مل) وعولج بمحلول مائي تركيزه 32% من aqueous sodium hydroxide (0.6 مل) عند 80 درجة مئوية حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض، أُذيب المركب الخام في dichloromethane وغُسل بالماء. فُصلت الطبقات وجُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) (Waters XBrigde C18 5 ميكرون 100 × 30 مم Methanol / ماء+ 0.2% ammonia مائية (32%) معطيا المركب المذكور في العنوان (5.50 ملغ، النقاوة 80%، الناتج 2% على 2 خطوتين).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ي): المعدل = 1.29 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 479 [M-H]-

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.88 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 7.22 - 7.37 (m, 8H), 7.42 - 7.46 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 10.60 (s, 1H).

المثال 294

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(6-methylpyridazin-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



أُذيب 2-Bromo-N-[(dimethylamino)methylidene]-5-nitrobenzenesulfonamide (400 ملغ، 1.19 ملي مول) و 3-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridazine (524 ملغ، 2.38 ملي مول) في n-propanol (110 مل) وأُضيف bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (41.9 ملغ، 59.5 ميكرو مول)، و triphenylphosphine (21.6 ملغ، 59.5 ميكرو مول) ومحلول مائي من potassium carbonate (1.8 مل، 2.0 مول، 3.6 ملي مول). سُخن التفاعل عند 120 درجة مئوية لمدة 1 ساعة في الميكروويف (4 بار / 40 واط). بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض وقُطر المركب الخام مع THF وأُستخدم دون تنقية أخرى في الخطوة التالية.

أُذيب 2-(6-Methylpyridazin-4-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide في THF (140 مل) / methanol (50 مل) ورُشت القارورة بالnitrogen. أُضيف Palladium على الفحم (148 ملغ، 1.39 ملي مول) وفُرغت القارورة ثم رُشت بالhydrogen (1 بار). استمر التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 4 ساعات. رُشح خليط التفاعل على Celite وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. واستخدم المركب الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

أُضيف 5-Amino-2-(6-methylpyridazin-4-yl)benzenesulfonamide (200 ملغ، 757 ميكرو مول) في DMF (5.3 مل) و (2-chlorophenyl)acetic acid (155 ملغ، 908 ميكرو مول) وتبع ذلك إضافة N,N-diisopropylethylamine (630 ميكرولتر، 3.8 ملي مول) و HATU (460 ملغ، 1.21 ملي مول). قُلب التفاعل عند 50 درجة مئوية لمدة 18 ساعة. ثم أضيف الماء و dichloromethane. فُصلت الطبقات وأُستخلصت الطبقة المائية باستخدام dichloromethane. جُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter

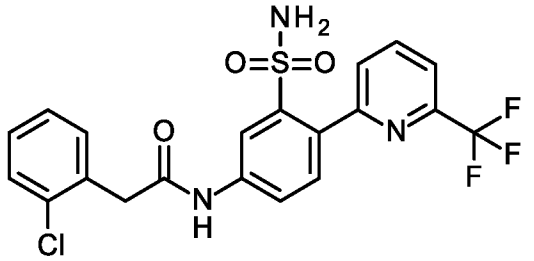
وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام مرتين بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) (أولا Waters XBrigde C18 5 ميكرون 100× 30 مم، Acetonitrile / ماء+ r ماء + formic acid (%10 ثم Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + formic 10%) منتجا المركب المذكور في العنوان (2.20 ملغ، النقاوة 95%، الناتج 1% على 3 خطوات).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 0،78 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 415 [M-H]-

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 2.66 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 3H), 7.43 - 7.55 (m, 5H), 7.89 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 9.05 (d, 1H), 10.75 (s, 1H).

المثال 295

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]phenyl}acetamide



أُذيب N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (150 ملغ، 327 ميكرو مول)، و 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolane (208 ملغ، 817 ميكرو مول) و CataXCium A Pre Cat (11.9 ملغ، 16.3 ميكرو مول) في methanol الجاف (20.0 مل) في محيط مَشبع بالـ argon تلى ذلك إضافة N,N-diisopropylethylamine (140 ميكرولتر، 820 ميكرو مول). سُخن التفاعل لمدة 2 ساعتين عند 50 درجة مئوية. بعد التبريد إلى درجة حرارة الغرفة، أُضيف potassium fluoride (38.0 ملغ، 654 ميكرو مول) و 2-

bromo-6-(trifluoromethyl)pyridine (148 ملغ، 654 ميكرو مول). طُهر المحلول بـ argon لمدة 5 دقائق وأُضيف bis(tri-tert-butylphosphine)palladium(0) (CAS 53199-31-8) (8.35 ملغ، 16.3 ميكرو مول). سُخن التفاعل عند 80 درجة مئوية لمدة 2 ساعتين. بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض واستخدم المركب الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

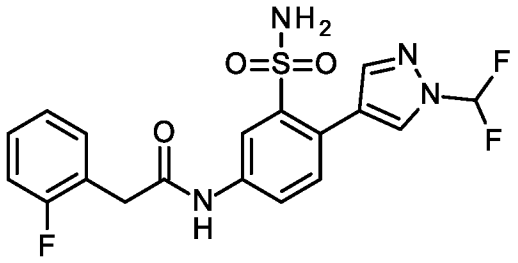
أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-[6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]phenyl)acetamide (56.0 ملغ، 107 ميكرو مول) في methanol (25 مل) وعولج بمحلول مائي من aqueous sodium hydroxide 32% (1.6 مل) عند 80 درجة مئوية حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض، أُذيب المركب الخام في dichloromethane وغُسل بالماء. فُصلت الطبقات وجُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) (10 Chromatorex C-18 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) منتجا المركب المذكور في العنوان (5.50 ملغ، النقاوة 95%، الناتج ماء + 10% formic) على 2 خطوتين).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1.16 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 468 [M-H]-

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.92 (s, 2H), 7.07 (br s, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.43 - 7.50 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.92 - 8.04 (m, 3H), 8.18 - 8.24 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.76 (s, 1H).

المثال 296

N-{4-[1-(Difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide



أُذيب N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-fluorophenyl)acetamide (565 ملغ، 2) ملي مول) و 1-(difluoromethyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (276 ملغ، 1.13 ملي مول) في n-propanol (10 مل) و bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (19.9 ملغ، 28.3 ميكرو مول)، وأُضيف ثلاثي فينيل فوسفين (7.41 ملغ، 28.3 ميكرو مول) و potassium fluoride (7.55 ملغ، 130 ميكرو مول). طُهر المحلول بـ argon لمدة 5 دقائق وأُضيف محلول مائي من potassium carbonate (710 ميكرولتر، 2.0 مول، 1.4 ملي مول). سُخن التفاعل عند 100 درجة مئوية لمدة 1 ساعة في الميكروويف. بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض واستخدم المركب الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

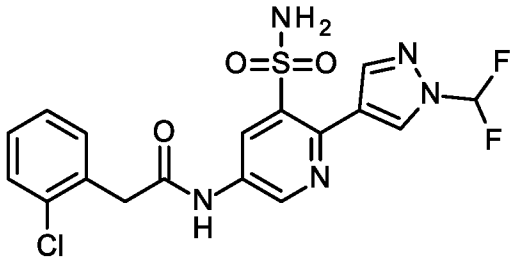
أُذيب N-(4-[1-(Difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl} phenyl)-2-(2-fluorophenyl)acetamide (280 ملغ، 584 ميكرو مول) في methanol (2.4 مل) وعولج بمحلول مائي 32% من sodium hydroxide (0.2 مل) عند 80 درجة مئوية حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض، أُذيب المركب الخام في dichloromethane وغُسل بالماء. فُصلت الطبقات وجُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) Chromatorex C-18) 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + 10% formic) منتجا المركب المذكور في العنوان (21.8 ملغ، النقاوة 96%، الناتج 8% على 2 خطوتين).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.00 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 425 [M+H]+

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (500MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.77 (s, 2H), 7.14 - 7.20 (m, 2H), 7.30 - 7.34 (m, 1H), 7.37 - 7.42 (m, H), 7.46 (d, 1H), 7.66 - 7.96 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 3 8.41 (s, 1H), 10.61 (s, 1H).

المثال 297

2-(2-Chlorophenyl)-N-{6-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-sulfamoylpyridin-3-yl}acetamide



أُذيب 5-Amino-2-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(dimethylamino)methylidene]pyridine-3-sulfonamide (750 ملغ، 2.18 ملي مول) في DMF (43 مل) وأضيف (2-chlorophenyl)acetic acid (372 ملغ، 2.18 ملي مول) تلى ذلك إضافة N,N-diisopropylethylamine (1.9 مل، 11 ملي مول) و HATU (994 ملغ، 2.61 ملي مول). قُلب التفاعل عند 50 درجة مئوية لمدة ساعة واحدة. أُزيل المذيب تحت ضغط مخفض وأُضيف الماء و ethyl acetate. فُصلت الطبقات وأُستخلصت الطبقة المائية باستخدام ethyl acetate. جُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) (Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) منتجا 160 ملغ الناتج 15% على 4 خطوات).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1.00 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 495 [M-H]-

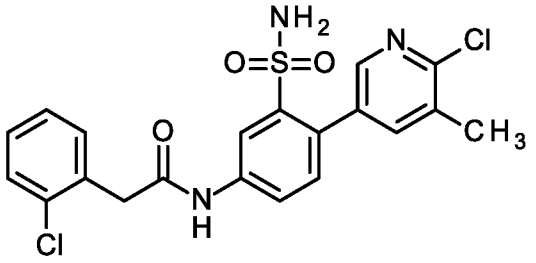
أُذيب (2-كلوروفينيل) 2-(2-Chlorophenyl)-N-(6-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}pyridin-3-yl)acetamide (160 ملغ، 322 ميكرو مول) في methanol (10 مل) وعولج بـ 25% محلول مائي من ammonia (10 مل) عند درجة حرارة الغرفة حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) (مرتين، Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) معطيا المركب المذكور في العنوان (18.9 ملغ، النقاوة 92% ، الناتج 13%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 0،71 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 440 [M-H]-

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.94 (s, 2H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.43 - 7.52 (m, 2H), 7.71 - 8.08 (m, 3 H), 8.29 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.93 (d, 1H), 10.88 (s, 1H).

المثال 298

N-[4-(6-Chloro-5-methylpyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide



جُفف DMF على مناخل جزيئية وطُهر بـ argon. ثم أُذيب (-4-bromo-3-)N-(2-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide hydrochloride (1:1) (300 ملغ، 606 ميكرو مول)، و (6-chloro-5-methylpyridin-3-yl)boronic acid (208 ملغ، 1.21 ملي مول) و potassium fluoride (77.4 ملغ، 1.33 ملي مول) في DMF الجاف و الخالي من الغازات (9.3 مل) وطُهر المحلول مرة أخرى بـ argon لمدة 5 دقائق تلى ذلك إضافة bis(tri-tert-butylphosphine)palladium(0) (CAS 53199-31-8) (15.5 ملغ، 30.3 ميكرو مول). سُخن التفاعل لمدة 1 ساعة عند 100 درجة مئوية. بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ووُضع المركب الخام مرة أخرى في ظروف التفاعل. بعد ذلك، رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض واستخدم دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

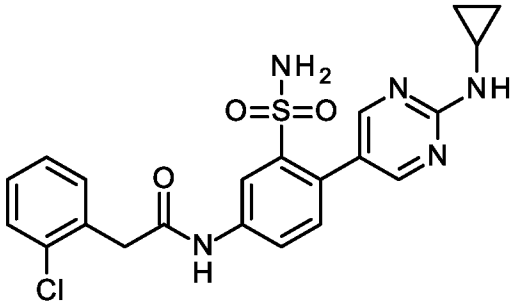
أُذيب N-[4-(6-Chloro-5-methylpyridin-3-yl)-3-(2-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide (250 ملغ، 495 ميكرو مول) في methanol (2.0 مل) وعولج بمحلول مائي من ammonia 25% (10 مل) عند درجة حرارة الغرفة لمدة 18 ساعة. بعد ذلك، أُضيف محلول مائي 32% من sodium hydroxide (0.2 مل) وسُخن التفاعل عند 80 درجة مئوية حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض، أُذيب المركب الخام في dichloromethane وغُسل بالماء. فُصلت الطبقات وجُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) (Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) وبالاسْتِشْرابُ على هلام silica gel (Biotage, 35% ethyl acetate in hexane) ونتج المركب النقي المذكور في العنوان بعد إعادة البلورة من diethyl ether / dichloromethane (6.30 ملغ، النقاوة 90%، الناتج 3% على 2 خطوتين).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1.05 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 448 [M-H]-

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) =(400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] H), 3.90 (s, 2H), 7.29 - 7.39 (m, 5H), 7.42 - 7.50 (m, 2H), 2.36 (s, 3 7.76 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.70 (s, 1H).

المثال 299

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[2-(cyclopropylamino)pyrimidin-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



جُفف DMF على مناخل جزيئية وطُهر بـ argon. ثم أُذيب N-(4-bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide hydrochloride (1:1) (250 ملغ، 505 ميكرو مول)، و N-cyclopropyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-amine (264 ملغ، 1.01 ملي مول) وpotassium fluoride (64.5 ملغ، 1.11 ملي مول) في DMF الجاف والخالي من الغازات (7.7 مل) وطُهر المحلول مرة أخرى بـ argon لمدة 5 دقائق تلى ذلك إضافة bis(tri-tert-butylphosphine)palladium(0) (CAS 53199-31-8) (12.9 ملغ، 25.2 ميكرو مول) وطُهر المحلول مرة أخرى بـ argon . سُخن التفاعل لمدة 2 ساعتين عند 100 درجة مئوية. بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض واستخدم المركب الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

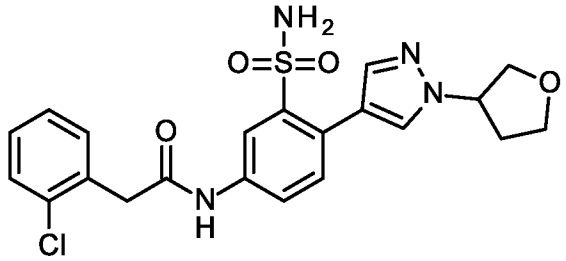
أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-(4-[2-(cyclopropylamino)pyrimidin-5-yl]-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)acetamide (250 ملغ، 487 ميكرو مول) في methanol (2.0 مل) وعولج بمحلول مائي 25% من ammonia (10 مل) عند درجة حرارة الغرفة لمدة 4 ساعات. بعد ذلك، أُضيف 32% من sodium hydroxide المائي (0.2 مل) واستمر التقليب حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض، أُذيب المركب الخام في dichloromethane وغُسل بالماء. فُصلت الطبقات وجُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) (Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) معطيا المركب المذكور في العنوان (34.0 ملغ، النقاوة 95%، الناتج 14% على 2 خطوتين)

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 0،91 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 456 [M-H]-

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0.48 - 0.53 (m, 2H), 0.65 - 0.71 (m, 2H), 2.73 (tq, 1H), 3.89 (s, 2H), 7.28 - 7.39 (m, 5H), 7.43 - 7.49 (m, 3 H), 7.84 (dd, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.36 (d, 1H), 10.65 (s, 1H).

المثال 300

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}acetamide



جُفف DMF على مناخل جزيئية وطُهر بـ argon. ثم أُذيب N-(4-bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (250 ملغ، 545 ميكرو مول)، و1-(tetrahydrofuran-3-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (288 ملغ، 1.09 ملي مول) و potassium fluoride (69.6 ملغ، 1.20 ملي مول) DMF (7.7 مل) وطُهر المحلول مرة أخرى بـ argon لمدة 5 دقائق تلى ذلك إضافة bis(tri-tert-butylphosphine)palladium(0) (CAS 53199-31-8) (13.9 ملغ، 27.2 ميكرو مول). طُهر التفاعل مرة أخرى لمدة 1 دقيقة بـ argon وسُخن لمدة 18 ساعة عند 100 درجة مئوية. بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ووضع المركب الخام مرة أخرى في ظروف التفاعل. بعد الترشيح وإزالة المذيب، أُستخدم المركب الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

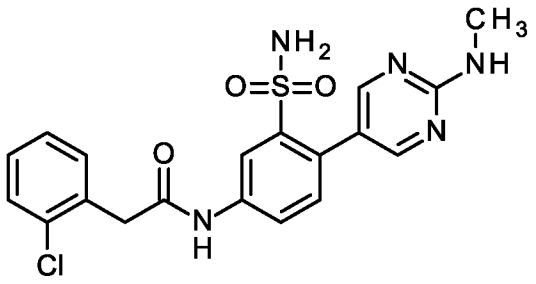
أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-[1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl)acetamide (300 ملغ، نقاوة 20%، 116 ميكرو مول) في methanol (0.5 مل) وعولج بمحلول مائي تركيزه 32% من aqueous sodium hydroxide (45 ميكرولتر) عند 80 درجة مئوية حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض، وأُذيب المركب الخام في dichloromethane وغُسل بالماء. فُصلت الطبقات وجُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%)، ونتج المركب المذكور في العنوان النقي بعد البلورة من diethyl ether / dichloromethane (4.70 ملغ، النقاوة 95%، الناتج 8% على 2 خطوتين).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 0.98 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 459 [M-H]-

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 2.36 - 2.42 (m, 1H), 3.76 - 3.91 (m, 4H), 3.92 - 4.04 (m, 3 H), 4.99 - 5.11 (m, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.30 - 7.34 (m, 2H), 7.43 - 7.48 (m, 3 H), 7.74 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.58 (s, 1H).

المثال 301

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[2-(methylamino)pyrimidin-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



أُذيب N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (250 ملغ، 545 ميكرو مول) و N-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-amine (256 ملغ، 1.1 ملي مول) في n-propanol (8.1 مل) وأُضيف bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (19.2 ملغ، 27.2 ميكرو مول)، ثلاثي فينيل فوسفهين (5.4 ميكرولتر، 27 ميكرولمتر)، فلورايد البوتاسيوم (7.91 ملغ، 136 ميكرو مول) ومحلول مائي من aqueous potassium phosphate (540 ميكرولتر، 2.0 متر، 1.1 ملي مول). طُهر المحلول بـ argon لمدة 5 دقائق وسُخن التفاعل عند 100 درجة مئوية لمدة 1 ساعة في الميكروويف. بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض واستخدم المركب الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-[2-(methylamino)pyrimidin-5-yl]phenyl)acetamide (300 ملغ، 616 ميكرو

مول) في methanol (2.5 مل) وعولج بمحلول مائي 32% من aqueous sodium hydroxide (240 ميكرولتر) عند 80 درجة مئوية حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض، أُذيب المركب الخام في dichloromethane وغُسل بالماء. فُصلت الطبقات وجُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ على هلام silica gel (Biotage, ethyl acetate)، عولجت الراسب الصلب بمحلول ethyl acetate / diethyl ether ونُقي الرشاح لاحقا بالاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) (Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) معطيا المركب المذكور في العنوان (36.0 ملغ، النقاوة 95%، الناتج 13% على 2 خطوتين).

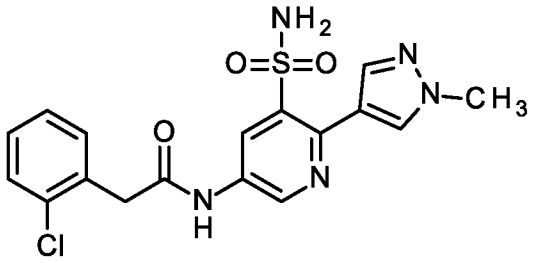
الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 0،84 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 430 [M-H]-

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 2.84 (d, 3 H), 3.89 (s, 2H), 7.18 (q, 1H), 7.26 - 7.38 (m, 5H), 7.43 - 7.49 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.35 (d, 1H), 10.64 (s, 1H).

المثال 302

Example 302

2-(2-Chlorophenyl)-N-[6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-sulfamoylpyridin-3-yl]acetamide



أُذيب 5-Amino-N-[(dimethylamino)methylidene]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridine-3-sulfonamide (500 ملغ، 1.62 ملي مول) في DMF (15 مل) وأضيف (2-chlorophenyl)acetic acid (277 ملغ، 1.62 ملي مول)، وتلى ذلك إضافة N,N-diisopropylethylamine (1.4 مل، 8.1 ملي مول) و HATU (925 ملغ، 2.43 ملي مول). قُلب التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 3 ساعات. وأُزيل المذيب تحت ضغط مخفض وأُضيف الماء و ethyl acetate. وفُصلت الطبقات وغُسلت الطبقة المائية باستخدام ethyl acetate. وجُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام عن طريق الاسْتِشْرابُ على هلام silica gel (Biotage، 2% تدرج ethanol في dichloromethane) منتجا 120.0 ملغ (الناتج 16% على 3 خطوات).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 0،93 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 459 [M-H]-

أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-[5-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]acetamide (120 ملغ، 260 ميكرو مول) في methanol (20 مل) وعولج بمحلول مائي من ammonia 25% (20 مل) عند درجة حرارة الغرفة حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) (Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) معطيا المركب المذكور في العنوان (2.60 ملغ، النقاوة 97%، الناتج 2 %).

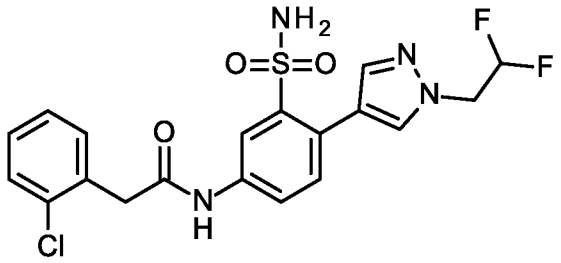
الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 0،65 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 404 [M-H]-

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz، 400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.81 - 3.98 (m, 5H), 7.26 - 7.37 (m, 2H), 7.42 - 7.51 (m,

2H), 7.65 (s, 2H), 7.99 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 10.77 (s, 1H).

المثال 303

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



جُفف DMF على مناخل جزيئية وطُهر بـ argon. ثم أُذيب N-(4-bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (250 ملغ، 545 ميكرو مول)، و 1-(2,2-difluoroethyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (281 ملغ، 1.09 ملي مول) و potassium fluoride (69.6 ملغ، 1.20 ملي مول) في DMF (8.3 مل) الجاف والخالي من الغازات، وطُهر المحلول مرة أخرى بـ argon لمدة 5 دقائق تلى ذلك إضافة bis(tri-tert-butylphosphine)palladium(0) (CAS 53199-31-8) (13.9 ملغ، 27.2 ميكرو مول). سُخن التفاعل لمدة 1 ساعة عند 100 درجة مئوية. بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض وأُذيب المركب الخام في DMF الجاف (8.0 مل). وأُضيف 1-(2,2-Difluoroethyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan -2-yl)-1H-pyrazole (281 ملغ، 1.09 ملي مول)، bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (19.2 ملغ، 27.2 ميكرو مول) ومحلول مائي من aqueous potassium phosphate (540 ميكرولتر، 2.0 مول، 1.1 ملي مول). سُخن التفاعل عند 100 درجة مئوية لمدة 1 ساعة في الميكروويف. بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي

المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ على هلام silica gel (Biotage, hexane / ethyl acetate) منتجا 100 ملغ (الناتج 36%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1.07 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 508 [M-H]-

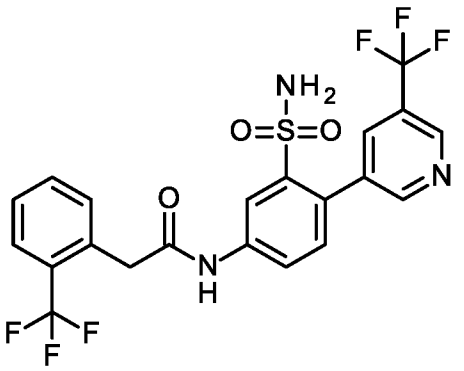
أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-(4-[1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)acetamide (100 ملغ، 196 ميكرو مول) في methanol (0.8 مل) وعولج بمحلول مائي تركيزه 32% من aqueous sodium hydroxide (280 ميكرولتر) عند درجة حرارة الغرفة خلال الليل. أُضيف محلول مائي من Aqueous sodium hydroxide 32% (280 ميكرولتر) وسخن التفاعل عند 50 درجة مئوية حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض، أُذيب المركب الخام في dichloromethane وغُسل بالماء. فُصلت الطبقات وجُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) منتجا المركب المذكور في العنوان (9.20 ملغ، النقاوة 95%، الناتج ماء + formic 10%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.02 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 453 [M-H]-

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.88 (s, 2H), 4.65 (td, 2H), 6.19 - 6.59 (m, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.42 - 7.48 (m, 3 H), 7.78 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.59 (s, 1H).

المثال 304

N-{3-Sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]phenyl}-2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide



أُذيب 5-Amino-N-[(dimethylamino)methylidene]-2-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]benzenesulfonamide (185 ملغ، 497 ميكرو مول) في DMF (3.5 مل) وأُضيف [2-(trifluoromethyl)phenyl]acetic acid (122 ملغ، 596 ميكرو مول) تلى ذلك إضافة N N,N-diisopropylethylamine (410 ميكرولتر، 2.5 ملي مول) و HATU (302 ملغ، 795 ميكرو مول). قُلب التفاعل عند 50 درجة مئوية لمدة ساعتين. أُضيف الماء و dichloromethane. فُصلت الطبقات وغُسلت الطبقة المائية بـ dichloromethane. جُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض.ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ على هلام silica gel (Biotage, hexane/ ethyl acetate) منتجا 200 ملغ (النقاوة 41%، الناتج 72% على خطوتين) .

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1.21 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 557 [M-H]-

أُذيب N-(3-{[(Dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]phenyl)-2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide (200 ملغ، 358 ميكرو مول) في methanol (1.5 مل) وعولج بمحلول مائي من ammonia 25% (0.5 مل) عند درجة حرارة الغرفة خلال الليل. ثم أضيف محلول مائي من sodium hydroxide 32% (0.2 مل) واستمر التقليب عند 50 درجة مئوية حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض، أُذيب المركب الخام في dichloromethane وغُسل بالماء. وفُصلت الطبقات وجُففت الطبقات العضوية المجمعة على

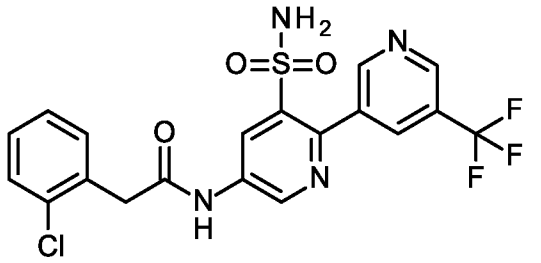
مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ على هلام silica gel (Biotage, 40% ethyl acetate in hexane) وبعد ذلك بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) (Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) منتجا المركب المذكور في العنوان (10.0 ملغ، النقاوة 95%، الناتج 5%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.18 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 502 [M-H]-

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (500MHz, DMSO-d6): Shift [ppm]= 4.00 (s, 2H), 7.28 - 7.45 (m, 2H), 7.48 - 7.59 (m, 2H), 7.65 - 7.70 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.08 - 8.23 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.95 (d, 1H), 10.70 (s, 1H).

المثال 305

2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-sulfamoyl-5'-(trifluoromethyl)-2,3'-bipyridin-5-yl]acetamide



أُذيب 5-Amino-N-[(dimethylamino)methylidene]-5'-(ديميثيلامينو)-(trifluoromethyl)-2,3'-bipyridine-3-sulfonamide (250 ملغ، 670 ميكرو مول) في DMF (10 مل) وأُضيف (2-chlorophenyl)acetic acid (126 ملغ، 737 ميكرو مول) تلى ذلك إضافة N,N-diisopropylethylamine (580 ميكرولتر، 3.3 ملي مول) و HATU (306 ملغ، 804 ميكرو مول). قُلب التفاعل عند 50 درجة مئوية لمدة 3 ساعات. ثم أضيفت نفس الكمية من الحمض واستمر التقليب لمدة ساعتين. أُزيل المذيب تحت ضغط مخفض وأُضيف

ethyl acetate والماء. فُصلت الطبقات وغُسلت الطبقة المائية باستخدام ethyl acetate. جُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض.نُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) (Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء+ 0.1% ammonia مائية (32%)) منتجا 160 ملغ (الناتج 45% على 3 خطوات).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1.13 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 524 [M-H]-

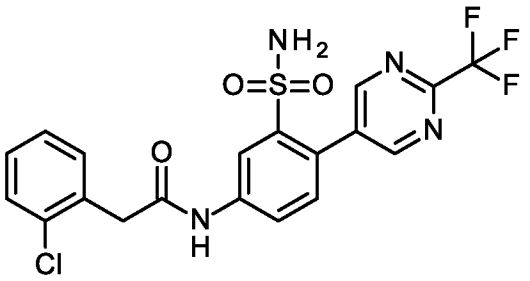
أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-5'-(trifluoromethyl)-2,3'-bipyridin-5-yl]acetamide (160 ملغ، 304 ميكرو مول) في methanol (20 مل) وعولج بمحلول مائي من ammonia 25% (20 مل) عند درجة حرارة الغرفة حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) (Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء+ 0.2% ammonia مائية (32%)) معطيا المركب المذكور في العنوان (11.6 ملغ، النقاوة 99%، الناتج 8 %).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 0.81 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 469 [M-H]-

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.96 (s, 2H), 7.29 - 7.40 (m, 2H), 7.43 - 7.52 (m, 2H), 7.77 (s, 2H), 8.28 - 8.35 (m, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.99 (d, 1H), 9.02 (dd, 2H), 10.99 (s, 1H).

المثال 306

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[2-(trifluoromethyl)pyrimidin-5-yl]phenyl}acetamide



أُضيف إلى المحلول الذي يحتوي على المركب الوسيط استر 2-(2-chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]acetamide boronic ester (250 ملغ، 494 ميكرو مول)، و 5-bromo-2-(trifluoromethyl)pyrimidine (224 ملغ، 988 مكرومول)، و potassium fluoride (57.4 ملغ، 988 مكرومول) في محيط مشبع بـ argon. وطُهر المحلول بـ argon لمدة 5 دقائق وأُضيف bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (12.6 ملغ، 24.7 ميكرو مول). طُهر المحلول مرة أخرى بـ argon وسُخن التفاعل عند 80 درجة مئوية لمدة 1 ساعة. بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض واستخدم المركب الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

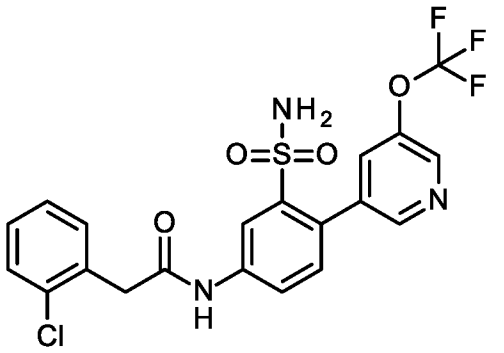
أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-[2-(trifluoromethyl)pyrimidin-5-yl]phenyl)acetamide (300 ملغ، 570 ميكرو مول) في methanol (2.3 مل) وعولج بمحلول مائي من ammonia (810 ميكرولتر، 7.0 مول، 5.7 ملي مول) عند درجة حرارة الغرفة. بعد ذلك، أُضيف محلول مائي من sodium hydroxide 32% (200 ميكرولتر) واستمر التقليب حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) (Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) معطيا المركب المذكور في العنوان (19.1 ملغ، النقاوة 95%، الناتج 7 % على 3 خطوات).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 0.98 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 469 [M-H]-

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.92 (s, 2H), 7.24 - 7.40 (m, 3 H), 7.41 - 7.55 (m, 4H), 7.93 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 9.03 (s, 2H), 10.77 (s, 1H).

المثال 307

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethoxy)pyridin-3-yl]phenyl}acetamide



أُضيف إلى المحلول الذي يحتوي على المركب الوسيط 2-(2-، boronic este، 2-(2-chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]acetamide (100 ملغ، 197 ميكرو مول)، و 3-bromo-5-(trifluoromethoxy)pyridine (95.7 ملغ، 395 ميكرو مول)، و potassium fluoride (23.0 ملغ، 395 مكرومول) في محيط مشبع بـ argon. طُهر المحلول بـ argon لمدة 5 دقائق وأُضيف bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (5.05 ملغ، 9.88 ميكرو مول). طُهر المحلول مرة أخرى بـ argon وسُخن التفاعل عند 80 درجة مئوية لمدة 1 ساعة. بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ على هلام Biotage, hexane / ethyl acetate silica gel) منتجا 81.3 ملغ (الناتج 76%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1.21 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 539 [M-H]-

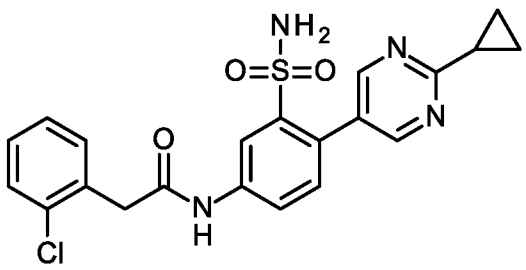
أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-[5-(trifluoromethoxy)pyridin-3-yl]phenyl)acetamide (190 ملغ، 351 ميكرو مول) في methanol (1.4 مل) وعولج بمحلول مائي من ammonia (500 ميكرولتر، 7.0 مول، 3.5 ملي مول) عند درجة حرارة الغرفة. بعد 18 ساعة، أُضيف محلول مائي من sodium hydroxide 32% (200 ميكرولتر) واستمر التقليب حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + ammonia 0.2% مائية (32%) معطيا المركب المذكور في العنوان (27.3 ملغ، النقاوة 95%، الناتج 15 % على 3 خطوات).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1.11 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 484 [M-H]-

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.91 (s, 2H), 7.29 - 7.41 (m, 3H), 7.43 - 7.53 (m, 4H), 7.80 - 7.97 (m, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 10.73 (s, 1H).

المثال 308

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(2-cyclopropylpyrimidin-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



أُضيف إلى المحلول الذي يحتوي على المركب الوسيط boronic ester، 2-(2-2-chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]acetamide (100 ملغ، 198 ميكرو مول)، و 5-bromo-2-cyclopropylpyrimidine (78.7 ملغ، 395 ميكرو مول)، و potassium fluoride (23.0 ملغ، 395 مكرومول) في محيط مشبع بـ argon. طُهر المحلول بـ argon لمدة 5 دقائق وأضيف bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (5.05 ملغ، 9.88 ميكرو مول). طُهر المحلول مرة أخرى بـ argon وسُخن التفاعل عند 80 درجة مئوية لمدة 1 ساعة. بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ على هلام silica gel (Biotage, hexane / ethyl acetate) منتجا 50.0 ملغ (الناتج 51%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1.15 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 496 [M-H]-

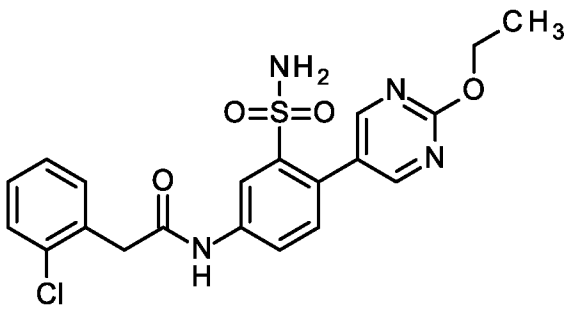
أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(2-cyclopropylpyrimidin-5-yl)-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl]acetamide (50.0 ملغ، 100 ميكرو مول) في methanol (0.4 مل) وعولج بمحلول مائي من ammonia (140 ميكرولتر، 7.0 مول، 3.5 ملي مول) عند درجة حرارة الغرفة. بعد 18 ساعة، أُضيف محلول مائي من sodium hydroxide 32% (200 ميكرولتر) واستمر التقليب حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) (Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) معطيا المركب المذكور في العنوان (6.30 ملغ، النقاوة 95%، الناتج 13 %).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 0،95 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 441 [M-H]-

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0.93 - 1.17 (m, 4H), 2.11 - 2.28 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 7.19 - 7.40 (m, H), 7.42 - 7.59 (m, 4H), 7.87 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.57 (s, 2H), 3 10.70 (s, 1H).

المثال 309

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



أُذيب إلى المحلول الذي يحتوي على المركب الوسيط boronic ester، 2-(2-chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]acetamide (100 ملغ، 198 ميكرو مول)، و 5-bromo-2-ethoxypyrimidine (80.3 ملغ، 395 مكرومول)، و potassium fluoride (23.0 ملغ، 395 مكرومول) في محيط مشبع بـ argon. طُهر المحلول بـ argon لمدة 5 دقائق وأضيف bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (5.05 ملغ، 9.88 ميكرو مول). طُهر المحلول مرة أخرى بـ argon وسُخن التفاعل عند 80 درجة مئوية لمدة 1 ساعة. بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ على هلام silica gel (Biotage, hexane / ethyl acetate) منتجا 50.0 ملغ (الناتج 50%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1.15 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 500 [M-H]-

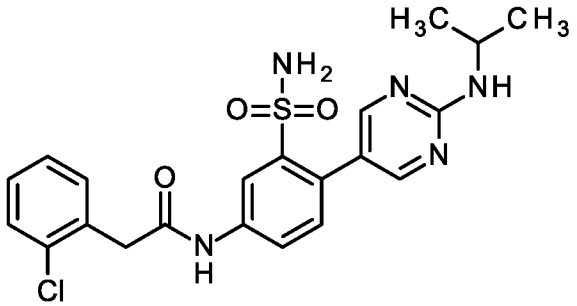
أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)phenyl]acetamide (50.0 ملغ، 99.6 ميكرو مول) في methanol (0.4 مل) وعولج بمحلول مائي من ammonia (140 ميكرولتر، 7.0 مول، 3.5 ملي مول) عند درجة حرارة الغرفة. بعد 18 ساعة، أُضيف محلول مائي من sodium hydroxide 32% (200 ميكرولتر) واستمر التقليب حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) (Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) معطيا المركب المذكور في العنوان (1.00 ملغ، النقاوة 95%، الناتج 2 %).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 0،96 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 445 [M-H]-

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.37 (t, 3 H), 3.90 (s, 2H), 4.40 (q, 2H), 7.09 - 7.63 (m, 7H), 7.87 (dd, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 10.68 (s, 1H).

المثال 310

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[2-(propan-2-ylamino)pyrimidin-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



أُضيف إلى المحلول الذي يحتوي على المركب الوسيط boronic ester، 2-(2-chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-(4,4,5,5-

tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]acetamide (100 ملغ، 198 ميكرو مول)، و 5-bromo-N-(propan-2-yl)pyrimidin-2-amine (85.4 ملغ، 395 ميكرو مول)، و potassium fluoride (23.0 ملغ، 395 ميكرو مول) في محيط مُشبع بالـ argon. طُهر المحلول بـ argon لمدة 5 دقائق وأضيف bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (5.05 ملغ، 9.88 ميكرو مول). طُهر المحلول مرة أخرى بـ argon وسُخن التفاعل عند 80 درجة مئوية لمدة 1 ساعة. بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ على هلام silica gel (Biotage, hexane / ethyl acetate) منتجا 50.0 ملغ (الناتج 49%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1.17 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 513 [M-H]-

أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-[2-(propan-2-ylamino)pyrimidin-5-yl]phenyl)acetamide (50.0 ملغ، 97.1 ميكرو مول) في methanol (0.4 مل) وعولج بمحلول مائي من ammonia (140 ميكرولتر، 7.0 مول، 3.5 ملمول) عند درجة حرارة الغرفة. بعد 18 ساعة، أُضيف محلول مائي من sodium hydroxide 32% (200µl) واستمر التقليب حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) (Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) معطيا المركب المذكور في العنوان (2.70 ملغ، النقاوة 95%، الناتج 6 %).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1.03 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 458 [M-H]-

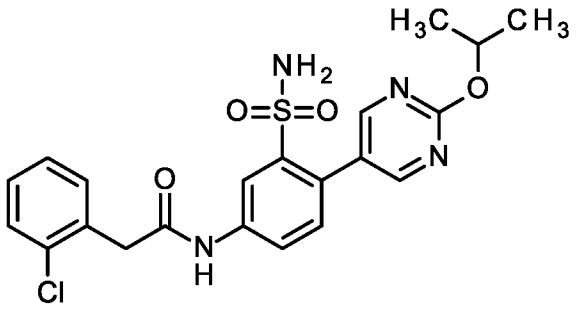
الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.18 (d, 6H), 3.89 (s, 2H), 4.07 (spt, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.29 (d, 1H),

7.31 - 7.39 (m, 4H), 7.42 - 7.50 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.35 (d, 1H), 10.63 (s, 1H).

المثال 311

Example 311

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[2-(propan-2-yloxy)pyrimidin-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



أُضيف إلى المحلول الذي يحتوي على المركب الوسيط boronic ester، 2-(2-chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]acetamide (100 ملغ، 198 ميكرو مول)، و 5-bromo-2-(propan-2-yloxy)pyrimidine (94.6 ملغ، 436 مكرومول)، و potassium fluoride (25.3 ملغ، 436 مكرومول) في محيط مُشبع بالـ argon. طُهر المحلول بـ argon لمدة 5 دقائق، وأضيف palladium-tri-tert-butylphosphane (1: 2) (5.57 ملغ، 10.9 ميكرو مول). طُهر المحلول مرة أخرى بـ argon وسُخن التفاعل عند 80 درجة مئوية لمدة 1 ساعة. بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض واستخدم المركب الخام دون تنقية أخر في الخطوة التالية.

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1.16 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 516 [M+H]+

أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-[2-(propan-2-yloxy)pyrimidin-5-yl]phenyl)acetamide (150 ملغ، 291

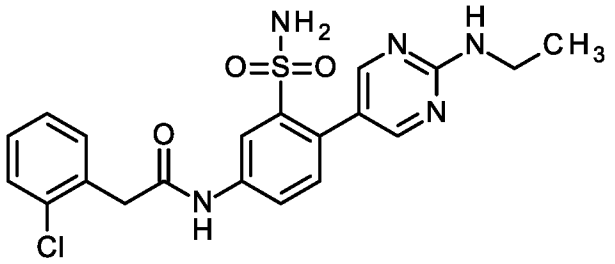
ميكرو مول) في methanol (1.1 مل) وعولج بمحلول مائي aqueous sodium hydroxide 32% (140 ميكرولتر) عند 50 درجة مئوية لمدة 4 ساعات. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) (Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%)) معطيا المركب المذكور في العنوان (23.7 ملغ، النقاوة 95%، الناتج 17 % على 2 خطوتين).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1.02 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 459 [M-H]+

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.35 (d, 6H), 3.89 (s, 2H), 5.24 (quin, 1H), 6.99 - 7.67 (m, 7H), 7.85 - 8.04 (m, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.51 (s, 2H), 10.68 (s, 1H).

المثال 312

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[2-(ethylamino)pyrimidin-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



أُضيف إلى المحلول الذي يحتوي على المركب الوسيط boronic ester، 2-(2-chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]acetamide (100 ملغ، 198 ميكرو مول)، و 5-bromo-N-ethylpyrimidin-2-amine (88.1 ملغ، 436 ميكرو ميول)، و potassium fluoride (25.3 ملغ، 436 مكرومول) . طُهر المحلول بـ argon لمدة 5 دقائق وأُضيف bis(tri-tert-butylphosphine)palladium(0) (CAS 53199-31-8) (5.57

ملغ، 10.9 ميكرو مول). طُهر المحلول مرة أخرى بـ argon وسُخن التفاعل عند 80 درجة مئوية لمدة 1 ساعة. بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض واستخدم المركب الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1.05 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 501 [M+H]+

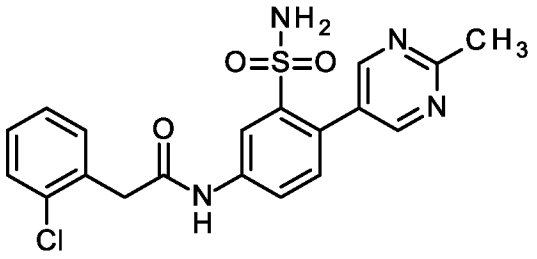
أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-[2-(ethylamino)pyrimidin-5-yl]phenyl)acetamide (150 ملغ، 299 ميكرو مول) في methanol (1.2 مل) وعولج بمحلول مائي من aqueous sodium hydroxide 32% (140 ميكرولتر) عند 50 درجة مئوية حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) (Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) منتجا المنتج النهائي 25.1 ملغ (النقاوة 95%، الناتج 18% على 2 خطوتين).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 0،95 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 446 [M+H]+

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.15 (t, 3 H), 3.89 (s, 2H), 7.14 - 7.41 (m, 6H), 7.42 - 7.56 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.35 (d, 1H), 10.64 (s, 1H).

المثال 313

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(2-methylpyrimidin-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



أُضيف إلى المحلول الذي يحتوي على المركب الوسيط boronic ester، -2)-2-chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]acetamide (100 ملغ، 198 ميكرو مول)، و 5-bromo-2-methylpyrimidine (75.4 ملغ، 436 ميكرو مول)، و potassium fluoride (25.3 ملغ، 436 مكرومول) في محيط مشبع بـ argon. طُهر المحلول بـ argon لمدة 5 دقائق وأضيف bis(tri-tert-butylphosphine)palladium(0) (CAS 53199-31-8) (5.57 ملغ، 10.9 ميكرو مول). طُهر المحلول مرة أخرى بـ argon وسُخن التفاعل عند 80 درجة مئوية لمدة 1 ساعة. بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض واستخدم المركب الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 0.98 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 472 [M+H]+

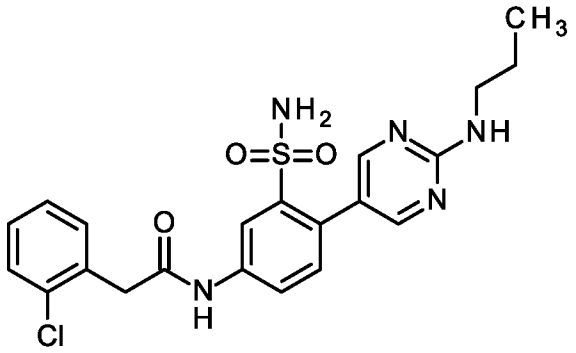
أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-(2-methylpyrimidin-5-yl)phenyl]acetamide (150 ملغ، 318 ميكرو مول) في methanol (1.3 مل) وعولج بمحلول مائي من sodium hydroxide 32% (200 ميكرولتر) عند 80 درجة مئوية حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) (Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%)، ثم Waters XBrigde C18 5 ميكرون 100× 30 مم، Acetonitrile / ماء + 10% formic) منتجا المركب المذكور في العنوان (10.0 ملغ، النقاوة 93%، الناتج 7% على 2 خطوتين).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.12 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 417 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 2.67 (s, 3 H), 3.91 (s, 2H), 7.28 - 7.38 (m, 3 H), 7.41 - 7.58 (m, 4H), 7.88 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.63 (s, 2H), 10.71 (s, 1H).

المثال 314

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[2-(propylamino)pyrimidin-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



أُضيف إلى المحلول الذي يحتوي على المركب الوسيط boronic ester، 2-(2-chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]acetamide (150 ملغ، 297 ميكرو مول)، و 5-bromo-N-propylpyrimidin-2-amine (141 ملغ، 654 مكرومول)، و potassium fluoride (38.0 ملغ، 654 مكرومول) . طُهر المحلول بـ argon لمدة 5 دقائق وأضيف bis(tri-tert-butylphosphine)palladium(0) (CAS 53199-31-8) (8.35 ملغ، 16.3 ميكرو مول). طُهر المحلول مرة أخرى بـ argon وسُخن التفاعل عند 80 درجة مئوية لمدة 2 ساعتين. بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ على هلام silica gel (Biotage, hexane / ethyl acetate) منتجا 90.0 ملغ (الناتج 53%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1.12 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 515 [M+H+]

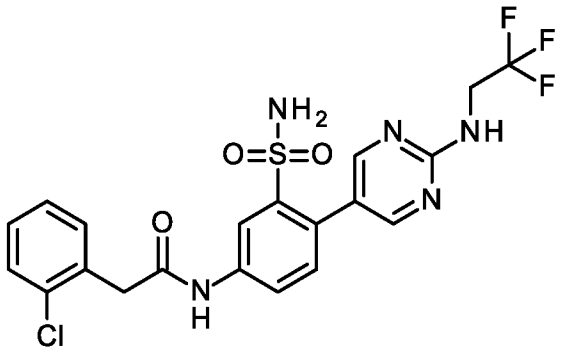
أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-[2-(propylamino)pyrimidin-5-yl]phenyl)acetamide (90.0 ملغ، 175 ميكرو مول) في methanol (1.8 مل) وعولج بمحلول مائي من aqueous sodium hydroxide 32% (200 ميكرولتر) عند درجة حرارة الغرفة حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) (Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) معطيا المركب المذكور في العنوان (30.3 ملغ، النقاوة 95%، الناتج 36 %).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1.01 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 460 [M+H+]

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0.91 (t, 3H), 1.56 (sxt, 2H), 3.23 - 3.29 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 7.21 - 7.37 (m, 6H), 7.42 - 7.52 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.35 (d, 1H), 10.64 (s, 1H).

المثال 315

2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-sulfamoyl-4-{2-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]pyrimidin-5-yl}phenyl)acetamide



أُضيف إلى المحلول الذي يحتوي على المركب الوسيط boronic ester، -2-(2-chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]acetamide (150 ملغ، 297 ميكرو مول)، و 5-bromo-N-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrimidin-2-amine (167 ملغ، 654 ميكرو مول)، و potassium fluoride (38.0 ملغ ، 654 ميكرو مول) في محيط مشبع بـ argon. طُهر المحلول بـ argon لمدة 5 دقائق و bis(tri-tert-butylphosphine)palladium(0) (CAS 53199-31-8) (8.35 ملغ، 16.3 ميكرو مول). طُهر المحلول مرة أخرى بـ argon وسُخن التفاعل عند 80 درجة مئوية لمدة 2 ساعتين. بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ على هلام silica gel (Biotage, hexane / ethyl acetate) منتجا 150 ملغ (النقاوة 80%، الناتج 66%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1.14 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 555 [M+H+]

أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-{2-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]pyrimidin-5-yl}phenyl)acetamide (150 ملغ، النقاوة 80%، 216 ميكرو مول) في methanol (2.2 مل) وعولج بـ 32% محلول aqueous sodium hydroxide (200 ميكرولتر) عند درجة حرارة الغرفة حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) (Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile /

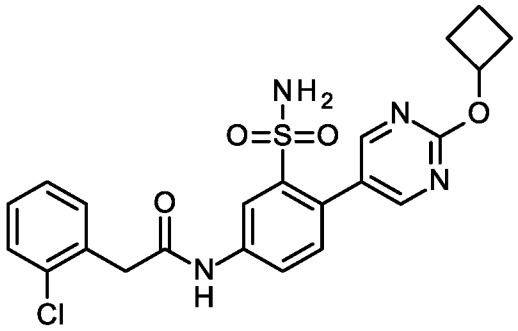
ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) معطيا المركب المذكور في العنوان (41.3 ملغ، النقاوة 95%، الناتج 36 %).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 0.99 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 500 [M+H+]

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) =(400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] H), 7.39 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 4.12 - 4.25 (m, 2H), 7.29 - 7.35 (m, 3 7.43 - 7.49 (m, 2H), 7.81 - 7.92 (m, 2H), 8.32 (s, 2H), 8.36 (d, 1H), 10.66 (s, 1H).

المثال 316

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[2-(cyclobutyloxy)pyrimidin-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



أُذيب إلى المحلول الذي يحتوي على المركب الوسيط boronic ester، -2)-2-chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]acetamide (150 ملغ، 297 ميكرو مول)، و 5-bromo-2-(cyclobutyloxy)pyrimidine (150 ملغ، 654 ميكرومول)، و potassium fluoride (38.0 ملغ، 654 ميكرومول) في محيط مشبع بـ argon. طُهر المحلول بـ argon لمدة 5 دقائق وأُضيف bis(tri-tert-butylphosphine)palladium(0) (CAS 53199-31-8) (8.35 ملغ، 16.3 ميكرو مول). طُهر المحلول مرة أخرى بـ argon وسُخن التفاعل عند 80 درجة مئوية لمدة 2 ساعتين. بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل

المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ على هلام silica gel (Biotage, hexane / ethyl acetate) منتجا 110 ملغ (الناتج 64%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC–MS (الطريقة ب): المعدل = 1.20 دقيقة؛ الناتج

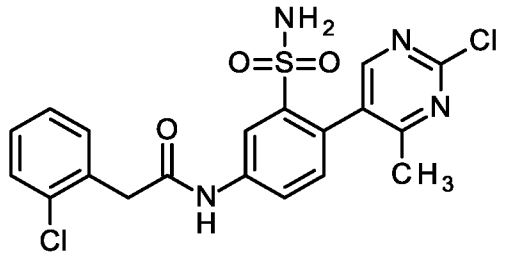
أُذيب 2–(2–Chlorophenyl)–N–(4–[2–(cyclobutyloxy)pyrimidin–5–yl]–3–{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)acetamide (110 ملغ، 208 ميكرو مول) في methanol (2.3 مل) وعولج بمحلول مائي sodium hydroxide 32% (200 ميكرولتر) عند درجة حرارة الغرفة حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) (Chromatorex C–18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%)) معطيا المركب المذكور في العنوان (10.6 ملغ، النقاوة 95%، 10 % الناتج).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC–MS (الطريقة ب): المعدل = 1.07 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 473 [M+H+]

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H–NMR) (400MHz, DMSO–d6): δ [ppm]= 1.59 – 1.71 (m, 1H), 1.81 (q, 1H), 2.06 – 2.24 (m, 2H), 2.39 – 2.47 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 5.08 – 5.26 (m, 1H), 7.26 – 7.40 (m, 5H), 7.42 – 7.52 (m, 2H), 7.86 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.50 (s, 2H), 10.69 (s, 1H).

المثال 317

N–[4–(2–Chloro–4–methylpyrimidin–5–yl)–3–sulfamoylphenyl]–2–(2–chlorophenyl)acetamide



أُضيف إلى المحلول الذي يحتوي على المركب الوسيط boronic ester، 2-(2-chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]acetamide (400 ملغ، 792 ميكرو مول)، و 5-bromo-2-chloro-4-methylpyrimidine (362 ملغ، 1.74 ملي مول)، و potassium fluoride (101 ملغ، 1.74 ملي مول). طُهر المحلول بـ argon لمدة 5 دقائق وأضيف bis(tri-tert-butylphosphine)palladium(0) (CAS 53199-31-8) (22.3 ملغ، 43.6 ميكرو مول). طُهر المحلول مرة أخرى بـ argon وسُخن التفاعل عند 80 درجة مئوية لمدة 2 ساعتين. بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ على هلام silica gel (Biotage, hexane / ethyl acetate) منتجا 124 ملغ (الناتج 28 %).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1.12 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 504 [M-H+]

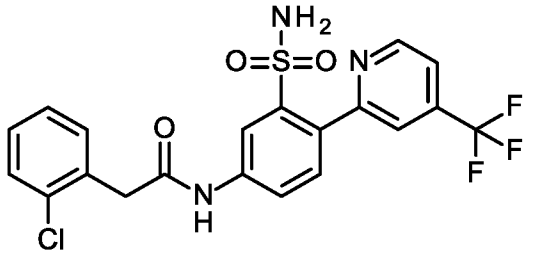
أُذيب N-[4-(2-Chloro-4-methylpyrimidin-5-yl)-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide (124 ملغ، 245 ميكرو مول) في methanol (2.5 مل) وعولج بمحلول مائي من aqueous sodium hydroxide 32% (200 ميكرولتر) عند درجة حرارة الغرفة حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + ammonia %0.2 مائية (32%) ثم 5 Waters XBrigde C18 ميكرون 100× 30 مم، Acetonitrile / ماء + formic 10%) معطيا المركب المذكور في العنوان (2.60 ملغ، النقاوة 95%، الناتج 2%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1،04 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 451 [M+H+]

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) =(400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]
H), 7.41 - 7.56 (m, 4H), H), 3.91 (s, 2H), 7.27 - 7.39 (m, 3 2.20 (s, 3
7.89 (dd, 1H), 8.31 - 8.45 (m, 2H), 10.73 (s, 1H).

المثال 318

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]phenyl}acetamide



أُضيف إلى المحلول الذي يحتوي على المركب الوسيط 2-(2-، boronic ester chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]acetamide (300 ملغ، 594 ميكرو مول)، و 2-bromo-4-(trifluoromethyl)pyridine (296 ملغ، 1.31 ملي مول)، و potassium fluoride (76.0 ملغ، 1.31 ملي مول) في محيط مشبع بـ argon. طُهر المحلول بـ argon لمدة 5 دقائق وأُضيف bis(tri-tert-butylphosphine)palladium(0) (CAS 53199-31-8) (16.7 ملغ، 32.7 ميكرو مول). طُهر المحلول مرة أخرى بـ argon وسُخن التفاعل عند 80 درجة مئوية لمدة 3 ساعات. بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض و نُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ على هلام silica gel (Biotage, hexane / ethyl acetate) منتجا 150 ملغ (الناتج 44%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1.17 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 525 [M+H]+

أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-[4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]phenyl)acetamide (50.0 ملغ، 95.2 ميكرو

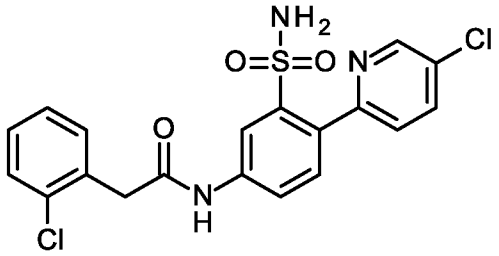
مول) في methanol (1.2 مل) وعولج بمحلول مائي من aqueous sodium hydroxide 32% (200 ميكرولتر) عند 80 درجة مئوية حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) (Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) معطيا المركب المذكور في العنوان (9.90 ملغ، النقاوة 95%، الناتج 21 %).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1.17 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 470 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.91 (s, 2H), 6.90 - 7.22 (s, 1H), 7.25 - 7.42 (m, 3H), 7.44 - 7.53 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 10.73 (s, 1H).

المثال 319

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(5-chloropyridin-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



أُضيف إلى المحلول الذي يحتوي على المركب الوسيط boronic ester، 2-(2-chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]acetamide (300 ملغ، 594 ميكرو مول)، و 2-bromo-5-chloropyridine (252 ملغ، 1.31 ملي مول)، و potassium fluoride (76.0 ملغ، 1.31 ملي مول) في محيط مشبع بـ argon. طُهر المحلول بـ argon

لمدة 5 دقائق وأضيف bis(tri-tert-butylphosphine)palladium(0) (CAS 53199-31-8) (16.7 ملغ، 32.7 ميكرو مول). طُهر المحلول مرة أخرى بـ argon وسُخن التفاعل عند 80 درجة مئوية لمدة 3 ساعات. بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ على هلام silica gel (Biotage, hexane / ethyl acetate) منتجا 100 ملغ (الناتج 31%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1.11 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 489 [M-H]+

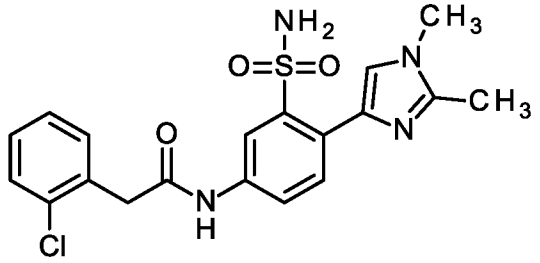
أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(5-chloropyridin-2-yl)-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-phenyl]acetamide (68.8 ملغ، 140 ميكرو مول) في methanol (0.6 مل) وعولج بمحلول مائي من aqueous sodium hydroxide 32% (200 ميكرولتر) عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة تلى ذلك التقليب عند 80 درجة مئوية حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) (Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) ثم Waters XBrigde C18 5 ميكرون 100× 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) معطيا المركب المذكور في العنوان (7.20 ملغ، النقاوة 93%، الناتج 11%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1.13 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 434 [M-H]+

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.91 (s, 2H), 7.26 - 7.38 (m, 2H), 7.39 - 7.51 (m, 4H), 7.56 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.03 - 8.15 (m, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 10.74 (s, 1H).

المثال 320

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(1,2-dimethyl-1H-imidazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



أُضيف إلى المحلول الذي يحتوي على المركب الوسيط boronic ester، 2-(2-chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]acetamide (100 ملغ، 198 ميكرو مول)، و 4-bromo-1,2-dimethyl-1H-imidazole (76.3 ملغ، 436 ميكرو مول)، و potassium fluoride (25.3 ملغ، 436 ميكرومول) في وجود argon. طُهر المحلول بـ argon لمدة 5 دقائق وأضيف bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (7.67 ملغ، 10.9 ميكرو مول). طُهر المحلول مرة أخرى بـ argon وسُخن التفاعل عند 80 درجة مئوية لمدة 2 ساعتين. بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ على هلام silica gel (Biotage, hexane / ethyl acetate) منتجا 11.6 ملغ (الناتج 11%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 0،8 دقيقة؛ MS (ESInes): m/z = 472 [M-H]+

أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-(1,2-dimethyl-1H-imidazol-4-yl)phenyl]acetamide (11.6 ملغ، 24.5 ميكرو مول) في ammonia في methanol (1.2 مل، 7 مول، 10 مكافئ) وقُلب عند درجة حرارة الغرفة خلال الليل. بعد ذلك أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) (Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30

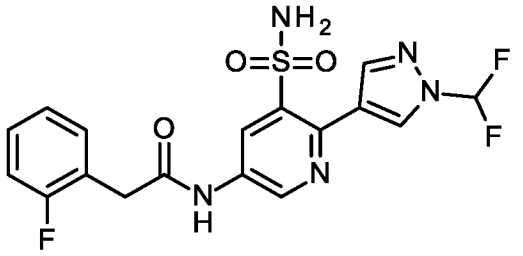
مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) معطيا المركب المذكور في العنوان (1.80 ملغ، النقاوة 95% ، الناتج 17%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 0.99 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 419 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 2.34 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 7.27 – 7.36 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.40 – 7.55 (m, 3H), 7.87 (dd, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.31 (s, 2H), 10.57 (s, 1H).

المثال 321

N-{6-[1-(Difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-sulfamoylpyridin-3-yl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide



أُذيب 5-Amino-2-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(dimethylamino)methylidene]pyridine-3-sulfonamide (400 ملغ، 1.16 ملي مول) في DMF (10 مل) وأضيف (2-fluorophenyl)acetic acid (179 ملغ، 1.16 ملي مول) تلى ذلك إضافة N,N-diisopropylethylamine (1.0 مل، 5.8 ملي مول) و HATU (530 ملغ، 1.39 ملي مول). قُلب التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. أُزيل المذيب تحت ضغط مخفض وأُضيف ethyl acetate والماء. فُصلت الطبقات وغُسلت الطبقة المائية باستخدام ethyl acetate. جُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز

(HPLC) (Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + ammonia %0.2 مائية (32%) منتجا 30.0 ملغ (الناتج 5%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 0.99 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 481 [M+H]+

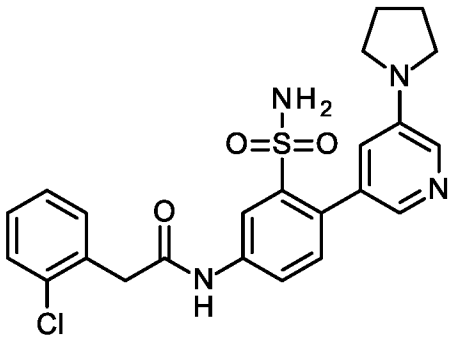
أُذيب N-(6-[1-(Difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}pyridin-3-yl)-2-(2-fluorophenyl)acetamide (30.0 ملغ، 62.4 ميكرو مول) في ammonia في methanol (10 مل، 7 م) وقُلب عند درجة حرارة الغرفة. بعد ذلك أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) (Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + ammonia %0.2 مائية (32%) معطيا المركب المذكور في العنوان (10.1 ملغ، النقاوة 99%، الناتج 38%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 0.66 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 426 [M+H]+

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.83 (s, 2H), 7.15 - 7.24 (m, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 1H), 7.42 (td, 1H),

المثال 322

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[5-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



أُذيب N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (250 ملغ، 545 ميكرو مول) و [5-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl]boronic acid (209 ملغ، 1.09 ملي مول) في n-propanol (8.1 مل) وأضيف bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (19.2 ملغ، 27.2 ميكرو مول)، و triphenylphosphine (7.16 ملغ، 27 ميكرو مول) و potassium fluoride (7.91 ملغ، 136 ميكرو مول). طُهر المحلول بـ argon لمدة 5 دقائق وأُضيف محلول مائي من aqueous potassium phosphate (540 ميكرولتر، 2.0 مول، 1.1 ملي مول). سُخن التفاعل عند 100 درجة مئوية لمدة 3 ساعات في الميكروويف. بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض واستخدم المركب الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1.16 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 526 [M+H]+

أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-[5-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl]phenyl)acetamide (190 ملغ، 361 ميكرو مول) في methanol (1.5 مل) وعولج بمحلول مائي من sodium hydroxide 32% (200 ميكرولتر، 3.6 ملي مول) لمدة 1 ساعة عند درجة حرارة الغرفة تلى ذلك التقليب عند 80 درجة مئوية حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) معطيا المركب المذكور في العنوان (79.1 ملغ، النقاوة 95%، الناتج 44 % على 2 خطوتين).

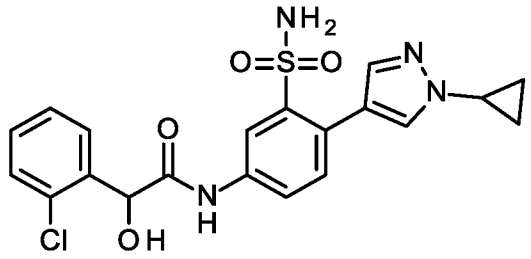
الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1،08 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 417 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.87 - 2.06 (m, 4H), 3.22 - 3.30 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 6.86 - 6.97 (m,

1H), 7.20 (s, 2H), 7.27 - 7.40 (m, 3H), 7.43 - 7.52 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.65 (s, 1H).

المثال 323

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-hydroxyethanamide



أُذيب N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (1.45 ملغ، 3.16 ملي مول)، و 1-cyclopropyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (740 ملغ، 3.16 ملي مول)، و bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (111 ملغ، 158 ميكرو مول) و triphenylphosphine (41.5 ملغ، 158 ميكرو مول) في n-propanol (40 مل) وطُهر المحلول بـ argon لمدة 5 دقائق. بعد ذلك، أُضيف محلول مائي من potassium carbonate (9.5 مل، 1.0 مول، 9.5 ملي مول) وقُلب خليط التفاعل لمدة ساعة واحدة عند 80 درجة مئوية. بعد ذلك، وأُزيل المذيب تحت ضغط مخفض وأضيف ethyl acetate والماء. فُصلت الطبقات وغُسلت الطبقة المائية باستخدام ethyl acetate ثلاث مرات. جُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام عن طريق الاسْتِشْرابُ على هلام silica gel (Biotage Isolera، التدرج hexane / ethyl acetate) منتجا 310 ملغ (الناتج 20%).

أُذيب هذا المركب الوسيط الأميدي (310 ملغ، 638 ميكرو مول) في methanol (30 مل) وعولج بمحلول مائي من ammonia 25% (30 مل). قُلب التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 16 ساعة. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ

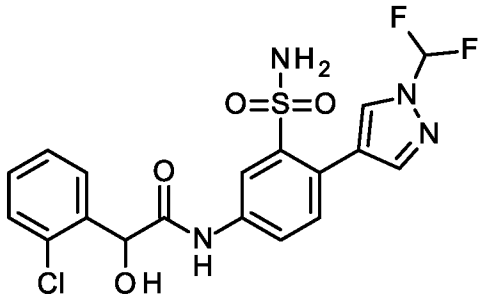
الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) (Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + 10% formic) معطيا المركب المذكور في العنوان (43.3 ملغ، النقاوة 99%، الناتج 15%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 0.88 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 447 [M+H]+

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0.98 (dd, 2H), 1.04 - 1.14 (m, 2H), 3.67 - 3.80 (m, 1H), 5.51 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.30 - 7.49 (m, 4H), 7.58 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 10.42 (s, 1H).

المثال 324

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-hydroxyethanamide



عُزل هذا المركب كمنتج جانبي تكون خلال تفاعل Suzuki (لوحظ عند استخدام potassium carbonate كقاعدة):

أُذيب N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (1.10 غرام، 2.40 مليول)، و 1-(difluoromethyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (585 ملغ، 2.40 ملي مول)، و bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (84.4 ملغ، 120 ميكرو مول) و triphenylphosphine (31.4 ملغ،

120 ميكرو مول) في n-propanol (40 مل) وطُهر المحلول بـ argon لمدة 5 دقائق. بعد ذلك، أُضيف potassium carbonate المائية (7.2 مل، 1.0 مولار، 7.2 ملي مول) وقُلب خليط التفاعل لمدة ساعة واحدة عند 100 درجة مئوية. بعد ذلك، وأُزيل المذيب تحت ضغط مخفض وأُضيف ethyl acetate والماء. فُصلت الطبقات وغُسلت الطبقة المائية باستخدام ethyl acetate ثلاث مرات. جُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام عن طريق الاسْتِشْرابُ على هلام silica gel (Biotage Isolera، التدرج hexane / ethyl acetate) منتجا 460 ملغ (الناتج 39%).

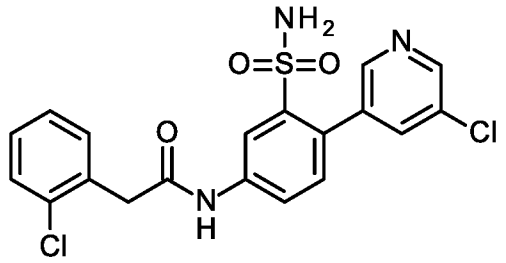
أُذيب هذا المركب الوسيط الأميدي (460 ملغ، 928 ميكرو مول) في methanol (40 مل) وعولج بمحلول المائي من ammonia 25% (40 مل). قُلب التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 16 ساعة. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) (Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + formic 10%) منتجا المركب المذكور في العنوان (4.7 ملغ، النقاوة 95%، الناتج 1%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 0،86 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 457 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 5.52 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 7.30 - 7.44 (m, 4H), 7.44 - 7.53 (m, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.67 - 8.06 (m, 3H), 8.44 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 10.50 (s, 1H).

المثال 325

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(5-chloropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



أُذيب 2-Chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (1.00 جم، 2.59 ملي مول) و (5-chloropyridin-3-yl)boronic acid (814 ملغ، 5.17 ملي مول) في DMF (10 مل) تلى ذلك إضافة bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (273 ملغ، 388 ميكرو مول) ومحلول مائي من potassium carbonate (6.2 مل، 1.0 مولار، 6.2 ملي مول). سُخن التفاعل لمدة 1 ساعة عند 120 درجة مئوية في الميكروويف. رُشح خليط التفاعل على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ على هلام silica gel (Biotage, hexane/ ethyl acetate 1/1) منتجا 700 ملغ (الناتج 58%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.20 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 396 [M+H]+

عُلق Iron (421 ملغ، 7.54 ملي مول) و ammonium acetate (404 ملغ، 7.54 ملمول) في الماء (20 مل). أُذيب 2-(5-Chloropyridin-3-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (700 ملغ، 1.51 ملي مول) في methanol / THF (10 مل / 10 مل) وأُضيف إلى المعلق المائي. سُخن خليط التفاعل لمدة 2 ساعتين عند 80 درجة مئوية وبعد ترشيح التفاعل على Celite. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض وأُذيب المركب الخام في ethyl acetate والماء. فُصلت الطبقات وغُسلت الطبقة المائية باستخدام ethyl acetate. جُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. واستخدم المركب الخام في الخطوة التالية دون مزيد من التنقية.

أُذيب 5-Amino-2-(5-chloropyridin-3-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide (690 ملغ، 1.59 ملي مول) في dichloromethane (9.4 مل) وبُرد المحلول إلى درجة 0 درجة مئوية . أُضيف 2-(2-chlorophenyl)acetyl chloride (110 ميكرولتر، 800 ميكرو مول)، و triethylamine (1.3 مل، 9.5 ملي مول)، واستمر التقليب لمدة 4 ساعات عند 0 درجة مئوية. وأضيف 2-(2-Chlorophenyl)acetyl chloride (110 ميكرولتر، 800 ميكرو مول) واستمر التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 18 ساعة. بعد ذلك، أضيف الماء وفُصلت الطبقات. جُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام عن طريق الاسْتِشْرابُ العمودي على هلام silica gel (Biotage, ماء + formic 10%) ، التدرج ethyl acetate في hexane) منتجا 179 ملغ (19% الناتج).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1.32 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 586 [M+H]+

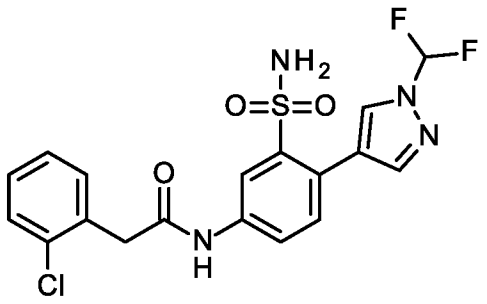
أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-(5-chloropyridin-3-yl)-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}acetamide (179 ملغ، 305 ميكرو مول) في dichloromethane (3.9 مل) وأُضيف trifluoroacetic acid (3.9 مل، 50 ملي مول) واستمر التقليب عند درجة حرارة الغرفة حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض وأُذيب المركب الخام في ethyl acetate وغُسل بالماء. فُصلت الطبقات وأُستخلصت الطبقة المائية باستخدام ethyl acetate. جُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) (Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + ammonia %0.2 مائية (32%) منتجا المركب المذكور في العنوان (12.0 ملغ، النقاوة 95%، الناتج 9%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1،07 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 436 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.90 (s, 2H), 7.27 - 7.38 (m, 3H), 7.41 (s, 2H), 7.43 - 7.48 (m, 2H), 7.82 - 7.94 (m, 2H), 8.38 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 10.70 (s, 1H).

المثال 326

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



أُذيب N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (1.50 جم، 3.27 ملي مول)، و 1-(difluoromethyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (958 ملغ، 3.92 ملي مول) و potassium fluoride (418 ملغ، 7.19 ملي مول) في DMF (36 مل). طُهر الخليط بـ argon لمدة 5 دقائق، تلى ذلك إضافة bis(tri-tert-butylphosphine)palladium(0) (CAS 53199-31-8) (83.5 ملغ، 163 ميكرو مول). سُخن التفاعل لمدة 1 ساعة عند 100 درجة مئوية، ورَشح على مرشح الألياف الزجاجية وتكرر الإجراء. بعد ذلك، وأُزيل المذيب تحت ضغط مخفض وأُضيف ethyl acetate والماء. فُصلت الطبقات وغُسلت الطبقة المائية باستخدام ethyl acetate. جُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. واستخدم المركب الخام في الخطوة التالية دون مزيد من التنقية (2.78 جم).

أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-(4-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)acetamide (2.78 غرام، 5.61 ملي مول) في methanol (90 مل) وعولج بمحلول مائي من ammonia 25% (90 مل) عند درجة حرارة الغرفة حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ على هلام silica gel (Biotage، 8% ethanol في dichloromethane) وبعد ذلك بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) (Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) معطيا المركب المذكور في العنوان (1.09 غرام، النقاوة 99%، الناتج 34% على 2 خطوتين).

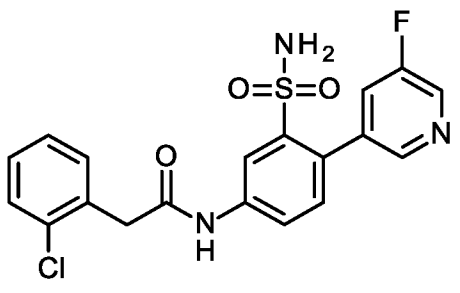
الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 0،94 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 441 [M+H]+

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.89 (s, 2H), 7.31 - 7.35 (m, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.43 - 7.50 (m, 3H), 7.69 - 8.00 (m, 2H), 8.02 (m, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.43 (m, 1H), 10.65 (s, 1H).

المثال 327

Example 327

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



أُذيب 2-Bromo-N-[(dimethylamino)methylidene]-5-nitrobenzenesulfonamide (335 ملغ، 2.38 م مول) في n-propanol (110 مل، 1.5 مول) وأُضيف bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (41.9 ملغ، 59.5 ميكرو مول)، و triphenylphosphine (21.6 ملغ، 59.5 ميكرو مول) وأُضيف محلول مائي من potassium carbonate (1.8 مل، 2.0 مولار، 3.6 ملي مول). سُخن التفاعل عند 120 درجة مئوية لمدة 1 ساعة (4 بار / 40 وات)، ورُشح خليط التفاعل على Celite وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض قُطر المركب الخام مع THF وأُستخدم دون تنقية أخرى في الخطوة التالية.

أُذيب 2-(5-Fluoropyridin-3-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide (400 ملغ، 1.35 ملي مول) في methanol (37 مل) ورُشت القارورة بالnitrogen. وأُضيف Platinum على الفحم (تحميل بنسبة 5%، 71.4 ملغ، 366 ميكرو مول) وفُرغت القارورة ثم رُشت بـ hydrogen (بار واحد). استمر التقليب عند درجة حرارة الغرفة حتى اكتمال التفاعل. رُشح خليط التفاعل على Celite وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. واستخدم المركب الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية (400 ملغ).

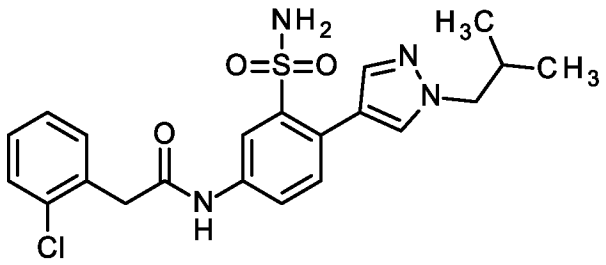
أُذيب 5-Amino-2-(5-fluoropyridin-3-yl)benzenesulfonamide5 (200 ملغ، 748 ميكرو مول) في DMF (5.3 مل) و (2-chlorophenyl)acetic acid (153 ملغ، 898 ميكرول) وتلى ذلك إضافة N,N-diisopropylethylamine (620 ميكرولتر، 3.7 ملي مول) و HATU (455 ملغ، 1.20 ملي مول). قُلب التفاعل لمدة 18 ساعة عند 50 درجة مئوية. بعد ذلك، أُضيف dichloromethane وماء وفُصلت الطبقات. غُسلت الطبقة المائية باستخدام dichloromethane وجُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) (Waters XBrigde C18 5 ميكرون 100× 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) ثم Waters XBrigde C18 5 ميكرون 100× 30 مم، Acetonitrile / ماء + 10% formic) منتجا المركب المذكور في العنوان (4.70 ملغ، النقاوة 95%، الناتج 1% على 3 خطوات).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 0،93 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 420 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.90 (s, 2H), 7.31 - 7.37 (m, 3H), 7.40 (s, 2H), 7.42 - 7.48 (m, 2H), 7.68 - 7.75 (m, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.34 - 8.44 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 10.71 (s, 1H).

المثال 328

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[1-(2-methylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



أُذيب N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (200 ملغ، 436 ميكرو مول) و 1-(2-methylpropyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (220 ميكرولتر، 870 ميكرو مول) في n-propanol (5.9 مل) وأضيف bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (15.3 ملغ، 21.8 ميكرو مول)، و triphenylphosphine (5.72 ملغ، 21.8 ميكرو مول) ومحلول مائي من potassium carbonate (540 ميكرولتر، 2.0 مول، 1.1 ملي مول). طُهر التفاعل بـ argon لمدة 5 دقائق وبعد ذلك سُخن عند 80 درجة مئوية لمدة 3 ساعات. ثم رُشح الخليط على Celite وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض.

أُذيب المركب الخام في methanol (51 مل) وعولج بـ 32% sodium hydroxide المائي (100 مل) عند 40 درجة مئوية حتى اكتمال التفاعل. وعودل خليط التفاعل بإضافة 2 HCl

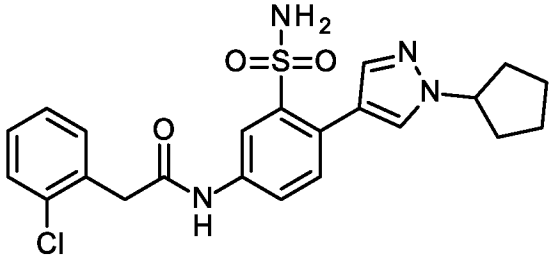
طبيعي. أُزيل المذيب تحت ضغط مخفض وأضيف dichloromethane والماء. فُصلت الطبقات وغُسلت الطبقة المائية بـ dichloromethane. جُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) (Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) معطيا المركب المذكور في العنوان (10.9 ملغ، النقاوة 98%، الناتج 5% على 3 خطوات).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1،09 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 445 [M-H]-

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0.86 (d, 6H), 2.01 - 2.22 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.92 (d, 2H), 7.16 (s, 2H), 7.27 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.51 (m, 3H), 7.64 - 7.73 (m, 1H), 7.78 - 7.83 (m, 1H), 7.95 - 8.00 (m, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.57 (s, 1H).

المثال 329

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(1-cyclopentyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



أُذيب N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (200 ملغ، 436 ميكرو مول) و 1-cyclopentyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (229 ملغ، 872 ميكرو مول) في n-propanol (5.9 مل) وأُضيف bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (15.3

ملغ، 21.8 ميكرو مول)، triphenylphosphine (5.72 ملغ، 21.8 ميكرو مول) ومحلول مائي من potassium carbonate (540 ميكرولتر، 2 مول، 1.1 ملي مول). طُهر خليط التفاعل بـ argon لمدة 5 دقائق، ثم قُلب لمدة ساعتين عند 80 درجة مئوية. بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض واستخدم المركب الخام بدون تنقية إضافية في الخطوة التالية (250 ملغ).

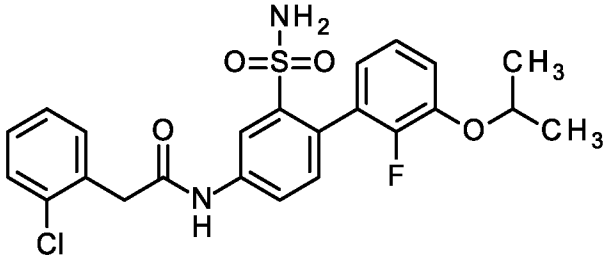
أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(1-cyclopentyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl]acetamide (250 ملغ، 486 ميكرو مول) في methanol (5.0 مل) وعولج بمحلول مائي من aqueous sodium hydroxide 32% (300 ميكرولتر) عند 65 درجة مئوية حتى اكتمال التفاعل. أُضيف dichloromethane وماء وفُصلت الطبقات. جُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) (Waters XBrigde C18 5 ميكرون 100× 30 مم، Acetonitrile / ماء + ammonia %0.2 مائية (32%) ثم Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + ammonia %0.2 مائية (32%) منتجا المركب المذكور في العنوان (7.80 ملغ، النقاوة 98%، الناتج 3%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1.12 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 459 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.56 - 1.71 (m, 2H), 1.74 - 1.89 (m, 2H), 1.90 - 2.03 (m, 2H), 2.03 - 2.17 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 4.63 - 4.77 (m, 1H), 7.17 (s, 2H), 7.27 - 7.36 (m, 2H), 7.39 - 7.50 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.77 - 7.85 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.56 (s, 1H).

المثال 330

2-(2-Chlorophenyl)-N-[2'-fluoro-3'-(propan-2-yloxy)-2-sulfamoylbiphenyl-4-yl]acetamide



أُذيب N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (250 ملغ، 545 ميكرو مول) و [2-fluoro-3-(propan-2-yloxy)phenyl]boronic acid (108 ملغ، 545 مكرومول) في n-propanol (10 مل) وأُضيف bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (19.2 ملغ، 27.2 ميكرو مول) و triphenylphosphine (7.15 ملغ، 27.2 ميكرو مول). طُهر خليط التفاعل بـ argon لمدة 5 دقائق وأُضيف محلول مائي من potassium carbonate (1.6 مل، 1.0 مول، 1.6 ملي مول). سُخن التفاعل عند 100 درجة مئوية لمدة ساعتين. بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض واستخدم المركب الخام بدون تنقية أخرى في الخطوة التالية (630 ملغ).

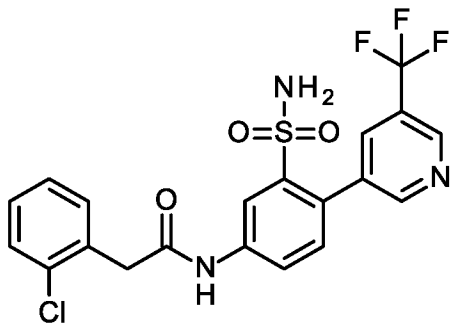
أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-[2-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-2'-fluoro-3'-(propan-2-yloxy)biphenyl-4-yl]acetamide (630 ملغ، 1.18 ملي مول) في methanol (25 مل) وعولج بمحلول مائي من ammonia 33% (25 مل) عند درجة حرارة الغرفة حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) (Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) منتجا المنتج النهائي (37.6 ملغ، النقاوة 95%، الناتج 6 % على 2 خطوتين).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1.24 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 477 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.24 - 1.34 (m, 6H), 3.89 (s, 2H), 4.54 - 4.66 (m, 1H), 6.77 - 6.90 (m, 1H), 7.00 - 7.11 (m, 1H), 7.17 (m, 3H), 7.22 - 7.39 (m, 3H), 7.43 - 7.52 (m, 2H), 7.81 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.65 (s, 1H).

المثال 331

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]phenyl}acetamide



أُذيب N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (500 ملغ، 1.09 ملي مول) و [5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]boronic acid (520 ملغ، 2.72 ملي مول) في n-propanol (15 مل) وأُضيف bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (38.4 ملغ، 54.5 ميكرو مول)، و triphenylphosphine (14.3 ملغ، 54.5 ميكرو مول)، و potassium fluoride (23.1 ملغ، 270 ميكرو مول) ومحلول مائي من potassium carbonate (1.4 مل، 2.0 مولار، 2.7 ملي مول). سُخن التفاعل عند 100 درجة مئوية لمدة 1 ساعة في الميكروويف (1 بار / 15 واط). بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض وقُطر المركب الخام مع THF وأُستخدم دون تنقية أخرى في الخطوة التالية.

أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]phenyl)acetamide (1.50 جم، 2.86 مليول)

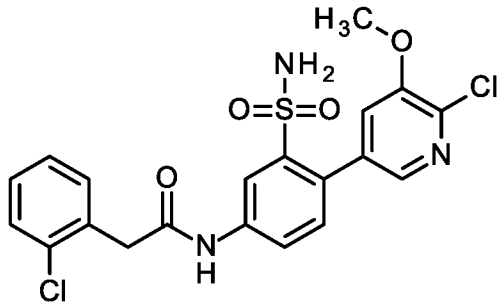
في methanol (29 مل) وعولج بمحلول مائي من aqueous sodium hydroxide 32% (1.6 مل) عند 80 درجة مئوية حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض، أُذيب المركب الخام في dichloromethane وغُسل بالماء. فُصلت الطبقات وجُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ على هلام silica gel (Biotage, 40% ethyl acetate في hexane) وبعد ذلك بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) (Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + formic 10%) منتجا المركب المذكور في العنوان (562 ملغ، النقاوة 95%، الناتج 40% على 2 خطوتين).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.13 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 468 [M-H]-

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.91 (s, 2H), 7.28 - 7.37 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.42 - 7.51 (m, 4H), 7.88 (dd, 1H), 8.10 - 8.16 (m, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.96 (d, 1H), 10.73 (s, 1H).

المثال 332

N-[4-(6-Chloro-5-methoxypyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide



أُذيب N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide hydrochloride (1:1) (250 ملغ، النقاوة 50%، 252

ميكرو مول) و 2-chloro-3-methoxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine (81.6 ملغ، 303 ميكرولمتر) في DMF (7 مل) وأُضيف potassium fluoride (32.3 ملغ، 555 ميكرو مول). طُهر المحلول بـ argon لمدة 5 دقائق وأُضيف bis(tri-tert-butylphosphine)palladium(0) (CAS 53199-31-8) (6.45 ملغ، 12.6 ميكرو مول). طُهر المحلول مرة أخرى بـ argon لمدة 1 دقيقة ثم سُخن عند 100 درجة مئوية لمدة 18 ساعة. بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض، وقُطر المركب الخام بـ THF وأُستخدم دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية (270 ملغ).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1.12 دقيقة؛ m/z = 521 [M+H]+

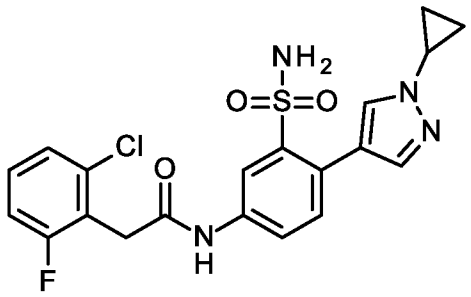
أُذيب N-[4-(6-Chloro-5-methoxypyridin-3-yl)-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide (270 ملغ، 259 ميكرو مول) في methanol (2.7 مل) وعولج بمحلول مائي من aqueous sodium hydroxide 32% (100 ميكرولتر، 850 ميكرولول) عند 80 درجة مئوية حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض، أُذيب المركب الخام في dichloromethane وغُسل بالماء. فُصلت الطبقات وجُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) (Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) معطيا المركب المذكور في العنوان (24.2 ملغ، النقاوة 95%، الناتج 19% على 2 خطوتين).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1.02 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 466 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): Shift [ppm]= 3.86 - 3.91 (m, 5H), 7.28 - 7.39 (m, 5H), 7.41 - 7.47 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.68 (s, 1H).

المثال 333

2-(2-Chloro-6-fluorophenyl)-N-[4-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



أُذيب 5-Amino-2-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-[(dimethylamino)methylidene]benzenesulfonamide (200 ملغ، 600 ميكرو مول) في DMF (10 مل) وأُضيف (2-chloro-6-fluorophenyl)acetic acid (136 ملغ، 720 ميكرو مول) تلاها إضافة N,N-diisopropylethylamine (520 ميكرولتر، 3.0 ملي مول) و HATU (456 ملغ، 1.20 ملي مول). سُخن التفاعل عند 50 درجة مئوية لمدة 16 ساعة. بعد ذلك، وأُزيل المذيب تحت ضغط مخفض وأُضيف ethyl acetate والماء. فُصلت الطبقات وغُسلت الطبقة المائية باستخدام ethyl acetate. جُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. واستخدم المركب الخام في الخطوة التالية دون مزيد من التنقية (750 ملغ).

أُذيب 2-(2-Chloro-6-fluorophenyl)-N-[4-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl]acetamide (302 ملغ ، 600 ميكرو مول) في methanol (5.0 مل) وعولج بـ 25% محلول مائي من ammonia (10 مل) عند درجة حرارة الغرفة حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي

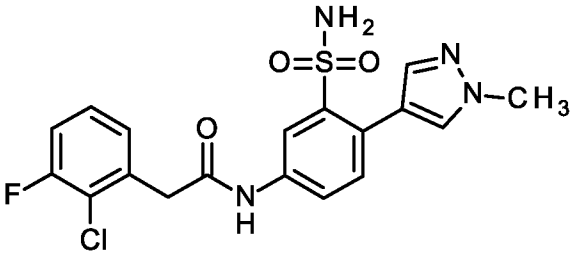
المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) (Waters XBrigde C18 5 ميكرون 100× 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) معطيا المركب المذكور في العنوان (21.5 ملغ، النقاوة 94%، الناتج 8% على 5 خطوات).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.03 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 447 [M-H]-

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0.91 - 1.00 (m, 2H), 1.04 - 1.12 (m, 2H), 3.66 - 3.79 (m, 1H), 3.92 (d, 2H), 7.13 - 7.33 (m, 3H), 7.33 - 7.46 (m, 3H), 7.63 - 7.71 (m, 1H), 7.74 - 7.81 (m, 1H), 8.00 - 8.08 (m, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.66 (s, 1H).

المثال 334

2-(2-Chloro-3-fluorophenyl)-N-[4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



أُذيب 5-Amino-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)benzenesulfonamide (200 ملغ، 793 ميكرو مول) في DMF (6.6 مل) وأُضيف (2-chloro-3-fluorophenyl)acetic acid (951 ميكرو مول) تلى ذلك إضافة N,N-diisopropylethylamine (690 ميكرولتر، 4.0 ملي مول) و HATU (482 ملغ، 1.27 ملي مول). قُلب التفاعل عند 50 درجة مئوية لمدة 18 ساعة. وبعد ذلك، أضيف الماء و dichloromethane. فُصلت الطبقات وغُسلت الطبقة المائية بـ dichloromethane. جُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) (Waters XBrigde

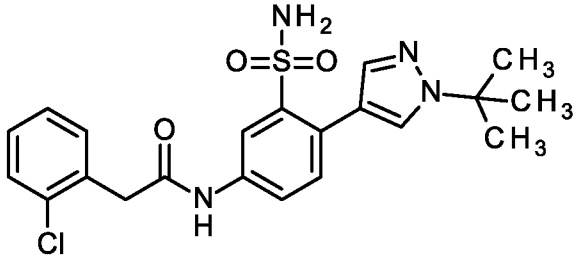
C18 5 ميكرون 100× 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) معطيا المركب المذكور في العنوان (111 ملغ، النقاوة 95%، الناتج 32% على 4 خطوات).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 0.90 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 421 [M-H]-

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.86 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 7.17 (s, 2H), 7.27 - 7.45 (m, 4H), 7.64 - 7.68 (m, 1H), 7.77 - 7.83 (m, 1H), 7.94 - 7.98 (m, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.60 (s, 1H).

المثال 335

N-[4-(1-tert-Butyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide



أُذيب 5-Amino-2-(1-tert-butyl-1H-pyrazol-4-yl)benzenesulfonamide (125 ملغ، 425 ميكرو مول) في DMF (3.0 مل) وأُضيف 2-(2-chlorophenyl)acetic acid (86.9 ملغ، 510 ميكرو مول) وتلى ذلك إضافة N,N-diisopropylethylamine (370 ميكرولتر، 2.1 ملي مول) و HATU (258 ملغ، 679 ميكرو مول). قُلب التفاعل لمدة 18 ساعة عند 50 درجة مئوية. أُضيف الماء و dichloromethane وفُصلت الطبقات. غُسلت الطبقة المائية بـ dichloromethane. جُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) (Waters XBrigde C18 5 ميكرون 100× 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) ثم Waters XBrigde C18 5

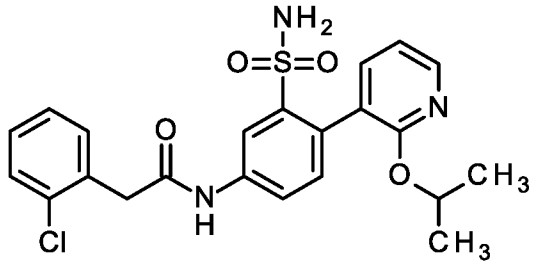
ميكرون 100 × 30 مم Methanol / ماء+ ماء + 10% formic acid (formic acid) منتجا المركب المذكور في العنوان (5.60 ملغ، النقاوة 80%، الناتج 2% على 4 خطوات).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1.07 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 445 [M-H]-

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.54 (s, 9H), 3.87 (s, 2H), 7.15 (s, 2H), 7.30 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.52 (m, 3H), 7.74 (d, 1H), 7.78 - 7.86 (m, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.56 (s, 1H).

المثال 336

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[2-(propan-2-yloxy)pyridin-3-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



أُذيب N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (200 ملغ، 436 ميكرو مول) و [2-(propan-2-yloxy)pyridin-3-yl]boronic acid (78.9 ملغ، 436 ميكرو مول) في n-propanol (10 مل) وأُضيف bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (15.3 ملغ، 21.8 ميكرو مول)، و triphenylphosphine (5.72 ملغ، 21.8 ميكرو مول). طُهر الخليط بـ nitrogen لمدة 5 دقائق و أُضيف محلول مائي من potassium carbonate (1.3 مل، 1.0 مول، 1.3 ملي مول). سُخن التفاعل عند 100 درجة مئوية لمدة

ساعة واحدة. بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض واستخدم المركب الخام بدون تنقية أخرى في الخطوة التالية (590 ملغ).

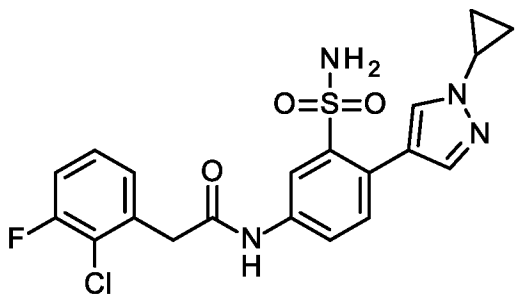
أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-[2-(propan-2-yloxy)pyridin-3-yl]phenyl)acetamide (590 ملغ، 1.15 ملي مول) في methanol (51 مل) وعولج بمحلول مائي من ammonia 25% (51 مل) عند درجة حرارة الغرفة حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) (Waters XBrigde C18 5 ميكرون 100× 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) معطيا المركب المذكور في العنوان (19.5 ملغ، النقاوة 96%، الناتج 4% على 2 خطوتين).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1.15 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 458 [M-H]-

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.15 (d, 6H), 3.89 (s, 2H), 5.15 - 5.28 (m, 1H), 6.86 - 6.99 (m, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.29 - 7.38 (m, 2H), 7.45 - 7.57 (m, 3H), 7.75 - 7.85 (m, 1H), 8.07 - 8.14 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 10.61 (s, 1H).

المثال 337

2-(2-Chloro-3-fluorophenyl)-N-[4-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



أُذيب 5-Amino-2-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-[(dimethylamino)methylidene]benzenesulfonamide (200 ملغ، 600 ميكرو مول) في DMF (10 مل) وأُضيف (2-chloro-3-fluorophenyl)acetic acid (136 ملغ، 720 ميكرو مول) تلى ذلك إضافة N,N-diisopropylethylamine (520 ميكرولتر، 3.0 ملي مول) و HATU (456 ملغ، 1.20 ملي مول). قُلب التفاعل عند 50 درجة مئوية لمدة 16 ساعة. بعد ذلك، أُضيف ethyl acetate والماء. فُصلت الطبقات وغُسلت الطبقة المائية باستخدام ethyl acetate. جُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. واستخدم المركب الخام في الخطوة التالية دون مزيد من التنقية (810 ملغ).

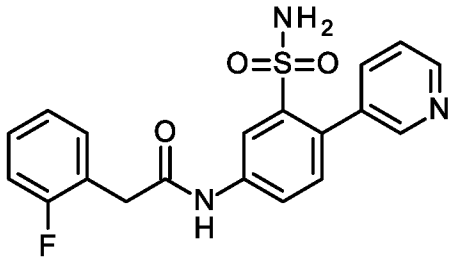
أُذيب 2-(2-Chloro-3-fluorophenyl)-N-[4-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl]acetamide (302 ملغ، 600 ميكرو مول) في methanol (5 مل) وعولج بمحلول مائي من ammonia 25% (5 مل) عند درجة حرارة الغرفة لمدة 16 ساعة ثم أضيفت نفس كمية محلول ammonia واستمر التقليب حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) (Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) ثم 5 Waters XBrigde C18 ميكرون 100× 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) معطيا المركب المذكور في العنوان (19.7 ملغ، النقاوة 98%، الناتج 7% على 2 خطوتين).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1.06 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 502 [M-H]-

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0.90 - 1.00 (m, 2H), 1.03 - 1.14 (m, 2H), 3.68 - 3.81 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 7.20 (s, 2H), 7.28 - 7.49 (m, 4H), 7.67 (s, 1H), 7.74 - 7.83 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 10.61 (s, 1H).

المثال 338

2-(2-Fluorophenyl)-N-[4-(pyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



أُذيب 2-Chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (1.00 جم، 2.59 ملي مول) و pyridin-3-ylboronic acid (477 ملغ، 3.88 ملي مول) في DMF (8.0 مل) وتلى ذلك إضافة محلول مائي من potassium carbonate (4.1 مل، 1.0 مول، 4.1 ملي مول). طُهر التفاعل بـ argon لمدة 5 دقائق وأضيف bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (273 ملغ، 388 ميكرو مول) لاحقا. سُخن التفاعل لمدة 1 ساعة عند 120 درجة مئوية في الميكروويف. بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض وأُضيف ethyl acetate والماء. فُصلت الطبقات وغُسلت الطبقة المائية باستخدام ethyl acetate. جُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام عن طريق الاسْتِشْرابُ على هلام silica gel (Biotage, ethyl acetate / hexane) منتجا 390 ملغ (الناتج 35%).

أُذيب N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-(pyridin-3-yl)benzenesulfonamide (390 ملغ، 908 ميكرو مول) في THF (20 مل) ورَشت القارورة بـ nitrogen. أُضيف Palladium على الفحم (تحميل بنسبة ماء + formic 10%)، 966 ملغ، 908 ميكرول) وفُرغت القارورة ثم رُشت بـ hydrogen (بار واحد). استمر التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. بعد ذلك، أُضيفت نفس كمية Palladium على الفحم واستمر التقليب

حتى اكتمال التفاعل. رُشح خليط التفاعل على Celite وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. واستخدم المركب الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية (490 ملغ).

أُذيب 5-Amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(pyridin-3-yl)benzenesulfonamide (245 ملغ، 613 ميكرو مول) في DMF (5.0 مل) وأُضيف (2-fluorophenyl)acetic acid (113 ملغ ، 736 ميكرو مول) تلى ذلك إضافة N,N-diisopropylethylamine (530 ميكرولتر، 3.1 ملي مول) و HATU (303 ملغ، 797 ميكرو مول). قُلب التفاعل عند 50 درجة مئوية لمدة 16 ساعة. أُضيف ethyl acetate والماء. فُصلت الطبقات وغُسلت الطبقة المائية باستخدام ethyl acetate. جُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. واستخدم المركب الخام في الخطوة التالية دون مزيد من التنقية (490 ملغ).

أُذيب N-{3-[(2,4-Dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(pyridin-3-yl)phenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide (328 ملغ، 613 ميكرو مول) في dichloromethane (2.0 مل) وأُضيف trifluoroacetic acid (2.0 مل، 26 ملي مول) واستمر التقليب عند درجة حرارة الغرفة حتى اكتمال التفاعل. أُضيف أُضيف إلى خليط التفاعل محلول مائي مشبع من sodium bicarbonate. أُضيف dichloromethane وفُصلت الطبقات. غُسلت الطبقة المائية بـ dichloromethane. جُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) (Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + formic 10%) منتجا المركب المذكور في العنوان (49.2 ملغ، النقاوة 97%، 2الناتج 1% على 4 خطوات).

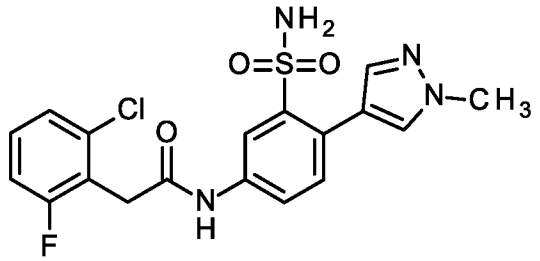
الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 0،75 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 384 [M-H]-

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.79 (s, 2H), 7.15 - 7.22 (m, 2H), 7.28 - 7.37 (m, 4H), 7.38 - 7.44 (m,

2H), 7.73 - 7.80 (m, 1H), 7.82 - 7.87 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.49 - 8.58 (m, 2H), 10.65 (s, 1H).

المثال 339

2-(2-Chloro-6-fluorophenyl)-N-[4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



أُذيب 5-Amino-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)benzenesulfonamide (200 ملغ، 793 ميكرو مول) في DMF (6.6 مل) وأُضيف 2-(2-chloro-6-fluorophenyl)acetic acid (179 ملغ، 951 ميكرو مول) تلى ذلك إضافة N,N-diisopropylethylamine (690 ميكرولتر، 4.0 ملي مول) و HATU (482 ملغ، 1.27 ملي مول). قُلب التفاعل عند 50 درجة مئوية لمدة 18 ساعة. أُضيف الماء و dichloromethane وفُصلت الطبقات. غُسلت الطبقة المائية بـ dichloromethane. جُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) (Waters XBrigde 5 C18 ميكرون 100× 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) معطيا المركب المذكور في العنوان (67.6 ملغ، النقاوة 95%، الناتج 19% على 2 خطوتين).

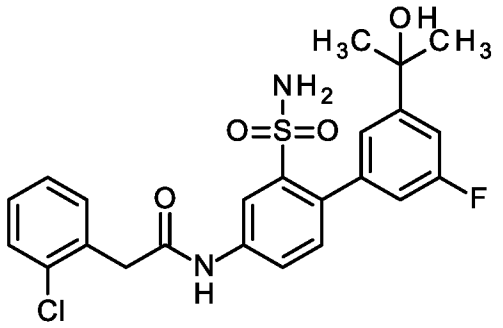
الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 0.89 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 421 [M-H]-

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.86 (s, 3H), 3.92 (d, 2H), 7.18 (s, 2H), 7.22 - 7.29 (m, 1H), 7.33 -

7.45 (m, 3H), 7.62 - 7.69 (m, 1H), 7.75 - 7.79 (m, 1H), 7.94 - 7.98 (m, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.65 (s, 1H).

المثال 340

2-(2-Chlorophenyl)-N-[3'-fluoro-5'-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-sulfamoylbiphenyl-4-yl]acetamide



أُذيب 2-Chloro-5-nitrobenzenesulfonamide (330 ملغ، 1.39 ملي مول) و [3-fluoro-5-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]boronic acid (552 ملغ، 2.79 ملي مول) في n-propanol (130 مل) وأُضيف bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (49.1 ملغ، 69.7 ميكرو مول)، و triphenylphosphine (18.3 ملغ، 69.7 ميكرو مول) و أُضيف محلول مائي من potassium carbonate (2.1 مل، 2.0 ممل، 4.2 ملي مول). طُهر التفاعل بـ argon لمدة 5 دقائق ثم سُخن عند 120 درجة مئوية لمدة 2 ساعتين في الميكروويف (4 بار / W40). بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض وقُطر المركب الخام مع THF وأُستخدم بدون تنقية أخرى في الخطوة التالية (550 ملغ).

أُذيب 3'-Fluoro-5'-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-nitrobiphenyl-2-sulfonamide (330 ملغ، 931 ميكرو مول) في THF (93 مل) ورُشت القارورة بالnitrogen. أُضيف Platinum على الفحم (نسبة تحميل 5%، 185 ملغ، 950 ميكرولتر) وفُرغت القارورة ثم رُشت بـ hydrogen (بار واحد). واستمر التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. بعد ذلك، فُرغت القارورة وطُهرت بـ hydrogen ثلاث مرات واستمر التقليب حتى اكتمال التفاعل. رُشح

خليط التفاعل على Celite وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. واستخدم المركب الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية (350 ملغ).

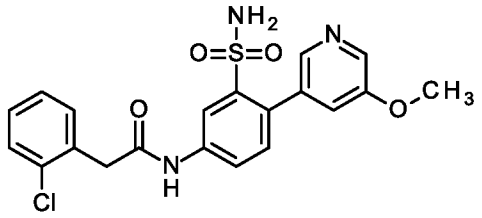
أُذيب 4-Amino-3'-fluoro-5'-(2-hydroxypropan-2-yl)biphenyl-2-sulfonamide (175 ملغ، 539 ميكرو مول) في DMF (3.8 مل) وأُضيف (2-chlorophenyl)acetic acid (110 ملغ، 647 ميكرو مول) تلى ذلك إضافة N,N-diisopropylethylamine (470 ميكرولتر، 2.7 ملي مول) و HATU (328 ملغ، 863 ميكرو مول). قُلب التفاعل عند 50 درجة مئوية لمدة 18 ساعة. وبعد ذلك أضيف الماء و dichloromethane. فُصلت الطبقات وغُسلت الطبقة المائية بـ dichloromethane. جُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) (مرتين Waters XBrigde C18 5 ميكرون 100 × 30 مم, Methanol / ماء 0.2%ammonia مائية (32%) منتجا المركب المذكور في العنوان (10.0 ملغ، النقاوة 98%، الناتج 4% على 3 خطوات).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ي): المعدل = 1.28 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 475 [M-H]-

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.43 (s, 6H), 3.89 (s, 2H), 5.15 (s, 1H), 6.99 - 7.08 (m, 1H), 7.12 - 7.22 (s, 2H), 7.22 - 7.40 (m, 5H), 7.42 - 7.50 (m, 2H), 7.76 - 7.90 (m, 1H), 8.35 (d, 1H), 10.65 (s, 1H).

المثال 341

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(5-methoxypyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



أُذيب N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (250 ملغ، 545 ميكرو مول) و 3-methoxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine (192 ملغ، 817 ميكرو مول) في n-propanol (10 مل) وأُضيف bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (19.2 ملغ، 27.2 ميكرو مول) و triphenylphosphine (7.15 ملغ، 27.2 ميكرو مول) وطُهر المحلول بـ argon لمدة 5 دقائق. بعد ذلك أُضيف محلول مائي من potassium carbonate (1.6 مل، 1.0 مولار، 1.6 ملي مول) وقُلب التفاعل لمدة ساعتين عند درجة حرارة 100 مئوية. رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ على هلام silica gel (Biotage، 5% ethanol في dichloromethane) منتجا 60 ملغ (الناتج 23%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1.05 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 485 [M-H]-

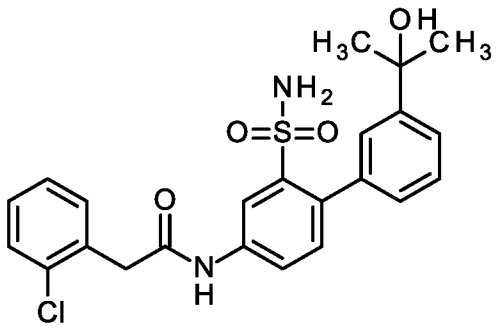
أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-(5-methoxypyridin-3-yl)phenyl]acetamide (60.0 ملغ، 123 ميكرو مول) في methanol (10 مل) وعولج بمحلول مائي من ammonia 25% (10 مل) عند درجة حرارة الغرفة حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) (Waters XBrigde C18 5 ميكرون 100× 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) منتجا المركب المذكور في العنوان (4.2 ملغ، النقاوة 90%، الناتج 8% على 2 خطوتين).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 0،92 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 430 [M-H]-

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, CD3OD): δ [ppm]= 3.91 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 7.31 (d, 3H), 7.38 - 7.49 (m, 2H), 7.52 - 7.60 (m, 1H), 7.82 - 7.92 (m, 1H), 8.12 - 8.35 (m, 2H), 8.41 - 8.53 (m, 1H).

المثال 342

2-(2-Chlorophenyl)-N-[3'-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-sulfamoylbiphenyl-4-yl]acetamide



أُذيب N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (200 ملغ، 436 ميكرو مول) و [3-(2-hydroxypropan-2-yl)phenyl]boronic acid (157 ملغ، 872 ميكرو مول) في n-propanol (12 مل) وأُضيف bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (15.3 ملغ، 21.8 ميكرو مول)، و triphenylphosphine (7.90 ملغ، 21.8 ميكرو مول) وpotassium fluoride(50.7 ملغ، 872 ميكرو مول). طُهر المحلول لمدة 5 دقائق بـ argon و أُضيف محلول مائي من potassium carbonate (650 ميكرولتر، 2.0 مول، 1.3 ملي مول). سُخن التفاعل عند 80 درجة مئوية لمدة ساعتين. بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض واستخدم المركب الخام بدون تنقية إضافية في الخطوة التالية (250 ملغ).

أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-[2-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-3'-(2-hydroxypropan-2-yl)biphenyl-4-yl]acetamide (250 ملغ، 486 ميكرو

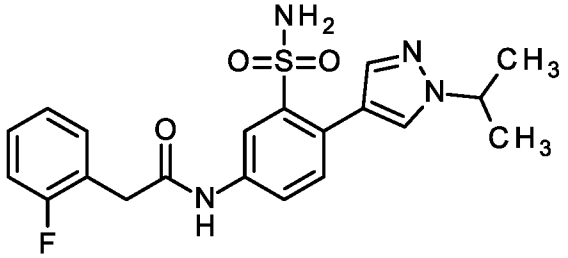
مول) في methanol (1.8 مل) وعولج بمحلول مائي من aqueous sodium hydroxide32% (140 ميكرولتر) عند 80 درجة مئوية حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض، أُذيب المركب الخام في dichloromethane وغُسل بالماء. فُصلت الطبقات وجُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) (Waters XBrigde C18 5 ميكرون 100× 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) ثم Chromatorex C-18 Chromatorex C- 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) منتجا المركب المذكور في العنوان (7.70 ملغ، النقاوة 95%، الناتج 3% على 2 خطوتين).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1.02 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 457 [M-H]-

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.43 (s, 6H), 3.89 (s, 2H), 5.01 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 7.18 - 7.40 (m, 5H), 7.42 - 7.52 (m, 4H), 7.82 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.62 (s, 1H).

المثال 343

2-(2-Fluorophenyl)-N-{4-[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



أُذيب N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-fluorophenyl)acetamide (250 ملغ، 565 ميكرو مول) و 1-(propan-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (267 ملغ،

1.13 ملي مول) في n-propanol (10 مل) وأُضيف bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (19.9 ملغ، 28.3 ميكرو مول)، و triphenylphosphine (7.41 ملغ، 28.3 ميكرو مول) و potassium fluoride (7.55 ملغ، 130 ميكرومول). طُهر المحلول بـ argon لمدة 5 دقائق وأُضيف محلول مائي من potassium carbonate (710 ميكرولتر، 2.0 مول، 1.4 ملي مول). سُخن التفاعل عند 120 درجة مئوية لمدة 1 ساعة في الميكروويف (4 بار / 25 واط). بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض واستخدم المركب الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية (270 ملغ).

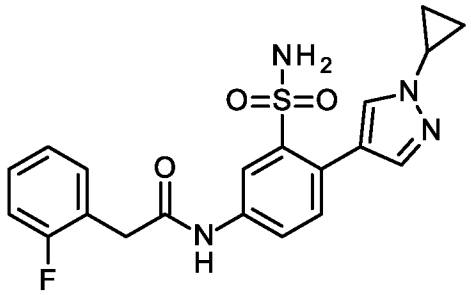
أُذيب N-(3-{[(Dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl)-2-(2-fluorophenyl)acetamide (250 ملغ، 530 ميكرو مول) في methanol (15 مل) وعولج بمحلول مائي من aqueous sodium hydroxide 32% (470 ميكرولتر) عند 80 درجة مئوية حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض، أُذيب المركب الخام في dichloromethane وغُسل بالماء. فُصلت الطبقات وجُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) (Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + 10% formic) منتجا المركب المذكور في العنوان (47.5 ملغ، النقاوة 95%، الناتج 20% على 2 خطوتين).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.00 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 415 [M-H]-

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.44 (d, 6H), 3.76 (s, 2H), 4.43 - 4.56 (m, 1H), 7.09 - 7.24 (m, 4H), 7.27 - 7.51 (m, 3H), 7.67 - 7.74 (m, 1H), 7.77 - 7.85 (m, 1H), 8.02 - 8.05 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 10.55 (s, 1H).

المثال 344

N-[4-(1-Cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide



أُذيب 5-Amino-2-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-[(dimethylamino)methylidene]benzenesulfonamide (200 ملغ، 600 ميكرو مول) في DMF (10 مل) وأُضيف (2-fluorophenyl)acetic acid (111 ملغ، 720 ميكرو مول) تلى ذلك إضافة N,N-diisopropylethylamine (520 ميكرولتر، 3.0 ملي مول) و HATU (456 ملغ، 1.20 ملي مول). قُلب التفاعل عند 50 درجة مئوية لمدة 16 ساعة، وأُزيل المذيب تحت ضغط مخفض وأُضيف ethyl acetate والماء. فُصلت الطبقات وغُسلت الطبقة المائية باستخدام ethyl acetate. جُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض.وقد استخدم المركب الخام في الخطوة التالية دون مزيد من التنقية.

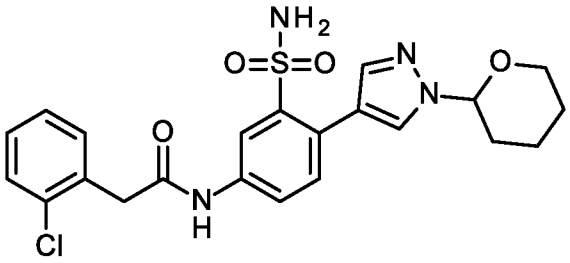
أُذيب N-[4-(1-Cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide (282 ملغ، 600 ميكرو مول) في methanol (5 مل) وعولج بمحلول مائي من ammonia 25% (5 + 5 مل) عند درجة حرارة الغرفة حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) (Waters XBrigde C18 5 ميكرون 100× 30 مم، Acetonitrile / ماء + ammonia 0.2% مائية (32%) معطيا المركب المذكور في العنوان (27.2 ملغ، النقاوة 98%، الناتج 11% على 2 خطوتين).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 0،91 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 413 [M-H]-

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0.91 - 1.01 (m, 2H), 1.04 - 1.13 (m, 2H), 3.67 - 3.82 (m, 3H), 7.13 - 7.26 (m, 4H), 7.28 - 7.37 (m, 1H), 7.37 - 7.47 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.98 - 8.07 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 10.55 (s, 1H).

المثال 345

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}acetamide



أُذيب 5-Amino-N-[(dimethylamino)methylidene]-2-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]benzenesulfonamide (3.40 جم، 9.01 ملمول) في DMF (63 مل) وأُضيف (2-chlorophenyl)acetic acid (1.84 جم، 10.8 ملي مول)، ثم أضيف N,N-diisopropylethylamine (7.8 مل، 45 ملي مول)، و HATU (5.48 جم، 14.4 ملي مول). قُلب التفاعل عند 50 درجة مئوية لمدة 18 ساعة. أُزيل المذيب تحت ضغط مخفض وأُضيف dichloromethane والماء. فُصلت الطبقات وأُستخلصت الطبقة المائية باستخدام dichloromethane. جُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ على هلام silica gel المغلفة بـ ammonia (ماء + 10% formic) تدرج ethyl acetate في hexane) منتجا 2.1 غرام (النقاوة 50%، الناتج 43%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC–MS (الطريقة أ): المعدل = 1.12 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 528 [M–H]–

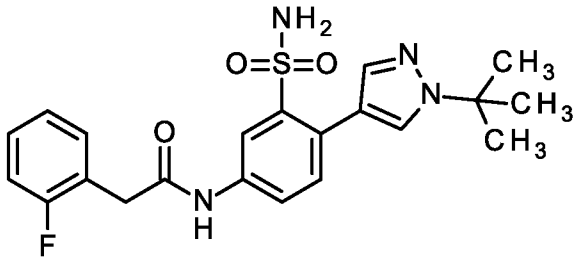
أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl)acetamide (350 ملغ، 660 ميكرو مول) في methanol (15 مل) وعولج بمحلول مائي من aqueous sodium hydroxide 32% (190 ميكرولتر) عند 80 درجة مئوية حتى اكتمال التفاعل. أُضيف Aq. HCl المائي (100 ميكرولتر، 6.0 مول) لضبط الرقم الهيدروجيني إلى 7. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض، أُذيب المركب الخام في dichloromethane وغُسل بالماء. فُصلت الطبقات وجُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) (Waters XBrigde C18 5 ميكرون 100× 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) معطيا المركب المذكور في العنوان (31 ملغ، النقاوة 80%، الناتج 8% على 3 خطوات).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC–MS (الطريقة ب): المعدل = 1.02 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 473 [M–H]–

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.45 - 1.61 (m, 2H), 1.61 - 1.74 (m, 1H), 1.88 - 2.01 (m, 2H), 2.02 - 2.17 (m, 1H), 3.60 - 3.71 (m, 1H), 3.81 - 3.98 (m, 3H), 5.42 (dd, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.30 - 7.36 (m, 2H), 7.42 - 7.48 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.59 (s, 1H).

المثال 346

N-[4-(1-tert-Butyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide



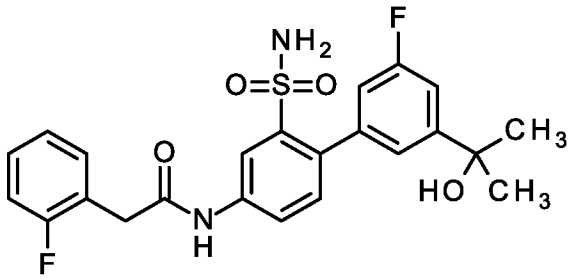
أُذيب 5-Amino-2-(1-tert-butyl-1H-pyrazol-4-yl)benzenesulfonamide (125 ملغ، 425 ميكرو مول) في DMF (3.5 مل) وأُضيف (2-fluorophenyl)acetic acid (78.5 ملغ، 510 ميكرو مول) تلى ذلك إضافة N,N-diisopropylethylamine (370 ميكرولتر، 2.1 ملي مول) و HATU (258 ملغ، 679 ميكرو مول). قُلب التفاعل عند 50 درجة مئوية لمدة 18 ساعة وأُضيف الماء و dichloromethane. فُصلت الطبقات وأُستخلصت الطبقة المائية باستخدام dichloromethane. جُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) (Waters XBrigde C18 5 ميكرون 100× 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) ثم Waters XBrigde C18 5 ميكرون 100 × 30 مم Methanol / ماء+ ماء + 10% formic acid (formic acid) منتجا المركب المذكور في العنوان (12.8 ملغ، النقاوة 96%، الناتج 7% على 2 خطوتين).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1.03 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 429 [M-H]-

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.54 (s, 9H), 3.77 (s, 2H), 7.11 - 7.22 (m, 4H), 7.29 - 7.37 (m, 1H), 7.37 - 7.43 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.78 - 7.85 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.55 (s, 1H).

المثال 347

N-[3'-Fluoro-5'-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-sulfamoylbiphenyl-4-yl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide



أُذيب N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-fluorophenyl)acetamide وأُضيف 5-(ethoxycarbonyl)-3-fluorophenyl]boronic acid (479 ملغ، 2.26 ملي مول) في n-propanol (21 مل) و bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (39.8 ملغ، 56.5 ميكرو مول)، و triphenylphosphine (14.8 ملغ، 56.5 ميكرو مول) و potassium fluoride (15.1 ملغ، 260 ميكرو مول). طُهر المحلول بـ argon وأُضيف محلول مائي من potassium carbonate (1.4 مل، 2.0 مولار، 2.8 ملي مول). سُخن التفاعل عند 100 درجة مئوية لمدة 1 ساعة في الميكروويف. بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ على هلام silica gel (بيوتاج، hexane / ethyl acetate) منتجا 220 ملغ (الناتج 37%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1.28 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 528 [M-H]-

أُذيب Ethyl 2'-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-5-fluoro-4'-{[(2-fluorophenyl)acetyl] amino}biphenyl-3-carboxylate (220 ملغ، 415 ميكرو مول) في THF الجافة (7.6 مل) وأضيف محلول methyl magnesium bromide في THF (12 مل، 1.0 مولار، 12 ملي مول) مع التقليب المستمر لمدة 18 ساعة عند درجة حرارة الغرفة. ثم أضيفت ethyl acetate تلى ذلك محلول ammonium chloride المائي المشبع. تم التخلص من الرواسب بالترشيح، فُصلت الطبقات وتركزت الطبقة العضوية تحت ضغط منخفض. واستخدم المركب الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية (430 ملغ).

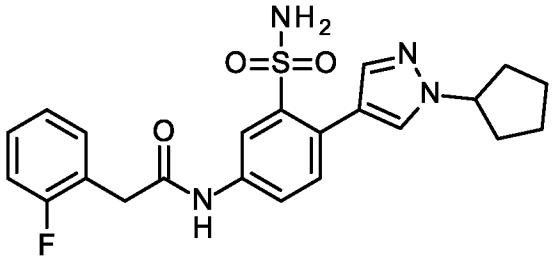
أُذيب N-[2-{[(Dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-3'-fluoro-5'-(2-hydroxypropan-2-yl)biphenyl-4-yl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide (250 ملغ، 485 ميكرو مول) في methanol (1.8 مل) وعولج بمحلول مائي من aqueous sodium hydroxide 32% (430 ميكرولتر) عند 80 درجة مئوية حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض، أُذيب المركب الخام في dichloromethane وغُسل بالماء. فُصلت الطبقات وجُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) (Chromatorex C-18 10 ميكرون, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) منتجا المركب المذكور في العنوان (50.2 ملغ، النقاوة 95%، الناتج 21% على 2 خطوتين).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1.01 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 459 [M-H]-

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.43 (s, 6H), 3.79 (s, 2H), 5.15 (s, 1H), 6.98 - 7.10 (m, 1H), 7.15 - 7.37 (m, 8H), 7.38 - 7.45 (m, 1H), 7.76 - 7.86 (m, 1H), 8.35 (d, 1H), 10.63 (s, 1H).

المثال 348

N-[4-(1-Cyclopentyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide



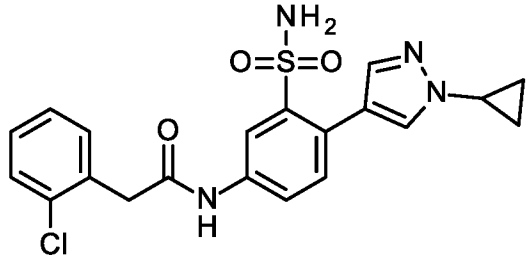
أُذيب 5-Amino-2-(1-cyclopentyl-1H-pyrazol-4-yl)benzenesulfonamide (290 ملغ، 947 ميكرو مول) في DMF (7.8 مل) وأُضيف (2-fluorophenyl)acetic acid (175 ملغ، 1.14 ملي مول) بعد ذلك إضافة N,N-diisopropylethylamine (820 ميكرولتر، 4.7 ملي مول) و HATU (576 ملغ، 1.51 ملي مول). قُلب التفاعل عند 50 درجة مئوية لمدة 16 ساعة. أُضيف الماء و dichloromethane. فُصلت الطبقات وأُستخلصت الطبقة المائية باستخدام dichloromethane. جُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. أُذيب المركب الخام في methanol (2 مل) وعولج بمحلول مائي من sodium hydroxide 32% (210 ميكرولتر) عند 80 درجة مئوية لمدة ساعتين. وعُدل الرقم الهيدروجيني إلى 7 عن طريق إضافة محلول مائي من HCl 6تركيز عيارى . بعد ذلك، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض، أُذيب المركب الخام في dichloromethane وغُسل بالماء. فُصلت الطبقات وجُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) Waters XBrigde C18 5 ميكرون 100 × 30 مم Methanol / ماء+ ammonia%0.2 مائية (32%) معطيا المركب المذكور في العنوان (37.1 ملغ، النقاوة 95%، الناتج 8% على 3 خطوات).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ي): المعدل = 1.26 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 441 [M-H]-

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) =(400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 1.57 - 1.73 (m, 2H), 1.73 - 1.89 (m, 2H), 1.89 - 2.03 (m, 2H), 2.03 - 2.15 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 4.63 - 4.79 (m, 1H), 7.13 - 7.25 (m, 4H), 7.28 - 7.49 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 7.76 - 7.85 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 10.55 (s, 1H).

المثال 349

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



أُذيب N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (500 ملغ، 1.09 ملي مول)، و 1-cyclopropyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (510 ملغ، 2.18 ملي مول)، و potassium fluoride (139 ملغ، 2.4 ملي مول) في DMF الجاف و الخالي من الغازات (30 مل) طُهر المحلول مرة أخرى بـ argon لمدة 5 دقائق تلى ذلك إضافة bis(tri-tert-butylphosphine)palladium(0) (CAS 53199-31-8) (28 ملغ، 54 ميكرو مول). سُخن التفاعل لمدة 2 ساعتين عند 100 درجة مئوية. بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض واستخدم المركب الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

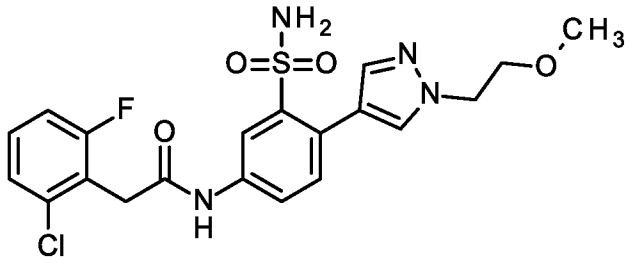
أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl]acetamide (560 ملغ، 1.15 ملي مول) في methanol (54 مل) وعولج بمحلول مائي من aqueous sodium hydroxide 32% (560 ميكرولتر) عند 80 درجة مئوية حتى اكتمال التفاعل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي بواسطة الاسْتِشْرابُ على هلام silica gel (بيوتاج، ethyl acetate / hexane) وبعد ذلك بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) (Waters XBrigde C18 5 ميكرون 100× 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) معطيا المركب المذكور في العنوان (192 ملغ، النقاوة 95%، 3الناتج 7% على 2 خطوتين).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 0،96 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 429 [M-H]-

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0.94 - 1.01 (m, 2H), 1.05 - 1.10 (m, 2H), 3.67 - 3.80 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 7.19 (s, 2H), 7.30 - 7.35 (m, 2H), 7.40 - 7.48 (m, 3H), 7.67 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.57 (s, 1H).

المثال 350

2-(2-Chloro-6-fluorophenyl)-N-{4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



أُذيب 5-Amino-2-[1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzenesulfonamide (190 ملغ، 641 ميكرومول) في DMF (5.3 مل) و أُضيف (2-chloro-6-fluorophenyl)acetic acid (145 ملغ، 769 ميكرو مول) تلى ذلك إضافة N,N-diisopropylethylamine (560 ميكرولتر، 3.2 ملي مول) و HATU (390 ملغ، 1.03 ملي مول). قُلب التفاعل عند 50 درجة مئوية لمدة 16 ساعة. أُضيف الماء و dichloromethane. فُصلت الطبقات وأُستخلصت الطبقة المائية باستخدام dichloromethane. جُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) Waters XBrigde C18 5 ميكرون 100× 30 مم، Acetonitrile / ماء + ammonia %0.2 مائية (%32) ثم Waters XBrigde C18 5 ميكرون 100 × 30 مم

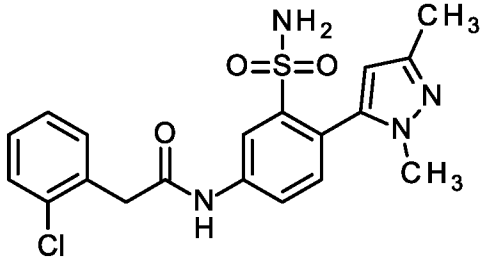
منتجا المركب المذكور في العنوان (formic acid (%10 formic + ماء + ماء / Methanol (53.8 ملغ، النقاوة 99%، الناتج 18% على 3 خطوات).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC–MS (الطريقة ط): المعدل = 1.17 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 465 [M–H]–

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H–NMR) =(400MHz, DMSO–d6): δ [ppm] 3.24 (s, 3H), 3.70 (t, 2H), 3.92 (d, 2H), 4.28 (t, 2H), 7.10 (s, 2H), 7.22 – 7.32 (m, 1H), 7.32 – 7.50 (m, 3H), 7.69 – 7.72 (m, 1H), 7.78 (dd, 1H), 8.00 – 8.02 (m, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.66 (s, 1H).

المثال 351

2–(2–Chlorophenyl)–N–[4–(1,3–dimethyl–1H–pyrazol–5–yl)–3–sulfamoylphenyl]acetamide



أُذيب 5–Amino–2–(1,3–dimethyl–1H–pyrazol–5–yl)benzenesulfonamide (200 ملغ، 751 ميكرو مول) في DMF (5.3 مل) وأُضيف (2–chlorophenyl)acetic acid (154 ملغ، 901 ميكرو مول) تلى ذلك إضافة N,N–diisopropylethylamine (620 ميكرولتر، 3.8 ملي مول) و HATU (457 ملغ، 1.20 ملي مول). قُلب التفاعل عند 50 درجة مئوية لمدة 5 ساعات. أُضيف الماء و dichloromethane وفُصلت الطبقات وأُستخلصت الطبقة المائية باستخدام dichloromethane. جُففت الطبقات العضوية المجمعة على مرشح Whatmanfilter وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ على هلام silica gel المغلف بـ ammonia (Biotage, hexane / ethyl acetate) ثم نُقي

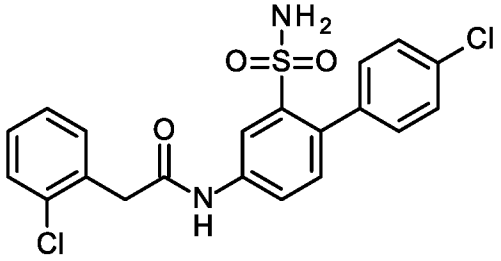
بالاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) (Waters XBrigde C18 5 ميكرون 100× 30 مم، Acetonitrile / ماء + 0.2% ammonia مائية (32%) منتجا المركب المذكور في العنوان (12.6 ملغ، النقاوة 95%، الإنتاج 4% على 3 خطوات).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 0،87 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 417 [M-H]-

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 2.16 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.26 - 7.39 (m, 3H), 7.41 - 7.51 (m, 2H), 7.86 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.72 (s, 1H).

المثال 352

2-(2-Chlorophenyl)-N-(4'-chloro-2-sulfamoylbiphenyl-4-yl)acetamide



أُذيب 2-Chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (400 ملغ، 1.03 ملي مول) و (4-chlorophenyl)boronic acid (243 ملغ، 1.55 ملي مول) في DMF (50 مل) وتلى ذلك إضافة bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (109 ملغ، 155 ميكرو مول) ومحلول مائي من potassium carbonate (2.5 مل، 1.0 مول، 2.5 ملي مول). سُخن التفاعل لمدة 1 ساعة عند 120 درجة مئوية في الميكروويف (2 بار، 50 واط). بعد ذلك رُشح الخليط على Celite، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي المركب الخام بواسطة الاسْتِشْرابُ على هلام silica gel (Biotage، hexane / ethyl acetate) منتجا 467 ملغ (النقاوة 82% ، الناتج 97%).

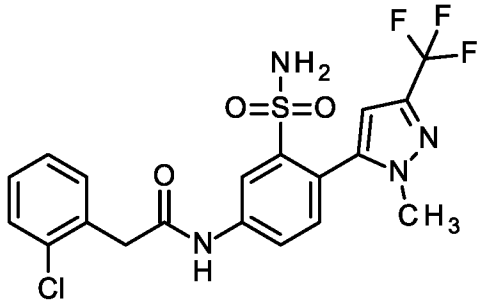
الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 1،39 دقيقة؛ MS (ESInegative): m/z = 461 [M-H]-

أُذيب 4'-Chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-nitrobiphenyl-2-sulfonamide (467 ملغ، 1.01 ملمول) في ديوكسان (4.8 مل) وأُضيف tin(II) chloride dihydrate (1.14 جم، 5.04 ملي مول). قُلب التفاعل لمدة ساعتين عند 70 درجة مئوية. بعد ذلك رُشح الخليط على هلام silica gel، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض وعُلق المركب الخام في dichloromethane ورُشح مرة أخرى. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض واستخدم المركب الخام بدون تنقية أخرى في الخطوة التالية (230 ملغ).

أُذيب 4-Amino-4'-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)biphenyl-2-sulfonamide (110 ملغ، 254 ميكرو مول) في DMF (1.8 مل) وأُضيف (2-chlorophenyl)acetic acid (52.0 ملغ، 305 ميكرو مول)

مثال 353

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



تم إذابة 5-Amino-2-[1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl]benzenesulfonamide (300 ملغ، 937 ميكرو مول) في DMF (6.6 ملي لتر) وتم اضافة حمض (2-chlorophenyl)acetic (192 ملغ، 1.12 ملي مول) يليه اضافة N,N-diisopropylethylamine (820 ميكرو لتر، 4.7 ملي مول) و HATU (570 ملغ، 150 ملي مول). تم تقليب التفاعل عند 50 درجة مئوية لمدة 18 ساعة. تمت إضافة الماء و

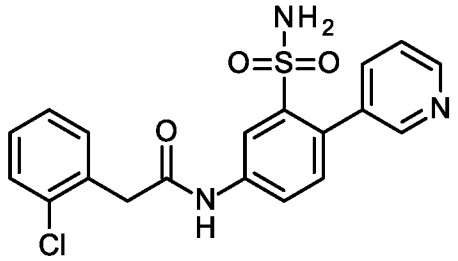
dichloromethane. تم فصل الاطوار وتم استخراج المرحلة المائية باستخدام dichloromethane. تم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة على مرشح Whatman وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. تم تنقية الخام بواسطة HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, methanol/water + 0.2% aqueous ammonia (32%) then acetonitrile/water + 0.1% formic acid) لإنتاج المركب المسمى فى العنوان (28.2 ملغ، 99٪ نقاء، 6٪ معدل الانتاج على 3 خطوات).

LC-MS (Method A): Rt = 1.14 min; MS (ESIneg): m/z = 471 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.59 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 7.31 - 7.35 (m, 2H), 7.38 - 7.48 (m, 5H), 7.85 - 7.93 (m, 1H), 8.40 (d, 1H), 10.79 (s, 1H).

مثال 354

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(pyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



تم إذابة N-{4-bromo-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-chlorophenyl)acetamide (250 ملغم، 451 ميكرو مول) وحمض pyridin-3-ylboronic (83.2 ملغم، 677 ميكرو مول) في DMF (10 ملي) تليها إضافة محلول aq. potassium carbonate (1.1 مل، 1.0 مولار، 1.1 ملي مول). تم تنقية المحلول مع الأرجون لمدة 5 دقائق و bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (47.7 ملغ، 67.7 ميكرو مول). تم تسخين التفاعل لمدة 30 دقيقة عند 120 درجة مئوية في الميكروويف. بعد ذلك تم ترشيح الخليط على Celite، تمت إزالة المذيب تحت

ضغط منخفض و ethyl acetate وتم إضافة الماء. تم فصل الاطوار وتم استخراج المرحلة المائية باستخدام ethyl acetate. تم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة على مرشح Whatman وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. واستخدم الخام في الخطوة التالية دون مزيد من تنقية (740 ملغ).

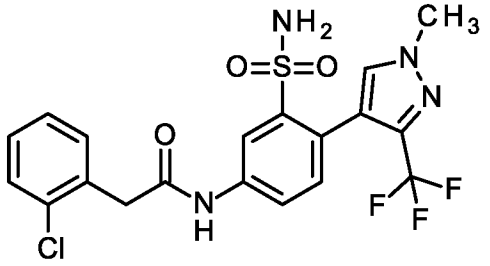
تم إذابة 2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(pyridin-3-yl)phenyl}acetamide (347 ملغم، 628 ميكرو مول) في dichloromethane (5.0 ملي لتر) وحمض trifluoroacetic (5.0 مل، 65 ملي مول). استمر التقليب في درجة حرارة الغرفة حتى الانتهاء من التفاعل. تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض و ethyl acetate وتم إضافة الماء. تم فصل الاطوار وتم استخراج المرحلة المائية باستخدام ethyl acetate. تم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة على مرشح Whatman وتم إزالة المذيب تحت ضغط مخفض. تم تنقية الخام بواسطة HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia (32%)) لإنتاج المركب المسمى فى العنوان (49.6 ملغ، 95٪ نقاء، 19٪ معدل الانتاج أكثر من 2 خطوات).

LC-MS (Method B): Rt = 0.85 min; MS (ESIneg): m/z = 400 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.90 (s, 2H), 7.27 - 7.36 (m, 5H), 7.38 - 7.42 (m, 1H), 7.44 - 7.46 (m, 2H), 7.73 - 7.81 (m, 1H), 7.81 - 7.89 (m, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.49 - 8.59 (m, 2H), 10.66 (s, 1H).

مثال 355

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



تم إذابة N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (200 ملغم، 436 ميكرو مول) و حمض [1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]boronic (169 ملغم، 872 ميكرو مول) في n-propanol (8.0 مل) bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (15.3 ملغم، 21.8 ميكرو مول) و triphenylphosphine (5.72 ملغ، 21.8 ميكرو مول). تم تنقية المحلول مع الأرجون لمدة 5 دقائق و تم إضافة محلول aq. potassium carbonate (540 ميكرو لتر، 2.0 مولار، 1.1 ملي مول). تم تسخين التفاعل عند 80 درجة مئوية لمدة ساعتين. بعد ذلك تم ترشيح الخليط على Celite، تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض واستخدم الخام بدون تنقية إضافية في الخطوة التالية (250 ملغم).

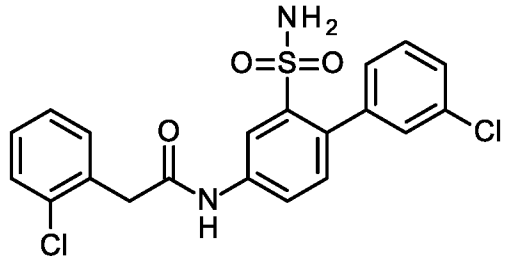
تم إذابة 2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-[1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl)acetamide (250 ملغم ، 474 ميكرو مول) في methanol (4.9 مل) وتمت معلجته مع محلول 32٪ sodium hydroxide المائي (130 ميكرو لتر) عند 80 درجة مئوية حتى الانتهاء من التفاعل. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، تم اذابة الخام في dichloromethane وغسله بالماء. تم فصل الاطوار وتم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة على مرشح Whatman وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. تم تنقية الخام بواسطة HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia (32%)) لإعطاء المركب المسمى فى العنوان ( )3.60 ملغ، 98٪ نقاء، 2٪ معدل الانتاج على 2 خطوات).

LC-MS (Method B): Rt = 1.20 min; MS (ESIneg): m/z = 471 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.88 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 7.14 - 7.29 (m, 3H), 7.29 - 7.39 (m, 2H), 7.41 - 7.53 (m, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.84 - 7.89 (m, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.65 (s, 1H).

مثال 356

2-(2-Chlorophenyl)-N-(3'-chloro-2-sulfamoylbiphenyl-4-yl)acetamide



تم إذابة 2-Chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (400 ملغم، 1.03 ميكرو مول) وحمض (3-chlorophenyl)boronic (243 ملغم، 1.55 ملي مول) في DMF (10 ملي) تليها إضافة bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride ((2-03-13965 CAS (109 ملغ، 155 ميكرو مول) و محلول aq. potassium carbonate (2.5 ملي لتر، 1.0 مولار، 2.5 ملي مول).. تم تسخين التفاعل لمدة ساعة عند 120 درجة مئوية في الميكروويف (2 بار، 50 وات). بعد ذلك تم ترشيح الخليط على Celite، و تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض و تم تنقية الخام بواسطة chromatography on silica gel (Biotage, ethyl acetate/ hexane) للحصول علي عائد 702 ملغ.

تم إذابة 3'-Chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-nitrobiphenyl-2-sulfonamide (470 ملغم، 1.02 ملي مول) في dioxane (4.9 ملي لتر) و تم إضافةtin(II)chloride dihydrate (1.15 مل، 5.08 ملي مول). استمر التقليب في درجة حرارة 70 درجة مئوية لمدة ساعتين. بعد ذلك تم ترشيح الخليط على silica gel ، و تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض وتم تعليق الخام باستخدام dichloromethane وتم ترشيحه مرة

اخري. تم ازالة المذيب تحت ضغط منخفض وتم استخدام الخام بدون تنقية في الخطوة التالية (652 ملغ).

تم إذابة 4-Amino-3'-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)biphenyl-2-sulfonamide (200 ملغ، 60٪ نقاء، 277 ميكرو مول) في DMF (2.0 مل) و تم إضافة حمض (2-chlorophenyl)acetic (56.7 ملغ، 333 ميكرو مول) تلاها إضافة N,N-diisopropylethylamine (230 ميكرو لتر، 1.4 ملي مول) و HATU (169 ملغ، 443 ميكرو مول). تم تقليب التفاعل عند 50 درجة مئوية لمدة 4 ساعات. و تمت إضافة الماء , dichloromethane . تم فصل الاطوار وتم استخراج المرحلة المائية باستخدام dichloromethane . تم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة على مرشح Whatman وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. واستخدم الخام في الخطوة التالية دون مزيد من تنقية (170 ملغ).

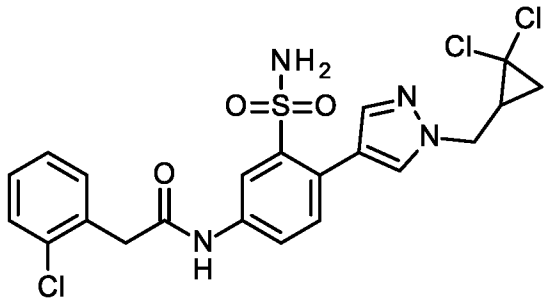
تم إذابة N-{3'-Chloro-2-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]biphenyl-4-yl}-2-(2-chlorophenyl)acetamide (170 ملغم، 290 ميكرو مول) في dichloromethane (1.5 مل) وتم اضافة حمض trifluoroacetic (1.1 مل) وتم التقليب في درجة حرارة الغرفة حتى اكتمال التفاعل. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض وتم تقليب الخام باستخدام toluene. تم تنقية الخام بواسطة HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia (32%)) لإعطاء المركب المسمى فى العنوان (22.6 ملغ، 95٪ نقاء، 17٪ معدل الانتاج على 4 خطوات).

LC-MS (Method B): Rt = 1.15 min; MS (ESIneg): m/z = 433 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.90 (s, 2H), 7.22 - 7.29 (m, 3H), 7.31 - 7.35 (m, 3H), 7.38 - 7.42 (m, 3H), 7.43 - 7.48 (m, 2H), 7.82 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H), 10.65 (s, 1H).

مثال 357

2-(2-Chlorophenyl)-N-(4-{1-[(2,2-dichlorocyclopropyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl}-3-sulfamoylphenyl)acetamide



تم إذابة 2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]acetamide (200 ملغم، 448 ميكرو مول) في DMF (3 مل) و تم إضافة cesium carbonate (292 ملغم، 897 ميكرو مول)، و potassium iodide (74.5 ملغم، 448 ميكرو مول) و 2-(bromomethyl)-1,1-dichlorocyclopropane (101 ملغم، 493 ميكرو مول). تم تقليب التفاعل لمدة 18 ساعة عند 100 درجة مئوية. تم إضافة نفس الكمية من الكواشف واستمر التقليب لمدة 24 ساعة عند 100 درجة مئوية. ثم أضيفت الماء ethyl acetate. تم فصل الاطوار وتم استخراج المرحلة المائية باستخدام ethyl acetate. تم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة على مرشح Whatman وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. وقد استخدم الخام في الخطوة التالية دون مزيد من التنقية

تم اذابة 2-(2-Chlorophenyl)-N-(4-{1-[(2,2-dichlorocyclopropyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl}-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)acetamide (302 ملغم، 531 ميكرو مول) في methanol (4.4 مل) وتم معالجته بمحلول الأمونيا المائي 25٪ (4.4 مل) في درجة حرارة الغرفة. بعد 16 ساعة، تم إضافة 32٪ محلول sodium hydroxide المائي (200 ميكرو لتر) واستمر التقليب حتى اكتمال التفاعل. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، تم اذابة الخام في dichloromethane وغسله بالماء. تم فصل الاطوار وتم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة على مرشح Whatman وتم إزالة المذيب تحت ضغط مخفض. تم تنقية الخام بواسطة HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm,

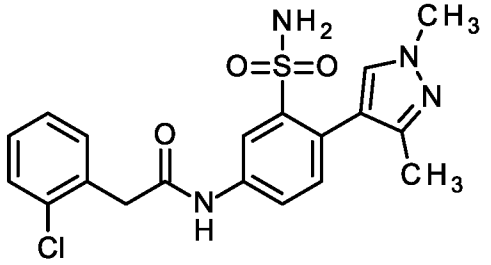
acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia (32%)) لإنتاج المركب المسمى فى العنوان (6.80 ملغ، 95٪ نقاء، 2٪ معدل الانتاج على 3 خطوات)..

LC-MS (Method B): Rt = 1.11 min; MS (ESIneg): m/z = 511 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.57 - 1.71 (m, 1H), 1.81 - 1.90 (m, 1H), 2.26 - 2.35 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 4.33 (m, 2H), 7.14 (s, 2H), 7.27 - 7.40 (m, 2H), 7.40 - 7.53 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.80 - 7.86 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.30 - 8.39 (m, 1H), 10.59 (s, 1H).

مثال 358

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



تم اذابة 5-Amino-2-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)benzenesulfonamide (250 ملغم، 939 ميكرو مول) في DMF (6.6 مل) وحمض (2-chlorophenyl)acetic (192 ملغم، 1.13 ملي مول) تليها إضافة N,N-diisopropylethylamine (820 ميكرو لتر، 4.7 ملي مول) و HATU (571 ملغ، 1.50 ملي مول). تم تقليب التفاعل عند 50 درجة مئوية لمدة 18 ساعة. تمت إضافة الماء و dichloromethane . تم فصل الاطوار وتم استخراج المرحلة المائية باستخدام dichloromethane . تم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة على مرشح Whatman وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. تم اذابة الخام في methanol (4 مل) و 32٪ محلول sodium hydroxide المائي (210 ميكرو لتر). تم تقليب التفاعل عند

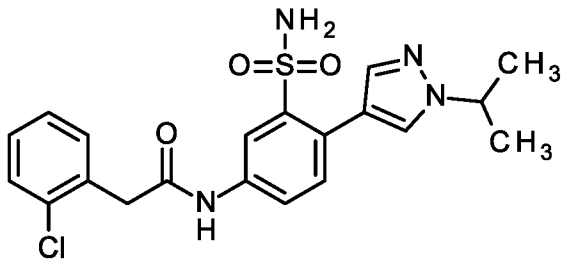
80 درجة مئوية لمدة ساعتين. بعد ذلك، تم معادلة التفاعل مع 6N HCl وتم اضافة الماء و dichloromethane. تم فصل الاطوار، وتم تجفيف المرحلة العضوية على مرشح Whatman وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. تم تنقية الخام بواسطة HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia (32%) then Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia (32%)) لانتاج المركب النهائي (19.6 ملغ، 90٪ نقاء، 4٪ معدل الانتاج على 3 خطوات).

LC-MS (Method B): Rt = 0.94 min; MS (ESIneg): m/z = 417 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.99 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 6.91 (s, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.27 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.52 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.77 - 7.88 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 10.58 (s, 1H).

مثال 359

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



تم اذابة 2-Chloro-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 2.11 ملي مول) و 1-(propan-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (998 ملغ، 4.23 ملي مول) في n-propanol (28 مل) و تم إضافة bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) 74.4)

ملغ، 106 ميكرو مول)، وtriphenylphosphine (27.7 ملغ، 106 ميكرو مول) ومحلول potassium carbonate المائي (3.2 مل، 2.0 مولار، 6.3 ملي مول). تم تنقية المحلول بواسطة الأرجون لمدة 5 دقائق وتم تسخين التفاعل لمدة ساعة عند 120 درجة مئوية في الميكروويف (4 بار / W40). بعد ذلك تم ترشيح الخليط على Celite ، تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض وتم تقريب الخام مع methanol واستخدامه دون تنقية أخرى في الخطوة التالية (700 ملغم).

تم اذابة 5-Nitro-2-[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]benzenesulfonamid (700 ملغم، 2.26 ملي مول) في THF (230 مل) methanol (50 مل) والقارورة تم مسحها بالنيتروجين. تم إضافة Palladium على الفحم (تحميل 10٪، 245 ملغ، 2.30 ملي مول) وتم إجلاء القارورة ثم مسحها بالهيدروجين (بار واحد). استمر التقليب في درجة حرارة الغرفة لمدة 16 ساعة. تم ترشيح خليط التفاعل على Celite وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. واستخدم الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية (600 ملغ).

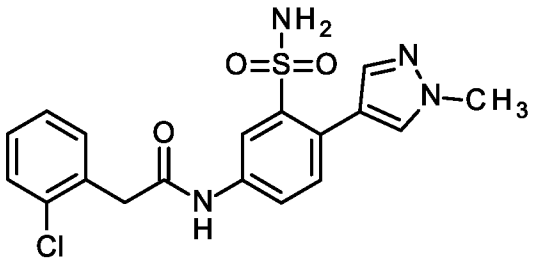
تم إذابة 5-Amino-2-[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]benzenesulfonamide (300 ملغم، 1.07 ملي مول) تم اذابتهه في DMF (7.5 مل) وتم اضافة (2-chlorophenyl)acetic acid (219 ملغ، 1.28 ملي مول) يليه إضافة N,N-diisopropylethylamine (880 ميكرو لتر، 5.4 ملي مول) و HATU (651 ملغ، 1.71 ملي مول). تم تقليب التفاعل عند 50 درجة مئوية لمدة 18 ساعة. تمت إضافة الماء و dichloromethane. تم فصل الاطوار وتم استخراج المرحلة المائية باستخدام dichloromethane. تم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة على مرشح Whatman وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. تم تنقية الخام بواسطة HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, methanol/water + 0.1% formic acid) لإعطاء المركب المسمى في العنوان (66.6 ملغ، 95٪ النقاء، 14٪ معدل الانتاج على 3 خطوات).

LC-MS (Method I): Rt = 1.27 min; MS (ESIneg): m/z = 431 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.45 (d, 6H), 3.88 (s, 2H), 4.45 - 4.58 (m, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.27 - 7.40 (m, 2H), 7.41 - 7.49 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.78 - 7.89 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.57 (s, 1H).

مثال 360

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



تم اذابة N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (900 ملغ، 1.96 ملي مول) و 1-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (490 ملغم، 2.35 ملي مول) في DMF (25 مل) تليها إضافة فلوريد البوتاسيوم (251 ملغم، 4.32 ملي مول). تم تنقية المحلول مع الأرجون لمدة 5 دقائق و تم اضافة bis(tri-tert-butylphosphine)palladium(0) (CAS 53199-31-8) (50.1 ملغ، 98.1 ميكرو مول). تم تسخين التفاعل لمدة 1 ساعة عند 100 درجة مئوية. تم ترشيح الخليط عبر مرشح glasfiber وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. وقد تعرض الخام مرة أخرى إلى إجراء التفاعل الموصوف أعلاه. بعد ذلك، تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض وتم إضافة ethyl acetate و ماء. تم فصل الاطوار وتم استخراج الطور المائية باستخدام ethyl acetate. تم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة على مرشح Whatman وتم إزالة المذيب تحت ضغط مخفض. وقد استخدم الخام في الخطوة التالية بدون تنقية إضافية (2.39 جم).

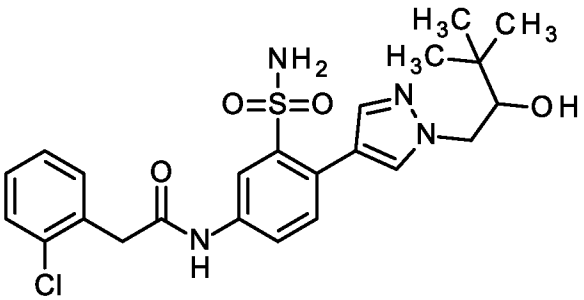
تم اذابة 2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]acetamide (2.39 جم، 5.20 ملي مول) في methanol (80 مل) وعولج مع 25٪ محلول ammonia المائية (80 مل) في درجة حرارة الغرفة. وأشار UPLC تفاعل غير كامل، تم إضافة 25٪ محلول ammonia المائية (80 مل) واستمر التقليب حتى الانتهاء من التفاعل. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض وتم تنقية الخام chromatography on silica gel (Biotage, 10% ethanol in dichloromethane) followed by HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia (32%)) لينتج المركب المسمى فى العنوان (327 ملغ، 98٪ نقاء، 15٪ معدل الانتاج علي أكثر من 2 خطوات).

LC-MS (Method B): Rt = 0.86 min; MS (ESIneg): m/z = 403 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.78 - 3.96 (m, 5H), 7.17 (s, 2H), 7.28 - 7.37 (m, 2H), 7.38 - 7.52 (m, 3H), 7.66 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.57 (s, 1H).

مثال 361

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[1-(2-hydroxy-3,3-dimethylbutyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



تم إذابة 2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]acetamide (250 ملغم، 561 ميكرو مول) تم اذابته في DMF (10 مل) وتم اضافة 2-tert-butyloxirane (1.68 جم، 16.8 ملي مول) و

cesium carbonate (365 ملغم، 1.12 ملي مول). تم تسخين التفاعل عند 130 درجة مئوية لمدة 30 دقيقة في الميكروويف. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض واستخدم الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية (306 ملغم).

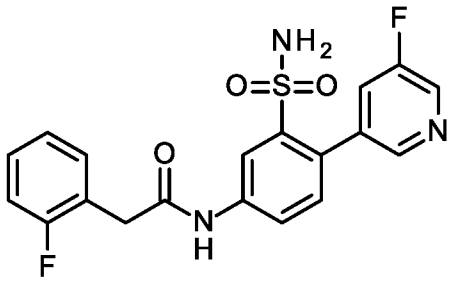
تم اذابة 2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-{1-[2-hydroxy-3,3-dimethylbutyl]-1H-pyrazol-4-yl}phenyl)acetamide (306 ملغ، 560 ميكرو مول) في methanol (5.8 مل) وعولج مع sodium hydroxide 32٪ المائية (480 ميكرو لتر) عند 80 درجة مئوية حتى الانتهاء من التفاعل. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، تم اذابة الخام في ثنائي dichloromethane وغسله بالماء. تم فصل الاطوار وتم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة على مرشح Whatman وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. تم تنقية الخام بواسطة HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia (32%)) لإعطاء المركب المسمى فى العنوان (8.80 ملغ، 95٪ نقاء، 3٪ معدل الانتاج على 2 خطوات).

LC-MS (Method B): Rt = 1.28 min; MS (ESIneg): m/z = 489 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0.93 (s, 9H), 3.37 - 3.51 (m, 1H), 3.85 - 3.93 (m, 3H), 4.26 (dd, 1H), 4.91 (d, 1H), 6.99 (s, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.41 - 7.49 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.58 (s, 1H).

مثال 362

2-(2-Fluorophenyl)-N-[4-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



تم اذابة N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-fluorophenyl)acetamide (750 مغ، 1.70 ملي مول) و (5-fluoropyridin-3-yl)boronic acid (478 ملغ، 3.39 ملي مول) في n-propanol (15 مل) و تم اضافة bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (59.7 ملغ، 84.8 ميكرو مول) و triphenylphosphine (22.2 ملغ، 84.8 ميكرو مول) تم تنقية المحلول مع الأرجون لمدة 5 دقائق و تم إضافة محلول potassium carbonate المائي (2.1 مل، 2.0 مولار، 4.2 ملي مول). تم تسخين التفاعل عند 100 درجة مئوية لمدة ساعة واحدة. بعد ذلك تمت ترشيح الخليط على Celite ، تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض وتم إضافة ethyl acetate و الماء. تم فصل الاطوار وتم استخراج الطور المائية باستخدام ethyl acetate. تم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة على مرشح Whatman وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. واستخدم الخام في الخطوة التالية دون مزيد من تنقية (970 ملغ).

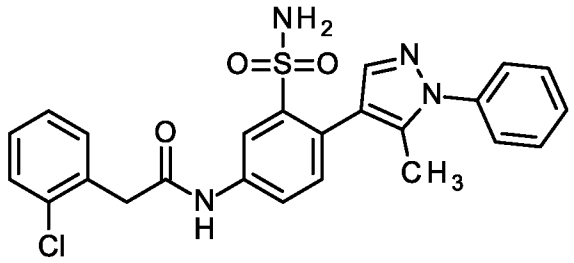
تم اذابة N-[3-{[(Dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-(5-fluoropyridin-3-yl)phenyl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide (970 ملغم، 2.12 ملي مول) في methanol (50 مل) ومعالجتها بمحلول الأمونيا المائي 25٪ (50 مل) في درجة حرارة الغرفة لمدة 4 ساعات. وأشار UPLC الي تفاعل غير كامل، و أضيف مرة أخرى 25٪ من محلول ammonia المائية (50 مل). استمر التقليب في درجة حرارة الغرفة حتى الانتهاء من التفاعل. تم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض وتم تنقية الخام بواسطة HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia (32%)) لإعطاء المركب المسمى فى العنوان (126 ملغ، 99٪ نقاء، 15 ٪ معدل الانتاج أكثر من 2 خطوات).

LC-MS (Method B): Rt = 0.83 min; MS (ESIneg): m/z = 402 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.80 (s, 2H), 7.14 - 7.24 (m, 2H), 7.30 - 7.47 (m, 5H), 7.68 - 7.75 (m, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.33 - 8.44 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 10.69 (s, 1H).

مثال 363

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



تم اذابة 2-Chloro-N-[(dimethylamino)methylidene]-5-nitrobenzenesulfonamide (170 ملغ، 583 ميكرو مول) و 5-methyl-1-phenyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (248 ملغم، 874 ميكرو مول) في n-propanol (7.8 مل) و bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (20.5 CAS 13965-03-2)) ملغم، 29.1 ميكرو مول)، triphenylphosphine (7.64 ملغ، 29.1 ميكرو مول) و تم إضافة محلول potassium carbonate المائية (730 ميكرو لتر، 2.0 مولار، 1.5 ملي مول). تم تسخين التفاعل عند 80 درجة مئوية لمدة 16 ساعة. بعد ذلك تم ترشيح الخليط على Celite ، تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض وتم تقريب الخام مع THF واستخدم بدون تنقية أخرى في الخطوة التالية (210 ملغم). تم إزالة ملغموعة الحماية جزئيا تحت ظروف التفاعل.

خضع الخليط للخطوات التالية.

تم اذابة 2-(5-Methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide (210 ملغم، 586 ميكرو مول) تم اذابته في methanol (30 مل) و THF (59 مل) وتم مسح القارورة بالنتروجين. تم إضافة Palladium على الفحم (تحميل 10٪، 63.6 ملغ، 598 ميكرو مول) وتم إجلاء القارورة ثم مسحها بالهيدروجين (بار واحد). استمر التقليب في درجة حرارة الغرفة لمدة 16 ساعة. تم ترشيح خليط التفاعل على Celite وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. واستخدم الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية (190 ملغ).

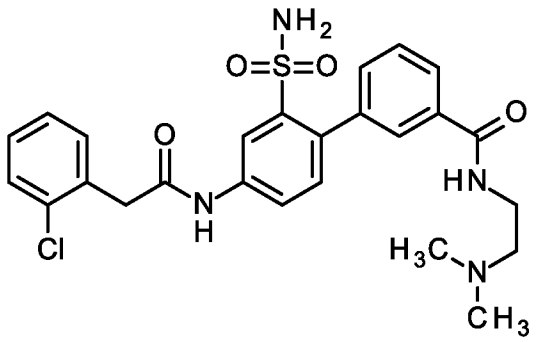
تم اذابة 5-Amino-2-(5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)benzenesulfonamide (190 ملغم، 579 ميكرو مول) في DMF (4.1 مل) و تم اضافة (2-chlorophenyl)acetic acid (118 ملغم ، 694 ميكرو مول) تليها إضافة N,N-diisopropylethylamine (500 ميكرو لتر، 2.9 ملي مول) و HATU (352 ملغ، 926 ميكرو مول). تم تقليب التفاعل عند 50 درجة مئوية لمدة 16 ساعة. تمت إضافة الماء و dichloromethane. تم فصل الاطوار وتم استخراج الطور المائية باستخدام dichloromethane. تم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة على مرشح Whatman وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. تم اذابة الخام في methanol (5 مل) وعولج مع 32٪ sodium hydroxide المائية (130 ميكرو لتر) عند 45 درجة مئوية حتى اكتمال deprotection. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، تم اذابة الخام في dichloromethane وغسله بالماء. تم فصل الاطوار وتم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة باستخدام مرشح Whatman وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. تم تنقية الخام من قبل HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia (32%) then Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid) لإنتاج المركب المسمى فى العنوان (10.0 ملغ، 95٪ نقاء، 3٪ معدل الانتاج على 3 خطوات).

LC-MS (Method A): Rt = 1.35 min; MS (ESIneg): m/z = 479 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 2.16 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 7.05 (s, 2H), 7.27 - 7.37 (m, 3H), 7.40 - 7.49 (m, 3H), 7.51 - 7.62 (m, 4H), 7.65 (s, 1H), 7.84 - 7.93 (m, 1H), 8.35 (d, 1H), 10.63 (s, 1H).

مثال 364 .

4'-{[(2-Chlorophenyl)acetyl]amino}-N-[2-(dimethylamino)ethyl]-2'-sulfamoylbiphenyl-3-carboxamide



تم اذابة N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (300 ملغم، 654 ميكرو مول) و N-[2-(dimethylamino)ethyl]-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide (229 ملغم، 719 ميكرو مول) في n-propanol (13 مل) و bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (23.0 ملغ، 32.7 ميكرو مول) triphenylphosphine (8.58 ملغ، 32.7 ميكرو مول). تم تنقية المحلول مع الأرجون لمدة 5 دقائق و تم إضافة محلول potassium carbonate المائية (2.0 مل، 1.0 مولار، 2.0 ملي مول). تم تسخين التفاعل عند 100 درجة مئوية لمدة ساعتين. بعد ذلك تم ترشيح الخليط على Celite ، تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض وتم تقسيم الخام بين ethyl acetate والماء. تم فصل الاطوار وتم استخراج الطور المائية باستخدام ethyl acetate. تم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة باستخدام مرشح Whatman وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. وقد استخدم الخام في الخطوة التالية دون تنقية إضافية (350 ملغم).

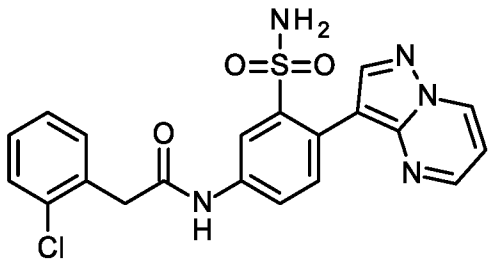
تم اذابة 4'-{[(2-Chlorophenyl)acetyl]amino}-N-[2-(dimethylamino)ethyl]-2'-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}biphenyl-3-carboxamide (350 مغ، 614 ميكرو مول) في methanol (40 مل) وتمت معالجته بمحلول ammonia المائية 25٪ (40 مل) في درجة حرارة الغرفة حتى الانتهاء من التفاعل. تم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض وتم تنقية الخام بواسطة HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia (32%)) لإعطاء المركب المسمى فى العنوان (19.5 ملغ، 96٪ نقاء، 6 ٪ معدل الانتاج أكثر من 2 خطوات).

LC-MS (Method B): Rt = 0.95 min; MS (ESIneg): m/z = 513 [M-H]-

1H-NMR (600MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 2.20 (s, 6H), 2.44 (t, 2H), 3.34 - 3.40 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 7.17 (s, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.30 - 7.36 (m, 2H), 7.42 - 7.49 (m, 3H), 7.51 - 7.58 (m, 1H), 7.76 - 7.86 (m, 3H), 8.16 (s, 1H), 8.31 - 8.44 (m, 2H), 10.63 (s, 1H).

مثال 365

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



تم اذابة 2-Bromo-N-[(dimethylamino)methylidene]-5-nitrobenzenesulfonamide (229 ملغ، 680 ميكرو مول) و 3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine (250 ملغم، 1.02 ملي مول) في n-propanol (9.1 مل) bis(triphenylphosphine)palladium(II)

dichloride ((2-03-13965 CAS (23.9 ملغم، 34.0 ميكرو مول) ، triphenylphosphine (8.92 ملغ، 34.0 ميكرو مول) و تم إضافة محلول potassium carbonate المائية (850 ميكر ولتر، 2.0 مولار، 1.7 ملي مول). تم تنقية المحلول مع الأرجون لمدة 5 دقائق وتم تسخين التفاعل عند 80 درجة مئوية لمدة 4 ساعات. بعد ذلك تمت ترشيح الخليط على Celite ، تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض وتم تقسيم الخام بين dichloromethane والماء. تم فصل الاطوار وتم استخراج الطور المائية باستخدام dichloromethane. تم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة على مرشح Whatman وتم إزالة المذيب تحت ضغط مخفض. كان الخام مقطر مع THF واستخدم في الخطوة التالية دون تنقية إضافية (260 ملغم).

تم اذابة N-[(Dimethylamino)methylidene]-5-nitro-2-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)benzenesulfonamide (260 ملغم، 694 ميكرو مول) تم اذابته في methanol (30 مل) و THF (70 مل) وتم مسح القارورة بالنيتروجين. تم إضافة Palladium على الفحم (تحميل 10٪، 75.4 ملغ، 708 ميكرو مول) وتم إجلاء القارورة ثم مسحها بالهيدروجين (بار واحد). استمر التقليب في درجة حرارة الغرفة لمدة 16 ساعة. تم ترشيح خليط التفاعل على Celite وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. واستخدم الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

تم اذابة 5-Amino-N-[(dimethylamino)methylidene]-2-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)benzenesulfonamide (330 ملغم، 958 ميكرو مول) تم اذابته في DMF (6.7 مل) وتم اضافة(2-chlorophenyl)acetic acid (196 ملغ، 1.15 ملي مول) تلاها إضافة N,N-diisopropylethylamine (830 ميكرو لتر، 4.8 ملي مول) و HATU (583 ملغم، 1.53 ملي مول). تم تقليب التفاعل عند 50 درجة مئوية لمدة 16 ساعة. تمت إضافة الماء و dichloromethane. تم فصل الاطوار وتم استخراج الطور المائية باستخدام dichloromethane. تم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة على مرشح Whatman وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. وقد استخدم الخام في الخطوة التالية دون تنقية إضافية (480 ملغم).

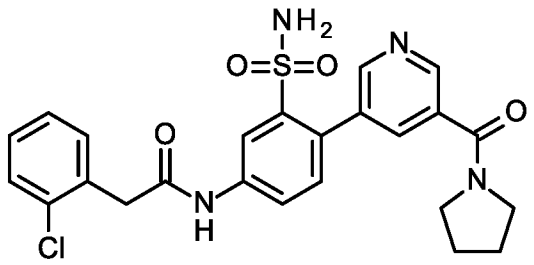
تم اذابة 2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)phenyl]acetamide (450 ملغ، 905 ميكرو مول) في methanol (10 مل) وعولج مع 32٪ sodium hydroxide المائية (100 ميكرو لتر) عند 80 درجة مئوية حتى الانتهاء من التفاعل. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، تم اذابة الخام في dichloromethane وغسله بالماء. تم فصل الاطوار وتم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة على مرشح Whatman وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. تم تنقية الخام من قبل HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia (32%)) لإعطاء المركب المسمى فى العنوان (9.60 ملغ، 95٪ نقاء، 2٪ معدل الانتاج على 4 خطوات).

LC-MS (Method B): Rt = 0.90 min; MS (ESIneg): m/z = 440 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.90 (s, 2H), 7.05 - 7.13 (m, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.29 - 7.38 (m, 2H), 7.43 - 7.50 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.83 - 7.91 (m, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.51 - 8.61 (m, 1H), 9.11 - 9.21 (m, 1H), 10.64 (s, 1H).

مثال 366

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[5-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)pyridin-3-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



تم اذابة N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (250 ملغم، 545 ميكرو مول) و pyrrolidin-1-yl[5-

(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-3-yl]methanone (165 ملغ، 545 ميكرو مول) تم اذابته في DMF (10 مل) و bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (19.2 ملغ، 27.2 ميكرو مول)، triphenylphosphine (7.15 ملغ، 27.2 ميكرو مول). تم تنقية المحلول مع الأرجون لمدة 5 دقائق وتم إضافة محلول potassium carbonate المائية (1.6 مل، 1.0 مولار، 1.6 ملي مول). تم تسخين التفاعل عند 100 درجة مئوية لمدة ساعة واحدة. بعد ذلك تم ترشيح الخليط على Celite ، تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض وتم إضافة ethyl acetate و الماء. تم فصل الاطوار وتم غسل الطور المائية باستخدام ethyl acetate. تم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة باستخدام مرشح Whatman وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. واستخدم الخام في الخطوة التالية دون مزيد من تنقية (280 ملغ).

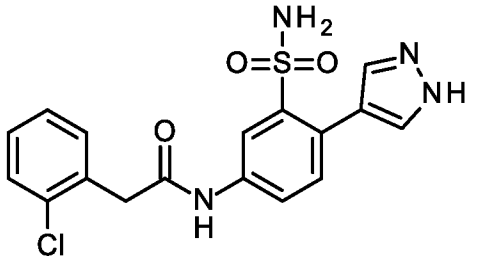
تم اذابة 2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-[5-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)pyridin-3-yl]phenyl)acetamide (280 ملغم، 505 ميكرو مول) في methanol (25 مل) وعولج بمحلول methanol المائي 25٪ (25 مل) في درجة حرارة الغرفة حتى الانتهاء من التفاعل. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض وتم تنقية الخام بواسطة HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia (32%)) لإعطاء المركب المسمى فى العنوان (67.3 ملغ، 97٪ نقاء، 26 ٪ معدل الانتاج أكثر من 2 خطوات).

LC-MS (Method B): Rt = 0.89 min; MS (ESIneg): m/z = 497 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.73 - 1.99 (m, 4H), 3.43 - 3.52 (m, 4H), 3.91 (s, 2H), 7.29 - 7.37 (m, 3H), 7.38 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.49 (m, 2H), 7.82 - 7.89 (m, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 10.71 (s, 1H).

مثال 367

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



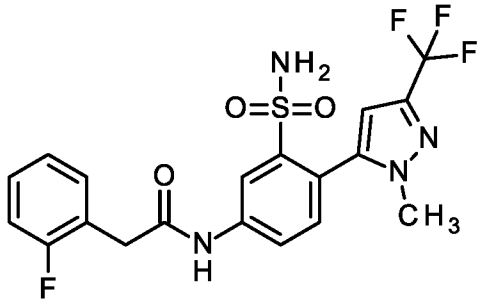
تم اذابة 2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}acetamide (197 ملغ، 414 ميكرو مول) في dichloromethane (5 مل) وتم اضافة حمض trifluoroacetic (950 ميكرو لتر، 12 ملي مول) وتم التقليب في درجة حرارة الغرفة حتى الانتهاء من التفاعل. تمت إضافة الماء و dichloromethane. تم فصل الاطوار وتم استخراج الطور المائية باستخدام dichloromethane. تم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة على مرشح Whatman وتم إزالة المذيب تحت ضغط مخفض. تم تنقية الخام بواسطة HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid) لإنتاج المركب المسمى في العنوان (30.9 ملغ، 95٪ النقاء، 18٪ معدل الانتاج).

LC-MS (Method A): Rt = 0.89 min; MS (ESIneg): m/z = 389 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.88 (s, 2H), 7.15 (s, 2H), 7.29 - 7.37 (m, 2H), 7.42 - 7.48 (m, 3H), 7.70 - 7.91 (m, 2H), 7.91 - 8.11 (m, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.57 (s, 1H), 12.92 (s, 1H).

مثال 368

2-(2-Fluorophenyl)-N-{4-[1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



تم اذابة 2-Chloro-N-[(dimethylamino)methylidene]-5-nitrobenzenesulfonamide (550 ملغ، 1.89 ملي مول) و 5-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole (1.04 غرام، 3.77 ملي مول) في n-propanol (25 مل)، واضيف bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride ((2-03-13965 CAS (66.4 ملغ، 94.3 ميكرو مول)، وtriphenylphosphine (24.7 ملغ، 94.3 ميكرو مول) و تم اضافة محلول potassium carbonate المائية (2.4 مل، 2.0 مولار، 4.7 ملي مول). تم تنقية المحلول مع الأرجون لمدة 5 دقائق وكان يسخن التفاعل في 80 درجة مئوية لمدة 16ساعة . بعد ذلك تم ترشيح الخليط على Celite ، تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض وتم تقليب الخام مع THF واستخدامه دون تنقية أخرى في الخطوة التالية (660 ملغم).

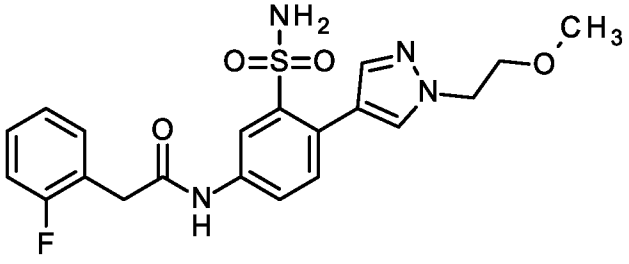
تم إذابة 2-[1-Methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl]-5-nitrobenzenesulfonamide (660 ملغم، 1.88 ملي مول) في methanol (30 مل) و THF (30 مل) وكان قد مسحت القارورة بالنيتروجين.و تم إضافة Platinum على الفحم (تحميل 5٪، 375 ملغ، 1.92 ملي مول) وتم إجلاء القارورة ثم مسحها بالهيدروجين (بار واحد). استمر التقليب في درجة حرارة الغرفة لمدة 4 ساعات. تم ترشيح خليط التفاعل على Celite وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. واستخدم الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية (600 ملغ). وقد لوحظ deprotection جزئية في ظل ظروف التفاعل، تم اتخاذ الخليط إلى الخطوات التالية.

تم اذابة 5-Amino-2-[1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl]benzenesulfonamide (300 ملغم، 937 ميكرو مول) تم اذابته في DMF (7.8 مل) و (2-fluorophenyl)acetic acid (173 ملغ، 1.12 ملي مول) تلاها إضافة N,N-diisopropylethylamine (820 ميكرو لتر، 4.7 ملي مول) و HATU (570 ملغ، 1.50 ملي مول). تم تقليب التفاعل عند 50 درجة مئوية لمدة 18 ساعة. تمت إضافة الماء و dichloromethane. تم فصل الاطوار وتم استخراج الطور المائية باستخدام dichloromethane. تم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة على مرشح Whatman وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض.

تم اذابة الخام في methanol (20 مل) وعولج مع 32٪ sodium hydroxide المائية (1.6 مل) عند 80 درجة مئوية لمدة 2 ساعة . تم معادلة التفاعل وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. تم تذويب البقايا في dichloromethane وغسلها بالماء. تم فصل الاطوار وتم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة باستخدام مرشح Whatman وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. تم تنقية الخام بواسطة HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia (32%) then Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid) لإنتاج المركب المسمى فى العنوان (10.2 ملغ، 95٪ نقاء، 2٪ معدل الانتاج على 3 خطوات).

مثال 369

2-(2-Fluorophenyl)-N-{4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



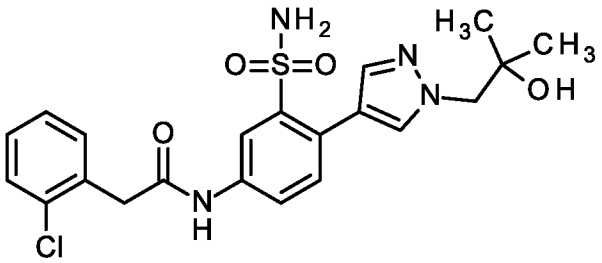
تم اذابة 5-Amino-2-[1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzenesulfonamide (190 ملغم، 641 ميكرو مول) في DMF (5.3 مل) و (2-fluorophenyl)acetic acid (119 ملغ ، 769 ميكرو مول) تليها إضافة N,N-diisopropylethylamine (560 ميكرو لتر، 3.2 ملي مول) و HATU (390 ملغ، 1.03 ملي مول). تم تقليب التفاعل عند 50 درجة مئوية لمدة 16 ساعة، ثم أضيف الماء و dichloromethane. تم فصل الاطوار وتم استخراج الطور المائية باستخدام dichloromethane. تم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة على مرشح Whatman وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. تم تنقية الخام بواسطة HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia (32%)) لإعطاء المركب المسمى فى العنوان (66.4 ملغ، 95٪ نقاء، 23٪ معدل الانتاج).

LC-MS (Method B): Rt = 0.96 min; MS (ESIneg): m/z = 529 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.24 (s, 3H), 3.70 (t, 2H), 3.77 (s, 2H), 4.28 (t, 2H), 7.09 (s, 2H), 7.14 - 7.25 (m, 2H), 7.29 - 7.48 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.55 (s, 1H).

مثال 370

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



تم اذابة 2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]acetamide (180 ملغ، 404 ميكرو مول) في DMF (4 مل)، وتم اضافة 2,2-dimethyloxirane (1.3 مل، 14 ملي مول) و cesium carbonate (263 ملغ، 807 ميكرو مول) وتم تسخين التفاعل لمدة 30 دقيقة عند درجة حرارة 130 مئوية في الميكروويف (2 بار / 35 W). بعد ذلك تم ترشيح الخليط، وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض واستخدم الخام بدون تنقية أخرى في الخطوة التالية (250 ملغم).

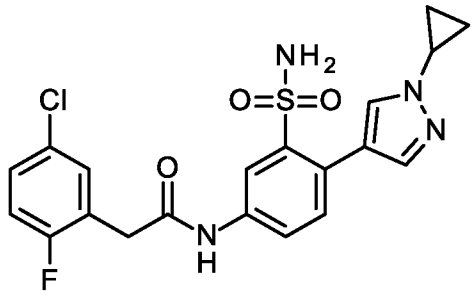
تم اذابة 2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-[1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl)acetamide (250 ملغ، 483 ميكرو مول) في methanol (5.0 مل) وعولج مع 32٪ sodium hydroxide المائية (270 ميكرو لتر) عند 80 درجة مئوية حتى الانتهاء من التفاعل. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض، تم اذابة الخام في dichloromethane وغسله بالماء. تم فصل الاطوار وتم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة على مرشح Whatman وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. تم تنقية الخام بواسطة HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia (32%) then Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia (32%)) (2.60 ملغ، 95٪ نقاء، 1٪ معدل الانتاج على 2 خطوات).

LC-MS (Method B): Rt = 0.88 min; MS (ESIneg): m/z = 461 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.09 (s, 6H), 3.88 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.77 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 7.29 - 7.37 (m, 2H), 7.41 - 7.50 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.57 (s, 1H).

مثال 371

2-(5-Chloro-2-fluorophenyl)-N-[4-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



تم اذابة 5-Amino-2-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-[(dimethylamino)methylidene]benzene-sulfonamide (200 ملغم، 600 ميكرو مول) في DMF (10 مل) و (5-chloro-2-fluorophenyl)acetic acid (136 ملغ، 720 ميكرو مول) تلاها إضافة N,N-diisopropylethylamine (520 ميكر ولتر، 3.0 ملي مول) و HATU (456 ملغم، 1.20 ملي مول). تم تقليب التفاعل عند 50 درجة مئوية لمدة 16 ساعة. تمت إضافة الماء ethyl acetate. تم فصل الاطوار وتم استخراج الطور المائية باستخدام ethyl acetate. تم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة على مرشح Whatman وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. واستخدم الخام في الخطوة التالية دون مزيد من التنقية.

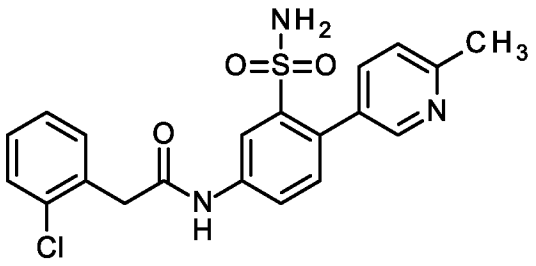
تم اذابة 2-(5-Chloro-2-fluorophenyl)-N-[4-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl]acetamide (302 ملغم، 600 ميكرو مول) في الميثانول (5.0 مل) وعومل بمحلول ammonia المائي 25٪ (5.0 مل) في درجة حرارة الغرفة. بعد 16ساعة، تم إضافة نفس الكمية من ammonia واستمر التقليب حتى الانتهاء من التفاعل. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض وتم تنقية الزيت الخام بواسطة HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia (32%)) لإنتاج المركب المسمى فى العنوان (27.6 ملغم، 96٪ نقاء، 10٪ معدل الانتاج فوق الخطوات).

LC-MS (Method B): Rt = 0.99 min; MS (ESIneg): m/z = 447 [M-H]-

1H-NMR (600MHz, CD3OD): δ [ppm]= 1.03 - 1.08 (m, 2H), 1.13 - 1.19 (m, 2H), 3.66 - 3.73 (m, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.29 - 7.36 (m, 1H), 7.37 - 7.45 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.37 (d, 1H).

مثال 372

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(6-methylpyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



تم اذابة 2-Bromo-N-[(dimethylamino)methylidene]-5-nitrobenzenesulfonamide (200 ملغ، 595 ميكرو مول) و 2-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine (261 ملغ، 1.19 ملي مول) في n-propanol (55 مل)، وتم اضافة bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (20.9 ملغ، 29.7 ميكرو مول)، و triphenylphosphine (10.8 ملغ، 29.7 ميكرو مول) و تم إضافة محلول potassium carbonate (890 ميكرو لتر، 2.0 مولار، 1.8 ملي مول). تم تنقية المحلول مع الأرجون لمدة 5 دقائق وتسخينه في 120 درجة مئوية لمدة 1 ساعة في الميكروويف. بعد ذلك تم ترشيح الخليط على Celite ، تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض وتم تقريب الخام مع THF واستخدامه دون تنقية أخرى في الخطوة التالية. وقد لوحظ Deprotection في ظل ظروف التفاعل وأخذت sulfonamide الحرة إلى الخطوات التالية.

تم اذابة 2-(6-Methylpyridin-3-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide (450 ملغم، 1.53 ملي مول) في methanol (70 مل) وتم مسح القارورة بالنيتروجين. تم إضافة

Palladium على الفحم (تحميل 10٪، 167 ملغ، 1.56 ملي مول) وتم إجلاء القارورة ثم مسحها بالهيدروجين (بار واحد). استمر التقليب في درجة حرارة الغرفة لمدة 4 ساعات. تم ترشيح خليط التفاعل على Celite وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. تم تقطير الخام المشترك باستخدام THF واستخدامه دون مزيد من تنقية في الخطوة التالية (400 ملغ).

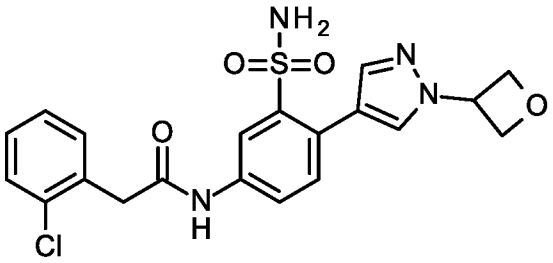
تم اذابة 5-Amino-2-(6-methylpyridin-3-yl)benzenesulfonamide (200 ملغم، 760 ميكرو مول) في DMF (5.3 مل) وتم اضافة (2-chlorophenyl)acetic acid (155 ملغم، 911 ميكرو مول) متبوعا بإضافة N,N-diisopropylethylamine (630 ميكرو لتر، 3.8 ملي مول) و HATU (462 ملغ، 1.22 ملي مول). تم تقليب التفاعل عند 50 درجة مئوية لمدة 16 ساعة. تمت إضافة الماء و dichloromethane. تم فصل الاطوار وتم استخراج الطور المائية باستخدام dichloromethane. تم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة على مرشح Whatman وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. وتم تنقية الخام بواسطة HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia ((32%) لإعطاء المركب المسمى فى العنوان (33.3 ملغ، 95٪ نقاء، 10٪ معدل الانتاج على 3 خطوات).

LC-MS (Method B): Rt = 0.94 min; MS (ESIneg): m/z = 414 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.11 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 7.20 - 7.39 (m, 6H), 7.42 - 7.52 (m, 2H), 7.62 - 7.70 (m, 1H), 7.78 - 7.89 (m, 1H), 8.31 - 8.44 (m, 2H), 10.66 (s, 1H).

مثال 373

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



تم اذابة 2-Bromo-5-nitrobenzenesulfonamide (100 ملغ، 356 ميكرو مول) و 1-(oxetan-3-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (107 ملغ، 427 ميكرو مول) في n-propanol (4.8 مل)، وتم اضافة bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2-03-2) (12.5 ملغ، 17.8 ميكرو مول)، و triphenylphosphine (4.67 ملغ،.17.8 ميكرو مول) و تم إضافة محلول potassium carbonate (350 ميكرو لتر، 2.0 مولار، 1.1 ملي مول). تم تنقية المحلول مع الأرجون لمدة 5 دقائق وتسخينه في 120 درجة مئوية لمدة 1 ساعة في الميكروويف (4 بار، 40 W). بعد ذلك تم ترشيح الخليط على Celite ، تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض وتم تقريب الخام مع methanol واستخدامه دون تنقية أخرى في الخطوة التالية. (120 ملغ)

تم اذابة 5-Nitro-2-[1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]benzenesulfonamide (120 ملغم، 370 ميكرو مول) في THF (37 مل) وتم مسح القارورة بالنيتروجين. تم إضافة Palladium على الفحم (تحميل 10٪، 40.2 ملغ، 377 ميكرو مول) وتم إجلاء القارورة ثم مسحها بالهيدروجين (بار واحد). استمر التقليب في درجة حرارة الغرفة لمدة 4 ساعات. تم ترشيح خليط التفاعل على Celite وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. تم تقطير الخام المشترك باستخدام THF واستخدامه دون مزيد من تنقية في الخطوة التالية (110 ملغ).

تم اذابة 5-Amino-2-[1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]benzenesulfonamide (200 ملغم، 760 ميكرو مول) في DMF (2.6 مل) وتم اضافة (2-chlorophenyl)acetic acid (76.5 ملغم، 448 ميكرو مول) متبوعا بإضافة N,N-diisopropylethylamine (330 ميكرو لتر، 1.9 ملي مول) و HATU (227 ملغ، 598 ميكرو مول). تم تقليب التفاعل عند 50 درجة مئوية لمدة 16 ساعة. تمت إضافة الماء و

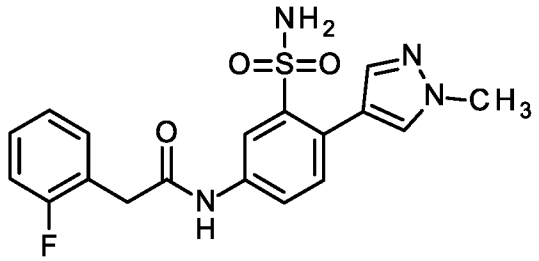
dichloromethane. تم فصل الاطوار وتم استخراج الطور المائية باستخدام dichloromethane. تم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة على مرشح Whatman وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. وتم تنقية الخام بواسطة HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, methanol/water + 0.2% aqueous ammonia (32%)) لإعطاء المركب المسمى فى العنوان (38.6 ملغ، 95٪ نقاء، 22٪ معدل الانتاج على 3 خطوات).

LC-MS (Method J): Rt = 1.09 min; MS (ESIneg): m/z = 445 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.88 (s, 2H), 4.86 - 5.00 (m, 4H), 5.54 - 5.68 (m, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.29 - 7.37 (m, 2H), 7.40 - 7.51 (m, 3H), 7.78 - 7.86 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.27 - 8.35 (m, 1H), 10.58 (s, 1H).

مثال 374

2-(2-Fluorophenyl)-N-[4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



تم اذابة 5-Amino-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)benzenesulfonamide (200 ملغم، 793 ميكرو لتر) في DMF (6.6 مل) وتم اضافة (2-fluorophenyl)acetic acid (147 ملغم، 951 ميكرو مول) تلاه إضافة N,N-diisopropylethylamine (350 ميكرو لتر، 4.0 ملي مول) و HATU (482 ملغ، 1.27 ملي مول). تم تقليب التفاعل عند 50 درجة مئوية لمدة 18 ساعة. تمت إضافة الماء و dichloromethane. تم فصل الاطوار وتم استخراج الطور المائية باستخدام ethyl acetate. تم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة على مرشح

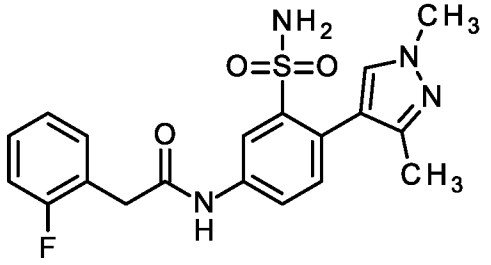
HPLC (Waters وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. تم تنقية الخام بواسطة Whatman XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid) لإنتاج المركب المسمى فى العنوان (75.6 ملغ، 95٪ النقاء، 23٪ معدل الانتاج).

LC-MS (Method A): Rt = 0.90 min; MS (ESIneg): m/z = 387 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.76 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 7.12 - 7.27 (m, 4H), 7.30 - 7.44 (m, 3H), 7.66 (d, 1H), 7.77 - 7.86 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 10.55 (s, 1H).

مثال 375

N-[4-(1,3-Dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide



تم استخدام خليط من مادة (dimethylamino)methylene المحمية / غير المحمية:

تم اذابة 5-Amino-2-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)benzenesulfonamide (250 ملغم، 939 ميكرو مول) في DMF (7.8 مل) وتم اضافة (2-fluorophenyl)acetic acid (174 ملغم، 1.13 ملي مول) تليها إضافة N,N-diisopropylethylamine (820 ميكرو لتر، 4.7 ملي مول) و HATU (571 ملغ، 1.50 ملي مول). تم تحريك التفاعل عند 50 درجة مئوية لمدة 18 ساعة. تمت إضافة Dichloromethane وماء. تم فصل الاطوار وتم استخراج الطور المائية باستخدام Dichloromethane. تم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة على مرشح Whatman وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. أعيد حل المخلفات في ميثانول

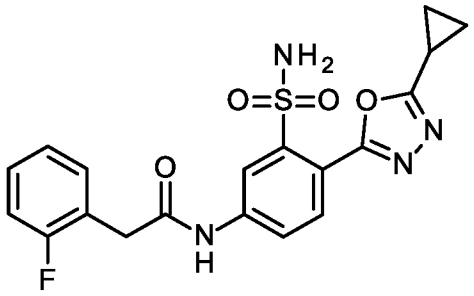
(10 مل) وعولج ب 32٪ من sodium hydroxide المائي (0.2 مل) عند 80 درجة مئوية لمدة ساعتين. تم معادلة خليط التفاعل وتم إضافة الماء و Dichloromethane. تم فصل الاطوار وتم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة على مرشح Whatman وتم إزالة المذيب تحت ضغط مخفض. تم تنقية الخام بواسطة HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia (32%)) لإعطاء المركب المسمى فى العنوان (28.0 ملغ، 90٪ نقاء، معدل الانتاج 7٪).

LC-MS (Method B): Rt = 0.94 min; MS (ESIneg): m/z = 456 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.99 (s, 3H), 3.77 (s, 5H), 6.91 (s, 2H), 7.14 - 7.25 (m, 3H), 7.29 - 7.46 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.77 - 7.85 (m, 1H), 8.29 (d, 1H), 10.56 (s, 1H).

مثال 376

N-[4-(5-Cyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide



تم اذابة 5-Amino-2-(5-cyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-[(dimethylamino)methylidene]benzenesulfonamide (100 ملغ، 298 ميكرو مول) تم اذابته في DMF (5.0 مل) وتم اضافة (2-fluorophenyl)acetic acid (55.2 ملغ، 358 ميكرو مول) تلاها إضافة N,N-diisopropylethylamine (260 ميكرو لتر، 1.5 ملي مول) و HATU (227 ملغ، 596 ميكرو مول). تم تحريك التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. بعد ذلك، تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض و ethyl acetate وتم إضافة الماء.

تم فصل الاطوار وتم استخراج الطور المائية باستخدام ethyl acetate. تم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة على مرشح Whatman وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. واستخدم الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية (290 ملغ).

LC-MS (Method A): Rt = 1.00 min; MS (ESIpos): m/z = 472 [M+H]+

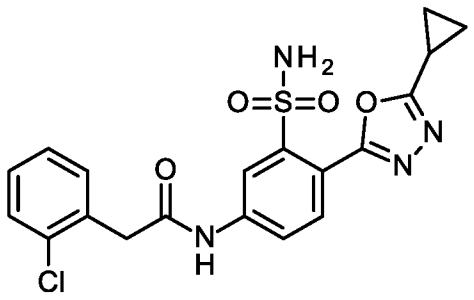
تم اذابة N-[4-(5-Cyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide (290 ملغم، 615 ميكرو مول) في methanol (50 مل) وعولج بمحلول ammonia المركزة (10 مل) في درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض وتم الحصول على المركب المسمى فى العنوان النقي بعد تنقيته بواسطة HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia (32%)) (56.8 ملغ، 98٪ نقاء، 22٪ عائد أكثر من 2 خطوات).

LC-MS (Method A): Rt = 1.02 min; MS (ESIpos): m/z = 417 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.07 - 1.22 (m, 4H), 2.34 (tt, 1H), 3.82 (s, 2H), 7.15 - 7.24 (m, 2H), 7.30 - 7.38 (m, 1H), 7.41 (td, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 10.88 (s, 1H).

مثال 377

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(5-cyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



تم اذابة 5-Amino-2-(5-cyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-[(dimethylamino)methylidene]benzenesulfonamide (100 ملغم، 298 ميكرو مول) في DMF (5.0 مل) وتم اضافة (2-chlorophenyl)acetic acid (61.0 ملغ، 358 ميكرو مول) يليه إضافة N,N-diisopropylethylamine (260 ميكرو لتر، 1.5 ملي مول) و HATU (227 ملغ، 596 ميكرو مول). تم تقليب التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. بعد ذلك، تم إضافة 0.5 مكافئ من جميع الكواشف واستمر التقليب لمدة 16 ساعة عند درجة حرارة الغرفة. بعد ذلك، تمت إزالة المذيب تحت ضغط مخفض وتم إضافة الماء و ethyl acetate . تم فصل الاطوار وتم استخراج الطور المائية باستخدام ethyl acetate. تم تجفيف الاطوار العضوية الممتزجة على واتمان مرشح وتم إزالة المذيب تحت ضغط منخفض. واستخدم الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية (340 ملغ).

LC-MS (Method A): Rt = 1.05 min; MS (ESIpos): m/z = 488 [M+H]+

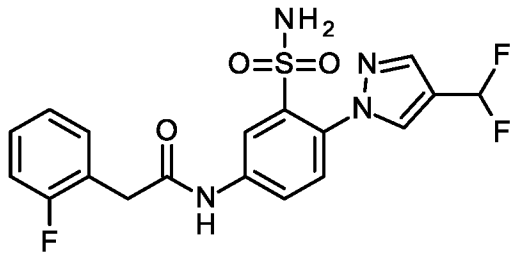
تم اذابة 2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(5-cyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl]acetamide (340 ملغ ، 697 ميكرو مول) في methanol (10 مل) وعولج مع محلول ammonia المركزة (10 مل) في درجة حرارة الغرفة لمدة 2ساعة. تمت إزالة المذيب تحت ضغط منخفض وتم الحصول على المنتج النقي بعد تنقية بواسكة HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid) (56.6 ملغ، 93% purity, 17% yield over 2 steps) (56.6 ملغ، 93٪ نقاء، 17٪ ينتج أكثر من خطوتين).

LC-MS (Method A): Rt = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 433 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.06 - 1.22 (m, 4H), 2.28 - 2.39 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 7.29 - 7.38 (m, 2H), 7.42 - 7.50 (m, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.44 (d, 1H), 10.90 (s, 1H).

مثال 378

N-{4-[4-(Difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide



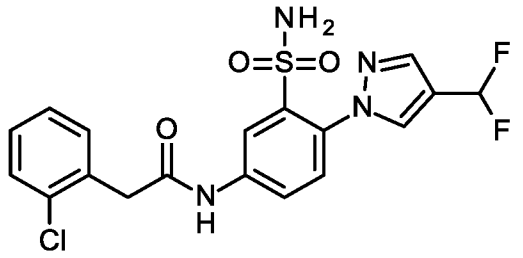
طبقا للخطوات العامة GP2.3 و GP6.1 فإن 2-[4-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-N-[(dimethylamino)methylene]-5-nitrobenzenesulfonamide (250 ملغ، 0.670 مللى مول) بالإضافة الى (2-fluorophenyl)acetic acid (154 ملغ، 1.00 مللى مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى بالعنوان وتم تنقيته فى النهاية بواسطة HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid).

LC-MS (Method A): Rt = 1.02 min, MS (ESIpos): m/z = 425 [M+H]+

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.80 (s, 2H), 7.11 (t, 1H), 7.15 - 7.23 (m, 2H), 7.30 - 7.47 (m, 4H), 7.56 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.41 - 8.44 (m, 1H), 10.79 (s, 1H).

مثال 379

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[4-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



طبقا للخطوات العامة GP2.3 و GP6.1 فإن 2-[4-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-N-[(dimethylamino)methylene]-5-nitrobenzenesulfonamide (250 ملغ، 0.670 مللى مول) بالإضافة الى (2-chlorophenyl)acetic acid (154 ملغ، 1.00 مللى مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى بالعنوان وتم تنقيته فى النهاية بواسطة HPLC التحضيرى

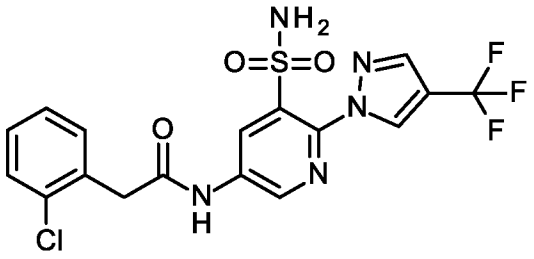
(Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid).

LC-MS (Method A): Rt = 1.05 min, MS (ESIpos): m/z = 441 [M+H]+

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.91 (s, 2H), 7.12 (t, 1H), 7.29 - 7.37 (m, 2H), 7.39 - 7.49 (m, 4H), 7.56 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.41 - 8.44 (m, 1H), 10.81 (s, 1H).

مثال 380

2-(2-Chlorophenyl)-N-{5-sulfamoyl-6-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]pyridin-3-yl}acetamide



تم اذابة 5-Amino-N-[(dimethylamino)methylidene]-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]pyridine-3-sulfonamide (250 ملغ، 690 ميكرو مول) و (2-chlorophenyl)acetic acid (177 ملغ، 1.03 مللى مول) فى DMF (10 مل) و تم اضافة N,N-diisopropylethylamine (600 ميكرو ليتر، 3.4 مللى مول) و 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinane 2,4,6-trioxide (310 ميكرو ليتر، 1.0 مللى مول) بنجاح. تم تقليب التفاعل فى درجة حرارة الغرفة حتى صباح اليوم التالى. ثم بعد ذلك تم ازالة المذيب تحت ضغط منخفض و تم اضافة ethyl acetate و water . ثم تم فصل الاطوار وتم تجفيف الطور العضوية على مرشح Whatman. تم ازالة المذيبات تحت ضغط منخفض وتم استخدام الخام دون اى تنقية فى الخطوة التالية (400 mg).

تم اذابة 2-(2-Chlorophenyl)-N-(5-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-6-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]pyridin-3-yl)acetamide (400 ملغ، 777 ميكرو مول) فى methanol (24 مل) و تم معالجتها ب محلول aqueous sodium hydroxide 40% ميكرو ليتر، 1.9 مللى مول) لمدة ساعة فى درجة حرارة 50°C.

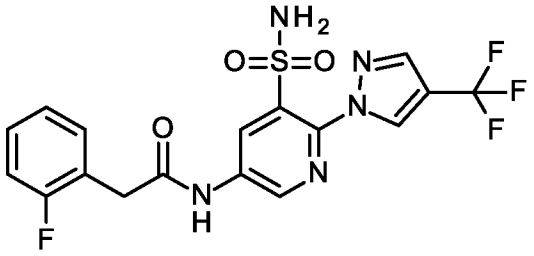
بعد ذلك تم ازالة المذيب تحت ضغط منخفض وتم تنقية الخام باستخدام HPLC chromatography (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrile/water (32%) aqueous ammonia 0.2% + لينتج 3.8 mg من المركب المسمى بالعنوان . (95% نقاء ، 1% معدل الانتاج خلال خطوتين).

LC-MS (Method B): Rt = 0.93 min; MS (ESIpos): m/z = 460 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.95 (s, 2H), 7.29 - 7.39 (m, 2H), 7.43 - 7.52 (m, 2H), 7.61 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.97 (d, 1H), 11.06 (s, 1H).

مثال 381

2-(2-Fluorophenyl)-N-{5-sulfamoyl-6-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]pyridin-3-yl}acetamide



تم الحصول على المركب المسمى بالعنوان مشابه analogous لمثال 380 بدءا من 5-amino-N-[(dimethylamino)methylidene]-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]pyridine-3-sulfonamide (250 ملغ، 690 ميكرو مول) فى خطوتين بعد التنقية بواسطة HPLC

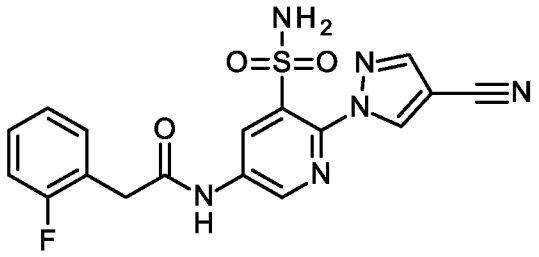
(Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia (32%)) (12.8 mg، 90% نقاء ، 4% معدل الانتاج).

LC-MS (Method B): Rt = 0.90 min; MS (ESIpos): m/z = 444 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.85 (s, 2H), 7.13 - 7.26 (m, 2H), 7.29 - 7.47 (m, 2H), 7.61 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.97 (s, 1H), 11.04 (s, 1H).

مثال 382

N-[6-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoylpyridin-3-yl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide



طبقا للخطوات العامة GP6.1 فإن الخام من 5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-[(dimethylamino)methylene]pyridine-3-sulfonamide (200 mg) بالإضافة الى (2-fluorophenyl)acetic acid (145 ملغ، 0.94 مللى مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى بالعنوان وتم تنقيته فى النهاية بواسطة HPLC التحضيرى

Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid)

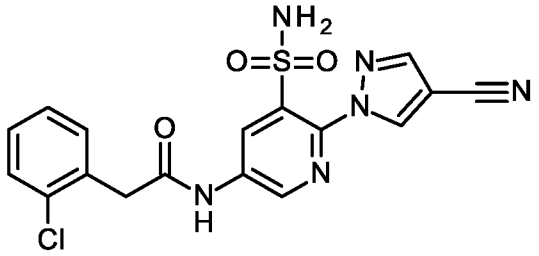
(13 ملغ، 0.0325 مللى مول ، % 2 معدل الانتاج خلال 5 خطوات ، % 99 نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 0.96 min, MS (ESIpos): m/z = 401 [M+H]+

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.85 (s, 2H), 7.16 - 7.23 (m, 2H), 7.30 - 7.38 (m, 1H), 7.42 (td, 1H), 7.63 (s, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.89 (d, 1H), 9.10 (d, 1H), 11.06 (s, 1H).

مثال 383

2-(2-Chlorophenyl)-N-[6-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoylpyridin-3-yl]acetamide



طبقا للخطوات العامة GP6.1 فإن الخام من 5-amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-[(dimethylamino)methylene]pyridine-3-sulfonamide (55 mg) بالإضافة الى (2-chlorophenyl)acetic acid (41 ملغ، 0.26 مللى مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى بالعنوان . اثناء التفاعل ترسب المركب المسمى بالعنوان و تم الحصول عليه بالمرشحة ، ولم يكن هناك حاجة لاى تنقية اخرى.

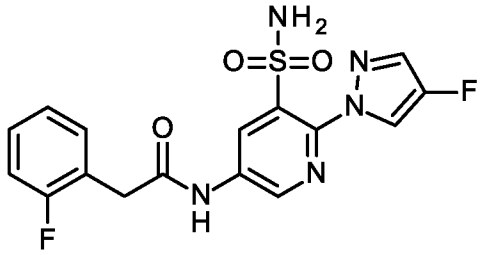
(20.5 ملغ، 0.0492 مللى مول ، % 9 معدل الانتاج خلال 5 خطوات ، % 97 نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 1.01 min, MS (ESIpos): m/z = 417 [M+H]+

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.95 (s, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.43 - 7.50 (m, 2H), 7.63 (s, 2H), 8.36 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 9.10 (d, 1H), 11.08 (s, 1H).

مثال 384

2-(2-Fluorophenyl)-N-[6-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoylpyridin-3-yl]acetamide



طبقا للخطوات العامة GP6.1 فإن الخام من 5-amino-N-[(dimethylamino)methylene]-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)pyridine-3-sulfonamide (150 mg) بالإضافة الى (2-fluorophenyl)acetic acid (111 ملغ، 0.72 مللى مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى بالعنوان وتم تنقيته فى النهاية بواسطة HPLC التحضيرى

Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic)

acid)

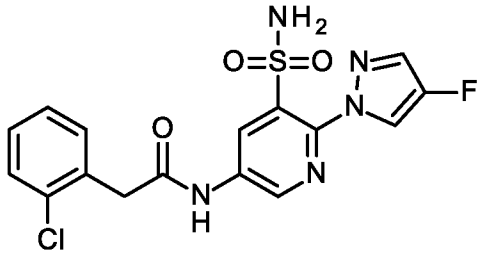
(24 ملغ، 0.061 مللى مول ، % 8 معدل الانتاج خلال 5 خطوات ، % 97 نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 0.98 min, MS (ESIpos): m/z = 394 [M+H]+

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.94 (s, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.44 - 7.49 (m, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.93 (dd, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 10.99 (s, 1H).

مثال 385

2-(2-Chlorophenyl)-N-[6-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoylpyridin-3-yl]acetamide



طبقا للخطوات العامة GP6.1 فإن الخام من 5-amino-N-[(dimethylamino)methylene]-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)pyridine-3-sulfonamide ((150 mg بالإضافة الى (2-chlorophenyl)acetic acid) (123 ملغ، 0.72 مللى مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى بالعنوان وتم تنقيته فى النهاية بواسطة HPLC التحضيرى

Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid)

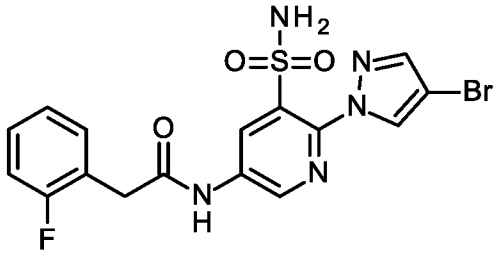
(25 ملغ، 0.061 مللى مول ، % 8 معدل الانتاج خلال 5 خطوات ، % 98 نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 1.03 min, MS (ESIpos): m/z = 410 [M+H]+

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.84 (s, 2H), 7.16 - 7.23 (m, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 1H), 7.42 (td, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.93 (dd, 1H), .8.50 (dd, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 10.97 (s, 1H)

مثال 386

N-[6-(4-Bromo-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoylpyridin-3-yl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide



طبقا للخطوات العامة GP6.1 فإن الخام من 5-amino-2-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-N-[(dimethylamino)methylene]pyridine-3-sulfonamide (84 mg بالإضافة الى 2-fluorophenyl)acetic acid) (50.5 ملغ، 0.33 مللى مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى بالعنوان . ترسب المركب المسمى فى العنوان خلال التفاعل و تم الحصول عليه بالمرشحة ، ولم يكن هناك حاجة لاى تنقية اخرى.

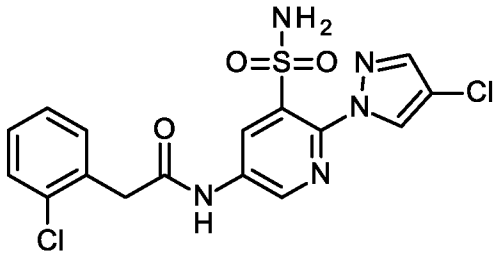
(14 ملغ، 0.0308 مللى مول ، % 12 معدل الانتاج خلال 5 خطوات ، % 97 نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 1.10 min, MS (ESIpos): m/z = 454/456 [M+H]+

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.84 (s, 2H), 7.16 - 7.23 (m, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 1H), 7.42 (td, 1H), 7.59 - 7.65 (m, 2H), 7.94 (d, .1H), 8.58 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 10.99 (s, 1H)

مثال 387

2-(2-Chlorophenyl)-N-[6-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoylpyridin-3-yl]acetamide



طبقا للخطوات العامة GP6.1 فإن الخام من 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-[(dimethylamino)methylene]pyridine-3-sulfonamide (100 mg) بالإضافة الى (2-chlorophenyl)acetic acid (77.8 ملغ، 0.46 مللى مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى بالعنوان ، اثناء التفاعل ترسب المركب المسمى بالعنوان ترسب و تم الحصول عليه بالمرشحة ، ولم يكن هناك حاجة لاى تنقية اخرى.

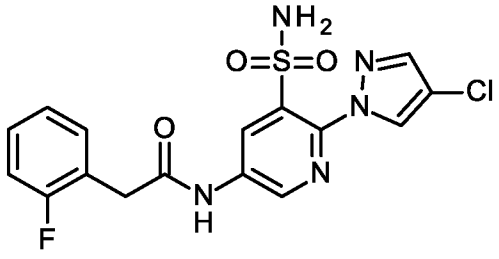
(38 ملغ، 0.0891 مللى مول ، 27 % معدل الانتاج خلال 5 خطوات ، 99 % نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 1.13 min, MS (ESIpos): m/z = 426 [M+H]+

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.94 (s, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.43 - 7.49 (m, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.89 (d, 1H), 11.01 (s, 1H).

مثال 388

N-[6-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoylpyridin-3-yl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide



طبقا للخطوات العامة GP6.1 فإن الخام من 5-amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-[(dimethylamino)methylene]pyridine-3-sulfonamide (100 mg)

بالإضافة الى (2-fluorophenyl)acetic acid) (70 ملغ، 0.46 مللى مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى بالعنوان . اثناء التفاعل ترسب المركب المسمى بالعنوان و تم الحصول عليه بالمرشحة ، ولم يكن هناك حاجة لاى تنقية اخرى.

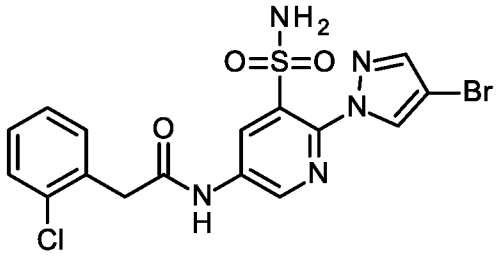
(8 ملغ، 0.0195 مللى مول ، % 6 معدل الانتاج خلال 5 خطوات ، % 99 نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 1.08 min, MS (ESIpos): m/z = 410 [M+H]+

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.84 (s, 2H), 7.16 - 7.24 (m, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 1H), 7.42 (td, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 10.99 (s, 1H).

مثال 389

N-[6-(4-Bromo-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoylpyridin-3-yl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide



طبقا للخطوات العامة GP6.1 فإن الخام من 5-amino-2-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-N-[(dimethylamino)methylene]pyridine-3-sulfonamide (84 mg بالإضافة الى (2-chlorophenyl)acetic acid) (55.9 ملغ، 0.33 مللى مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى بالعنوان . اثناء التفاعل ترسب المركب المسمى بالعنوان و تم الحصول عليه بالمرشحة ، ولم يكن هناك حاجة لاى تنقية اخرى.

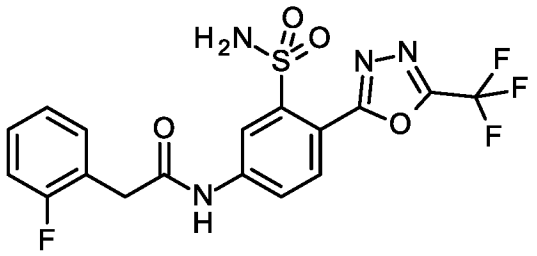
(20 ملغ، 0.0425 مللى مول ، % 17 معدل الانتاج خلال 5 خطوات ، % 98 نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 1.14 min, MS (ESIpos): m/z = 470/472 [M+H]+

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.94 (s, 2H), 7.31 - 7.36 (m, 2H), 7.43 - 7.49 (m, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 11.02 (s, 1H).

مثال 390

2-(2-Fluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}acetamide



تم اذابة 2-(2-Fluorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}acetamide (268 ملغ، 451 ميكرو مول) فى dichloromethane (7.3 مل) وتم معالجته ب trifluoroacetic acid (1.7مل23 , مللى مول) متبوع بالتقليب فى درجة حرارة الغرفة حتى صباح اليوم التالى . تم تركيز الخليط تحت ضغط سالب و تنقيته ب HPLC لإعطاء المركب المسمى بالعنوان (25 mg ، 12% معدل الانتاج ، 99% نقاء).

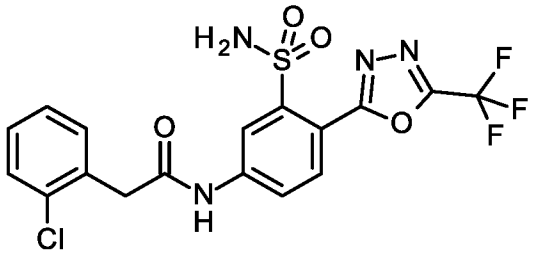
LC-MS (Method A): Rt = 0.93 min

MS (ESIpos): m/z = 445 (M+H)+

1H-NMR (600MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 3.85 (s, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 11.00 (s, 1H).

مثال 391

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}acetamide



2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}acetamide (276 ملغ، 451 ميكرو مول) was dissolved in dichloromethane (7.3 مل) و treated with trifluoroacetic acid (1.7مل23 , مللى مول) متبوع بالتقليب فى درجة حرارة الغرفة حتى صباح اليوم التالى . تم تركيز الخليط تحت ضغط سالب و تنقيته ب HPLC لإعطاء المركب المسمى بالعنوان 23) ملغ، 11% معدل الانتاج ، 95% نقاء).

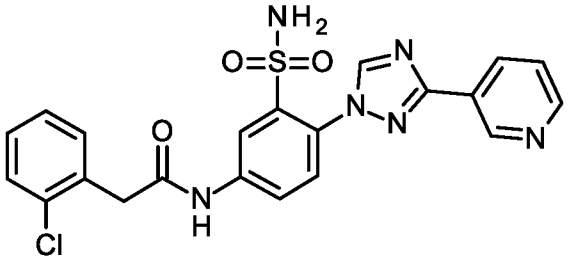
LC-MS (Method A): Rt = 0.97 min

MS (ESIpos): m/z = 461 (M+H)+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 3.95 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.90 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 11.01 (s, 1H).

مثال 392

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[3-(pyridin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



طبقا للخطوات العامة GP3.2, GP2.4, GP1.2 و GP4.2 فإن 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملى مول) و 3-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridine (283 ملغ، 1.94 ملى مول) و (2-chlorophenyl)acetic acid (197 ملغ، 1.15 ملى مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى بالعنوان وتم تنقيته فى النهاية بواسطة HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid)

متبوع ب HPLC تحضيرى اخر (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, methanol/water + 0.1% trifluoroacetic acid)

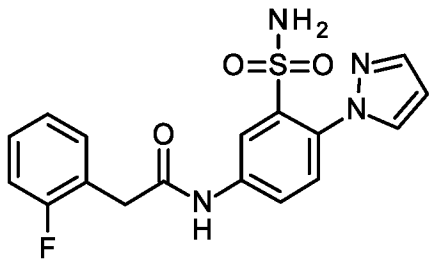
(10 ملغ، 0.0213 ملى مول ، % 2 معدل الانتاج خلال 4 خطوات ، % 96 نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 0.90 min; MS (ESIpos): m/z = 469 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.94 (s, 2H), 7.31 - 7.39 (m, 2H), 7.44 - 7.50 (m, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.61 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.48 (dt, 1H), 8.71 (dd, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.28 (d, 1H), 10.88 (s, 1H).

مثال 393

2-(2-Fluorophenyl)-N-[4-(1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



طبقا للخطوات العامة GP3.2, GP2.4, GP1.2 و GP4.3 فإن 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (250 ملغ، 0.65 ملى مول) و

1H-pyrazole (66 ملغ، 0.97 مللى مول) و (2-fluorophenyl)acetic acid (120 ملغ، 0.78 مللى مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى بالعنوان وتم تنقيته فى النهاية بواسطة HPLC التحضيرى

(Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid)

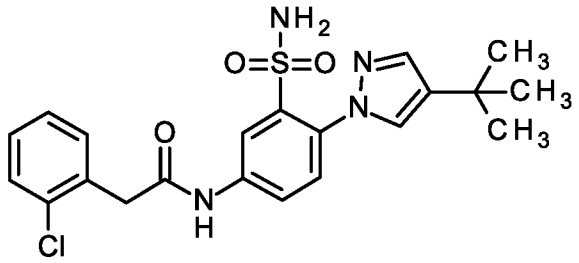
(11 ملغ، 0. 294 مللى مول ، % 5 معدل الانتاج خلال 4 خطوات ، % 95 نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 0.91 min; MS (ESIpos): m/z = 375 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.80 (s, 2H), 6.51 (t, 1H), 7.15 - 7.23 (m, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 1H), 7.41 (td, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.10 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.75 (s, 1H).

مثال 394

N-[4-(4-tert-Butyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide



طبقا للخطوات العامة GP1.2, GP2.1, GP3.3 و GP4.1 فإن 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 مللى مول) و 4-tert-butyl-1H-pyrazole (241 ملغ، 1.94 مللى مول) و (2-chlorophenyl)acetic acid (330 ملغ، 1.94 مللى مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى بالعنوان وتم تنقيته فى النهاية مرتين باستخدام HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic

acid)

(28 ملغ، 0.0626 ملى مول ، % 3 معدل الانتاج خلال 4 خطوات ، % 97 نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 1.26 min; MS (ESIpos): m/z = 447 [M+H]+

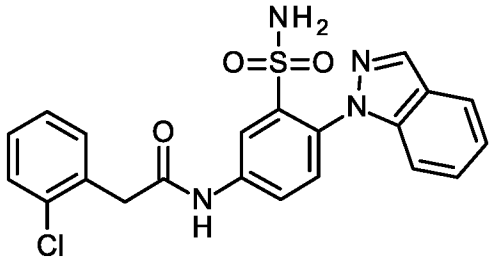
1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.27 (s, 9H), 3.89 (s, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.42 - 7.48 (m, 2H), 7.50 (s, 2H), 5.52 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.74 (s, 1H).

مثال 395 و مثال 396

طبقا للخطوات العامة GP1.2, GP2.1, GP3.3 و GP4.1 فإن 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملى مول) و 2H-indazole (229 ملغ، 1.94 ملى مول) و (2-chlorophenyl)acetic acid (321 ملغ، 1.88 ملى مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركبين المذكورين و وتم تنقيتهم وفصلهم فى النهاية ب HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid) متبوعا ب HPLC تحضيرى اخر (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia (32%)).

مثال 395

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(1H-indazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



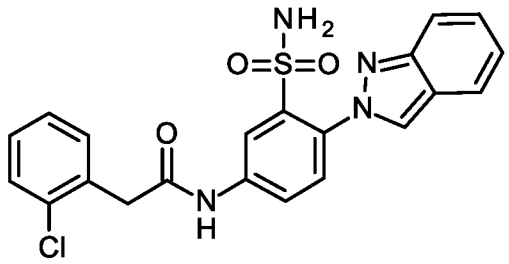
58 ملغ، 0.132 ملى مول ، % 10 معدل الانتاج خلال 4 خطوات ، 99 % purity

LC-MS (Method B): Rt = 1.33 min; MS (ESIpos): m/z = 441 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.93 (s, 2H), 7.26 (ddd, 1H), 7.29 - 7.40 (m, 5H), 7.41 - 7.49 (m, 3H), 7.64 (d, 1H), 7.89 (dt, 1H), .8.05 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 10.84 (s, 1H)

مثال 396

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(2H-indazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



14 ملغ، 0.0318 ملى مول ، % 2 معدل الانتاج خلال 4 خطوات ، 99 % purity

LC-MS (Method B): Rt = 1.27 min; MS (ESIpos): m/z = 441 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.93 (s, 2H), 7.14 (ddd, 1H), 7.30 - 7.39 (m, 3H), 7.44 - 7.50 (m, 2H), 7.64 (br s, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.78 - 7.82 (m, 1H), 8.04 (dd, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.71 (d, .1H), 10.86 (s, 1H)

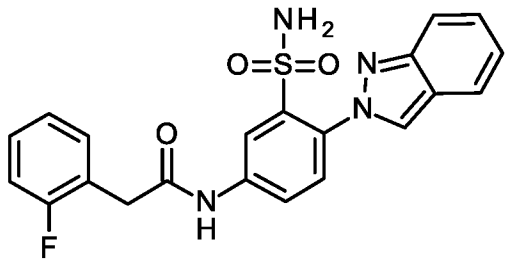
مثال 397 و مثال 398

طبقا للخطوات العامة GP1.2, GP2.1, GP3.3 و GP4.1 فإن 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملى مول) و 2H-indazole (229 ملغ، 1.94 ملى مول) و (2-fluorophenyl)acetic acid (290 ملغ، 1.88 ملى مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركبين المذكورين و وتم

تنقيتهم وفصلهم فى النهاية ب HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid) متبوعا ب HPLC تحضيرى اخر (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia (32%)).

مثال 397

2-(2-Fluorophenyl)-N-[4-(2H-indazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



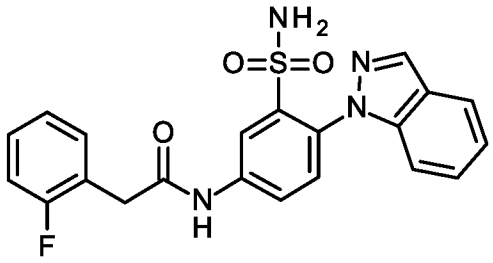
15 ملغ، 0.0353 مللى مول ، 3 % معدل الانتاج خلال 4 خطوات ، 99 % purity

LC-MS (Method B): Rt = 1.21 min; MS (ESIpos): m/z = 425 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.83 (s, 2H), 7.11 - 7.24 (m, 3H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.43 (td, 1H), 7.63 (br s, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.78 - 7.82 (m, 1H), 8.03 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 10.85 (s, 1H).

مثال 398

2-(2-Fluorophenyl)-N-[4-(1H-indazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



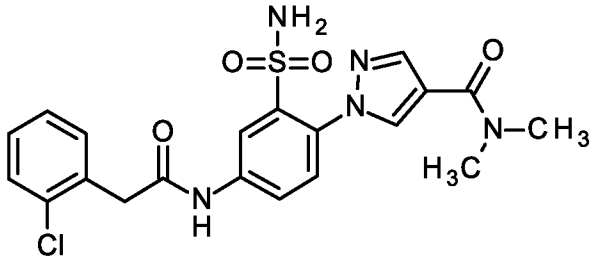
70 ملغ، 0.0165 ملى مول ، % 13 معدل الانتاج خلال 4 خطوات ، 99 % purity

LC-MS (Method B): Rt = 1.27 min; MS (ESIpos): m/z = 425 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.83 (s, 2H), 7.17 - 7.23 (m, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.29 - 7.39 (m, 4H), 7.41 - 7.47 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 10.84 (s, 1H).

مثال 399

1-(4-{[(2-Chlorophenyl)acetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-N,N-dimethyl-1H-pyrazole-4-carboxamide



طبقا للخطوات العامة GP3.3, GP2.1, GP1.2 و GP4.1 فإن 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملى مول) و N,N-dimethyl-1H-pyrazole-4-carboxamide (270 ملغ، 1.94 ملى مول) و (2-chlorophenyl)acetic acid (330 ملغ، 1.94 ملى مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى بالعنوان وتم تنقيته فى النهاية مرتين باستخدام HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic

acid)

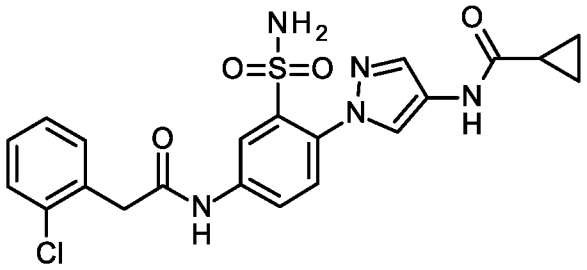
(35 ملغ، 0.0758 ملى مول ، % 6 معدل الانتاج خلال 4 خطوات ، % 97 نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 0.91 min; MS (ESIpos): m/z = 462 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.97 (br s, 3H), 3.18 (br s, 3H), 3.91 (s, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.38 - 7.48 (m, 4H), 7.60 (d, 1H), .7.97 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.80 (s, 1H)

مثال 400

N-[1-(4-{[(2-Chlorophenyl)acetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]cyclopropanecarboxamide



طبقا للخطوات العامة GP3.3, GP2.1, GP1.2 و GP4.1 فإن 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملى مول) و N-(1H-pyrazol-4-yl)cyclopropanecarboxamide (293 ملغ، 1.94 ملى مول) و 2-chlorophenyl)acetic acid) (330 ملغ، 1.94 ملى مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى بالعنوان وتم تنقيته فى النهاية مرتين باستخدام HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid)

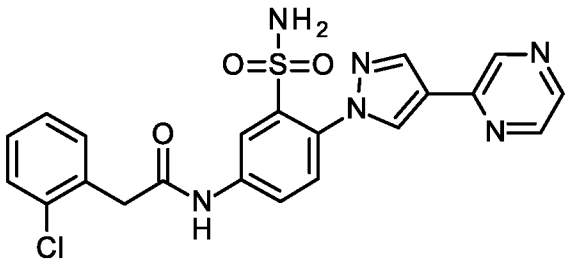
(44 ملغ، 0.0928 ملى مول ، % 7 معدل الانتاج خلال 4 خطوات ، % 97 نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 0.98 min; MS (ESIpos): m/z = 474 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.76 - 0.82 (m, 4H), 1.72 (quin, 1H), 3.90 (s, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.39 - 7.48 (m, 4H), 7.52 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 10.40 (s, .1H), 10.75 (s, 1H)

مثال 401

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[4-(pyrazin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



طبقا للخطوات العامة GP3.3, GP2.1, GP1.2 و GP4.1 فإن 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملى مول) و 2-(1H-pyrazol-4-yl)pyrazine (283 ملغ، 1.94 ملى مول) و (2-chlorophenyl)acetic acid (330 ملغ، 1.94 ملى مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى بالعنوان وتم تنقيته فى النهاية بواسطة HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid)

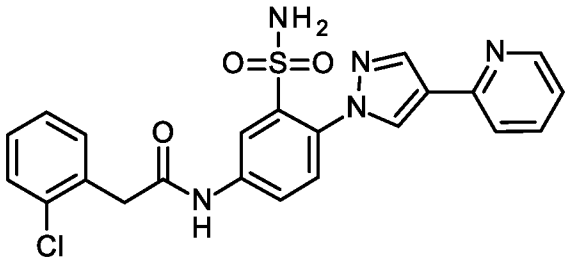
(41 mg ، 0.0874 ملى مول ، % 7 معدل الانتاج خلال 4 خطوات ، % 97 نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 0.98 min; MS (ESIpos): m/z = 469 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.92 (s, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.43 - 7.50 (m, 4H), 7.65 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.62 (dd, 1H), 8.81 (d, 1H), 9.11 (d, 1H), .10.82 (s, 1H)

مثال 402

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[4-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



طبقا للخطوات العامة GP1.2, GP2.1, GP3.3 و GP4.1 فإن 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 مللى مول) و 2-(1H-pyrazol-4-yl)pyridine (281 ملغ، 1.94 مللى مول) و (2-chlorophenyl)acetic acid (330 ملغ، 1.94 مللى مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى بالعنوان وتم تنقيته فى النهاية مرتين باستخدام HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid)

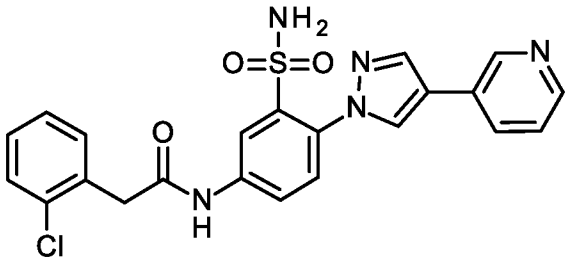
(54 ملغ، 0.115 مللى مول ، % 9 معدل الانتاج خلال 4 خطوات ، % 97 نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 0.91 min; MS (ESIpos): m/z = 468 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.91 (s, 2H), 7.24 (ddd, 1H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.42 - 7.51 (m, 4H), 7.64 (d, 1H), 7.76 - 7.85 (m, 2H), 8.00 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.57 (ddd, 1H), 8.67 (d, 1H), 10.80 (s, 1H).

مثال 403

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[4-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



طبقا للخطوات العامة GP3.3, GP2.1, GP1.2 و GP4.1 فإن 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 مللى مول) و 3-(1H-pyrazol-4-yl)pyridine (281 ملغ، 1.94 مللى مول) و (2-chlorophenyl)acetic acid (330 ملغ، 1.94 مللى مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى بالعنوان وتم تنقيته فى النهاية مرتين باستخدام HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid)

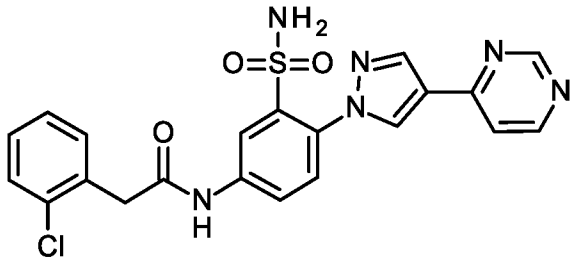
(20 ملغ، 0.0427 مللى مول ، % 3 معدل الانتاج خلال 4 خطوات ، % 97 نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 0.92 min; MS (ESIpos): m/z = 468 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.92 (s, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.40 - 7.52 (m, 5H), 7.63 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.09 (dt, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.45 (dd, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.97 (d, 1H), 10.81 (s, 1H).

مثال 404

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[4-(pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



طبقا للخطوات العامة GP1.2, GP2.4, GP3.2 و GP4.2 فإن 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (250 ملغ، 0.65 مللى مول) و 4-(1H-pyrazol-4-yl)pyrimidine (142 ملغ، 0.97 مللى مول) و (2-chlorophenyl)acetic acid (162 ملغ، 0.95 مللى مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى بالعنوان وتم تنقيته فى النهاية بواسطة HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid)

متبوعا ب HPLC تحضيرى اخر (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, methanol/water + 0.1% formic acid)

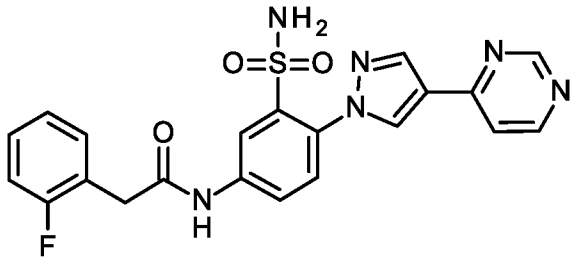
(6.1 ملغ، 0.0130 مللى مول ، % 2 معدل الانتاج خلال 4 خطوات ، % 95 نقاء).

LC-MS (Method I): Rt = 1.21 min; MS (ESIpos): m/z = 469 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.92 (s, 2H), 7.28 - 7.39 (m, 2H), 7.43 - 7.52 (m, 4H), 7.64 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 10.83 (s, 1H).

مثال 405

2-(2-Fluorophenyl)-N-{4-[4-(pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



طبقا للخطوات العامة GP1.2, GP2.4, GP3.2 و GP4.2 فإن 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (250 ملغ، 0.65 مللى مول) و 4-(1H-pyrazol-4-yl)pyrimidine (142 ملغ، 0.97 مللى مول) و (2-fluorophenyl)acetic acid (146 ملغ، 0.95 مللى مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى بالعنوان وتم تنقيته فى النهاية بواسطة HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid)

متبوعا ب HPLC تحضيرى اخر (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, methanol/water + 0.1% formic acid)

(7.3 ملغ، 0.0161 مللى مول ، % 2 معدل الانتاج خلال 4 خطوات ، % 95 نقاء).

LC-MS (Method I): Rt = 1.16 min; MS (ESIpos): m/z = 453 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.81 (s, 2H), 6.50 - 8.00 (very broad peak in the baseline, 2H), 7.15 - 7.24 (m, 2H), 7.29 - 7.37 (m, 1H), 7.42 (td, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 10.85 (s, 1H).

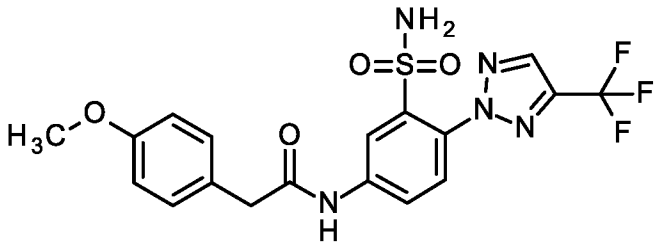
مثال 406 و 407

طبقا للخطوات العامة GP2.4 و GP6.3 فإن a regioisomeric mixture of N-[(dimethylamino)methylene]-5-nitro-2-[4-(trifluoromethyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl]benzenesulfonamide و N-[(dimethylamino)methylene]-5-nitro-

159) 2-[4-(trifluoromethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]benzenesulfonamide (0.404 ملغ، 0.60 ملى مول) و (4-methoxyphenyl)acetic acid (99.8 ملغ، 0.60 ملى مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركبات المذكورة التى تم تنقيتها وفصلها باستخدام HPLC التحضيرى (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrile/water + 0.1% aqueous ammonia (32%)).

مثال 406

2-(4-Methoxyphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl]phenyl}acetamide



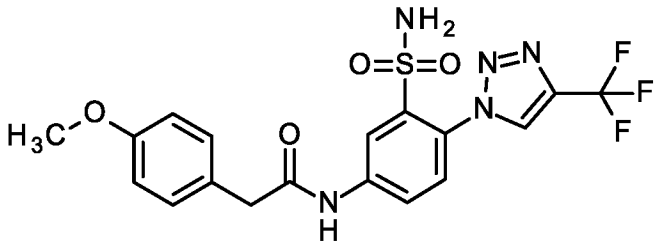
17 ملغ، 0.0373 ملى مول ، 9 % معدل الانتاج خلال 3 خطوات ، 97 % purity

LC-MS (Method B): Rt = 0.99 min; MS (ESIneg): m/z = 454 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.64 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 6.90 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.39 (br s, 2H), 7.73 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 10.78 (s, 1H).

مثال 407

2-(4-Methoxyphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}acetamide



48 ملغ، 0.105 مللى مول ، % 26 معدل الانتاج خلال 3 خطوات ، 97 % purity

LC-MS (Method B): Rt = 0.81 min; MS (ESIneg): m/z = 454 [M-H]-

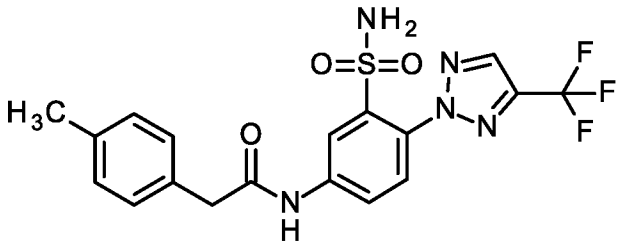
1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.65 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 6.91 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.33 (br s, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 9.16 (d, 1H), 10.79 (s, 1H).

مثال 408 و 409

طبقا للخطوات العامة GP2.4 و GP6.3 فإن خليط regioisomeric من N-[(dimethylamino)methylene]-5-nitro-2-[4-(trifluoromethyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl]benzenesulfonamide و N-[(dimethylamino)methylene]-5-nitro-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]benzenesulfonamide (159 ملغ، 0.404 مللى مول) و (4-methylphenyl)acetic acid (90.1 ملغ، 0.60 مللى مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركبات المذكورة التى تم تنقيتها وفصلها باستخدام HPLC التحضيرى (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrile/water + 0.1% aqueous ammonia (32%)).

مثال 408

2-(4-Methylphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl]phenyl}acetamide



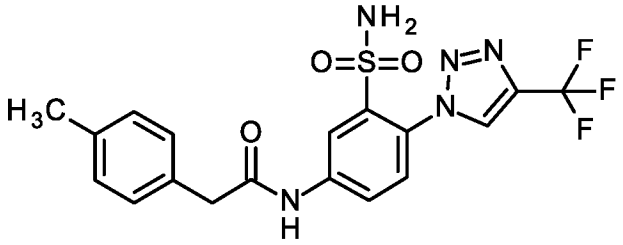
12.4 ملغ، 0.0282 مللي مول ، % 7 معدل الانتاج خلال 3 خطوات ، % 98 نقاء ، بعد تنقية اضافية باستخدام HPLC التحضيري (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid)

LC-MS (Method A): Rt = 1.19 min; MS (ESIneg): m/z = 438 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.28 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.73 (d, 1H), 8.01 (dd 1H), 8.42 (d, .1H), 8.69 (s, 1H), 10.80 (s, 1H)

مثال 409

2-(4-Methylphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}acetamide



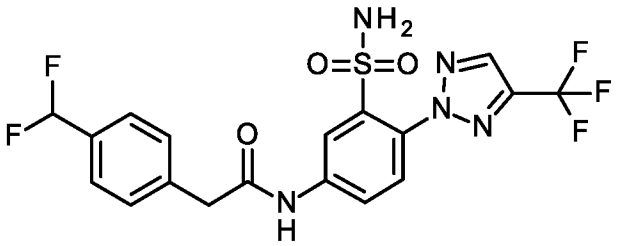
22.3 ملغ، 0.0507 مللي مول ، % 13 معدل الانتاج خلال 3 خطوات ، 98 % purity

LC-MS (Method B): Rt = 0.98 min; MS (ESIneg): m/z = 438 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.28 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.62 (br s, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.43 .(d, 1H), 9.16 (d, 1H), 10.80 (s, 1H)

مثال 410

2-[4-(Difluoromethyl)phenyl]-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl]phenyl}acetamide



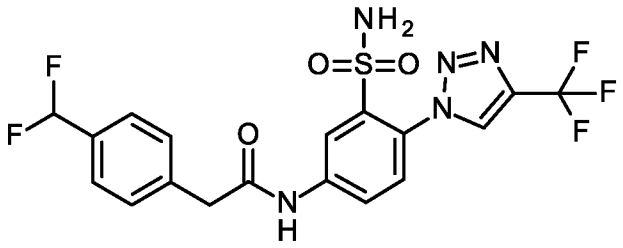
طبقا للخطوات العامة GP2.4 و GP6.4 فإن N-[(dimethylamino)methylene]-5-nitro-2-[4-(trifluoromethyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl]benzenesulfonamide (48 ملغ، 0.123 مللى مول) بالإضافة الى [4-(difluoromethyl)phenyl]acetic acid (36.5 ملغ، 0.20 مللى مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى بالعنوان والتى ترسبت من خليط التفاعل بعد الخطوة الاخيرة (15 ملغ، 0.0316 مللى مول ، 26 % معدل الانتاج خلال 3 خطوات ، 95 % نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 1.16 min; MS (ESIneg): m/z = 474 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.81 (s, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.74 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 10.88 (s, 1H).

مثال 411

2-[4-(Difluoromethyl)phenyl]-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}acetamide



طبقا للخطوات العامة GP2.4 و GP6.4 فإن N-[(dimethylamino)methylene]-5-nitro-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]benzenesulfonamide (45 ملغ، 0.115 مللى مول) بالإضافة الى [4-(difluoromethyl)phenyl]acetic acid (40 ملغ، 0.22 مللى مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى بالعنوان وتم تنقيته فى النهاية بواسطة HPLC التحضيرى

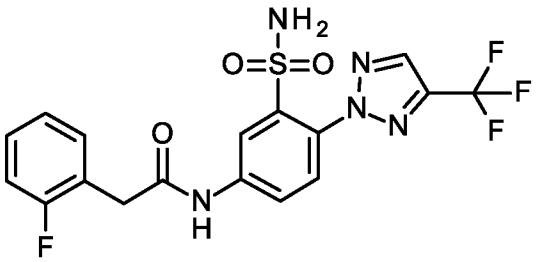
(Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrile/water + 0.1% aqueous ammonia (32%)) (16 ملغ، 0.0337 مللى مول ، 29 % معدل الانتاج خلال 3 خطوات ، 98 % نقاء).

LC-MS (Method B): Rt = 0.88 min; MS (ESIpos): m/z = 476 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.82 (s, 2H), 7.03 (t, 1H), 7.37 - 7.60 (m, 6H), 7.67 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 9.16 (d, 1H), 10.89 (s, 1H).

مثال 412

2-(2-Fluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl]phenyl}acetamide



طبقا للخطوات العامة GP2.4 و GP6.4 فإن N-[(dimethylamino)methylene]-5-nitro-2-[4-(trifluoromethyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl]benzenesulfonamide (48 ملغ، 0.123 مللى مول) بالإضافة الى (2-fluorophenyl)acetic acid (30.2 ملغ، 0.20 مللى مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى بالعنوان وتم تنقيته فى النهاية بواسطة HPLC التحضيرى

Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid)

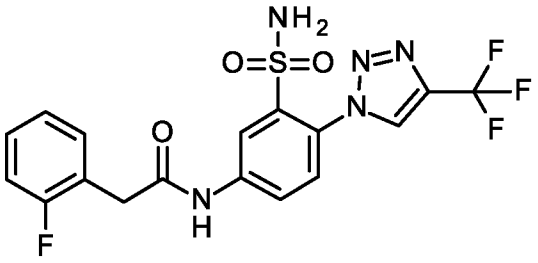
(3 ملغ، 0.00677 مللى مول ، % 6 معدل الانتاج خلال 3 خطوات ، % 97 نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 1.13 min; MS (ESIneg): m/z = 442 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.83 (s, 2H), 7.15 - 7.23 (m, 2H), 7.30 - 7.51 (m, 4H), 7.75 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H), .8.70 (d, 1H), 10.90 (s, 1H)

مثال 413

2-(2-Fluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}acetamide



طبقا للخطوات العامة GP2.4 و GP6.4 فإن N-[(dimethylamino)methylene]-5-nitro-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]benzenesulfonamide (45 ملغ، 0.115 مللى مول) بالإضافة الى (2-fluorophenyl)acetic acid (33.2 ملغ، 0.22 مللى مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى بالعنوان وتم تنقيته فى النهاية بواسطة HPLC التحضيرى

Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrile/water + 0.1%)

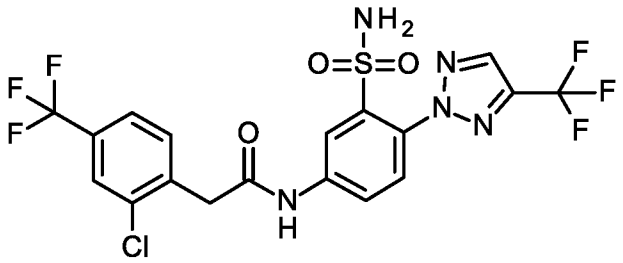
21) ((32%) aqueous ammonia ملغ، 0.0474 ملى مول ، % 41 معدل الانتاج خلال 3 خطوات ، % 98 نقاء).

LC-MS (Method B): Rt = 0.82 min; MS (ESIpos): m/z = 444 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.83 (s, 2H), 7.15 - 7.23 (m, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 1H), 7.42 (td, 1H), 7.57 (br s, 2H), 7.67 (d, 1H), .7.97 (dd, 1H), 8.46 (d, 1H), 9.17 (d, 1H), 10.90 (s, 1H)

مثال 414

2-[2-Chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl]phenyl}acetamide



طبقا للخطوات العامة GP2.4 و GP6.4 فإن N-[(dimethylamino)methylene]-5-nitro-2-[4-(trifluoromethyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl]benzenesulfonamide (48 ملغ، 0.123 ملى مول) بالإضافة الى [2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]acetic acid (46.7 ملغ، 0.20 ملى مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى بالعنوان وتم تنقيته فى النهاية بواسطة HPLC التحضيرى

Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic) acid)

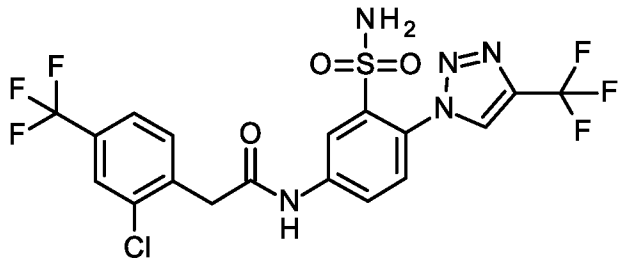
(5 ملغ، 0.00947 ملى مول ، % 5 معدل الانتاج خلال 3 خطوات ، % 97 نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 1.29 min; MS (ESIneg): m/z = 526 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 4.06 (s, 2H), 7.46 (br s, 2H), 7.68 - 7.78 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.70 (s, .1H), 10.99 (s, 1H)

مثال 415

2-[2-Chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}acetamide



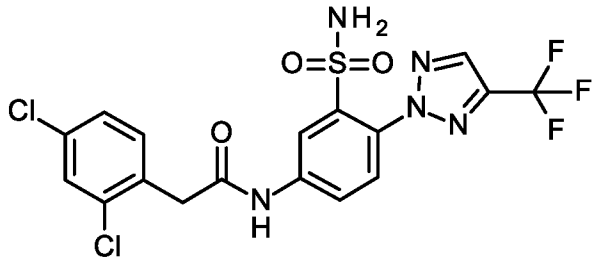
طبقا للخطوات العامة GP2.4 و GP6.4 فإن N-[(dimethylamino)methylene]-5-nitro-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]benzenesulfonamide (45 ملغ، 0.115 مللى مول) بالإضافة الى [2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]acetic acid (51.4 ملغ، 0.22 مللى مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى بالعنوان وتم تنقيته فى النهاية بواسطة HPLC التحضيرى (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrile/water + 0.1% aqueous ammonia (32%)) (7 ملغ، 0.0322 مللى مول ، % 28 معدل الانتاج خلال 3 خطوات ، % 97 نقاء).

LC-MS (Method B): Rt = 1.04 min; MS (ESIpos): m/z = 528 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 4.06 (s, 2H), 7.57 (br s, 2H), 7.65 - 7.77 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.17 (s, .1H), 10.99 (s, 1H)

مثال 416

2-(2,4-Dichlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl]phenyl}acetamide



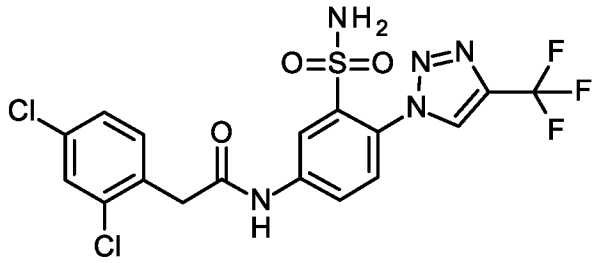
طبقا للخطوات العامة GP2.4 و GP6.4 فإن N-[(dimethylamino)methylene]-5-nitro-2-[4-(trifluoromethyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl]benzenesulfonamide (48 ملغ، 0.123 مللى مول) بالإضافة الى (2,4-dichlorophenyl)acetic acid (40.2 ملغ، 0.20 مللى مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى بالعنوان والتى ترسبت من خليط التفاعل بعد الخطوة الاخيرة (26 ملغ، 0.0526 مللى مول ، 43 % معدل الانتاج خلال 3 خطوات ، 97 % نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 1.26 min; MS (ESIneg): m/z = 492 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.94 (s, 2H), 7.41 - 7.52 (m, 4H), 7.64 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).

مثال 417

2-(2,4-Dichlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}acetamide



طبقا للخطوات العامة GP2.4 و GP6.4 فإن N-[(dimethylamino)methylene]-5-nitro-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]benzenesulfonamide (45 ملغ، 0.115 مللى مول) بالإضافة الى (2,4-dichlorophenyl)acetic acid (44.1 ملغ، 0.22 مللى مول) تم تحويلهم بدون تنقية المركبات الوسيطة الى المركب المسمى بالعنوان وتم تنقيته فى النهاية بواسطة HPLC التحضيرى

(Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrile/water + 0.1% aqueous ammonia (32%))

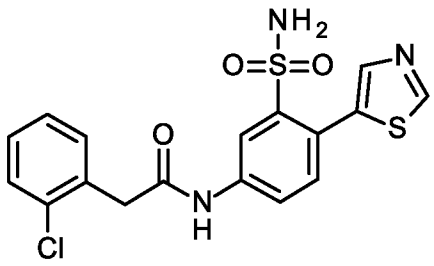
(17 ملغ، 0.0344 مللى مول ، % 30 معدل الانتاج خلال 3 خطوات ، % 97 نقاء).

LC-MS (Method B): Rt = 0.98 min; MS (ESIpos): m/z = 494 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.94 (s, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.53 - 7.71 (m, 4H), 7.97 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.17 (d, 1H), 10.93 (s, 1H).

مثال 418

2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-sulfamoyl-4-(1,3-thiazol-5-yl)phenyl]acetamide



طبقا للخطوات العامة GP8.1 فإن N-(4-bromo-3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (150 ملغ، 0.33 مللى مول) و 5-bromo-1,3-thiazole (97.3 ملغ، 0.59 مللى مول) تم تحويلهم الى المركب المسمى بالعنوان وتم تنقيته باستخدام HPLC التحضيرى (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid), متبوع ب HPLC تحضيرى اخر (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, methanol/water + 0.1% formic acid)

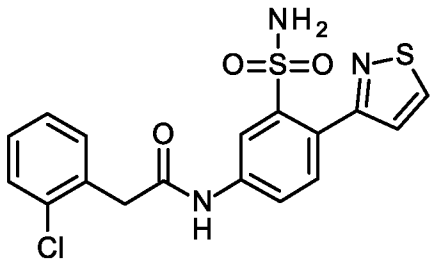
(5.9 ملغ، 0.0145 مللى مول ، % 4 معدل الانتاج ، % 90 نقاء).

LC-MS (Method I): Rt = 1.22 min; MS (ESIpos): m/z = 408 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.90 (s, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.42 - 7.49 (m, 3H), 7.85 (dd, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 10.72 (s, 1H).

مثال 419

2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-sulfamoyl-4-(1,2-thiazol-3-yl)phenyl]acetamide



طبقا للخطوات العامة GP8.2 فإن N-(4-bromo-3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (300 ملغ، 0.65 مللى مول) و 3-bromo-1,2-thiazole (195 ملغ، 1.19 مللى مول) تم تحويلهم الى المركب المسمى بالعنوان وتم تنقيته باستخدام

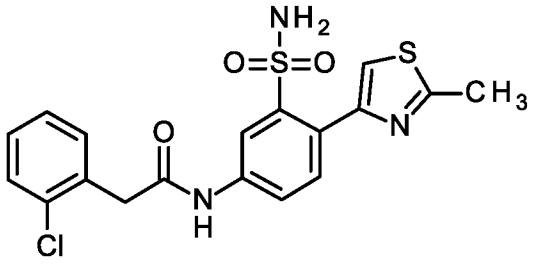
(Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrile/water التحضيرى HPLC
+ 0.1% aqueous ammonia (32%)),
متبوع ب HPLC تحضيرى اخر (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm,
methanol/water + 0.2% aqueous ammonia (32%)) (2.9 ملغ، 0.00711 مللى
مول ، % 1 معدل الانتاج ، % 95 نقاء).

LC-MS (Method J): Rt = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 408 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.90 (s, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.40 - 7.50 (m, 4H), 7.60 - 7.67 (m, 2H), 7.96 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 9.15 (d, 1H), 10.74 (s, 1H).

مثال 420

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



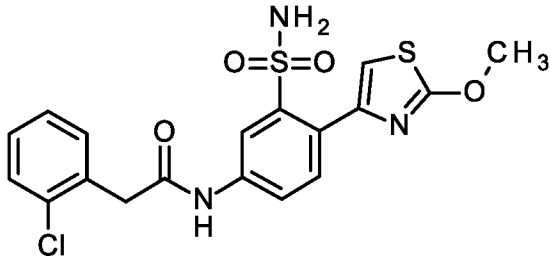
طبقا للخطوات العامة GP8.2 فإن N-(4-bromo-3-{[(dimethylamino)methylene]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (300 ملغ، 0.65 مللى مول) و 4-bromo-2-methyl-1,3-thiazole (211 ملغ، 1.19 مللى مول) تم تحويلهم الى المركب المسمى بالعنوان وتم تنقيته باستخدام HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid)
(19 ملغ، 0.0450 مللى مول ، % 7 معدل الانتاج ، % 97 نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 422 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.73 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 7.30 - 7.35 (m, 2H), 7.42 - 7.48 (m, 2H), 7.59 - 7.63 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), .7.93 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.69 (s, 1H)

مثال 421

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(2-methoxy-1,3-thiazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



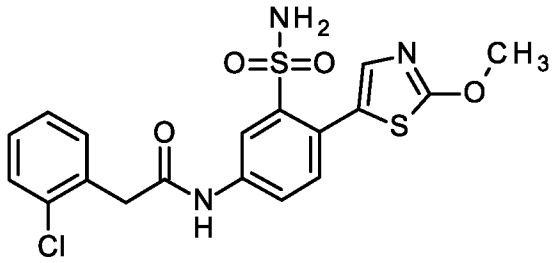
طبقا للخطوات العامة GP8.2 فإن N-(4-bromo-3-{[(dimethylamino)methylene]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (300 ملغ، 0.65 مللى مول) و 4-bromo-2-methoxy-1,3-thiazole (230 ملغ، 1.19 مللى مول) تم تحويلهم الى المركب المسمى بالعنوان وتم تنقيته باستخدام HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid) (25 ملغ، 0.057 مللى مول ، % 9 معدل الانتاج ، % 97 نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 438 [M+H]+

1H-NMR (500MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.89 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.30 - 7.35 (m, 2H), 7.42 - 7.47 (m, 2H), 7.49 (s, 2H), 7.61 (d, .1H), 7.92 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.69 (s, 1H)

مثال 422

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(2-methoxy-1,3-thiazol-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



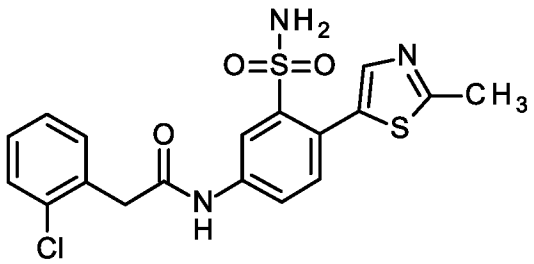
طبقا للخطوات العامة GP8.2 فإن N-(4-bromo-3-{[(dimethylamino)methylene]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (300 ملغ، 0.65 مللى مول) و 5-bromo-2-methoxy-1,3-thiazole (230 ملغ، 1.19 مللى مول) تم تحويلهم الى المركب المسمى بالعنوان وتم تنقيته باستخدام HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid), متبوع ب HPLC تحضيرى اخر (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia (32%)) (23 ملغ، 0.0525 مللى مول ، % 8 معدل الانتاج ، % 98 نقاء).

LC-MS (Method B): Rt = 0.97 min; MS (ESIpos): m/z = 438 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.89 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.29 - 7.35 (m, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.41 - 7.47 (m, 3H), 7.83 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.69 (s, 1H).

مثال 423

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(2-methyl-1,3-thiazol-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



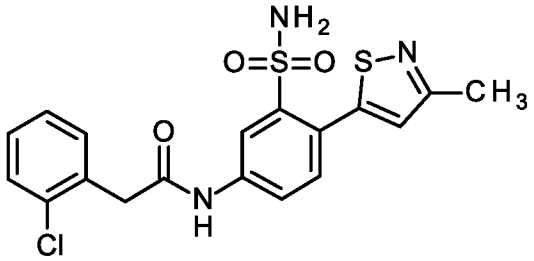
طبقا للخطوات العامة GP8.2 فإن N-(4-bromo-3-{[(dimethylamino)methylene]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (300 ملغ، 0.65 مللى مول) و 5-bromo-2-methyl-1,3-thiazole (211 ملغ، 1.19 مللى مول) تم تحويلهم الى المركب المسمى بالعنوان و تم تنقيته مرتين باستخدام HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid) (20 ملغ، 0.0474 مللى مول ، % 7 معدل الانتاج ، % 97 نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 0.99 min; MS (ESIpos): m/z = 422 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.67 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 7.28 - 7.38 (m, 4H), 7.39 - 7.48 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.70 (s, 1H).

مثال 424

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(3-methyl-1,2-thiazol-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



طبقا للخطوات العامة GP8.2 فإن N-(4-bromo-3-{[(dimethylamino)methylene]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (300 ملغ، 0.65 مللى مول) و 5-bromo-3-methyl-1,2-thiazole (211 ملغ، 1.19 مللى مول) تم تحويلهم الى المركب المسمى بالعنوان وتم تنقيته باستخدام HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid), متبوع ب HPLC التحضيري آخر (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, methanol/water +

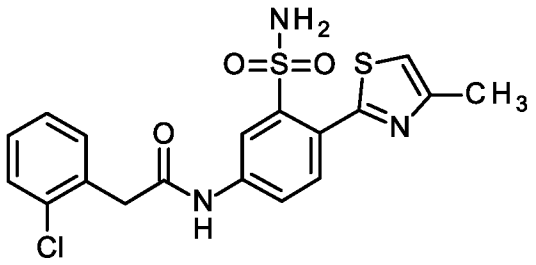
32) ((32%) aqueous ammonia 0.2% ملغ، 0.0758 مللى مول ، % 12 معدل الانتاج ، % 97 نقاء).

LC-MS (Method J): Rt = 1.22 min; MS (ESIpos): m/z = 422 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.45 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 7.28 - 7.36 (m, 3H), 7.39 - 7.50 (m, 5H), 7.87 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 10.75 (s, 1H).

مثال 425

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



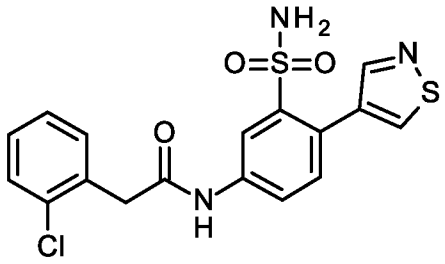
طبقا للخطوات العامة GP8.2 فإن N-(4-bromo-3-{[(dimethylamino)methylene]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (300 ملغ، 0.65 مللى مول) و 2-bromo-4-methyl-1,3-thiazole (211 ملغ، 1.19 مللى مول) تم تحويلهم الى المركب المسمى بالعنوان وتم تنقيته باستخدام HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid) (35 ملغ، 0.0830 مللى مول ، % 13 معدل الانتاج ، % 98 نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 1.10 min; MS (ESIpos): m/z = 422 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.43 (d, 3H), 3.90 (s, 2H), 7.28 - 7.37 (m, 2H), 7.41 - 7.49 (m, 3H), 7.72 - 7.78 (m, 3H), 7.99 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.81 (s, 1H).

مثال 426

2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-sulfamoyl-4-(1,2-thiazol-4-yl)phenyl]acetamide



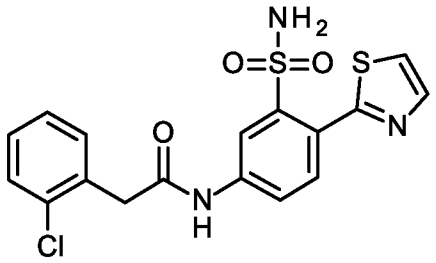
طبقا للخطوات العامة GP8.2 فإن N-(4-bromo-3-{[(dimethylamino)methylene]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (300 ملغ، 0.65 مللى مول) و 4-bromo-1,2-thiazole (195 ملغ، 1.19 مللى مول) تم تحويلهم الى المركب المسمى بالعنوان وتم تنقيته باستخدام HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid), متبوع ب HPLC تحضيرى اخر (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia (32%)) (9 ملغ، 0.0221 مللى مول ، % 3 معدل الانتاج ، % 95 نقاء).

LC-MS (Method B): Rt = 0.86 min; MS (ESIpos): m/z = 408 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.90 (s, 2H), 7.30 - 7.35 (m, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.42 - 7.48 (m, 2H), 7.85 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 10.68 (s, 1H).

مثال 427

2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-sulfamoyl-4-(1,3-thiazol-2-yl)phenyl]acetamide



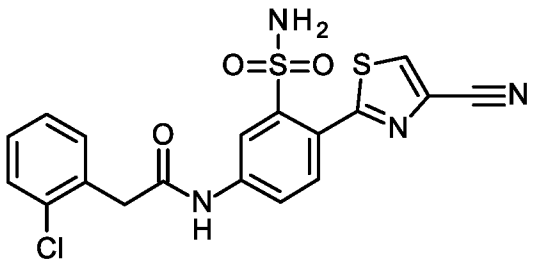
طبقا للخطوات العامة GP8.2 فإن N-(4-bromo-3-{[(dimethylamino)methylene]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (300 ملغ، 0.65 مللى مول) و 2-bromo-1,3-thiazole (195 ملغ، 1.19 مللى مول) تم تحويلهم الى المركب المسمى بالعنوان وتم تنقيته باستخدام HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid), متبوع ب HPLC تحضيرى اخر (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia (32%)) (6 ملغ، 0.0147 مللى مول ، % 2 معدل الانتاج ، % 95 نقاء).

LC-MS (Method B): Rt = 1.01 min; MS (ESIpos): m/z = 408 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.91 (s, 2H), 7.29 - 7.37 (m, 2H), 7.42 - 7.49 (m, 2H), 7.73 (s, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.98 - 8.03 (m, 2H), 8.40 (d, 1H), 10.82 (s, 1H).

مثال 428

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-cyano-1,3-thiazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



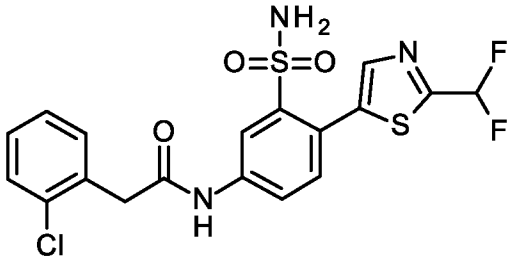
طبقا للخطوات العامة GP8.2 فإن N-(4-bromo-3-{[(dimethylamino)methylene]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (300 ملغ، 0.65 مللى مول) و 2-bromo-1,3-thiazole-4-carbonitrile (224 ملغ، 1.19 مللى مول) تم تحويلهم الى المركب المسمى بالعنوان و تم تنقيته مرتين باستخدام HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid) (5 ملغ، 0.0116 مللى مول ، % 2 معدل الانتاج ، % 95 نقاء).

LC-MS (Method B): Rt = 0.95 min; MS (ESIpos): m/z = 433 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.92 (s, 2H), 7.30 - 7.36 (m, 2H), 7.43 - 7.53 (m, 4H), 7.75 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).

مثال 429

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[2-(difluoromethyl)-1,3-thiazol-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



طبقا للخطوات العامة GP8.2 فإن N-(4-bromo-3-{[(dimethylamino)methylene]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (300 ملغ، 0.65 مللى مول) و 5-bromo-2-(difluoromethyl)-1,3-thiazole (254 ملغ، 1.19 مللى مول) تم تحويلهم الى المركب المسمى بالعنوان و تم تنقيته مرتين باستخدام HPLC التحضيرى (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid)

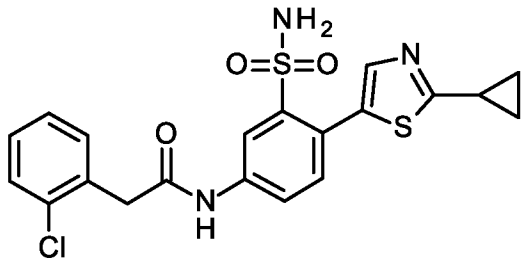
(11 ملغ، 0.0240 مللى مول ، % 4 معدل الانتاج ، % 85 نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 1.11 min; MS (ESIpos): m/z = 458 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.90 (s, 2H), 7.30 - 7.35 (m, 2H), 7.38 (tr, 1H), 7.42 - 7.48 (m, 2H), 7.49 - 7.55 (m, 3H), 7.88 (dd, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.77 (s, 1H).

مثال 430

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(2-cyclopropyl-1,3-thiazol-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



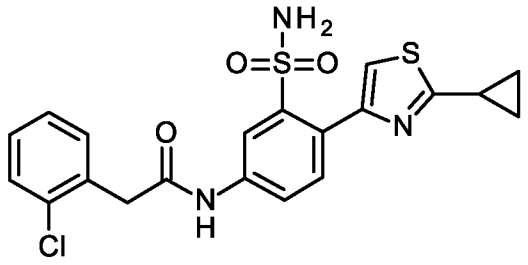
طبقا للخطوات العامة GP8.2 فإن N-(4-bromo-3-{[(dimethylamino)methylene]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (300 ملغ، 0.65 مللى مول) و 5-bromo-2-cyclopropyl-1,3-thiazole (242 ملغ، 1.19 مللى مول) تم تحويلهم الى المركب المسمى بالعنوان وتم تنقيته باستخدام HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid) (26 ملغ، 0.0580 مللى مول ، 9 % معدل الانتاج ، 95 % نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 448 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.97 - 1.02 (m, 2H), 1.09 - 1.15 (m, 2H), 2.39 (tt, 1H), 3.89 (s, 2H), 7.30 - 7.34 (m, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.40 - 7.47 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.69 (s, 1H).

مثال 431

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(2-cyclopropyl-1,3-thiazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



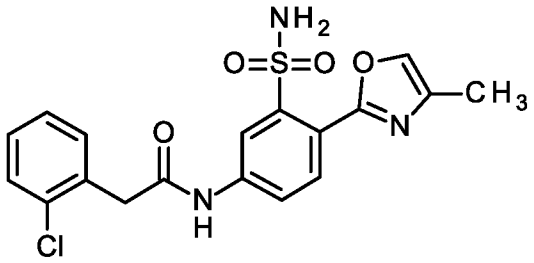
طبقا للخطوات العامة GP8.2 فإن N-(4-bromo-3-{[(dimethylamino)methylene]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (300 ملغ، 0.65 مللى مول) و 4-bromo-2-cyclopropyl-1,3-thiazole (242 ملغ، 1.19 مللى مول) تم تحويلهم الى المركب المسمى بالعنوان وتم تنقيته باستخدام HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid) (12 ملغ، 0.0268 مللى مول ، 4 % معدل الانتاج ، 95 % نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 1.14 min; MS (ESIpos): m/z = 448 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.95 - 0.99 (m, 2H), 1.16 - 1.21 (m, 2H), 1H overlapped by solvent signal, 3.89 (s, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.42 - 7.49 (m, 2H), 7.54 - 7.64 (m, 4H), 7.93 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 10.69 (s, 1H).

مثال 432

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-methyl-1,3-oxazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



طبقا للخطوات العامة GP8.2 فإن N-(4-bromo-3-{[(dimethylamino)methylene]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (300 ملغ، 0.65 مللى مول) و 4-bromo-2-methyl-1,3-oxazole hydrochloride (235 ملغ، 1.19 مللى مول) تم تحويلهم الى المركب المسمى بالعنوان و تم تنقيته مرتين باستخدام HPLC التحضيرى (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid)

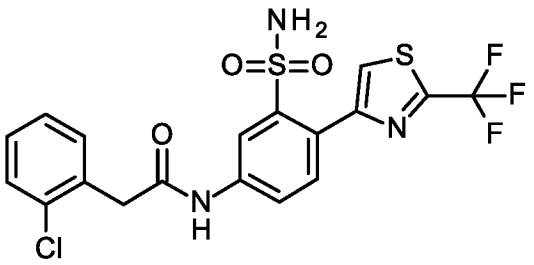
(1 ملغ، 0.00246 مللى مول ، % 1 معدل الانتاج ، % 80 نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 406 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.18 (d, 3H), 3.90 (s, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.41 - 7.49 (m, 2H), 7.87 (s, 2H), 7.91 (d, 1H), 7.96 - 8.03 (m, 2H), 8.39 (d, 1H), 10.83 (s, 1H).

مثال 433

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[2-(trifluoromethyl)-1,3-thiazol-4-yl]phenyl}acetamide



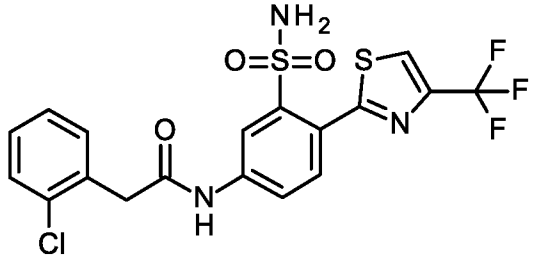
طبقا للخطوات العامة GP8.2 فإن N-(4-bromo-3-{[(dimethylamino)methylene]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (300 ملغ، 0.65 مللى مول) و 4-bromo-2-(trifluoromethyl)-1,3-thiazole (275 ملغ، 1.19 مللى مول) تم تحويلهم الى المركب المسمى بالعنوان وتم تنقيته باستخدام HPLC التحضيرى (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid), متبوع ب HPLC تحضيرى اخر (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.2% aqueous ammonia (32%)) (9 ملغ، 0.0189 مللى مول ، % 3 معدل الانتاج ، % 85 نقاء).

LC-MS (Method B): Rt = 1.14 min; MS (ESIpneg): m/z = 474 [M-H]-

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.91 (s, 2H), 7.28 - 7.38 (m, 4H), 7.42 - 7.49 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 10.76 (s, 1H).

مثال 434

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1,3-thiazol-2-yl]phenyl}acetamide



طبقا للخطوات العامة GP8.2 فإن N-(4-bromo-3-{[(dimethylamino)methylene]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (300 ملغ، 0.65 مللى مول) و 2-bromo-4-(trifluoromethyl)-1,3-thiazole (275 ملغ، 1.19 مللى مول) تم تحويلهم الى المركب المسمى بالعنوان وتم تنقيته باستخدام HPLC التحضيرى (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid),

متبوع ب HPLC تحضيرى اخر (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid)

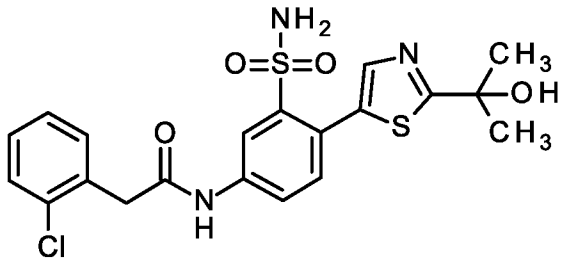
(5 ملغ، 0.0105 مللى مول ، 2% معدل الانتاج ، 97 % نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 1.18 min; MS (ESIpos): m/z = 476 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.92 (s, 2H), 7.28 - 7.37 (m, 2H), 7.41 - 7.51 (m, 4H), 7.80 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 10.87 (s, 1H).

مثال 435

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)-1,3-thiazol-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



طبقا للخطوات العامة GP8.2 فإن N-(4-bromo-3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (300 ملغ، 0.65 مللى مول) و 2-(5-bromo-1,3-thiazol-2-yl)propan-2-ol (263 ملغ، 1.19 مللى مول) تم تحويلهم الى المركب المسمى بالعنوان وتم تنقيته باستخدام HPLC التحضيرى (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrile/water + 0.1% formic acid)

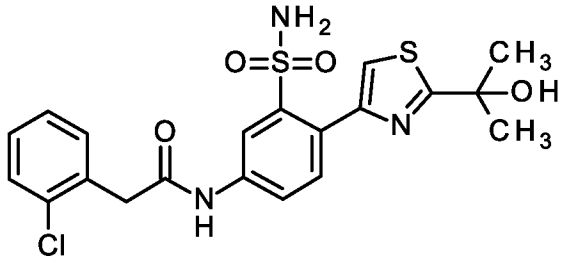
(25 ملغ، 0.0537 مللى مول ، 8% معدل الانتاج ، 99 % نقاء).

LC-MS (Method A): Rt = 0.95 min; MS (ESIpos): m/z = 466 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.54 (s, 6H), 3.89 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 7.28 - 7.40 (m, 4H), 7.41 - 7.48 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.70 (s, 1H)

المثال 436

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



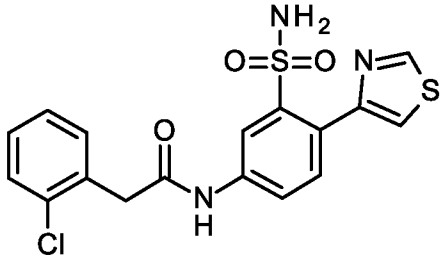
وفقا للإجراء العام (GP8.2) تحول N-(4-bromo-3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (300 ملغ، 0.65 ملي مول) و 2-(4-bromo-1,3-thiazol-2-yl)propan-2-ol (263 ملغ، 1.19 ملي مول) إلى المركب المذكور في العنوان ونُقي بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) التحضيري (Waters XBridge C18 5 ميكرون 100 × 30 مم , Acetonitrile / ماء + formic acid%0.1) (42 ملغ، 0.0901ملي مول,). الناتج 14% ، النقاوة 97%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.01 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 466 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.53 (s, 6H), 3.89 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.41 - 7.48 (m, 2H), 7.59 - 7.66 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.69 (s, 1H).

المثال 437

2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-sulfamoyl-4-(1,3-thiazol-4-yl)phenyl]acetamide



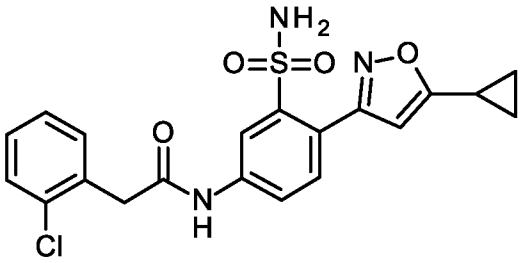
وفقا للإجراء العام GP8.2، تحول N-(4-bromo-3-{[(dimethylamino)methylene]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (600 ملغ، 1.31 ملي مول) و 4-bromo-1,3-thiazole (389 ملغ، 2.37 ملي مول) إلى المركب المذكور في العنوان ونُقي بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) التحضيري (Chromatorex C-18 10 ميكرون، 125×30 مم، acetonitrile / ماء + 0.1% formic acid)، يليه اسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) تحضيري آخر (Waters XBridge C18 5 ميكرون × 100 30 مم، Acetonitrile / ماء+ 0.1% formic acid) (3 ملغ، 0.00735 ملي مول، 1% ناتج، 97% النقاوة).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.02 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 408 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.89 (s, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.41 - 7.49 (m, 2H), 7.54 - 7.65 (m, 3H), 7.92 - 7.97 (m, 2H), 8.34 (d, 1H), 9.25 (d, 1H), 10.70 (s, 1H).

المثال 438

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(5-cyclopropyl-1,2-oxazol-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



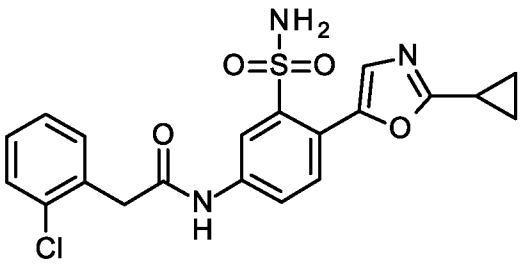
وفقا للإجراء العام GP8.2، تحول N-(4-bromo-3-{[(dimethylamino)methylene]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (300 ملغ، 0.65 ملي مول) و 3-bromo-5-cyclopropyl-1,2-oxazole (223 ملغ، 1.19 ملي مول) إلى المركب المذكور في العنوان ونُقي بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) التحضيري (Waters XBridge C18 5 ميكرون 100 × 30 مم , Acetonitrile / ماء+ 0.1% formic acid) (12 ملغ، 0.0427 ملي مول ، الناتج 7%، النقاوة 97%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1،07 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 432 [M+H]+

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) :(400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 0.79 - 0.85 (m, 2H), 1.00 - 1.07 (m, 2H), 2.00 - 2.07 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.28 - 7.36 (m, 2H), 7.40 - 7.50 (m, 4H), 7.67 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 10.80 (s, 1H).

المثال 439

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(2-cyclopropyl-1,3-oxazol-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



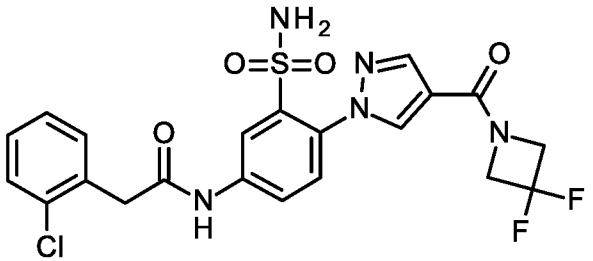
وفقا للإجراء العام GP8.2، تحول N-(4-bromo-3-{[(dimethylamino)methylene]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (4) (300 ملغ، 0.65 ملي مول) و 5-bromo-2-cyclopropyl-1,3-oxazole (223 ملغ، 1.19 ملي مول) إلى المركب المذكور في العنوان ونُقي بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) التحضيري (5 Waters XBridge C18 ميكرون 100 × 30 مم , Acetonitrile / ماء+ formic acid%0.1)، تلاه تنقية أخرى بالاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC)(Waters XBridge C18 5 ميكرون 100 × 30 ممmethanol , / ماء+ formic acid %0.1) (12 ملغ، 0.0427 ملي مول، الناتج 7%، النقاوة 97%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة الأولى): المعدل = 1.31 دقيقة؛ +MS (ESIpos): m/z = 432 [M+H]

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.98 - 1.10 (m, 4H), 2.13 - 2.21 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 7.28 - 7.36 (m, 2H), 7.39 - 7.48 (m, 5H), 7.68 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.71 (s, 1H).

المثال 440

2-(2-Chlorophenyl)-N-(4-{4-[(3,3-difluoroazetidin-1-yl)carbonyl]-1H-pyrazol-1-yl}-3-sulfamoylphenyl)acetamide



وفقا للإجراء العام GP7.1، تحول م-{[(2-chlorophenyl)acetyl]amino}-1-(4-methyl 2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate (100 ملغ، 0.22 ملي مول) و 3,3-difluoroazetidine (51.8 ملغ، 0.56 ملي مول) إلى المركب المذكور في العنوان ونُقي

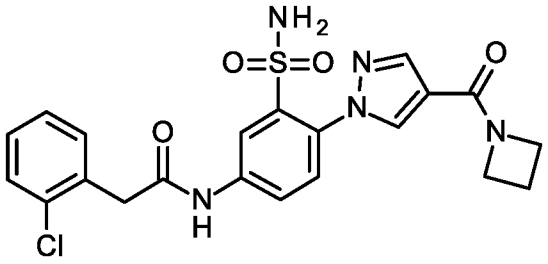
بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) التحضيري (Waters XBridge C18 5 ميكرون 100 × 30 مم , Acetonitrile / ماء+ formic acid%0.1) (31 ملغ، 0.0608 ملي مول، الناتج 28% إنتاج، النقاوة 97%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 0،97 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 510 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) :(400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 3.91 (s, 2H), 4.35 - 4.56 (m, 2H), 4.74 - 5.00 (m, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.38 - 7.49 (m, 4H), 7.59 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 10.82 (s, 1H).

المثال 441

N-{4-[4-(Azetidin-1-ylcarbonyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-(2-chlorophenyl)acetamide



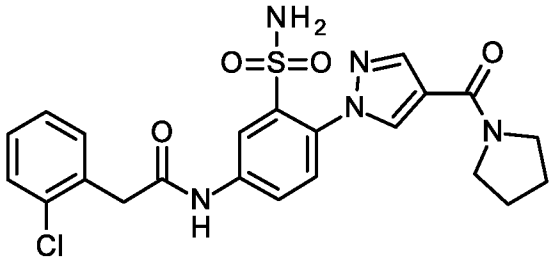
وفقا للإجراء العام GP7.1، تحول methyl 1-(4-{[(2-chlorophenyl)acetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate (100 ملغ، 0.22 ملي مول) و azetidine (31.8 ملغ ، 0.56 ملي مول) إلى المركب المذكور في العنوان ونُقي بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) التحضيري (Waters XBridge C18 5 ميكرون 100 × 30 مم , Acetonitrile / ماء+ formic acid%0.1) (17 ملغ، 0.0359 ملي مول، الناتج 16%، النقاوة 98%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 0.90 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 474 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.24 - 2.32 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.00 (br t, 2H), 4.39 (br. t, 2H), 7.30 - 7.36 (m, 2H), 7.40 - 7.48 (m, 4H), 7.58 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 10.80 (s, 1H).

المثال 442

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



وفقا للإجراء العام GP7.1، تحول methyl 1-(4-{[(2-chlorophenyl)acetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate (100 ملغ، 0.22 ملي مول) و pyrrolidine (39.6 ملغ ، 0.56 ملي مول) إلى المركب المذكور في العنوان ونُقي بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) التحضيري (Waters XBridge C18 5 ميكرون 100 × 30 مم , Acetonitrile / ماء+ formic acid%0.1) (21 ملغ، 0.0430 ملي مول، 20% الناتج، 98% النقاوة).

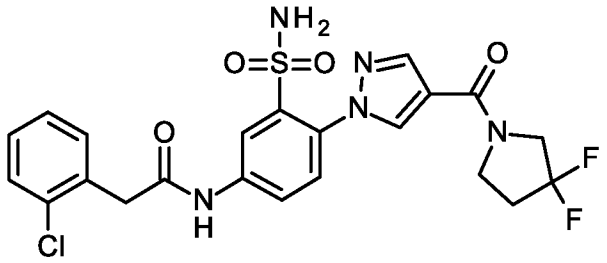
الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 0،95 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 488 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.79 - 1.88 (m, 2H), 1.89 - 1.97 (m, 2H), 3.46 (t, 2H), 3.68 (t, 2H),

3.91 (s, 2H), 7.29 - 7.37 (m, 2H), 7.40 - 7.49 (m, 4H), 7.60 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 10.80 (s, 1H).

المثال 443

2-(2-Chlorophenyl)-N-(4-{4-[(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)carbonyl]-1H-pyrazol-1-yl}-3-sulfamoylphenyl)acetamide



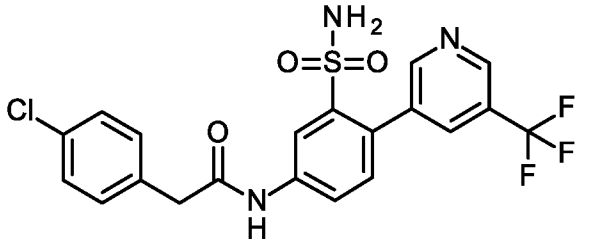
وفقا للإجراء العام GP7.1، تحول methyl 1-(4-{[(2-chlorophenyl)acetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate (100 ملغ، 0.22 ملي مول) 3,3-difluoropyrrolidine (59.7 ملغ، 0.56 ملي مول) إلى المركب المذكور في العنوان ونُقي بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) التحضيري (Waters XBridge C18 5 ميكرون 100 × 30 مم , Acetonitrile / ماء+ formic acid%0.1) (31 ملغ، 0.0592 ملي مول، امنتجا 27%، النقاوة 95%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 0.99 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 524 [M+H]+

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.70 (br t, 1H), 3.88 (br t, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.97 (br t, 1H), 4.19 (br t, 1H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.40 - 7.49 (m, 4H), 7.62 (br t, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.53 (br d, 1H), 10.81 (s, 1H), 2H probably overlapped by water signal

المثال 444

2-(4-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]phenyl}acetamide

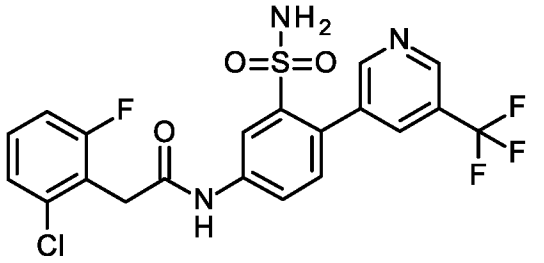


وفقا للإجراء العام GP6.2، تحول 5-amino-N-[(dimethylamino)methylene]-2-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و (4-chlorophenyl)acetic acid إلى المركب المذكور في العنوان (12.9 ملغ، 0.0275 ملي مول، الناتج 14%، النقاوة 100%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.15 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 470 [M+H]+

المثال 445

2-(2-Chloro-6-fluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]phenyl}acetamide

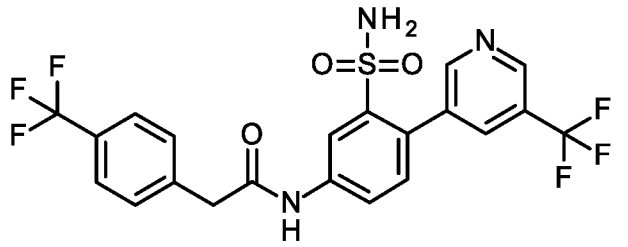


وفقا للإجراء العام GP6.2، تحول 5-amino-N-[(dimethylamino)methylene]-2-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و (2-chloro-6-fluorophenyl)acetic acid إلى المركب المذكور في العنوان (18.0 ملغ، 0.0369 ملي مول، امنتجا 18%، النقاوة100%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.13 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 488 [M+H]+

المثال 446

N-{3-Sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]phenyl}-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide

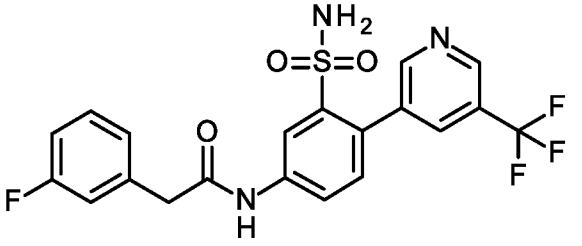


وفقا للإجراء العام GP6.2، تحول 5-amino-N-[(dimethylamino)methylene]-2-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و [4-trifluoromethyl)phenyl]acetic acid) إلى المركب المذكور في العنوان (10.6 ملغ، 0.0211 ملي مول، الناتج 11%، النقاوة 100%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.20 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 504 [M+H]+

المثال 447

2-(3-Fluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]phenyl}acetamide

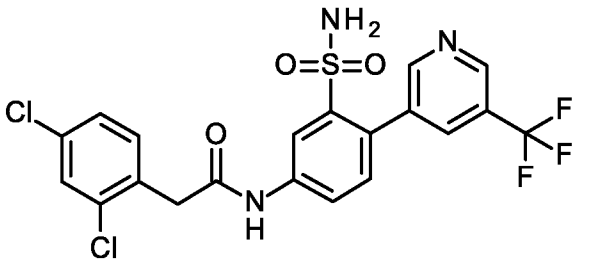


وفقا للإجراء العام GP6.2، تحول 5-amino-N-[(dimethylamino)methylene]-2-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و (3-fluorophenyl)acetic acid acid إلى المركب المذكور في العنوان (20.7 ملغ، 0.0457 ملي مول، الناتج 23%، النقاوة 100%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1،09 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 454 [M+H]+

المثال 448

2-(2,4-Dichlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]phenyl}acetamide

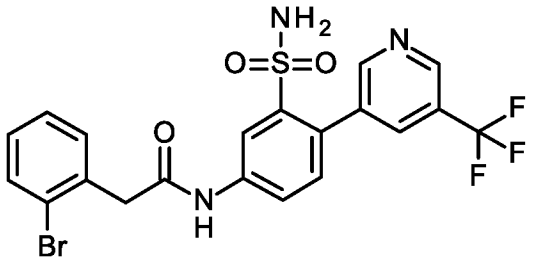


وفقا للإجراء العام GP6.2، تحول 5-amino-N-[(dimethylamino)methylene]-2-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و (2,4-dichlorophenyl)acetic acid إلى المركب المذكور في العنوان (15.0 ملغ، 0.0297 ملي مول، امنتجا 15%، النقاوة 100%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.22 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 504 [M+H]+

المثال 449

2-(2-Bromophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]phenyl}acetamide

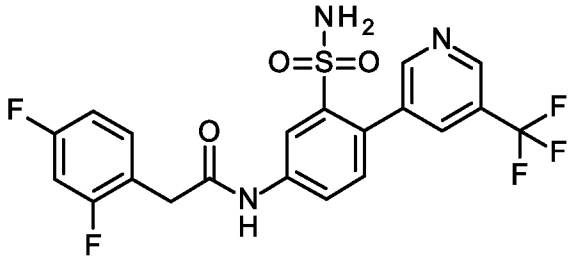


وفقا للإجراء العام GP6.2، تحول 5-amino-N-[(dimethylamino)methylene]-2-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و (2-bromophenyl)acetic acid إلى المركب المذكور في العنوان (12.9 ملغ، 0.0251 ملي مول، الناتج 13%، النقاوة 100%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.13 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 514 [M+H]+

المثال 450

2-(2,4-Difluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]phenyl}acetamide

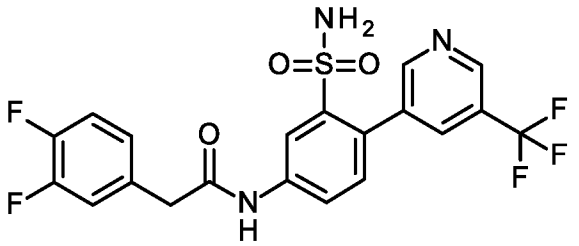


وفقا للإجراء العام GP6.2، تحول 5-amino-N-[(dimethylamino)methylene]-2-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و (2,4-difluorophenyl)acetic acid إلى المركب المذكور في العنوان (13.9 ملغ، 0.0295 ملي مول، الناتج 15%، النقاوة 100%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.10 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 472 [M+H]+

المثال 451

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]phenyl}acetamide

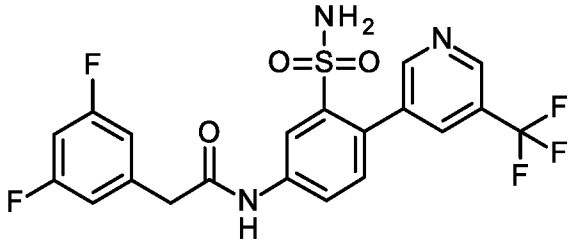


وفقا للإجراء العام GP6.2، تحول 5-amino-N-[(dimethylamino)methylene]-2-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و (3,4-difluorophenyl)acetic acid إلى المركب المذكور في العنوان (20.3 ملغ، 0.0431 ملي مول، امنتجا 22%، النقاوة 100%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.12 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 472 [M+H]+

المثال 452

2-(3,5-Difluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]phenyl}acetamide



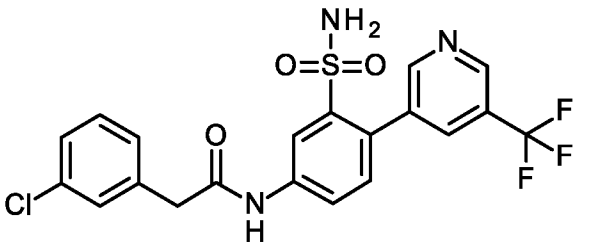
وفقا للإجراء العام GP6.2، تحول 5-amino-N-[(dimethylamino)methylene]-2-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و (3,4-

difluorophenyl)acetic acid إلى المركب المذكور في العنوان (20.3 ملغ، 0.0431 ملي مول، امنتجا 22%، النقاوة 100%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC–MS (الطريقة أ): المعدل = 1.12 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 472 [M+H]+

المثال 453

2–(3–Chlorophenyl)–N–{3–sulfamoyl–4–[5–(trifluoromethyl)pyridin–3–yl]phenyl}acetamide

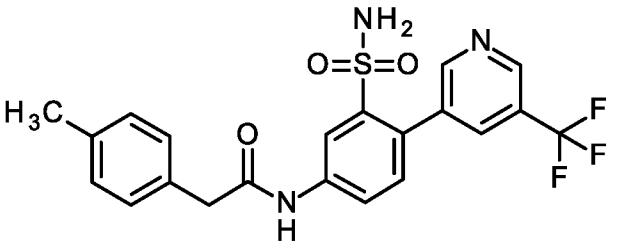


وفقا للإجراء العام GP6.2، تحول 5–[2–amino–N–[(dimethylamino)methylene]–5–(trifluoromethyl)pyridin–3–yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و (3–chlorophenyl)acetic acid إلى المركب المذكور في العنوان (7.0 ملغ، 0.0149 ملي مول، الناتج 7%، النقاوة 78%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC–MS (الطريقة أ): المعدل = 1.15 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 470 [M+H]+

المثال 454

2–(4–Methylphenyl)–N–{3–sulfamoyl–4–[5–(trifluoromethyl)pyridin–3–yl]phenyl}acetamide

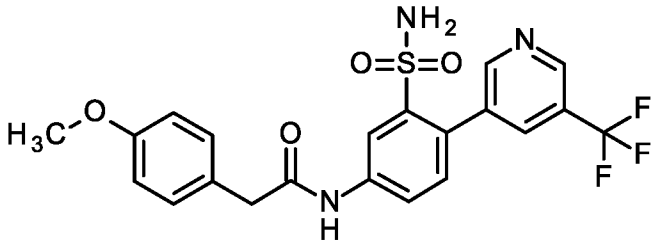


وفقا للإجراء العام GP6.2، تحول 5--5]-2-[amino-N-[(dimethylamino)methylene] trifluoromethyl)pyridin-3-yl]benzenesulfonamide(0.20 ملي مول) و (4- methylphenyl)acetic acid إلى المركب المذكور في العنوان (13.2 ملغ، 0.0294 ملي مول، الناتج 15%، النقاوة 100%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.13 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 450 [M+H]+

المثال 455

2-(4-Methoxyphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]phenyl}acetamide

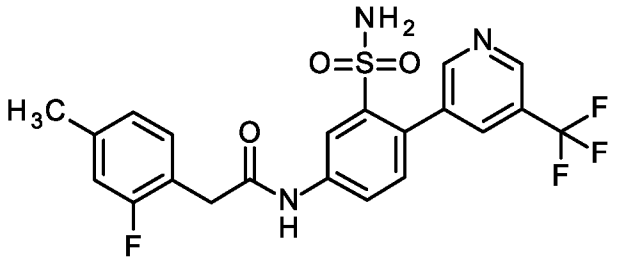


وفقا للإجراء العام GP6.2، تحول 55-amino-N-[(dimethylamino)methylene]-2-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و (4- methoxyphenyl)acetic acid إلى المركب المذكور في العنوان (17.9 ملغ، 0.0385 ملي مول، الناتج 19%، النقاوة 100%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1،06 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 466 [M+H]+

المثال 456

2-(2-Fluoro-4-methylphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]phenyl}acetamide

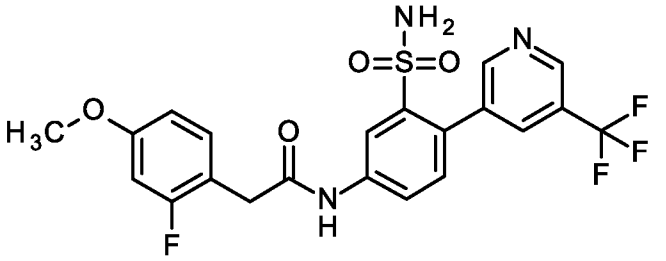


وفقا للإجراء العام GP6.2، تحول 5-amino-N-[(dimethylamino)methylene]-2-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و (2-fluoro-4-methylphenyl)acetic acid إلى المركب المذكور في العنوان (21.6 ملغ، 0.0462 ملي مول، امتنجا 23%، النقاوة 100%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.14 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 468 [M+H]+

المثال 457

2-(2-Fluoro-4-methoxyphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]phenyl}acetamide



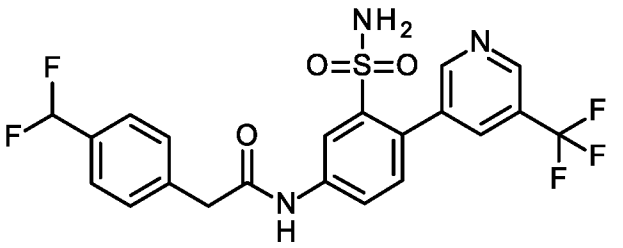
وفقا للإجراء العام GP6.2، تحول 5-amino-N-[(dimethylamino)methylene]-2-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و (2-

fluoro-4-methoxyphenyl)acetic acid إلى المركب المذكور في العنوان (23.5 ملغ، 0.0486 ملي مول، امنتجا 24%، النقاوة 100%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1،09 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 484 [M+H]+

المثال 458

2-[4-(Difluoromethyl)phenyl]-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]phenyl}acetamide

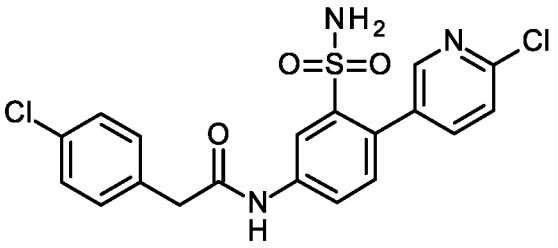


وفقا للإجراء العام GP6.2، تحول 5-amino-N-[(dimethylamino)methylene]-2-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]benzenesulfonamide (0.20 ملي مول) و [4-(difluoromethyl)phenyl]acetic acid إلى المركب المذكور في العنوان (17.1 ملغ، 0.0352 ملي مول، الناتج 18%، النقاوة 100%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.11 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 486 [M+H]+

المثال 459

2-(4-Chlorophenyl)-N-[4-(6-chloropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

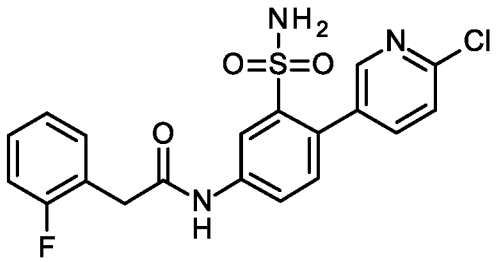


وفقا للإجراء العام GP6.2، تحول 5-amino-2-(6-chloropyridin-3-yl)-N-[(dimethylamino)methylene]benzenesulfonamide (0.21 ملي مول) و (4-chlorophenyl)acetic acid إلى المركب المذكور في العنوان (14.0 ملغ، 0.0321 ملي مول، الناتج 15%، النقاوة 81%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.11 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 436 [M+H]+

المثال 460

N-[4-(6-Chloropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide

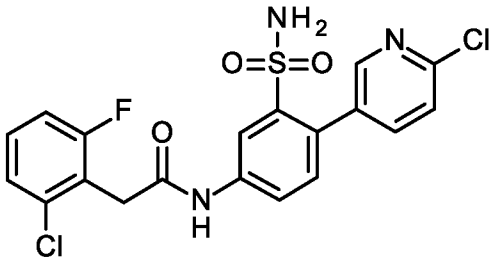


وفقا للإجراء العام GP6.2، تحول 5-amino-2-(6-chloropyridin-3-yl)-N-[(dimethylamino)methylene]benzenesulfonamide (0.21 ملي مول) و (2-fluorophenyl)acetic acid إلى المركب المذكور في العنوان (15.0 ملغ، 0.0357 ملي مول، الناتج 17%، النقاوة 91%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.02 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 420 [M+H]+

المثال 461

2-(2-Chloro-6-fluorophenyl)-N-[4-(6-chloropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

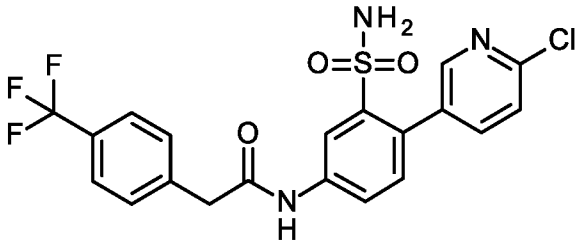


وفقا للإجراء العام GP6.2، تحول 5-amino-2-(6-chloropyridin-3-yl)-N-[(dimethylamino)methylene]benzenesulfonamide (0.21 ملي مول) و (2-chloro-6-fluorophenyl)acetic acid إلى المركب المذكور في العنوان (10.3 ملغ، 0.0223 ملي مول، الناتج 11%، النقاوة 100%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1،08 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 454 [M+H]+

المثال 462

N-[4-(6-Chloropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide



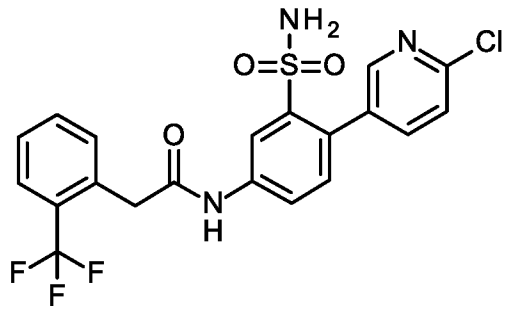
وفقا للإجراء العام GP6.2، تحول 5-amino-2-(6-chloropyridin-3-yl)-N-[(dimethylamino)methylene]benzenesulfonamide (0.21 ملي مول) و [4-

(trifluoromethyl)phenyl]acetic acid إلى المركب المذكور في العنوان (12.6 ملغ، 0.0268 ملي مول، الناتج 13%، النقاوة100%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC–MS (الطريقة أ): المعدل = 1.16 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 470 [M+H]+

المثال 463

N–[4–(6–Chloropyridin–3–yl)–3–sulfamoylphenyl]–2–[2–(trifluoromethyl)phenyl]acetamide

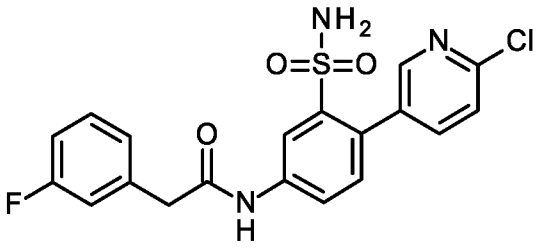


وفقا للإجراء العام GP6.2، تحول 5–amino–2–(6–chloropyridin–3–yl)–N–[(dimethylamino)methylene]benzenesulfonamide (0.21 ملي مول) و 2–[2–(trifluoromethyl)phenyl]acetic acid إلى المركب المذكور في العنوان (20.0 ملغ، 0.0426 ملي مول، الناتج 20%، النقاوة 76%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC–MS (الطريقة أ): المعدل = 1.12 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 470 [M+H]+

المثال 464

N–[4–(6–Chloropyridin–3–yl)–3–sulfamoylphenyl]–2–(3–fluorophenyl)acetamide

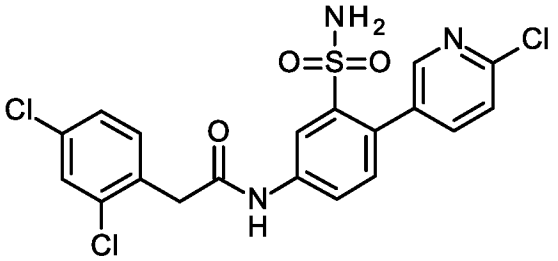


وفقا للإجراء العام GP6.2، تحول 5-amino-2-(6-chloropyridin-3-yl)-N-[(dimethylamino)methylene]benzenesulfonamide (0.21 ملي مول) و (3-fluorophenyl)acetic acid إلى المركب المذكور في العنوان (13.1 ملغ، 0.0312 ملي مول، الناتج 15%، النقاوة 100%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1،04 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 420 [M+H]+

المثال 465

N-[4-(6-Chloropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,4-dichlorophenyl)acetamide

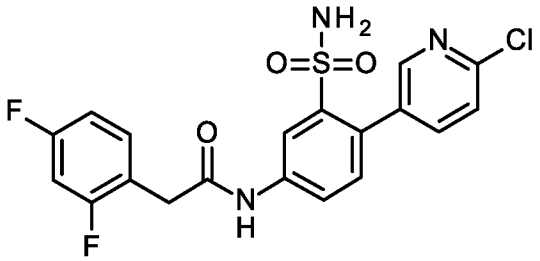


وفقا للإجراء العام GP6.2، تحول 5-amino-2-(6-chloropyridin-3-yl)-N-[(dimethylamino)methylene]benzenesulfonamide (0.21 ملي مول) و (3-fluorophenyl)acetic acid إلى المركب المذكور في العنوان (13.0 ملغ، 0.0276 ملي مول، الناتج 13%، النقاوة 100%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.17 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 470 [M+H]+

المثال 466

N-[4-(6-Chloropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,4-difluorophenyl)acetamide

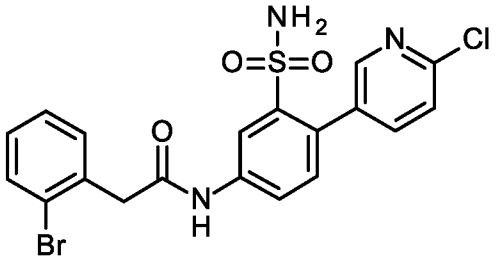


وفقا للإجراء العام GP6.2، تحول 5-أمينو-2- -(6-chloropyridin-3-yl)-2-5-amino N-[(dimethylamino)methylene]benzenesulfonamide (0.21 ملي مول) و -(2,4-difluorophenyl)acetic acid إلى المركب المذكور في العنوان (13.0 ملغ، 0.0297 ملي مول، امنتجا 14%، النقاوة 82%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.05 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 438 [M+H]+

المثال 467

2-(2-Bromophenyl)-N-[4-(6-chloropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



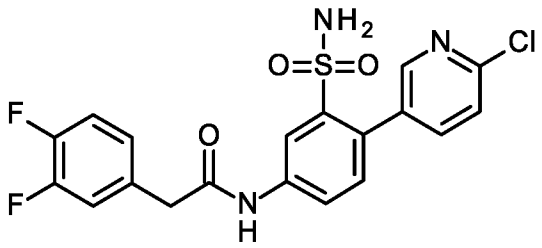
وفقا للإجراء العام GP6.2، تحول 5-amino-2-(6-chloropyridin-3-yl)-N-5 [(dimethylamino)methylene]benzenesulfonamide (0.21 ملي مول) و -(2-

bromophenyl)acetic acid ألى المركب المذكور في العنوان (18.8 ملغ، 0.0391 ملي مول، الناتج 19%، النقاوة 100%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC–MS (الطريقة أ): المعدل = 1،08 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 480 [M+H]+

المثال 468

N–[4–(6–Chloropyridin–3–yl)–3–sulfamoylphenyl]–2–(3,4–difluorophenyl)acetamide

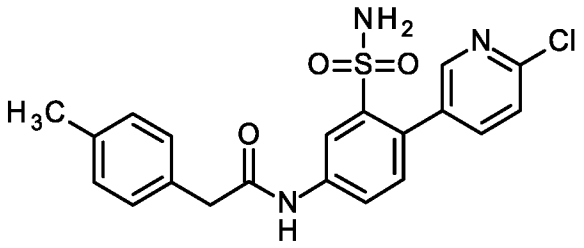


وفقا للإجراء العام GP6.2، تحول 5–amino–2–(6–chloropyridin–3–yl)–N–5 [(dimethylamino)methylene]benzenesulfonamide (0.21 ملي مول) و (3,4–difluorophenyl)acetic إلى المركب المذكور في العنوان (13.9 ملغ، 0.0317 ملي مول، الناتج 15%، النقاوة 100%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC–MS (الطريقة أ): المعدل = 1،07 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 438 [M+H]+

المثال 469

N–[4–(6–Chloropyridin–3–yl)–3–sulfamoylphenyl]–2–(4–methylphenyl)acetamide

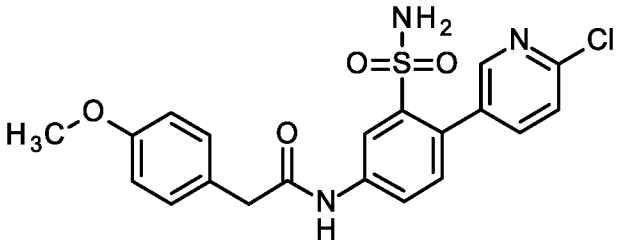


وفقا للإجراء العام GP6.2، تحول 5-amino-2-(6-chloropyridin-3-yl)-N-[(dimethylamino)methylene]benzenesulfonamide (0.21 ملي مول) و (4-methylphenyl)acetic acid إلى المركب المذكور في العنوان (9.4 ملغ، 0.0226 ملي مول، الناتج 11%، النقاوة 100%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1،08 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 416 [M+H]+

المثال 470

N-[4-(6-Chloropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-methoxyphenyl)acetamide

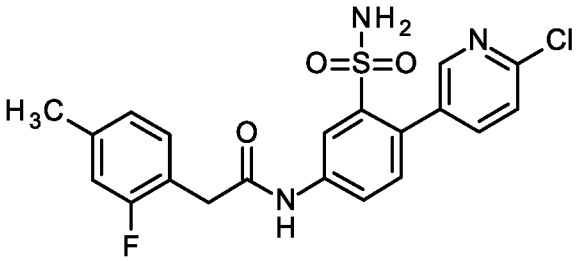


وفقا للإجراء العام GP6.2، تحول 5-amino-2-(6-chloropyridin-3-yl)-N-[(dimethylamino)methylene]benzenesulfonamide (0.21 ملي مول) و (4-methoxyphenyl)acetic acid إلى المركب المذكور في العنوان (18.8 ملغ، 0.0435 ملي مول، الناتج 21%، النقاوة 92%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.01 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 432 [M+H]+

المثال 471

N-[4-(6-Chloropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-fluoro-4-methylphenyl)acetamide

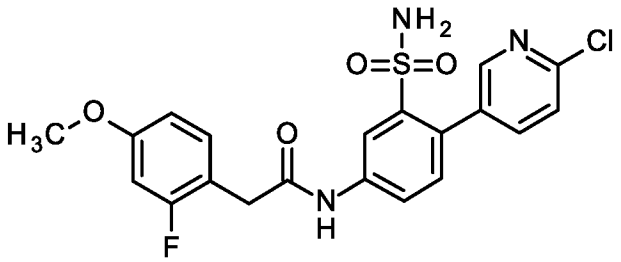


وفقا للإجراء العام GP6.2، تحول 5-amino-2-(6-chloropyridin-3-yl)-N-[(dimethylamino)methylene]benzenesulfonamide (0.21 ملي مول) و 2-(2-fluoro-4-methylphenyl)acetic acid إلى المركب المذكور في العنوان (21.2 ملغ، 0.0489 ملي مول، الناتج 23%، النقاوة 85%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1،09 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 434 [M+H]+

المثال 472

N-[4-(6-Chloropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)acetamide



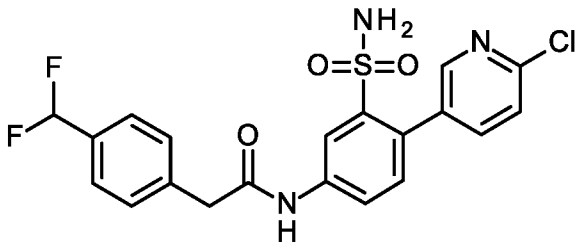
وفقا للإجراء العام GP6.2، تحول 5 GP6.2, 5-amino-2-(6-chloropyridin-3-yl)-N-[(dimethylamino)methylene]benzenesulfonamide (0.21 ملي مول) و 2-(

fluoro-4-methoxyphenyl)acetic acid تحويل إلى المركب المذكور في العنوان (15.3 ملغ، 0.0340 ملي مول، الناتج 16%، النقاوة 100%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1،04 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 450 [M+H]+

المثال 473

N-[4-(6-Chloropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[4-(difluoromethyl)phenyl]acetamide

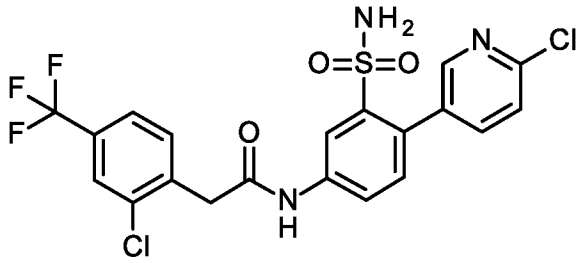


وفقا للإجراء العام GP6.2، تحول 5-amino-2-(6-chloropyridin-3-yl)-N-[(dimethylamino)methylene]benzenesulfonamide (0.21 ملي مول) و [4-(difluoromethyl)phenyl]acetic acid إلى المركب المذكور في العنوان (12.6 ملغ، 0.0279 ملي مول، الناتج 13%، النقاوة 100%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1،06 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 452 [M+H]+

المثال 474

N-[4-(6-Chloropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide

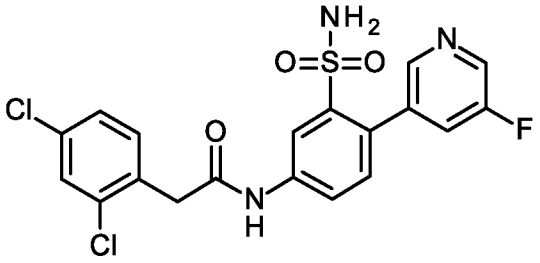


وفقا للإجراء العام GP6.2، تحول 5-amino-2-(6-chloropyridin-3-yl)-N-[(dimethylamino)methylene]benzenesulfonamide (0.21 ملي مول) و 2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]acetic acid إلى المركب المذكور في العنوان (13.7 ملغ، 0.0272 ملي مول، الناتج 13%، النقاوة 100%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.21 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 504 [M+H]+

المثال 475

2-(2,4-Dichlorophenyl)-N-[4-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

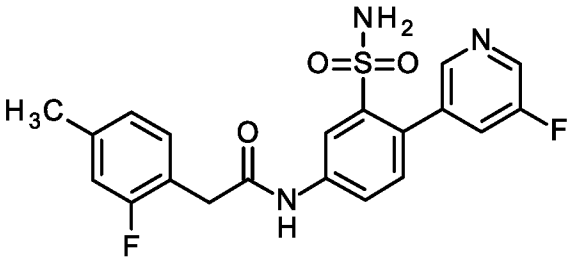


وفقا للإجراء العام GP6.2، تحول 5-amino-N-[(dimethylamino)methylene]-2-(5-fluoropyridin-3-yl)benzenesulfonamide (0.25 ملي مول) و (2,4-dichlorophenyl)acetic acid إلى المركب المذكور في العنوان (16.0 ملغ، 0.0352 ملي مول، امنتجا 14%، النقاوة 100%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.11 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 454 [M+H]+

المثال 476

2-(2-Fluoro-4-methylphenyl)-N-[4-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

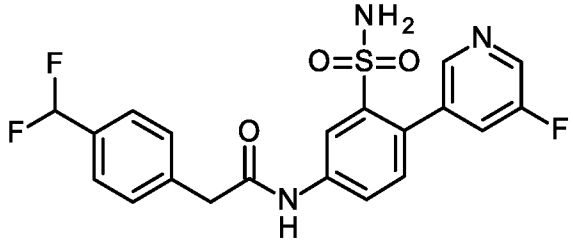


وفقا للإجراء العام GP6.2، تحول 5-amino-N-[(dimethylamino)methylene]-2-(5-fluoropyridin-3-yl)benzenesulfonamide (0.25 ملي مول) و (2-fluoro-4-methylphenyl)acetic acid إلى المركب المذكور في العنوان (42.2 ملغ، 0.101 ملي مول، الناتج 40%، النقاوة 73%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.03 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 418 [M+H]+

المثال 477

2-[4-(Difluoromethyl)phenyl]-N-[4-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



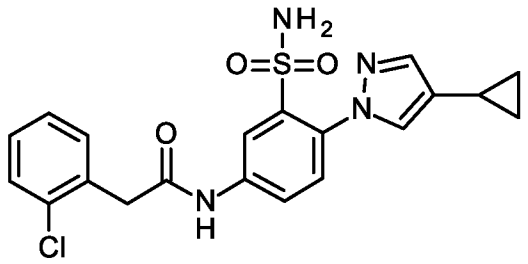
وفقا للإجراء العام GP6.2، تحول 5-amino-N-[(dimethylamino)methylene]-2-[4-(5-fluoropyridin-3-yl)benzenesulfonamide (0.25 ملي مول) و 4-[

(difluoromethyl)phenyl]acetic acid إلى المركب المذكور في العنوان (27.5 ملغ، 0.0632 ملي مول،امنتجا 25%، النقاوة 78%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.00 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 436 [M+H]+

المثال 478

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-cyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



وفقا للإجراء العام GP1.2 و GP2.1 و GP3.3 و GP4.1، تحول 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملي مول)، و 4-cyclopropyl-1H-pyrazole (210 ملغ، 1.94 ملي مول) و (2-chlorophenyl)acetic acid (330 ملغ، 1.94 ملي مول) دون تنقية للمركبات الوسيطة إلى المركب المذكور في العنوان ونُقي في النهاية مرتين بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) التحضيري (Waters XBridge C18 5 ميكرون 100 × 30 مم , Acetonitrile / ماء+ 0.1%formic acid) (1 ملغ، 0.00232 ملي مول، الناتج 2% على 4 خطوات، النقاوة 97%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.27 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 431 [M+H]+

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.55 - 0.61 (m, 2H), 0.84 - 0.90 (m, 2H), 1.73 - 1.81 (m, 1H), 3.89 (s,

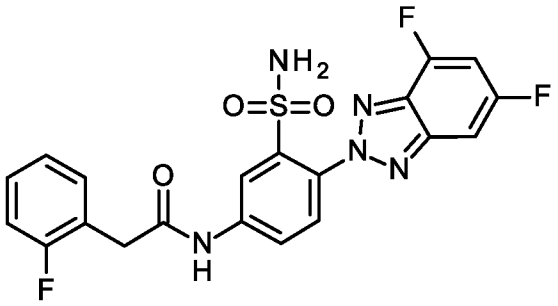
2H), 7.29 - 7.37 (m, 2H), 7.42 - 7.51 (m, 5H), 7.58 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.74 (s, 1H).

المثال 479 والمثال 480

وفقا للإجراءات العامة GP1.2 و GP2.1 و GP3.3 و GP4.1، تحول 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملي مول)، 4,6-difluoro-2H-benzotriazole (300 ملغ، 1.94 ملي مول) و 2-(2-fluorophenyl)acetic acid (267 ملغ، 1.74 ملي مول) دون تنقية المركبات الوسيطة إلى المركبين المذكورين في العنوان التي نُقيا وفصلها في النهاية بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) التحضيري (Chromatorex C-18 10 ميكروميتر, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء+ 0.1% formic acid)، تبعه إجراء تنقية أخرة بالاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) التحضيري (Phenomenex Kinetex C18 EVO 5 ميكرون 100 × 30 مم, k, Acetonitrile / ماء+ 0.2% ammonia مائية (32%).

المثال 479

N-[4-(4,6-Difluoro-2H-benzotriazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide



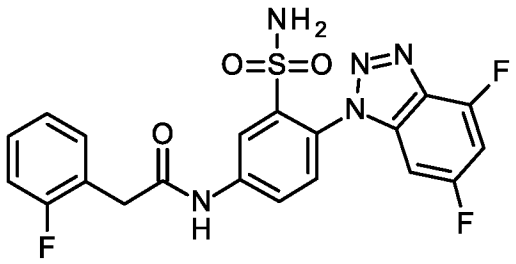
11 ملغ، 0.0238 ملي مول، الناتج 2% على 4 خطوات، النقاوة 95%

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة J): المعدل = 1،32 دقيقة؛ MS (ESIpos): [M-H] = 460 m/z -

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR): (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.84 (s, 2H), 7.16 - 7.24 (m, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 1H), 7.43 (td, 1H), 7.52 - 7.61 (m, 3H), 7.81 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H), 10.93 (s, 1H).

المثال 480

N-[4-(4,6-Difluoro-1H-benzotriazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide



6.1 ملغ، 0.0132 ملي مول، الناتج 1% على 4 خطوات، النقاوة 95%

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة J): المعدل = 1.22 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 460 [M-H]-

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR): (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.85 (s, 2H), 7.15 - 7.24 (m, 3H), 7.31 - 7.39 (m, 1H), 7.40 - 7.48 (m, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.66 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.52 (d, 1H), 10.93 (s, 1H).

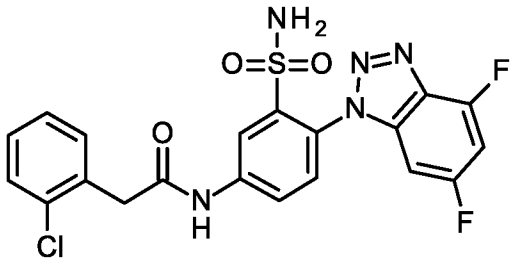
المثال 481 والمثال 482

وفقا للإجراءات العامة GP1.2 و GP2.1 و GP3.3 و GP4.1، يتحول 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملي مول)، 4,6-difluoro-2H-benzotriazole (300 ملغ، 1.94 ملي مول) و 2-(2-chlorophenyl)acetic acid (296 ملغ، 1.74 ملي مول) دون تنقية المركبات الوسيطة إلى

المركبين المذكورين في العنوان الذان نُقيا وفُصلا في النهاية بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) التحضيري (Chromatorex C-18 10 ميكروميتر, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء+ formic acid%0.1)، تلاه تنقية أخرى بالاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC)التحضيري (Phenomenex Kinetex C18 EVO 5 ميكرون 100 × 30 مم k, Acetonitrile / ماء+ ammonia %0.2 مائية (32%)).

المثال 481

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4,6-difluoro-1H-benzotriazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



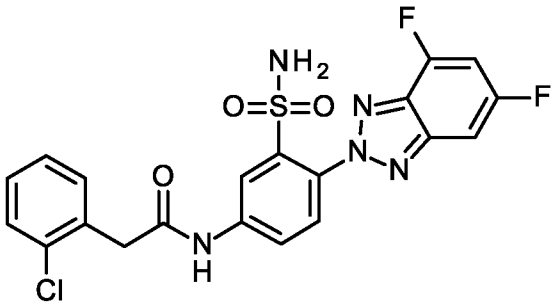
10.6 ملغ، 0.0222 ملي مول، الناتج 2% على 4 خطوات، النقاوة 95%

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة J): المعدل = 1.28 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 476 [M-H]-

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.95 (s, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.41 - 7.54 (m, 5H), 7.66 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.53 (d, 1H), 10.95 (s, 1H).

المثال 482

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4,6-difluoro-2H-benzotriazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



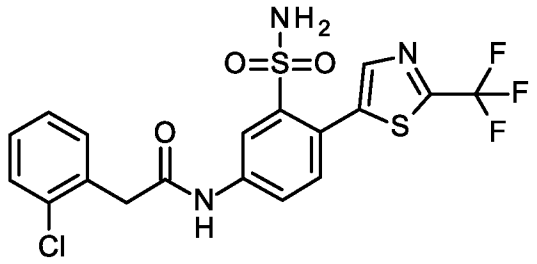
13.1 ملغ، 0.0274 ملي مول، الناتج 2% على 4 خطوات، النقاوة 95%

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC–MS (الطريقة J): المعدل = 1،36 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 476 [M–H]–

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H–NMR) :(600MHz, DMSO–d6) δ [ppm] 3.95 (s, 2H), 7.31 – 7.37 (m, 2H), 7.45 – 7.49 (m, 2H), 7.52 – 7.60 (m, 3H), 7.82 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 8.51 (d, 1H), 10.97 (s, 1H).

المثال 483

2–(2–Chlorophenyl)–N–{3–sulfamoyl–4–[2–(trifluoromethyl)–1,3–thiazol–5–yl]phenyl}acetamide



وفقا للإجراء العام GP8.2، تحول N–(4–bromo–3–{[(dimethylamino)methylene]–sulfamoyl}phenyl)–2–(2–chlorophenyl)acetamide (300 ملغ، 0.65 ملي مول) و 5–bromo–2–(trifluoromethyl)–1,3–thiazole (275 ملغ، 1.19 ملي مول) إلى المركب المذكور في العنوان ونُقي بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) التحضيري

(Waters XBridge C18 5) ميكرون 100 × 30 مم , Acetonitrile / ماء+ 0.1% formic acid) (11 ملغ، 0.0462 ملي مول، الناتج 7%، النقاوة 97%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC–MS (الطريقة أ): المعدل = 1.16 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 476 [M+H]+

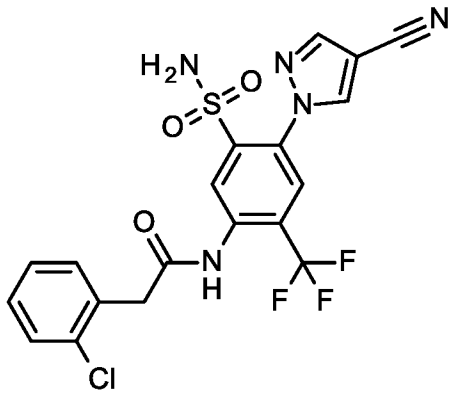
الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H–NMR): (400MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 3.91 (s, 2H), 7.29 – 7.36 (m, 2H), 7.41 – 7.48 (m, 2H), 7.53 – 7.58 (m, 3H), 7.90 (dd, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.80 (s, 1H).

المثال 484، والمثال 485، والمثال 486، والمثال 487 والمثال 488

أُضيف acetonitrile (2 مل) إلى خليط من 2–(2–chlorophenyl)–N–[4–(4–cyano–1H–pyrazol–1–yl)–3–sulfamoylphenyl]acetamide (200 ملغ، 0.48 ملي مول)، و sodium trifluoromethanesulfinate (600 ملغ، 3.85 ملي مول) و copper (II) triflate (35 ملغ؛ 0.10 ملي مول)، تحت الأرجون. أُضيف tert–butylhydroperoxide (70% وزنا في الماء، 0.53 مل، 3.85 ملي مول) قطرة قطرة إلى الخليط الناتج، مع التقليب الشديد، لمدة أكثر من 30 دقيقة بواسطة مضخة مِمحقن. بعد التقليب لمدة 15 ساعة إضافية رُشح خليط التفاعل. ورُكز رُشاحَةُ الناتجة في تحت التفريغ إلى حوالي 1 مل ونُقي بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) معطيا وفصل المركبات المذكورة في العنوان.

المثال 484

2–(2–Chlorophenyl)–N–[4–(4–cyano–1H–pyrazol–1–yl)–5–sulfamoyl–2–(trifluoromethyl)phenyl]acetamide



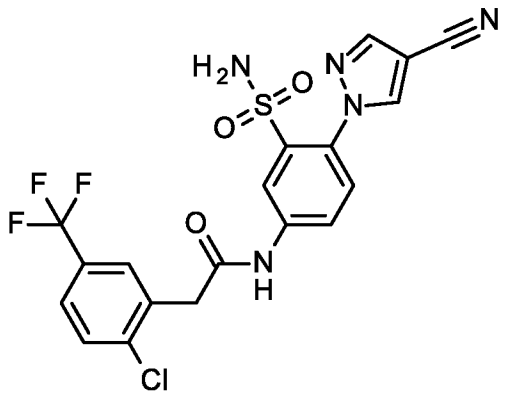
0.9 ملغ، الناتج 1%، النقاوة 85%

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC–MS (الطريقة م): المعدل = 2.63 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 484 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H–NMR) δ [ppm] 3.99 (600MHz, CD3CN) (s, 2H), 6.33 (s, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.22 (bs, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.76 (s, 1H).

المثال 485

2–[2–Chloro–5–(trifluoromethyl)phenyl]–N–[4–(4–cyano–1H–pyrazol–1–yl)–3–sulfamoylphenyl]acetamide



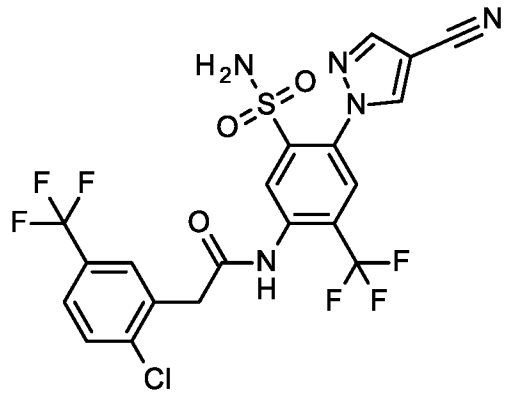
6.5 ملغ، الناتج 2%، النقاوة 85%

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة م): المعدل = 2.64 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 484 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (600MHz, CD3CN) δ [ppm] 3.99 (s, 2H), 6.33 (s, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.76 (s, 1H).

المثال 486

2-[2-Chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoyl-2-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide



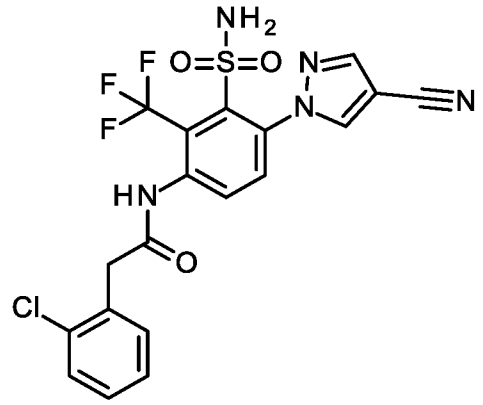
5.0 ملغ، الناتج 2%، النقاوة 90%

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة م): المعدل = 2.93 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 484 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (600MHz, CD3CN) δ [ppm] 3.94 (s, 2H), 6.08 (s, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.47 (d, 1H).

المثال 487

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoyl-2-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide



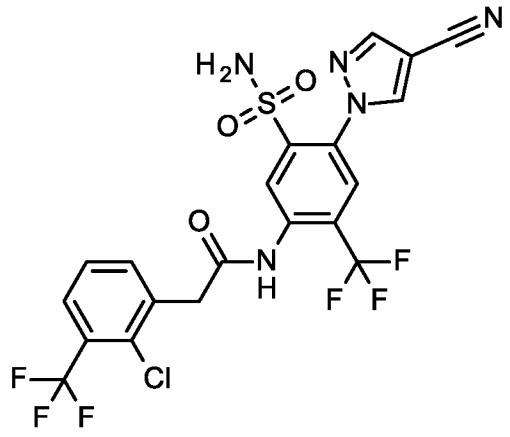
0.7 ملغ، 1% الناتج، النقاوة 90%

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC–MS (الطريقة م): المعدل = 2.33 دقيقة؛ MS +(ESIpos): m/z = 484 [M+H]

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H–NMR) 3.94 (600MHz, CD3CN) δ [ppm] (s, 2H), 6.08 (s, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.47 (d, 1H).

المثال 488

2–[2–Chloro–3–(trifluoromethyl)phenyl]–N–[4–(4–cyano–1H–pyrazol–1–yl)–5–sulfamoyl–2–(trifluoromethyl)phenyl]acetamide



5.3 ملغ، الناتج 2%، النقاوة 90%

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة م): المعدل = 2.89 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 552 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) 4.13 [ppm] δ (600MHz, CD3CN) (s, 2H), 6.37 (s, 2H), 7.54 (t, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.71(s, 1H).

المثال 489، والمثال 490 والمثال 491

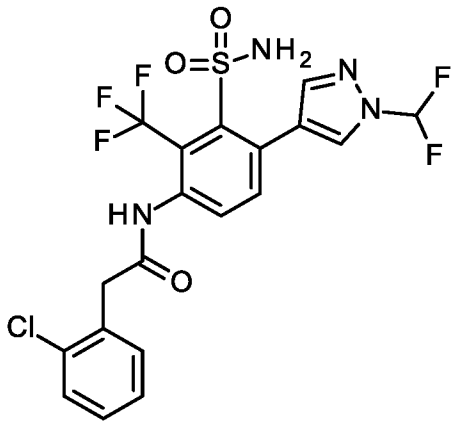
يُضاف acetonitrile (1.5 مل) إلى خليط من 2-(2-chlorophenyl)-N-(4-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}phenyl)acetamide (150 ملغ، 0.30 ملي مول)، و sodium trifluoromethanesulfinate (378 ملغ، 2.42 ملي مول) copper (II) triflate (22 ملغ؛ 0.06 ملي مول)، في وجود الأرجون.و يُضاف tert-butylhydroperoxide (70% وزنا في الماء، 0.33 مل، 2.42 ملي مول) قطرة قطرة إلى الخليط الناتج، مع التقليب الشديد لمدة أكثر من 30 دقيقة بواسطة مضخة مِمحقن. بعد التقليب لمدة 15 ساعة إضافية رُشح خليط التفاعل. ورُكزت الرُشاحَةُ الناتجة تحت التفريغ إلى حوالي 1 مل ونُقيت بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) معطيا مركبات وسيطة كما يلي: 2-(2-chlorophenyl)-N-{4-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}-2-(trifluoromethyl)phenyl}acetamide (5.4 ملغ، الناتج 3.0% ، النقاوة 95%)، و 2-[2-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N-(4-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}phenyl)acetamide (6.1 ملغ، الناتج 3.2%، النقاوة 90%)، و 2-(2-chlorophenyl)-N-{4-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}-2-(trifluoromethyl)phenyl}acetamide (5.0 ملغ، الناتج2.8%، النقاوة 95%) و 2-(2-chlorophenyl)-N-(4-[1-(difluoromethyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-

4-yl]-3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}phenyl)acetamide (2.3 ملغ، الناتج 1.2%، النقاوة 90%).

وأُعيد إذابة هذه المركبات الوسيطة بشكل منفصل في Methanol (0.5 مل) وأضيفت ammonia المائية (0.5 مل)، تلى ذلك التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة يومين. وأُضيف الماء وأُستخلص الخليط الناتج ثلاث مرات باستخدام dichloromethane. غُسلت الطبقات العضوية الملغموعة بالمحلول الملحي، وجُففت ورُكزت تحت التفريغ معطية المركبات المذكورة في العنوان.

المثال 489

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoyl-2-(trifluoromethyl)phenyl}acetamide



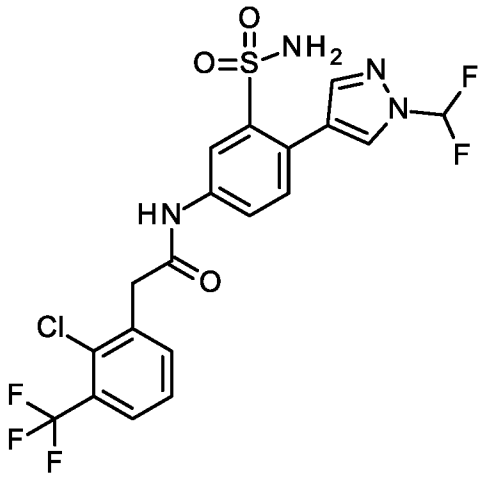
4.3 ملغ، 3% الناتج، النقاوة 95%

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة م): المعدل = 2.64 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 509 [M+H]+

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) 3.92 [ppm] δ (600MHz, CD3CN) (s, 2H), 5.57 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.25 (s, 1H).

المثال 490

Chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N-{4-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



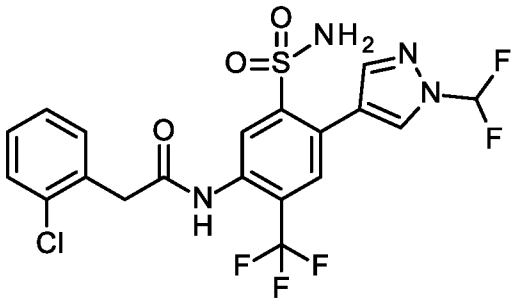
5.0 ملغ، الناتج 3%، النقاوة 90%

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة م): المعدل = 2.82 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 509 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (MHZ600، CD3CN [بم] 3.99 (s، 2H)، 5.50 (بس، 2H)، 7.40 (t، 1H)، 7.42 (d، 1H)، 7.49 (د، 1H)، 7.68 ، (1H، 7.75 (د، 1H)، 7.79 (s، 1H)، 7.89 (s، 1H)، 8.22 (d، 1H)، 8.38 (d، 1H)، 8.88 (s، 1H).

المثال 491

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-sulfamoyl-2-(trifluoromethyl)phenyl}acetamide



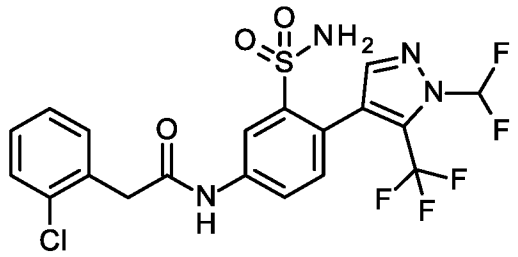
4.6 ملغ، الناتج 3%، النقاوة 90%

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة م): المعدل = 2.92 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 509 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) 3.95 [ppm] δ (600MHz, CD3CN) (s, 2H), 5.65 (s, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.41 (t, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.62 (s, 1H).

المثال 492

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[1-(difluoromethyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



2.4 ملغ، الناتج 1%، النقاوة 80%

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة م): المعدل = 2.87 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 509 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (600MHz, CD3CN) δ [ppm] 3.92 (s, 2H), 5.50 (bs, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.90 (s, 1H).

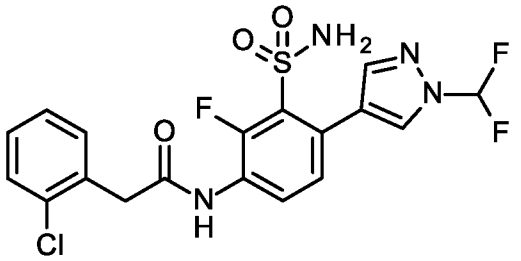
المثال 493 والمثال 494

يُضاف في أنبوب الضغط إلى خليط من 2-(2-chlorophenyl)-N-(4-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}phenyl)acetamide (200 ملغ، 0.40 ملي مول) و 1-chloromethyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane bis(tetrafluoroborate) (286 ملغ، 0.81 ملي مول)، في وجود argon، و acetonitrile (2 مل) . قُلب الخليط الناتج بشدة عند 80 درجة مئوية لمدة 15 ساعة، ثم رُكز تحت التفريغ ونُقي بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) معطيا المركبان الوسيطان التالية:-2-(2-chlorophenyl)-N-(4-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}-2-fluorophenyl)acetamide (18.5 ملغ، امنتجا 8.5%، النقاوة 95%) و 2-(2-chlorophenyl)-N-(4-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}-2-fluorophenyl)acetamide (4.9 ملغ، امنتجا 2.0%، النقاوة 85%).

أُعيد إذابة هذان المركبان الوسيطان بشكل منفصل في methanol (0.5 مل) وأضيفت ammonia المائية (0.5 مل)، تلي ذلك التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة يومين. أُضيف الماء وأُستخلص الخليط الناتج ثلاث مرات باستخدام dichloromethane. غُسلت الطبقات العضوية المجمعة بالمحلول الملحي، وجُففت ورُكزت في تحت التفريغ منتجا المركبان المذكوران في العنوان.

المثال 493

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-fluoro-3-sulfamoylphenyl}acetamide



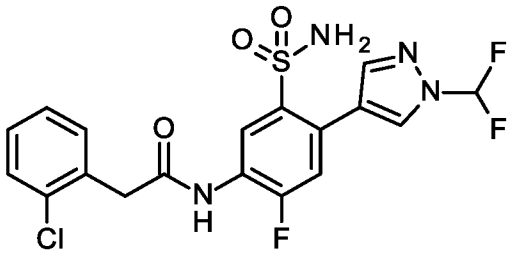
16.1 ملغ، الناتج 8%، النقاوة 95%

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC–MS (الطريقة م): المعدل = 2.41 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 459 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H–NMR) 3.95 [ppm] δ (600MHz, CD3CN) (s, 2H), 5.95 (bs, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.38 (t, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.47 (s, 1H).

المثال 494

2–(2–Chlorophenyl)–N–{4–[1–(difluoromethyl)–1H–pyrazol–4–yl]–2–fluoro–5–sulfamoylphenyl}acetamide



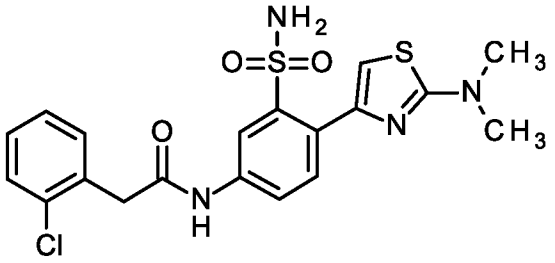
4.1 ملغ، الناتج 2%، النقاوة 85%

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC–MS (الطريقة م): المعدل = 2.56 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 459 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (600MHz, CD3CN) δ [ppm] 3.95 (s, 2H), 5.62 (bs, 2H), 7.32 (m, 3H), 7.41 (t, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.90 (d, 1H).

المثال 495

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[2-(dimethylamino)-1,3-thiazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



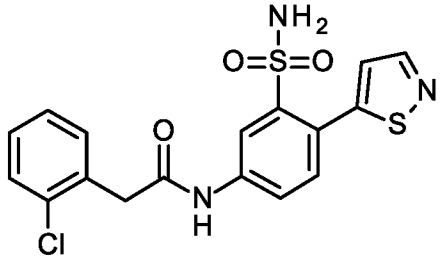
وفقا للإجراء العام GP8.2، تحول N-(4-bromo-3-{[(dimethylamino)methylene]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (300 ملغ، 0.65 ملي مول) و 4-bromo-N,N-dimethyl-1,3-thiazol-2-amine (123 ملغ، 0.59 ملي مول) إلى المركب المذكور في العنوان ونُقي بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) التحضيري (Chromatorex C-18 10 ميكروميتر , 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء+ 0.1% formic acid) (30 ملغ، 0.0665 ملي مول، الناتج 10%، النقاوة 97%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.13 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 452 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR): (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 3.06 (s, 6H), 3.88 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.29 - 7.35 (m, 2H), 7.42 - 7.48 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.90 (dd, 1H), 8.27 (d, 1H), 10.65 (s, 1H).

المثال 496

2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-sulfamoyl-4-(1,2-thiazol-5-yl)phenyl]acetamide



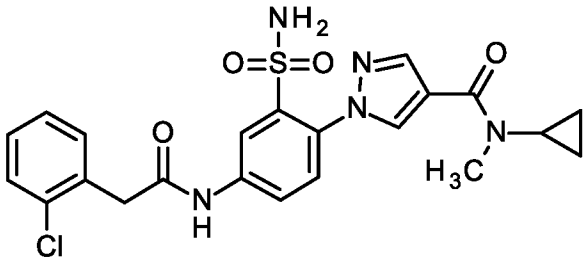
وفقا للإجراء العام GP8.2، تحول N-(4-bromo-3-{[(dimethylamino)methylene]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (300 ملغ، 0.65 ملي مول) و 5-bromo-1,2-thiazole (195 ملغ، 1.19 ملي مول) إلى المركب المذكور في العنوان ونُقي بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) التحضيري (Waters XBridge C18 5 ميكرون 100 × 30 مم , Acetonitrile / ماء+ formic acid%0.1)، تلاه تنقية أخري بالاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) التحضيري (Waters Phenomenex Kinetex EVO C18 5 ميكرون 100 × 30 مم , Acetonitrile / ماء+ formic %0.1 acid) (6.5 ملغ، 0.0159 ملي مول، الناتج 2%، النقاوة 97%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة الأولى): المعدل = 1.25 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 408 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) :(400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 3.90 (s, 2H), 7.29 - 7.35 (m, 2H), 7.41 - 7.52 (m, 5H), 7.56 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 10.76 (s, 1H).

المثال 497

1-(4-{[(2-Chlorophenyl)acetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-N-cyclopropyl-N-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamide



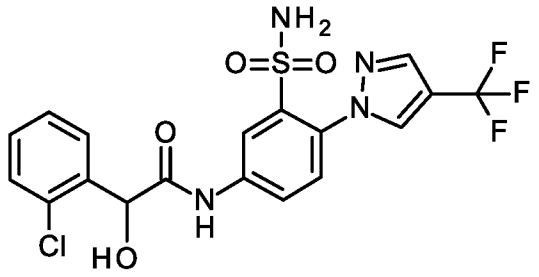
وفقا للإجراء العام GP7.1، تحول methyl 1-(4-{[(2-chlorophenyl)acetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate (100 ملغ، 0.22 ملي مول) و N-methylcyclopropanamine (39.6 ملغ، 0.56 ملي مول) في THF (فقط 0.25 مل) إلى المركب المذكور في العنوان ونُقي بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) التحضيري (Chromatorex C-18 10 ميكروميتر, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء+ 0.1%formic acid)، تلى ذلك تنقية أخرى بالاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) التحضيري (Waters XBridge C18 5 ميكرون 100 × 30 مم , Acetonitrile / ماء+ 0.1%formic acid) (2.4 ملغ، 0.00492 ملي مول، الناتج 2%، النقاوة 97%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 0.99 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 488 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.58 - 0.64 (m, 2H), 0.80 - 0.87 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.03 - 3.11 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 7.29 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.49 (m, 4H), 7.58 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 10.81 (s, 1H).

المثال 498

2-(2-Chlorophenyl)-2-hydroxy-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}ethanamide



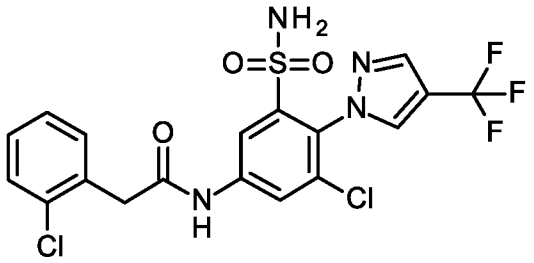
أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide (160 ملغ، 0،35 ملي مول)، في ethylene glycol (1.2 مل) في وعاء الميكروويف المغلق بالضغط (5 مل) و copper (II) trifluoroacetate hydrate (151 ملغ، 0.52 ملي مول)، وأُغلق الوعاء بحاجز وسُخنت القارورة عند 150 درجة مئوية لمدة 12 ساعة. أُضيف Dichloromethane (30 مل) والماء (20 مل)، وفُصلت الطبقات، وأُستخلصت الطبقة المائية بـ dichloromethane (2 × 30 مل)، وجُمعت الطبقات العضوية، وجُففت بوجود sodium sulfate ، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي خليط التفاعل الخام باستخدام الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) التحضيري (Waters XBridge C18 5 ميكرون 100 × 30 مم , Acetonitrile / ماء+ 0.1%formic acid) تلى ذلك تنقية أخرى بالاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) التحضيري (Waters XBridge C18 5 ميكرون 100 × 30 مم , Acetonitrile / ماء+ 0.2% ammonia مائية (32%).) منتجا إلى المركب المذكور في العنوان (1.5 ملغ، 0.003 ملي مول، الناتج 1%، النقاوة 98%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة B): المعدل = 0.98 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 474 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 5.53 (d, 1 H) 6.77 (br s, 1 H) 7.29 - 7.49 (m, 5 H) 7.55 - 7.66 (m, 2 H) 8.07 (dd, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 8.61 (d, 1 H) 8.73 (s, 1 H) 10.72 (s, 1 H)

المثال 499

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-chloro-5-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide



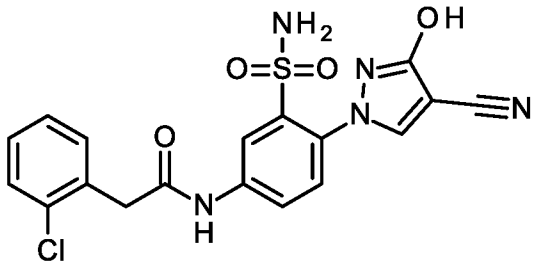
أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl)acetamide (135 ملغ، 0.26 ملي مول) ، في dichloroethane (1 مل) في وعاء الميكروويف المغلق بالضغط (5 مل) و copper (II) trifluoroacetate hydrate (91 ملغ، 0.32 ملي مول)، وأغلق الإناء بحاجز وسُخنت القارورة عند درجة حرارة 130 م 24 ساعة. أُضيف Methanol (3 مل) و ammonia المائية (25%، 1 مل) وسُخنت القارورة عند 50 درجة مئوية لمدة 36 ساعة. أُضيف Dichloromethane (30 مل) وأُضيف الماء (20 مل)، وفُصلت الطبقات، وأُستخلصت الطبقة المائية بـ Dichloromethane (2 × 30 مل)، وجمعت الطبقات العضوية، وجُففت على sodium sulfate، وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي الخليط الناتج عن طريق الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) التحضيري (Waters XBridge C18 5 ميكرون 100 × 30 مم , Acetonitrile / ماء+ formic acid%0.1) منتجا المركب المذكور في العنوان (5 ملغ، 0.01 ملي مول،امنتجا 4% على خطوتين، النقاوة 81%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.26 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 493 [M+H]+

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.94 (s, 2H), 7.26 - 7.33 (m, 2H), 7.37 - 7.45 (m, 2H), 8,06 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,35 (s, 1H).

المثال 500

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-cyano-3-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



وُضع 2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3{[(dimethylamino)methylene] sulfamoyl}phenyl]acetamide (200 ملغ، 0.425 ملي مول) في وعاء الميكروويف المغلق بالضغط (5 مل)، وأُغلق الإناء بالضغط ورُش بالأرجون لمدة 5 دقائق. وأضيف محلول مكون من (1,5-cyclooctadiene)(methoxy)iridium(I) dimer (14 ملغ، 0.021 ملي مول)، و 4,4'-di-tert-butyl-2,2'-dipyridyl (11.4 ملغ، 0،042 ملي مول) (129.4 ملغ، 0.51 ملي مول) في THF (0.42 مل) التي تم تقليبه في argon لمدة ساعة واحدة عند 80 درجة مئوية في محيط من الأرجون. ثم سُخن الوعاء عند 80 درجة مئوية لمدة 24 ساعة، وبعد ذلك أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. أُضيف Potassium hydroxide (72 ملغ، 1،27 ملي مول) وماء (2 مل) و dimethylformamide (2 مل)، وأضيف hydrogen peroxide (30% محلول في الماء، 0،13 مل، 1،27 ملي مول) قطرة قطرة. قُلب الخليط لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة الغرفة بعد ذلك أضيفت ammonia المائية (4 مل) وقُلب الخليط عند رت طوال الليل. وأضيفت كمية إضافية من ammonia المائية (6 مل) وقُلب الخليط لمدة 48 ساعة أخرى عند درجة حرارة الغرفة. أُضيف Dichloromethane (30 مل) والماء (20 مل)، وفصلت الطبقات، وأُستخلصت الطبقة المائية باستخدام Dichloromethane (2 × 30 مل) و ethyl acetate (30 مل)، وجمعت والطبقات العضوية، وجُففت على sodium sulfate وأُزيلت المذيبات تحت ضغط مخفض. نُقية المادة الصلبة أولا بواسطة الاسْتِشْرابُ الوامض (MeOH:DCM 2:98 إلى 20:80) تلي ذلك تنقية بالاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) التحضيري (Waters XBridge C18 5 ميكرون

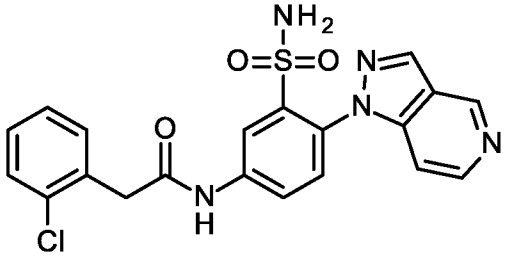
100 × 30 مم , Acetonitrile / ماء+ formic acid %0.1) منتجا المركب المذكور في العنوان (5.5 ملغ، 0.01 ملي مول، الناتج 3% على 3 خطوات، النقاوة 95%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC–MS (الطريقة أ): المعدل = 1.84 دقيقة؛ MS (MS (ESIpos): m/z = 431 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H–NMR): (400MHz, DMSO–d6) δ [ppm] 3.90 (s, 2 H) 7.28 – 7.36 (m, 2 H) 7.41 – 7.48 (m, 2 H) 7.50 (br s, 2 H) 7.55 (d, 1 H) 7.95 (dd, 1 H) 8.34 (d, 1 H) 8.54 (s, 1 H) 10.79 (s, 1 H) 11.35 – 12.45 (br s, 1 H)

المثال 501

2–(2–Chlorophenyl)–N–[4–(1H–pyrazolo[4,3–c]pyridin–1–yl)–3–sulfamoylphenyl]acetamide



وفقا للإجراءات العامة GP1.2 و GP2.4 و GP3.2 و GP4.3, تحول 2–chloro–N–(2,4–dimethoxybenzyl)–5–nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملي مول)، 1H–pyrazolo[4,3–c]pyridine (231 ملغ، 1.94 ملي مول) و (2–chlorophenyl)acetic acid (352 ملغ، 2.07 ملي مول) إلى المركب المذكور في العنوان دون تنقية المركبات الوسيطة إلى المركب المذكور في العنوان ونُقي في النهاية عن طريق الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) التحضيري (10 Chromatorex C–18 ميكروميتر, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء+ formic acid%0.1)، تلى ذلك تنقية أخرى بالاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) التحضيري (Waters XBridge C18 5

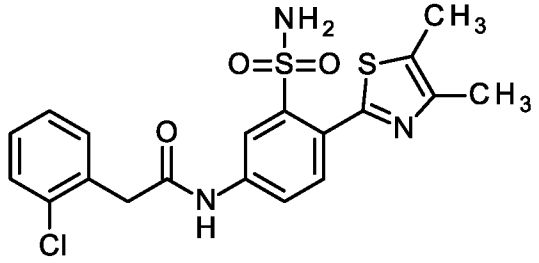
ميكرون 100 × 30 مم , Acetonitrile / ماء+ formic acid%0.1) (4.4 ملغ، 0.0100 ملي مول، الناتج 1% على 4 خطوات، النقاوة 99%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC–MS (الطريقة أ): المعدل = 0،72 دقيقة؛ MS +(ESIpos): m/z = 442 [M+H]

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H–NMR): (400MHz, DMSO–d6) δ [ppm]: 3.93 (s, 2H), 7.26 – 7.38 (m, 5H), 7.44 – 7.49 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.21 (d, 1H), 10.87 (s, 1H).

المثال 502

2–(2–Chlorophenyl)–N–[4–(4,5–dimethyl–1,3–thiazol–2–yl)–3–sulfamoylphenyl]acetamide



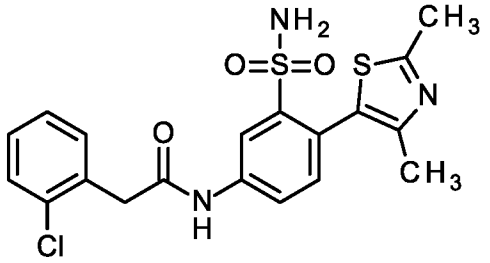
وفقا للإجراء العام GP8.2، تحول N–(4–bromo–3–{[(dimethylamino)methylene]–sulfamoyl}phenyl)–2–(2–chlorophenyl)acetamide (300 ملغ، 0.65 ملي مول) و 2–bromo–4,5–dimethyl–1,3–thiazole (114 ملغ، 0.59 ملي مول) إلى المركب المذكور في العنوان ونُقي بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) التحضيري (Waters XBridge C18 5 ميكرون 100 × 30 مم , Acetonitrile / ماء+ 0.2% ammonia مائية (32%) (2.5 ملغ، 0.00573 ملي مول، الناتج 1%، النقاوة 99%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC–MS (الطريقة B): المعدل = 1.19 دقيقة؛ MS +(ESIpos): m/z = 436 [M+H]

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR): (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.32 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 7.28 - 7.36 (m, 2H), 7.41 - 7.49 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.97 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.79 (s, 1H).

المثال 503

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



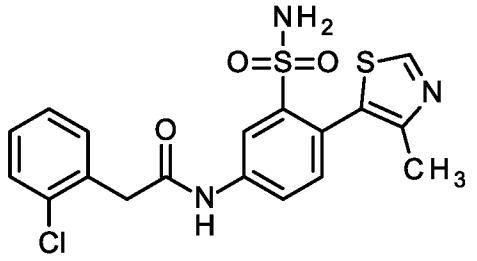
وفقا للإجراء العام GP8.2، تحول N N-(4-bromo-3-{[(dimethylamino)methylene]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (300 ملغ، 0.65 ملي مول) و 5-bromo-2,4-dimethyl-1,3-thiazole (114 ملغ، 0.59 ملي مول) إلى المركب المذكور في العنوان ونُقي بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) التحضيري (5 ميكرون Waters XBridge C18 100 × 30 مم , Acetonitrile / ماء+ 0.1%formic acid)، وتبع ذلك تنقية أخرى بالاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) التحضيري (5 Laomatic XBridge C18 ميكرون 100 × 30 مم , Acetonitrile / ماء+ 0.2% ammonia مائية (32%) (2.4 ملغ، 0.00551 ملي مول، الناتج 1%، النقاوة 99%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة B): المعدل = 0،94 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 436 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR): (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.03 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.28 - 7.37 (m, 3H), 7.41 - 7.48 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H), 10.69 (s, 1H).

المثال 504

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-methyl-1,3-thiazol-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



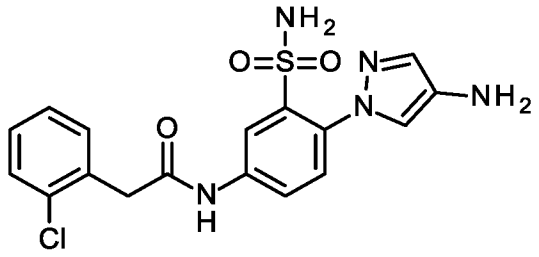
وفقا للإجراء العام GP8.2، تحول N-(4-bromo-3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (300 ملغ، 0.65 ملي مول) و 5-bromo-4-methyl-1,3-thiazole (106 ملغ، 0.59 ملي مول) إلى المركب المذكور في العنوان ونُقي بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) التحضيري (Waters XBridge C18 5 ميكرون 100 × 30 مم , Acetonitrile / ماء+ formic acid%0.1)، يليه تنقية أخرى بالاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) التحضيري (Laomatic XBridge C18 5 ميكرون 100 × 30 مم , Acetonitrile / ماء+ ammonia %0.2 مائية (32%) (3.7 ملغ، 0.00877 ملي مول، إنتاج 1%، النقاوة 97%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة B): المعدل = 0.90 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 422 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR): (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.13 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 7.25 - 7.37 (m, 5H), 7.42 - 7.48 (m, 2H), 7.84 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 10.71 (s, 1H).

المثال 505

N-{4-(4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-chlorophenyl)acetamide



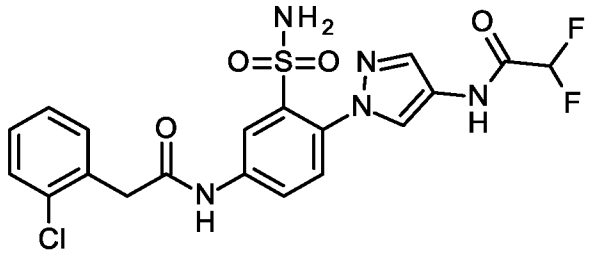
أُذيب N-{4-(4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-chlorophenyl)acetamide (403 ملغ، 435 ميكرو مول ، ونقاوة 60%) في Dichloromethane (5.6 مل) وعولج بـ trifluoroacetic acid (1.7 مل، 22 ملي مول) تلى ذلك التقليب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. رُكز الخليط تحت الفريغ ونُقي بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) معطيا المركب المذكور في العنوان (28 ملغ، الناتج 16%، النقاوة 100%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 0،74 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 406 (M+H)+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 3.88 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.94 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.70 (s, 1H).

المثال 506

N-[1-(4-{[(2-Chlorophenyl)acetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2,2-difluoroacetamide



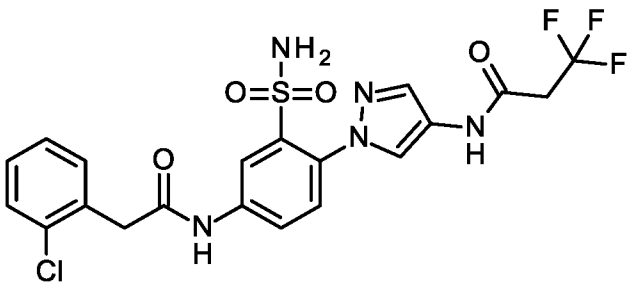
أُذيب N-[1-(4-{[(2-Chlorophenyl)acetyl]amino}-2-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2,2-difluoroacetamide (231 ملغ، 182 ميكرو مول، النقاوة50%) في Dichloromethane (3.6 مل) وعولج بـ trifluoroacetic acid (0.7 مل، 9.1 ملي مول) تلي ذلك التقليب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. رُكز الخليط تحت التفريغ ونُقي بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) معطيا المركب المذكور في العنوان (8.6 ملغ، الناتج 10%، النقاوة 99%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 0.98 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 484 (M+H)+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 3.90 (s, 2H), 6.44 (t, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.79 (s, 1H), 11.13 (s, 1H).

المثال 507

N-[1-(4-{[(2-Chlorophenyl)acetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3,3,3-trifluoropropanamide



أُذيب N-[1-(4-{[(2-Chlorophenyl)acetyl]amino}-2-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3,3,3-trifluoropropanamide (285 ملغ، 214 ميكرو مول، النقاوة50%) في Dichloromethane (2.8 مل) وعولج بـ trifluoroacetic acid (0.8 مل، 10.7 ملي مول) تلي ذلك التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 195 دقيقة. رُكز الخليط تحت التفريغ ونُقي بواسطة الاسْتِشْرابُ الوامض معطيا المركب المذكور في العنوان (14.9 ملغ، الناتج 13%، النقاوة 95%).

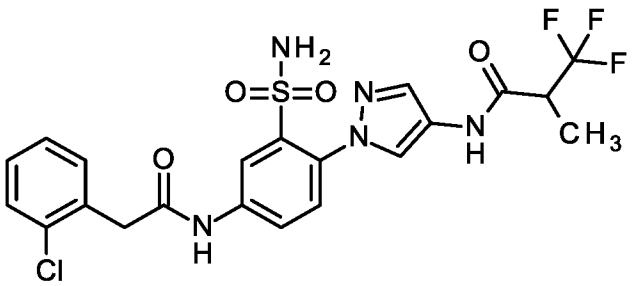
الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.03 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 516 (M+H)+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 3.44 (q, 2H), 3.90 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.59 (s, 1H), 10.77 (s, 1H).

المثال 508 (راسيميّ)، المثال 509 (مُصاوِغٌ مِرْآتِيّ أ) والمثال 510 (مُصاوِغٌ مِرْآتِيّ ب)

المثال 508

N-[1-(4-{[(2-Chlorophenyl)acetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3,3,3-trifluoro-2-methylpropanamide



أُذيب (±)-N-[1-(4-{[(2-Chlorophenyl)acetyl]amino}-2-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3,3,3-trifluoro-2-

methylpropanamide (298 ملغ، 350 ميكرو مول، النقاوة80%) في Dichloromethane (7 مل) وعولج بـ trifluoroacetic acid (1.3 مل، 17.5 ملي مول) تلى ذلك التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 4 ساعات . رُكز الخليط تحت التفريغ ونُقي بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) معطيا المركب المذكور في العنوان (55 ملغ، الناتج 30%، النقاوة 100%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1،08 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 530 (M+H)+

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.35 (d, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.63 (s, 1H), 10.77 (s, 1H).

فُصل 51 ملغ من المركب الراسيمي إلى مُصاوِغْين مِرْآتِيّن بواسطة بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) لحالة اللاَّتَناظُر المِرْآتِيّ (الجهاز: Sepiatec: Prep SFC100; Column: Chiralpak IA 5 ميكرمتر 250 × 30 مم2 ;؛ الشاطِف أ : CO2، الشاطِف ب : Methanol؛ إيسوكراتيك: 21% ب؛ التدفق 100.0 مل / دقيقة؛ درجة الحرارة: 40 درجة مئوية؛ منظم الضغط الخلفي (BPR): 150 بار؛ (MWD) @ 254نانو مول) منتجا مُصاوِغْين كما يلي:

المثال 509

N-[1-(4-{[(2-Chlorophenyl)acetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3,3,3-trifluoro-2-methylpropanamide (Enantiomer A)

20 ملغ، النقاوة 96%

الاسْتِشْرابُ السَّائِل (الطريقة ن): المعدل = 2.56 دقيقة

المثال 510

N-[1-(4-{[(2-Chlorophenyl)acetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3,3,3-trifluoro-2-methylpropanamide (Enantiomer B)

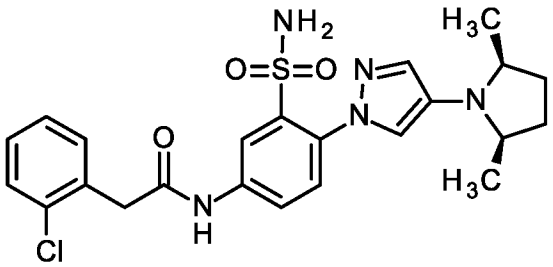
20 ملغ، النقاوة 99%

الاسْتِشْرابُ السَّائِل (الطريقة ن): المعدل = 3.62 دقيقة

المثال 511 (مَقْرون راسيمِيّ)، والمثال 512 (مُصاوِغٌ مِرْآتِيّ مَفْروق أ) والمثال 513 (مُصاوِغٌ مِرْآتِيّ مَفْروق ب)

المثال 511

2-(2-Chlorophenyl)-N-(4-{4-[(cis)-2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1H-pyrazol-1-yl}-3-sulfamoylphenyl)acetamide



أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-{4-(2,5-dimethyl-pyrrolidin-1-yl)-1H-pyrazol-1-yl}phenyl)acetamide (خليط من مُصاوِغَات فَراغِيّة) (531 ملغ، 575 ميكرو مول، النقاوة80%) في Dichloromethane (7.4 مل) وعولج بـ trifluoroacetic acid (2.2 مل، 28.8 ملي مول) تلى ذلك التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 5 ساعات. رُكز الخليط تحت التفريغ ونُقي عن طريق الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) معطيا المركب المذكور في العنوان (23.5 ملغ، الناتج 8%، النقاوة 97%) كمُصاوِغٌ متوسط (meso-isomer.).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 0،93 دقيقة؛ MS ((ESIpos: m/z = 488 (M+H) :MS (ESIpos)+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) δ [ppm] (400MHz, DMSO-d6)
1.57 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.19 (d, 6H), 3.30 (m, 2H), 3.89 (s, 2H),
7.33 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.54 (d, 1H),
7.54 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.72 (s, 1H).

حيث فُصل الجزء الآخر، وهو المصاوغ المفروق الراسيمي 2-(2-chlorophenyl)-N-(4-{4-[(trans)-2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1H-pyrazol-1-yl}-3-sulfamoylphenyl)acetamide (85.6 ملغ، 21%، النقاوة 70%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.02 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 488 (M+H) :((ESIpos+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) δ [ppm] (400MHz, DMSO-d6)
1.52 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.01 (d, 6H), 3.64 (m, 2H), 3.89 (s, 2H),
7.33 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.49 (m, 2H),
7.53 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.72 (s, 1H).

فُصل 80 ملغ من المركب الراسيمي إلى مُصاوِغَين مِرْآتِيّين عن طريق بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) لحالة اللاَّتَناظُر المِرْآتِيّ (الجهاز: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000؛ العمود: YMC 5 Cellulose SC ميكرون 250 × 30 مم؛ الشاطِف أ: hexane + 0.1 Vol-% diethylamin (99%)، الشاطِف ب: ethanol; gradient: 20-50%B في 20 دقيقة؛ التدفق 40.0 مل / دقيقة؛ الأشعة فوق البنفسجية @ 254 نانو مول) منتجا المصاوغين التاليين:

المثال 512

2-(2-Chlorophenyl)-N-(4-{4-[(trans)-2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1H-pyrazol-1-yl}-3-sulfamoylphenyl)acetamide (Enantiomer A)

22.3 ملغ، النقاوة 100%

الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ (الطريقة س): المعدل = 4.35 دقيقة

المثال 513

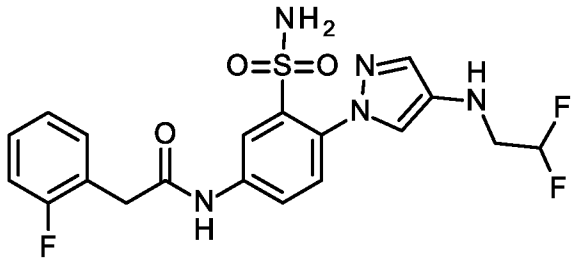
2-(2-Chlorophenyl)-N-(4-{4-[(trans)-2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1H-pyrazol-1-yl}-3-sulfamoylphenyl)acetamide (Enantiomer B)

21 ملغ، النقاوة 99%

الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ (الطريقة س): المعدل = 5.32 دقيقة

المثال 514

N-(4-{4-[(2,2-Difluoroethyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-3-sulfamoylphenyl)-2-(2-fluorophenyl)acetamide



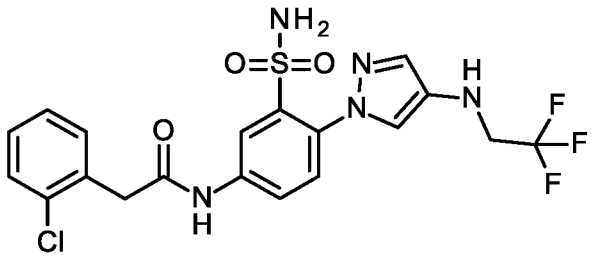
أُذيب N-(4-{4-[(2,2-Difluoroethyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-2-(2-fluorophenyl)acetamide (420 ملغ، 417 ميكرو مول، النقاوة 60%) في Dichloromethane (5.4 مل) وعولج بـ trifluoroacetic acid 1.6 مل، 20.9 ملي مول) تلى ذلك التقليب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. رُكز الخليط تحت التفريغ ونُقي بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) معطيا المركب المذكور في العنوان (13.8 ملغ، الناتج 7% ، النقاوة 95%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 0.99 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 454 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]
3.33 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 5.18 (t, 1H), 6.12 (tt, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.74 (s, 1H).

المثال 515

2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-sulfamoyl-4-{4-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}phenyl)acetamide



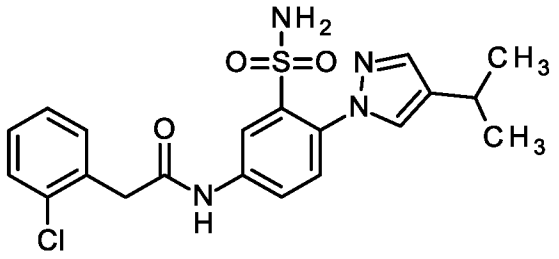
أُذيب كلوروفينيل) 2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-{4-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}phenyl)acetamide (528 ملغ، 455 ميكرو مول، النقاوة55%) في Dichloromethane (5.9 مل) وعولج بـ trifluoroacetic acid 1.8 مل، 22.8 ملي مول) تلى ذلك التقليب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. رُكز الخليط تحت التفريغ ونُقي بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) معطيا المركب المذكور في العنوان (30 ملغ، الناتج 13% ، النقاوة 99%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1،09 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 488 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]
3.74 (dq, 2H), 3.89 (s, 2H), 5.51 (t, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.72 (s, 1H).

المثال 516

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



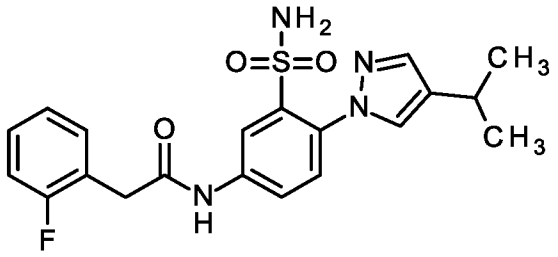
أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(4-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl}acetamide (410 ملغ، 457 ميكرو مول، النقاوة 65%) في Dichloromethane (5.9 مل) وعولج بـ trifluoroacetic acid 1.8 مل، 22.9 ملي مول) تلى ذلك التقليب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. رُكز الخليط فى فراغ ونُقي بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) معطيا المركب المذكور في العنوان (44 ملغ، 22% الناتج، النقاوة 100%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.21 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 433 [M+H]+

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.22 (d, 6H), 2.86 (sept, 1H), 3.89 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.74 (s, 1H).

المثال 517

2-(2-Fluorophenyl)-N-[4-(4-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



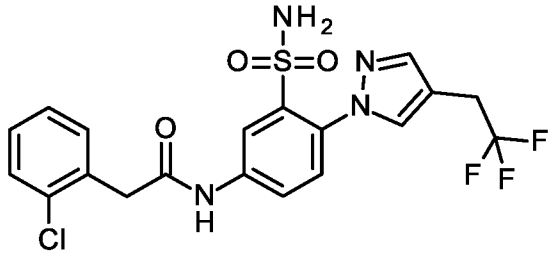
أُذيب N-{3-[(2,4-Dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(4-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide (407 ملغ، 467 ميكرو مول ، النقاوة 65%) في Dichloromethane (6.0 مل) وعولج بـ trifluoroacetic acid 1.8 مل، 23.3 ملي مول) تلى ذلك التقليب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. رُكز الخليط تحت التفريغ ونُقي عن طريق الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) معطيا المركب المذكور في العنوان (70 ملغ، الناتج 34%، النقاوة 95%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.17 دقيقة؛ MS +(ESIpos): m/z = 417 [M+H]

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.22 (d, 6H), 2.86 (sept, 1H), 3.79 (s, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.72 (s, 1H).

المثال 518

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide



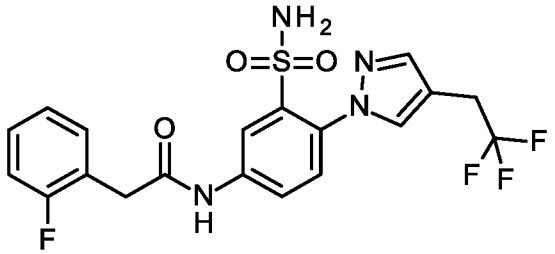
أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[4-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide (219 ملغ، 300 ميكرو مول، النقاوة 85%) في Dichloromethane (6.0 مل) وعولج بـ trifluoroacetic acid (1.2 مل، 15.0 ملي مول) تلى ذلك التقليب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. رُكز الخليط تحت التفريغ ونُقي بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) معطيا المركب المذكور في العنوان (56 ملغ، 39% الناتج، النقاوة 100%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.13 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 473 [M+H]+

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 3.60 (q, 2H), 3.90 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.78 (s, 1H).

المثال 519

2-(2-Fluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide



أُذيب N-{3-[(2,4-Dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[4-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide (136 ملغ، 190 ميكرو مول، النقاوة 85%) في Dichloromethane (3.8 مل) وعولج بـ trifluoroacetic acid (0.7 مل، 9.50 ملي مول) تلى ذلك التقليب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. رُكز الخليط

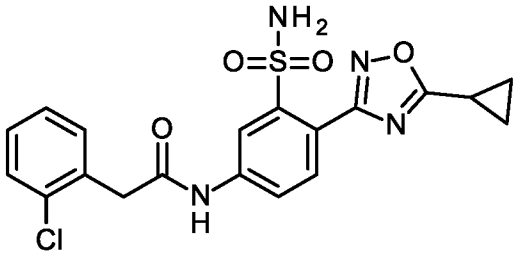
تحت التفريغ ونُقي عن طريق الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) معطيا المركب المذكور في العنوان (22 ملغ، الناتج 24%، النقاوة 95%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1،09 دقيقة؛ MS +(ESIpos): m/z = 457 [M+H]

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 3.60 (q, 2H), 3.80 (s, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.76 (s, 1H).

المثال 520

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



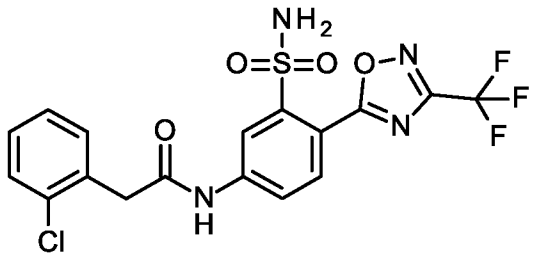
أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}acetamide (135 ملغ، 220 ميكرو مول، النقاوة 95%) في dichlorome¬thane (4.4 مل) وعولج بـ trifluoroacetic acid (847 ميكرولتر، 11.0 ملي مول) تلى ذلك التقليب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. رُكز الخليط تحت التفريغ ونُقي بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) معطيا المركب المذكور في العنوان (13 ملغ، الناتج 14%، النقاوة 100%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.11 دقيقة؛ MS +(ESIpos): m/z = 433 [M+H]

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]
1.18 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 10.85 (s, 1H).

المثال 521

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[3-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]phenyl}acetamide



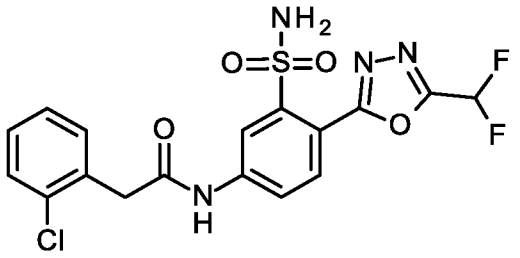
أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[3-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]phenyl}acetamide (355 ملغ، 380 ميكرو مول، النقاوة 65%) في dichloromethane (4.9 مل) وعولج بـ trifluoroacetic acid (1.46 مل، 19.0 ملي مول) تلى ذلك التقليب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. رُكز الخليط تحت التفريغ ونُقي بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) معطيا المركب المذكور في العنوان (13 ملغ، الناتج 7%، النقاوة 90%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.20 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 461 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]
3.94 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H), 11.01 (s, 1H).

المثال 522

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



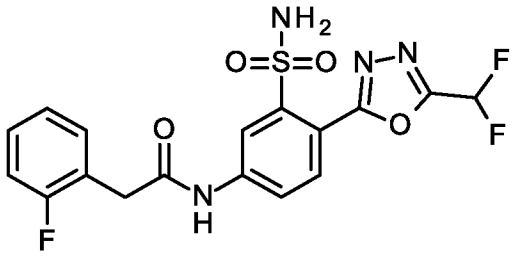
أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}acetamide (498 ملغ، 495 ميكرو مول، النقاوة 60%) في dichloromethane (6.4 مل) وعولج بـ trifluoroacetic acid (1.91 مل، 24.8 ملي مول) تلى ذلك التقليب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. رُكز الخليط تحت التفريغ ونُقي بواسطة الاسْتِشْرابُ الوامض معطيا المركب المذكور في العنوان (15 ملغ، 6% الناتج، 90% النقاوة).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1،08 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 443 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 3.93 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.89 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.47 (d, 1H), 10.95 (s, 1H).

المثال 523

N-{4-[5-(Difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide



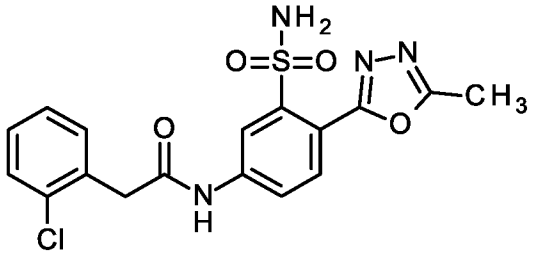
أُذيب N-{4-[5-(Difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide (466 ملغ، 297 ميكرو مول، النقاوة 37%) في dichloromethane (3.8 مل) وعولج بـ trifluoroacetic acid (1.14 مل، 14.9 ملي مول) تلى ذلك التقليب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. رُكز الخليط تحت التفريغ ونُقي بواسطة الاسْتِشْرابُ الوامض معطيا المركب المذكور في العنوان (30 ملغ، الناتج 21%، النقاوة 90%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.01 دقيقة؛ MS +(ESIpos): m/z = 427 [M+H]

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 3.83 (s, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.88 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.46 (d, 1H), 10.93 (s, 1H).

المثال 524

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



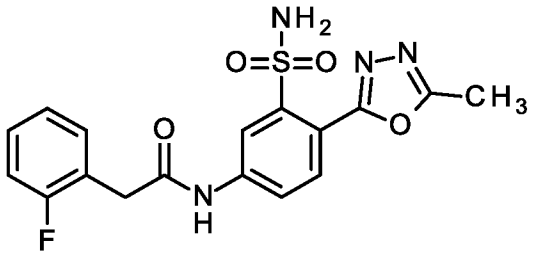
أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl}acetamide (260 ملغ، 313 ميكرو مول، النقاوة60%) في Dichloromethane (6.4 مل) وعولج بـ trifluoroacetic acid (1.21 مل، 15.7 ملي مول) تلى ذلك التقليب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. رُكز الخليط تحت التفريغ ونُقي بواسطة الاسْتِشْرابُ الوامض معطيا المركب المذكور في العنوان (51 ملغ، الناتج 39%، النقاوة 96%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 0،96 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 407 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 2.59 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.85 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 10.91 (s, 1H).

المثال 525

2-(2-Fluorophenyl)-N-[4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



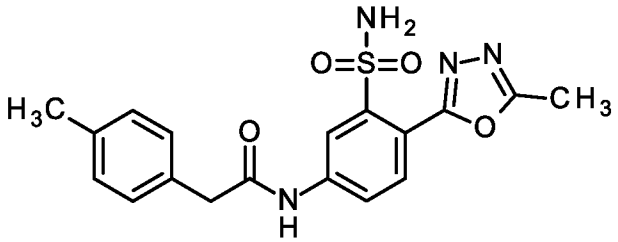
أُذيب N-{3-[(2,4-Dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide (427 ملغ، 476 ميكرو مول، النقاوة60%) في Dichloromethane (6.1 مل) وعولج بـ trifluoroacetic acid (1.83 مل، 23.8 ملي مول) تلى ذلك التقليب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. رُكز الخليط تحت التفريغ ونُقي بواسطة الاسْتِشْرابُ الوامض معطيا المركب المذكور في العنوان (105 ملغ، الناتج 51%، النقاوة 95%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC–MS (الطريقة أ): المعدل = 0،93 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 391 [M+H]+

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H–NMR) (400MHz, DMSO–d6) δ [ppm] 2.59 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.85 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 10.89 (s, 1H).

المثال 526

N–[4–(5–Methyl–1,3,4–oxadiazol–2–yl)–3–sulfamoylphenyl]–2–(4–methylphenyl)acetamide



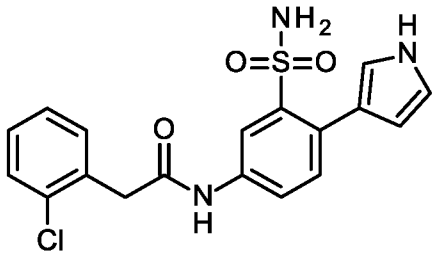
أُذيب N–{3–[(2,4–Dimethoxybenzyl)sulfamoyl]–4–(5–methyl–1,3,4–oxadiazol–2–yl)phenyl}–2–(4–methylphenyl)acetamide (351 مغ، 476 ميكرو مول، النقاوة 72%) في Dichloromethane (6.1 مل) وعولج بـ trifluoroacetic acid (1.83 مل، 23.8 ملي مول) تلى ذلك التقليب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. رُكز الخليط تحت التفريغ ونُقي عن طريق الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) معطيا المركب المذكور في العنوان (21 ملغ، 11% الناتج، 95% النقاوة).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC–MS (الطريقة B): المعدل = 0،85 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 387 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]
2.28 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.84 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 10.78 (s, 1H).

المثال 527

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(1H-pyrrol-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



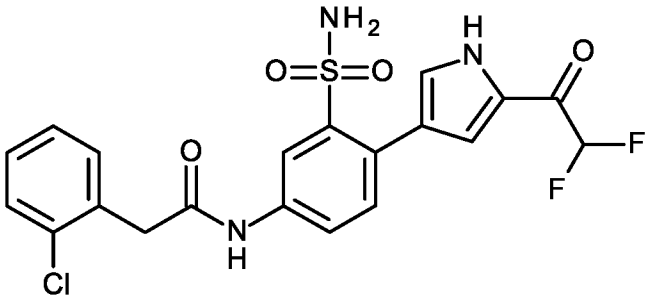
أُذيب tert-Butyl 3-(4-{[(2-chlorophenyl)acetyl]amino}-2-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}phenyl)-1H-pyrrole-1-carboxylate (50 مغ، 92 ميكرو مول) في Methanol (2 مل) وعولج بـ محلول ammonia المائية 30% (2 مل) عند درجة حرارة الغرفة لمدة 3 أيام. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي الخام عن طريق الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) منتجا 22 ملغ (النقاوة 94%، الناتج 58%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 0.97 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 390 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]:
3.86 (s, 2H), 6.36 (ddd, 1H), 6.56 (s, 2H), 6.83 (ddd, 1H), 7.13 (ddd, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.79 (dd, 1H), 8.27 (d, 1H), 10.50 (s, 1H), 11.04 (s, 1H).

المثال 528

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[5-(difluoroacetyl)-1H-pyrrol-3-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}-4-(1H-pyrrol-3-yl)phenyl]acetamide (67 ملغ، 136 ميكرو مول، النقاوة 90%) في dichloromethane (6 ملليلتر) وعولج بـ difluoroacetyl chloride (93 ملغ، 813 ملي مول)، و N,N-diisopropylethylamine (242 ميكرولتر، 1.35 ملي مول) تلى ذلك التقليب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. أُضيف محلول مائي مشبع من aqueous sodium hydrogen carbonate إلى خليط التفاعل، وأُستخلص باستخدام Dichloromethane. غُسلت الطبقات العضوية المجمعة بالمحلول الملحي، وجُففت على مرشح واتمان، ورُكزت تحت ضغط منخفض منتجا خام 2-(2-chlorophenyl)-N-(4-[1-(difluoroacetyl)-1H-pyrrol-3-yl]-3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}phenyl)acetamide (57 ملغ) وأُستخدم دون تنقية أخرى.

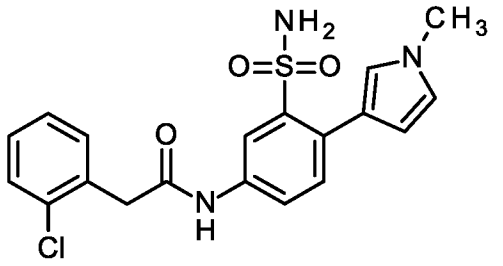
أُذيب منتج الأَسْيَلَة الخام (57 ملغ) في Methanol (1 مل) و THF (1 مل) وعولج بـ 25% محلول ammonia المائية (2 مل) عند 50 درجة مئوية لمدة 3 ساعات. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي الخام عن طريق الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) منتجا 7 ملغ (النقاوة 95%، الناتج 13%) من المركب المذكور في العنوان.

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة B): المعدل = 0،95 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 468 (M+H)+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.88 (s, 2H), 6.85 (t, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.60 (s, 1H), 12.53 (s, 1H).

المثال 529

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(1-methyl-1H-pyrrol-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



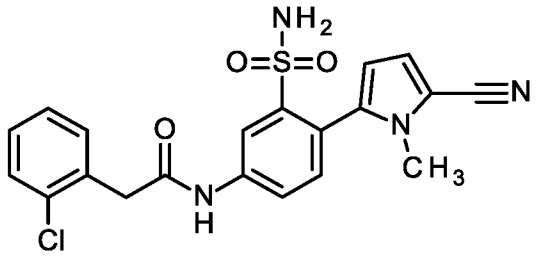
أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}-4-(1-methyl-1H-pyrrol-3-yl)phenyl]acetamide (105 ملغ، 229 ميكرو مول) في Methanol (0.8 مل) وعولج بمحلول ammonia المائية 30% (4.5 مل) عند درجة حرارة الغرفة لمدة يومين. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي الخام عن طريق الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) منتجا 30 ملغ (النقاوة 95 % ، الناتج 31%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1،07 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 404 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.65 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 6.31 (dd, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.76 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.78 (dd, 1H), 8.26 (d, 1H), 10.50 (s, 1H).

المثال 530

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}phenyl]acetamide (93 ملغ، 192 ميكرو مول) في Methanol (0.8 مل) و THF (0.9 مل) وعولج بـ 30% محلول ammonia المائية (2 مل) عند 50 درجة مئوية طوال الليل. أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض ونُقي الخام عن طريق الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) منتجا 43 ملغ (النقاوة 99% ، الناتج 51%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1،07 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 429 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) :(400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 3.37 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 6.21 (d, 1H), 7.16 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.87 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.74 (s, 1H).

المثال 531، والمثال 532، والمثال 533 والمثال 534

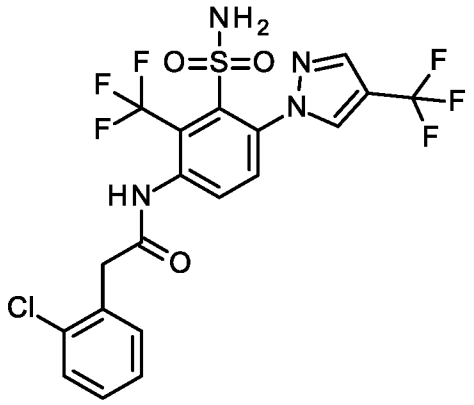
أُضيف acetonitrile (4 مل) إلى خليط من 2-(2-chlorophenyl)-N-(3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl)acetamide (200 ملغ ، 0.39 ملي مول)، و sodium trifluoromethanesulfinate (486 ملغ، 3.11 ملي مول) و copper (II) triflate (28 ملغ؛ 0.08 ملي مول)، في وجود الأرجون. أُضيف قطرة قطرة من tert-butylhydroperoxide (0.42مل، 70% وزنا في الماء، 3.11 ملي مول) إلى الخليط الناتج، مع التقليب الشديد، على مدى 30 دقيقة بواسطة مضخة المحقن. بعد التقليب لمدة 15 ساعة إضافية أضيفت كميات إضافية من sodium trifluoromethanesulfinate (486 ملغ، 3.11 ملي مول) tert-

butylhydroperoxide (0.42مل، 70% وزنا في الماء، 3.11 ملي مول). قُلب خليط التفاعل لمدة 12 ساعة، ثم صُفي. ورُكزت الرُشاحَةُ الناتجة تحت التفريغ إلى حوالي 1 مل ونُقيت بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) معطيا المركبات الوسيطة التالية: 2-(2-chlorophenyl)-N-(3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}-2-(trifluoromethyl)-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl)acetamide (3.1 ملغ، الإنتاج 1.1%، النقاوة 80%)، و 2-(2-chlorophenyl)-N-(5-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}-2-(trifluoromethyl)-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl)acetamide (5.5 ملغ، الإنتاج 1.8% ، النقاوة 75%)، و 2-[2-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N-(5-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}-2-(trifluoromethyl)-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl)acetamide (5.0 ملغ، الناتج 1.5% ، النقاوة 75%) ، و 2-[2-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-N-(5-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}-2-(trifluoromethyl)-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl)acetamide (3.9 ملغ، الناتج 1.3% ، النقاوة 85%).

أعيد إذابة المركبات الوسيطة المعنية في methanol (0.5 مل) وأضيفت ammonia المائية (0.5 مل)، تلى ذلك التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة يومين. أُضيف الماء وأُستخلص الخليط الناتج ثلاث مرات بـ Dichloromethane. غُسلت الطبقات العضوية الملغموعة بمحلول ملحي، وجُففت، ورُكزت تحت التفريغ، ونُقيت الرواسب المختارة أكثر عن طريق الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) معطيا المركب المذكور في العنوان.

المثال 531

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-2-(trifluoromethyl)-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide



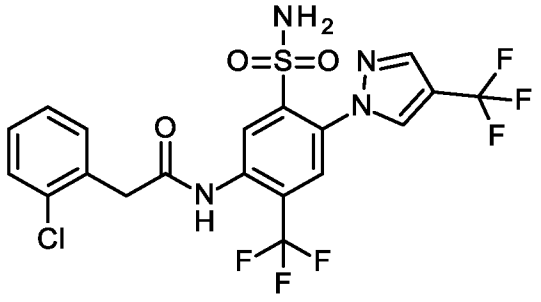
2.8 ملغ، الناتج 1.1%، النقاوة 80%

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC–MS (الطريقة ك): المعدل = 2.93 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 527 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H–NMR) (600MHz, CD3CN) δ [ppm] 3.94 (s, 2H), 6.10 (s, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.75 (d, .1H), 8.01 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.38 (s, 1H)

المثال 532

2–(2–Chlorophenyl)–N–{5–sulfamoyl–2–(trifluoromethyl)–4–[4–(trifluoromethyl)–1H–pyrazol–1–yl]phenyl}acetamide



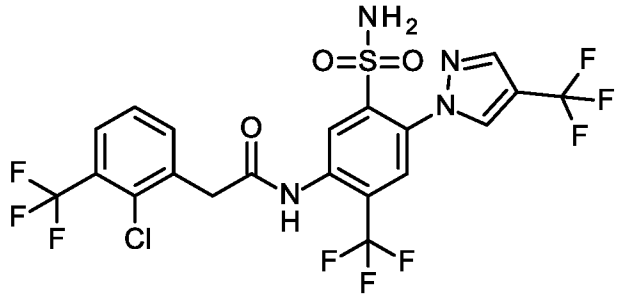
0.6 ملغ، الناتج 0.2%، النقاوة 75%

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC–MS (الطريقة ك): المعدل = 3.22 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 527 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (600MHz, CD3CN) δ [ppm] 3.99 (s, 2H), 6.39 (s, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.78 (s, 1H).

المثال 533

2-[2-Chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N-{5-sulfamoyl-2-(trifluoromethyl)-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide



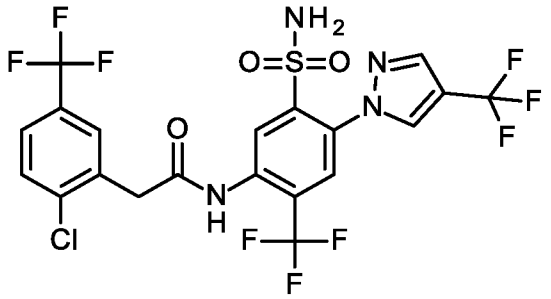
1.5 ملغ، الناتج 0.6%، النقاوة 95%

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ك): المعدل = 3،42 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 595 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (600MHz, CD3CN) δ [ppm] 4.10 (s, 2H), 6.40 (s, 2H), 7.52 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.68 (s, 1H).

المثال 534

2-[2-Chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-N-{5-sulfamoyl-2-(trifluoromethyl)-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide



1.4 ملغ، الناتج 0.6%، النقاوة 99%

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC–MS (الطريقة ك): المعدل = 3.45 دقيقة؛ MS +(ESIpos): m/z = 595 [M+H]

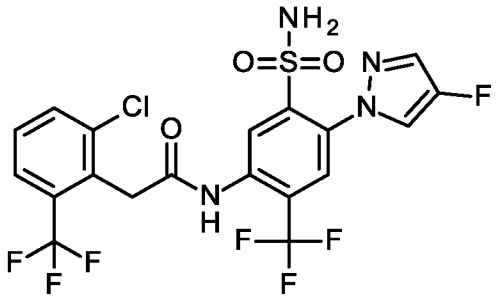
الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H–NMR) 4.07 δ [ppm] (600MHz, CD3CN) (s, 2H), 6.41 (s, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.08 (s, .1H), 8.37 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.66 (s, 1H)

المثال 535، والمثال 536، والمثال 537 والمثال 538

أُضيف acetonitrile (6 مل) إلى خليط من 2–(2–chlorophenyl)–N–[4–(4–fluoro–1H–pyrazol–1–yl)–3–sulfamoylphenyl]acetamide (200 ملغ، 0.49 ملي مول)، و sodium trifluoromethanesulfinate (611 ملغ، 3.91 ملي مول) و copper (II) triflate (35 ملغ، 0.10 ملي مول)، في وجود الأرجون،. وأُضيف tert–butylhydroperoxide (0.54 مل، 70% وزنا في الماء، 3.91 ملي مول) إلى الخليط الناتج، مع التقليب الشديد، وأضيف قطرة قطرة– على مدى 30 دقيقة بواسطة مضخة محقن. بعد التقليب لمدة 15 ساعة إضافية أضيفت كميات إضافية من sodium trifluoromethanesulfinate (611 ملغ، 3.91 ملي مول) و tert–butylhydroperoxide (0.54 مل، 70% وزنا في الماء، 3.91 ملي مول). قُلب خليط التفاعل لمدة 12 ساعة، ثم صُفي. ورُكزت الرُشاحَةُ الناتجة تحت التفريغ إلى حوالي 1 مل ونُقيت بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) معطيا مركبات العنوان منفصلة.

المثال 535

2-[2-Chloro-6-(trifluoromethyl)phenyl]-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoyl-2-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide



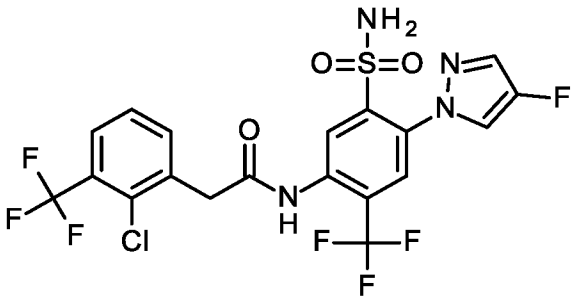
3.0 ملغ، الناتج 0.8%، النقاوة 70%

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ك): المعدل = 3.10 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 545 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (600MHz, CD3CN) δ [ppm] 4.22 (s, 2H), 6.45 (s, 2H), 7.51 (t, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.55 (s, 1H).

المثال 536

2-[2-Chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoyl-2-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide



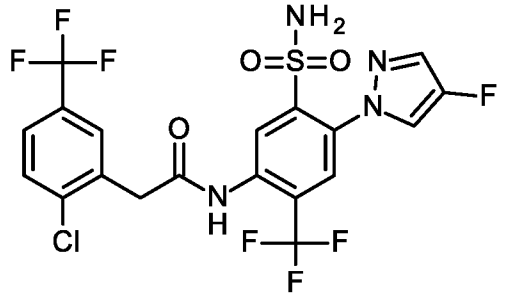
5.4 ملغ، الناتج 1.8%، النقاوة 90%

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ك): المعدل = 3.14 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 545 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) 4.08 (600MHz, CD3CN) δ [ppm] (s, 2H), 6.46 (s, 2H), 7.51 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.63 (s, 1H)

المثال 537

2-[2-Chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoyl-2-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide



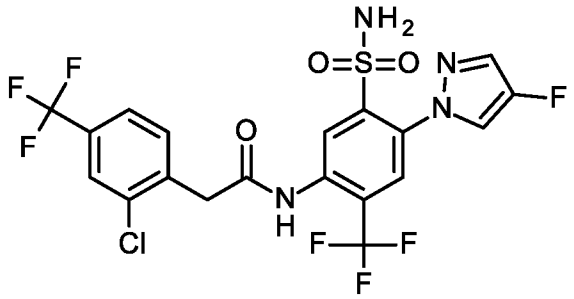
6.5 ملغ، الناتج 1.7%، النقاوة 70%

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ك): المعدل = 3،19 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 545 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) 4.06 (600MHz, CD3CN) δ [ppm] (s, 2H), 6.46 (s, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.61 (s, 1H).

المثال 538

2-[2-Chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoyl-2-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide



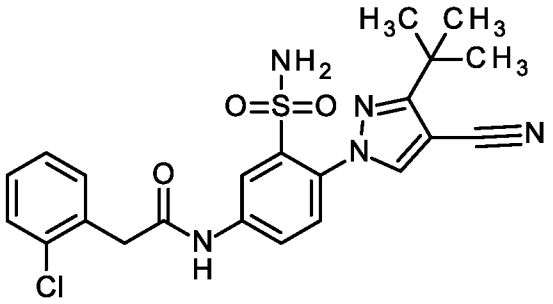
3.2 ملغ، الناتج 0.9%، النقاوة 75%

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ك): المعدل = 3.23 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 545 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) 4.06 (600MHz, CD3CN) δ [ppm] (s, 2H), 6.46 (s, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.83 (s, .1H), 7.95 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.61 (s, 1H)

المثال 539

N-[4-(3-tert-Butyl-4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide



وفقا للإجراءات العامة GP1.2 و GP2.2 و GP3.2 و GP4.2، تحول 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (1.00 جم، 2.59 ملي مول)، و 3-tert-butyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile (579 ملغ، 3.88 ملي مول) و (2-chlorophenyl)acetic acid (661 ملغ، 3.88 ملي مول) دون تنقية المركبات الوسيطة إلى المركب المذكور في العنوان ونُقي في النهاية بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز

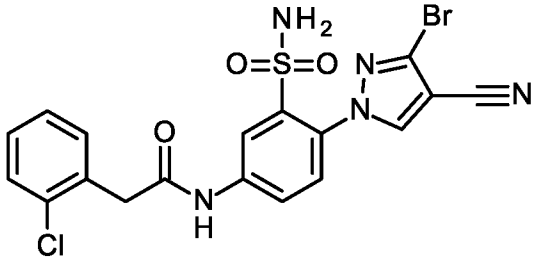
(HPLC) التحضيري (كChromatorex C-18 10 ميكروميتر, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء+ formic acid%0.1) (303 ملغ، 0.642 ملي مول، الناتج 25% على 4 خطوات، النقاوة 98%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.23 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 472 [M+H]+

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) :(400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 1.39 (s, 9H), 3.91 (s, 2H), 7.30 - 7.36 (m, 2H), 7.39 - 7.48 (m, 4H), .7.61 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 10.84 (s, 1H)

المثال 540

N-[4-(3-Bromo-4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide



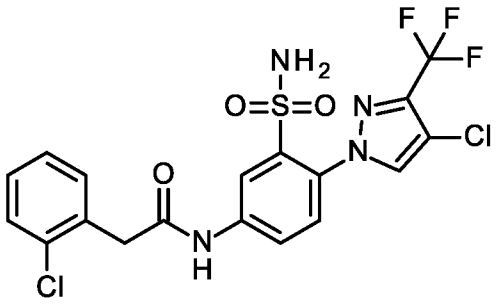
وفقا للإجراءات العامة GP1.2 و GP2.2 و GP3.2 و GP4.2، تحول 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (1.00 غرام، 2.59 ملي مول)، و 3-bromo-1H-pyrazole-4-carbonitrile (667 ملغ، 3.88 ملي مول) و (2-chlorophenyl)acetic acid (480 ملغ، 2.81 ملي مول) دون تنقية المركبات الوسيطة إلى المركب المذكور في العنوان ونُقي في النهاية بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) التحضيري (Chromatorex C-18 10 ميكروميتر, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء+ formic acid%0.1) (92 ملغ، 0.186 ملي مول، الناتج 7% على 4 خطوات، النقاوة 97%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.15 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 494/496 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.92 (s, 2H), 7.30 - 7.36 (m, 2H), 7.42 - 7.48 (m, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).

المثال 541

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



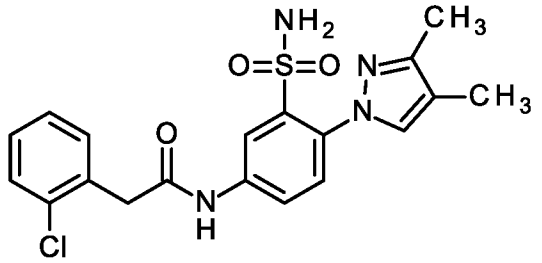
وفقا للإجراءات العامة GP1.2 و GP2.2 و GP3.2 و GP4.2، تحول 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملي مول)، و 4-chloro-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole (331 ملغ، 1.94 ملي مول) و (2-chlorophenyl)acetic acid (293 ملغ، 1.72 ملي مول) دون تنقية المركبات الوسيطة إلى المركب المذكور في العنوان ونُقي في النهاية بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) التحضيري (Waters XBridge C18 5 ميكرون 100 × 30 مم , Acetonitrile / ماء+ 0.1%formic acid) (90 ملغ، 0.182 ملي مول، الناتج 14% على 4 خطوات، النقاوة 90%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.26 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 493 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]:
3.92 (s, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.42 - 7.49 (m, 2H), 7.53 (s, 2H),
.7.62 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 10.86 (s, 1H)

المثال 542

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(3,4-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-
sulfamoylphenyl]acetamide



وفقا للإجراءات العامة GP1.2 و GP2.2 و GP3.2 و GP4.2، تحول 2-chloro-N-
(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملي
مول)،و 3,4-dimethyl-1H-pyrazole (186 ملغ، 1.94 ملي مول) و (2-
chlorophenyl)acetic acid (216 ملغ، 1.27 ملي مول) دون تنقية المركبات الوسيطة إلى
المركب المذكور في العنوان ونُقي في النهاية بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC)
التحضيري (Waters XBridge C18 5 ميكرون 100 × 30 مم , Acetonitrile / ماء+
formic acid%0.1) (27 ملغ، 0.0645 ملي مول، الناتج 5% على 4 خطوات، النقاوة
.(%90

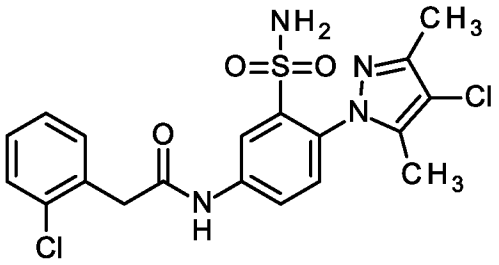
الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.13 دقيقة؛ MS
(ESIpos): m/z = 419 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]:
2.01 (d, 3H), 2.17 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.41 -

7.49 (m, 3H), 7.56 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), .10.72 (s, 1H)

المثال 543

N-[4-(4-Chloro-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide



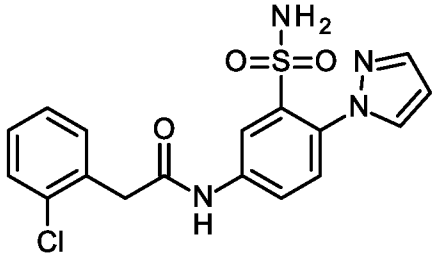
وفقا للإجراءات العامة GP1.2 و GP2.2 و GP3.2 و GP4.2, تحول 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملي مول)، و 4-chloro-3,5-dimethyl-1H-pyrazole (253 ملغ، 1.94 ملي مول) و (2-chlorophenyl)acetic acid (291 ملغ، 1.71 ملي مول) دون تنقية المركبات الوسيطة إلى المركب المذكور في العنوان ونُقي في النهاية بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) التحضيري (Waters XBridge C18 5 ميكرون 100 × 30 مم , Acetonitrile / ماء+ 0.1%formic acid) (52 ملغ، 0.115 ملي مول، الناتج 9% على 4 خطوات، النقاوة 98%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.21 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 453 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.02 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 7.15 (s, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.42 - 7.52 (m, 3H), 7.96 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.82 (s, 1H).

المثال 544

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



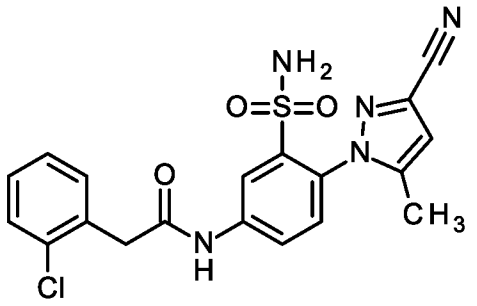
وفقا للإجراءات العامة GP1.2 و GP2.4 و GP3.2 و GP4.3، تحول 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملي مول)، و 1H-pyrazole (132 ملغ، 1.94 ملي مول) و (2-chlorophenyl)acetic acid (339 ملغ، 1.99 ملي مول) دون تنقية المركبات الوسيطة إلى المركب المذكور في العنوان ونُقي في النهاية بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) التحضيري (Waters XBridge C18 5 ميكرون 100 × 30 مم , Acetonitrile / ماء+ 0.2% ammonia مائية (32%) (25 ملغ، 0.640 ملي مول، الناتج 5% على 4 خطوات، النقاوة 97%) .

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.01 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 391 [M+H]+

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.90 (s, 2H), 6.51 (dd, 1H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.40 - 7.50 (m, 4H), 7.53 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.09 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.77 (s, 1H).

المثال 545

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(3-cyano-5-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



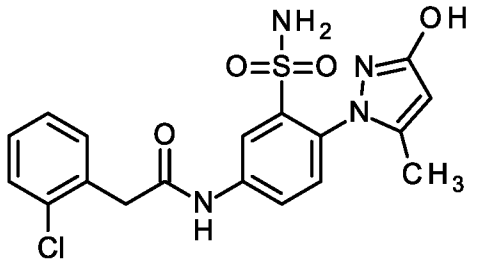
وفقا للإجراءات العامة GP1.2 و GP2.2 و GP3.2 و GP4.2، تحول 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملي مول)، و 5-methyl-1H-pyrazole-3-carbonitrile (208 ملغ، 1.94 ملي مول) و 2-(2-chlorophenyl)acetic acid (292 ملغ، 1.71 ملي مول) دون تنقية المركبات الوسيطة إلى المركب المذكور في العنوان ونُقي في النهاية بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) التحضيري (Waters XBridge C18 5 ميكرون 100 × 30 مم , Acetonitrile / ماء+ 0.1%formic acid)، تلى ذلك تنقية أخرى بالاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) التحضير (Waters YMC C18 5 ميكرون 100 × 50 مم , Acetonitrile / ماء+ 0.2% ammonia مائية (32%) (110 ملغ، 0.256 ملي مول، الناتج 20% على 4 خطوات، النقاوة 90%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ب): المعدل = 0،94 دقيقة؛ MS (ESIneg): m/z = 428 [M-H]-

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.09 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.31 - 7.36 (m, 2H), 7.39 (br s, 2H), 7.44 - 7.49 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.89 (s, 1H).

المثال 546

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(3-hydroxy-5-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



وفقا للإجراءات العامة GP1.2 و GP2.2 و GP3.2 و GP4.2، تحول 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملي مول)، و 5-methyl-1H-pyrazol-3-ol (190 ملغ، 1.94 ملي مول) و (2-chlorophenyl)acetic acid (229 ملغ، 1.34 ملي مول) دون تنقية المركبات الوسيطة إلى المركب المذكور في العنوان ونُقي في النهاية بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) التحضيري (Waters XBridge C18 5 ميكرون 100 × 30 مم , Acetonitrile / ماء+ 0.1%formic acid)، تلى ذلك تنقية أخرى بالاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفِيعُ الإِنْجَاز (HPLC) التحضيري (Waters XBridge C18 5 ميكرون 100 × 30 مم , Acetonitrile / ماء+ 0.2% ammonia مائية (32%) (16.1 ملغ، 0.0383 ملي مول، الناتج 3% على 4 خطوات، النقاوة 98%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة B): المعدل = 0.61 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 421 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.01 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 5.55 (s, 1H), 7.30 - 7.36 (m, 4H), 7.43 - 7.48 (m, 3H), 7.95 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.00 (s, 1H), 10.76 (s, 1H).

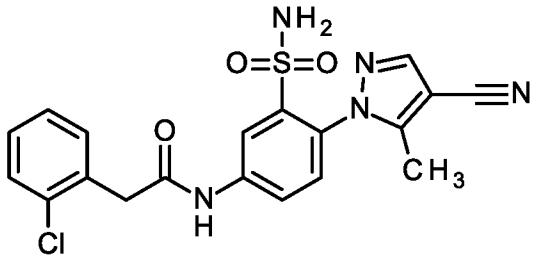
المثال 547 والمثال 548

وفقا للإجراءات العامة GP1.2 و GP2.2 و GP3.2 و GP4.2، تحول 2-chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide (500 ملغ، 1.29 ملي مول)، و 5-methyl-1H-pyrazole-4-carbonitrile (208 ملغ، 1.94 ملي مول) و (2-chlorophenyl)acetic acid (291 ملغ، 1.71 ملي مول) دون تنقية المركبات الوسيطة إلى

المركبان المذكوران في العنوان ونُقيا وفصله في النهاية بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) التحضيري (Waters XBridge C18 5 ميكرون 100 × 30 مم , Acetonitrile / ماء+ formic acid%0.1)، تلى ذلك تنقية أخرى بالاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) التحضيري (Sepiatec Prep SFC100; Chiralpak IA 5 ميكرومتر 250 × 30 مم ; Eluent A: CO2, Eluent B: Ethanol + 0.2 Vol-% wässriger Ammoniak (32%)).

المثال 547

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-cyano-5-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



45 ملغ، 0.105 ملي مول، الناتج 8% على أكثر من 4 خطوات، النقاوة 98%

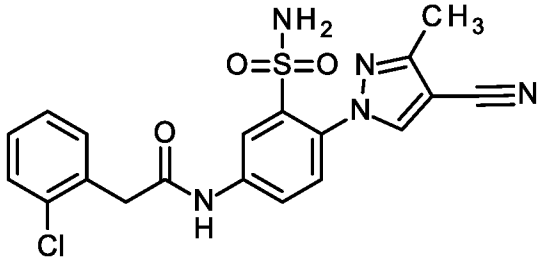
الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.05 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 430 [M+H]+

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ل): المعدل = 1.69 دقيقة

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.20 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 7.21 - 7.37 (m, 4H), 7.41 - 7.49 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 10.88 (s, 1H).

المثال 548

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-cyano-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



95 ملغ، 0.221 ملي مول، الناتج 16% على 4 خطوات، النقاوة 98%

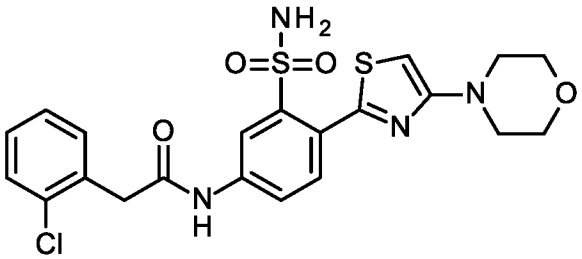
الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.05 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 430 [M+H]+

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة ل): المعدل = 2.81 دقيقة

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.37 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.37 - 7.50 (m, 4H), .7.55 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.83 (s, 1H)

المثال 549

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[4-(morpholin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



وفقا للإجراء العام GP8.2، تحول N-(4-bromo-3-{[(dimethylamino)methylene]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (300 ملغ، 0.65 ملي مول) و

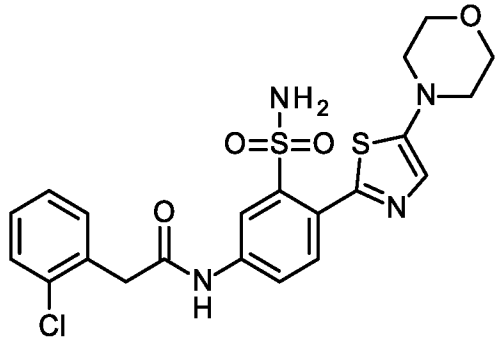
4-(2-bromo-1,3-thiazol-4-yl)morpholine (148 ملغ، 0.59 ملي مول) إلى المركب المذكور في العنوان ونُقي بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) التحضيري (Waters XBridge C18 5 ميكرون 100 × 30 مم , Acetonitrile / ماء+ 0.1% formic acid)، (الناتج 5%، النقاوة 97%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1،09 دقيقة MS (ESIpos): m/z = 493 [M+H]+

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.34 - 3.40 (m, 4H), 3.71 - 3.77 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.41 - 7.48 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.90 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 10.66 (s, 1H).

المثال 550

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[5-(morpholin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide



وفقا للإجراء العام GP8.2، تحول N-(4-bromo-3-{[(dimethylamino)methylene]-sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (300 ملغ، 0.65 ملي مول) و 4-(2-bromo-1,3-thiazol-5-yl)morpholine (148 ملغ، 0.59 ملي مول) إلى المركب المذكور في العنوان ونُقي مرتين بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) التحضيري

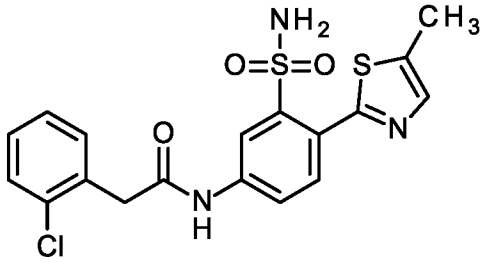
(Waters XBridge C18 5 ميكرون 100 × 30 مم , Acetonitrile / ماء+ 0.1% formic acid) (23 ملغ، 0.0467 ملي مول، الناتج 8%، النقاوة 97%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC–MS (الطريقة أ): المعدل = 0.99 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 493 [M+H]+

الرَنينُ المِغْناطيسِيُّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.37 - 3.42 (m, 4H), 3.69 - 3.76 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 7.27 - 7.35 (m, 5H), 7.38 - 7.47 (m, 3H), 7.81 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.65 (s, 1H).

المثال 551

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



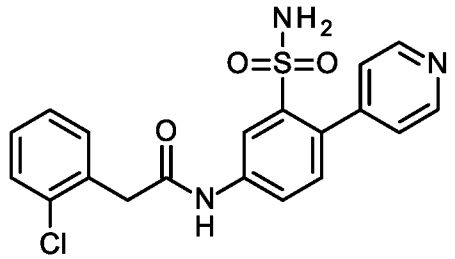
وفقا للإجراء العام GP8.2، تحول N-(4-bromo-3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (300 ملغ، 0.65 ملي مول) و 2-bromo-5-methyl-1,3-thiazole (211 ملغ، 1.19 ملي مول) إلى المركب المذكور في العنوان ونُقي بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) التحضيري (Waters XBridge C18 5 ميكرون 100 × 30 مم , Acetonitrile / ماء+ 0.1% formic acid)، تلى ذلك تنقية أخري بالاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) التحضيري (Waters Phenomenex Kinetex EVO C18 5 ميكرون 100 × 30 مم , Acetonitrile / ماء+ 0.1% formic acid) (2.1 ملغ، 0.00498 ملي مول، الناتج 1%، النقاوة 98%).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 1.14 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 422 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: methyl signal overlapped by solvent signal, 3.90 (s, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.42 - 7.48 (m, 2H), 7.65 - 7.74 (m, 4H), 7.98 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.80 (s, 1H).

المثال 552

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(pyridin-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



أُذيب N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (500 ملغ، 1.09 ملي مول)، و pyridin-4-ylboronic acid (268 ملغ، 2.18 ملي مول)، و bis(triphenylphosphine)-palladium(II) dichloride (CAS 13965-03-2) (38.4 ملغ، 54.5 ميكرو مول)، و triphenylphosphine (14.3 ملغ، 54.5 ميكرو مول) في n-propanol (10 مل). بعد الرش مرة أخرى بـ argon لمدة 5 دقائق، أُضيف potassium carbonate المائية (2.7 مل، 1.0 مول، 2.7 ملي مول) ورش المحلول مرة أخرى بـ argon لمدة 5 دقائق. سُخن خليط التفاعل لمدة 1 ساعة عند 100 درجة مئوية. أُضيفت كمية مماثلة من الكواشف وسُخن التفاعل لمدة 1 ساعة عند 100 درجة مئوية. بعد ذلك، رُشح المركب الخام على celite وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. واستخدم المركب الخام دون مزيد من التنقية في الخطوة التالية.

أُذيب المركب الخام 2-(2-chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-(pyridin-4-yl)phenyl]acetamide

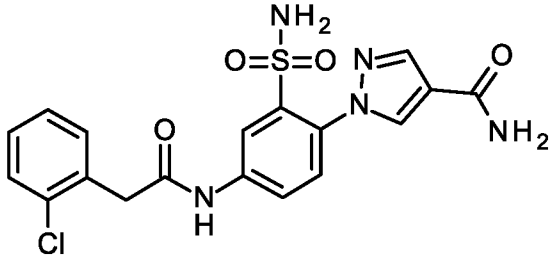
الناتج من الخطوة السابقة (530 ملغ، 1.16 ملي مول) في methanol (50 مل) و ammonia مائية (50 مل). قُلب التفاعل عند درجة حرارة الغرفة حتى الانتهاء من التفاعل وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقي المركب الخام عن طريق الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) (Chromatorex C-18 10 ميكروميتر, 125 × 30 مم، Acetonitrile / ماء+ 0.1% (aqueous ammonia (32%). وأزيلت بقايا triphenylphospine oxide بعد عمل تنقية ثانية بالاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإنْجَاز (HPLC) منتجا المركب المذكور في العنوان (79.3 ملغ، النقاوة 90%، الناتج 15% على خطوتين)

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 0.80 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 402 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) :(400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] 3.91 (s, 2H), 7.26 - 7.37 (m, 4H), 7.37 - 7.41 (m, 3H), 7.44 - 7.49 (m, .2H), 7.86 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.55 - 8.61 (m, 2H), 10.70 (s, 1H)

المثال 553

1-(4-{[(2-Chlorophenyl)acetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazole-4-carboxamide



وُضع 2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3{[(dimethylamino)methylene] sulfamoyl}phenyl]acetamide (200 ملغ، 0.425 ملي مول) في وعاء الميكروويف المغلق بالضغط (5 مل)، وأخلق الوعاء بالضغط ورُش بـ argon لمدة 5 دقائق. أضيف محلول من (1,5-cyclooctadiene)(methoxy)iridium(I) dimer (14 ملغ، 0.021 ملي مول)، و 4,4'-di-tert-butyl-2,2'-dipyridyl (11.4 ملغ، 0.042

ملي مول)، و bis(pinacolato)diboron (129.4 ملغ، 0.51 ملي مول) في THF (0.42 مل) قُلب في وجود argon لمدة ساعة واحدة عند 80 درجة مئوية في وجود argon. ثم سُخن الوعاء عند 80 درجة مئوية لمدة 24 ساعة، وبعد ذلك أُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. أُضيف Potassium hydroxide (72 ملغ، 1.27 ملي مول)، الماء (2 مل)، و dimethylformamide (2 مل)، وأضيف محلول hydrogen peroxide (30% في الماء، 0.13 مل، 1.27 ملي مول) ببطئ. قُلب الخليط لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة الغرفة وبعد ذلك أُضيفت ammonia المائية (4 مل) وقُلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. أُضيفت كمية إضافية من ammonia المائية (6 مل) وقُلب الخليط لمدة 48 ساعة أخرى عند درجة حرارة الغرفة. أُضيف Dichloromethane (30 مل) والماء (20 مل)، وفُصلت الطبقتين، وأُستخلصت الطبقة المائية باستخدام Dichloromethane (2 × 30 مل) و ethyl acetate (30 مل)، وجُمعت الطبقات العضوية، وجُففت على sodium sulfate وأُزيل المذيب تحت ضغط منخفض. نُقيت المركب الصلب أولا بواسطة الاسْتِشْرابُ الوامض (MeOH:DCM: 98/2 إلى 80/20) تلى ذلك تنقية بالاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) التحضيري (Waters XBridge C18 5 ميكرون 100 × 30 مم , Acetonitrile / ماء+ 0.1%formic acid) معطيا مركب صلب أبيض (9.7 ملغ، 0.01 ملي مول، الناتج 5% على 3 خطوات، 92% النقاوة).

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC–MS (الطريقة أ): المعدل = 0،84 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 434 [M+H]+

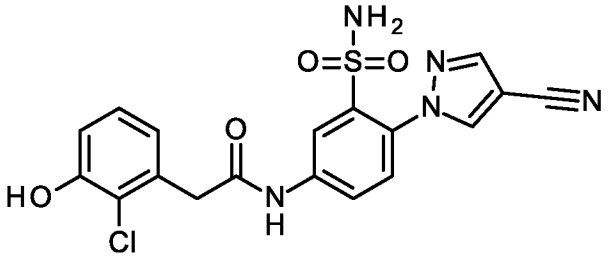
الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H–NMR) (400 MHz, DMSO–d6) δ ppm 3.91 (s, 2 H) 7.19 (br s, 1 H) 7.27 – 7.37 (m, 2 H) 7.38 – 7.51 (m, 4 H) 7.57 (d, 1 H) 7.70 (br s, 1 H) 7.97 (dd, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 8.37 (d, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 10.81 (s, 1 H)

المثال 554، والمثال 555، والمثال 556 والمثال 557

أُذيب 2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide (500 ملغ، 1.2 ملي مول)، في acetonitrile (4 مل) وأُضيف ferrocene (224 ملغ، 1.2 ملي مول) مع trifluoroacetic acid (308 ميكرولتر، 2.4 ميكرولتر). قُلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة وأُضيف hydrogen peroxide (30% مائي، 491 ميكرولتر، 4.81 ملي مول) على مدى 15 دقيقة باستخدام مضخة المحقن. قُلب الخليط لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة الغرفة وبعد ذلك أُضيف sodium thiosulfate المائي (محلول مشبع، 2 مل) وقُلب الخليط لمدة 5 دقائق أخرى. ثم أُضيف محلول ملحي (50 مل) وأُستخلصت الطبقة المائية باستخدام Dichloromethane (3 × 70 مل)، وجُمعت الطبقات العضوية، وأُجري اختبار peroxide على الطبقة العضوية (النتيجة سلبية)، ورُشحت الطبقة العضوية خلال مرشح طارد للماء وأُزيل المذيب تحت ضغط مخفض. ونُقي المركب الصلب الناتج عن طريق الاسْتِشْرابُ الوامض (MeOH/DCM 2/98 إلى 20/80 إلى 100/0)، تلى ذلك تنقيو بالاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC) التحضيري (Waters XBridge C18 5 ميكرون 100 × 30 مم , Acetonitrile / ماء+ 0.1%formic acid) منتجا إلى فصل المركبات الأربعة المذكورين في العنوان كمواد صلبة بيضاء.

المثال 554

2-(2-Chloro-3-hydroxyphenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



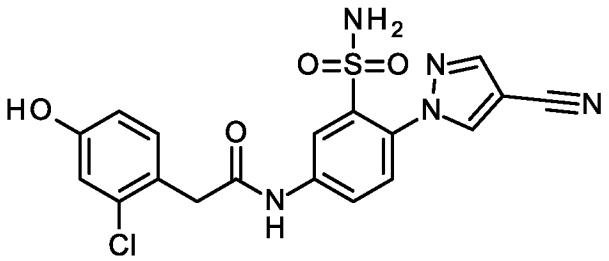
19.2 ملغ، 0.04 ملي مول، الناتج 4%، النقاوة 95%.

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 0،82 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 432 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.85 (s, 2 H) 6.85 (dd, 1 H) 6.90 (dd, 1 H) 7.05 - 7.14 (m, 1 H) 7.44 (br s, 2 H) 7.58 (d, 1 H) 7.97 (dd, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 8.39 (d, 1 H) 8.86 (s, 1 H) 10.13 (br s, 1 H) 10.80 (s, 1 H).

المثال 555

2-(2-Chloro-4-hydroxyphenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



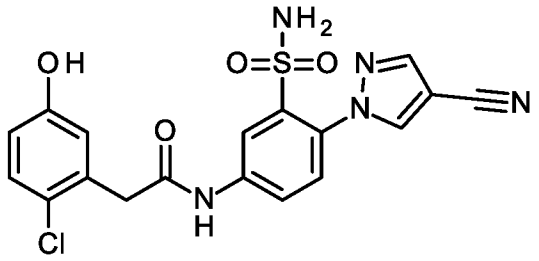
20 ملغ، 0.04 ملي مول، الناتج 4%، النقاوة 95%.

الاسْتِشْرابُ السَّائِل - قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 0،84 دقيقة؛ MS +(ESIpos): m/z = 432 [M+H]

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.76 (s, 2 H) 6.72 (dd, 1 H) 6.83 (d, 1 H) 7.22 (d, 1 H) 7.44 (br s, 2 H) 7.57 (d, 1 H) 7.96 (dd, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 8.39 (d, 1 H) 8.86 (s, 1 H) 9.84 (br s, 1 H) 10.75 (s, 1 H).

المثال 556

2-(2-Chloro-5-hydroxyphenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



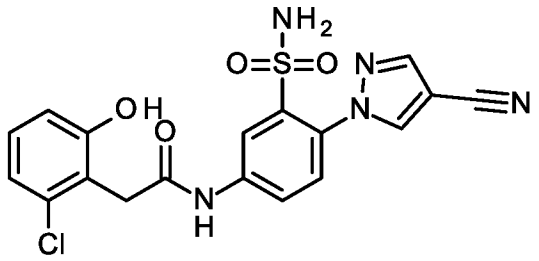
17.4 ملغ، 0.04 ملي مول، الناتج 4%، النقاوة 95%.

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 0،87 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 432 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.79 (s, 2 H) 6.70 (dd, 1 H) 6.84 (d, 1H) 7.21 (d, 1 H) 7.45 (br s, 2 H) 7.58 (d, 1 H) 7.98 (dd, 1 H) 8.29 - 8.32 (m, 1 H) 8.40 (d, 1 H) 8.86 (s, 1 H) 9.67 (s, 1 H) 10.81 (s, 1 H).

المثال 557

2-(2-Chloro-6-hydroxyphenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide



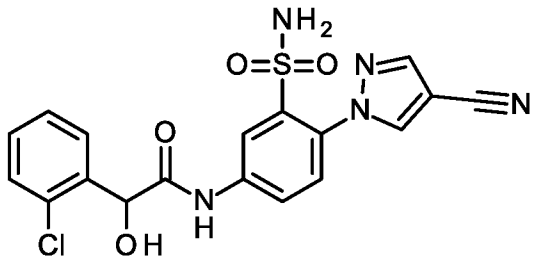
19.4 ملغ، 0.04 ملي مول، الناتج 4%، النقاوة 95%.

الاسْتِشْرابُ السَّائِل – قِياسُ الطَّيْفِ الكتلي LC-MS (الطريقة أ): المعدل = 0،93 دقيقة؛ MS (ESIpos): m/z = 432 [M+H]+

الرَنينٌ المِغْناطيسِيٌّ النَوَوِيّ البروتوني (1H-NMR) :(400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]
3.86 (s, 2 H) 6.81 (d, 1 H) 6.90 (dd, 1 H) 7.07 - 7.14 (m, 1 H) 7.44 (s, 2 H) 7.56 (d, 1 H) 7.94 (dd, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 8.41 (d, 1 H) 8.85 (s, 1 .H) 10.02 (s, 1 H) 10.74 (s, 1 H)

المثال 558

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-hydroxyacetamide



لُقحت قارورة Erlenmeyer 100 مل تحتوي على وسط النمو المعقم (20 مل) بمزرعة DMSO cryo (0.2 مل) من المضاد الحيوي Streptomyces (NRRL 3238). عُدل الرقم الهيدروجيني (pH) إلى 7.2 لوسط النمو المكون من D-(+)-glucose monohydrate (10 جرام/ لتر) ومستخلص الخميرة (1 جرام / لتر) ومستخلص اللحم البقري (1 جرام / لتر) و tryptose (2 جرام / لتر) بمحلول sodium hydroxide (16% في الماء) ومعقمة عند 121 درجة مئوية لمدة 20 دقيقة. بعد التلقيح، رُجت قارورة النمو على جهاز رج دوار (165 دورة في الدقيقة) عند 27 درجة مئوية لمدة 72 ساعة. ولُقحت قارورة Erlenmeyer بحجم 2 لتر تحتوي على نفس وسط النمو المعقم (1000 مل، جُهزت في ظل نفس الظروف) بمزرعة أولية (5 مل). ثم، رُحت القارورة على جهاز رج دوار (165 دورة في الدقيقة) عند 27 درجة مئوية لمدة 72 ساعة.

مُلء جهاز التخمير بحجم 10 لتر بنفس الوسط المغذي (8.3 لتر) وعُدل الرقم الهيدروجيني إلى 7.2. أُضيف Silicon oil (0.5 مل) و Synperonic (0.5 مل)، وعُقم عند 121 درجة مئوية لمدة 40 دقيقة. أُضيف مزرعة قارورة Erlenmeyer بسعة 2 لتر إلى جهاز التخمير في ظروف

معقمة. شُغل جهاز التخمير تحت ضغط المقياس (0.7 بار)، وزُد بالهواء (3 لتر دقيقة -1) وقُلب (300 دورة في الدقيقة) عند 27 درجة مئوية. بعد 8 ساعات، أُضيف المثال 39 (250 ملغ، 0.601 مل مول)، الذائب في DMF (20 مل)، واستمر التخمير لمدة 123.5 ساعة.

أُستخلص المرق المغذى ب methyl isobutyl ketone (20 لتر) لمدة 19.5 ساعة ومرة أخرى بـ methyl isobutyl ketone (10 لتر) لمدة 14.3 ساعة. جرامعت الطبقتان العضويتان ورُكزا حتى الجفاف تحت ضغط منخفض. عُولجت البقايا باستخدام خليط من methanol / ماء. أُستخلص هذا المحلول ثلاث مرات مع n-hexane (50 مل). ورُكزت طبقة Methanol / الماء حتى الجفاف. أُمتص المنتج الخام على isolute و تم الاستشراب عن طريق أولا Biotage Isolera، ثم بواسطة الاسْتِشْرابُ السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز التحضيري Waters XBridge C18 (5µ, 100x30mm; eluent A: water .1%vol. formic acid (99%), eluent B: acetonitrile; gradient: 0.00–0.50 min 10% B (40 >70mL/min), 0.51–5.50 min 21–41% B (70mL/min), room temperature) معطيا المركب المذكور في العنوان.

25.3 ملغ، 0.0586 مل مول، الناتج 10%، النقاوة 99%.

Optical rotation: [a]D20 = −15° +/−0.2° (c=1, DMSO)

MS (ESIpos): m/z = 432 [M+H]+

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 5.53 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.34 - 7.40 (m, 2H), 7.43 (br s, 2H), 7.47 (dd, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 8.08 (dd, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 10.74 (s, 1H).

المعايرات الحيوية

يمكن استخدام المعايرات التالية لتوضيح المنفعة التجارية للمركبات وفقا للاختراع الحالي.

أجريت الاختبارات على الأمثلة في المعايرات الحيوية المختارة مرة واحدة أو أكثر. عند إجراء الاختبار أكثر من مرة، تُسجل البيانات إما كقيم متوسطة (avg) أو كقيم وسيطة، حيث:

- يُشار إلى قيمة المتوسط، أيضا بقيمة المتوسط العددى، ممثلة مجراموع القيم التي تم الحصول عليها مقسوما على عدد القيم التي تم الحصول عليها، و

- تمثل القيمة الوسيطة االرقم فى المنتصف لمجراموعة القيم التي تم الحصول عليها عند ترتيبها بترتيب تصاعدي أو تنازلي. إذا كان عدد القيم في مجراموعة البيانات فرديا، فإن الوسيط هو الرقم النصفي وإذا كان عدد القيم في مجراموعة البيانات زوجية، فإن الوسيط هو المتوسط العددى للقيمتين المتوسطتين.

وفي حالة عدم وجود حسابات له دلالة لمتوسط القيم أو القيم الوسيطة بسبب وجود قيم قياسات تقع خارج نطاق الكشف للمعايرة (المشار إليها ب <أو> في الجداول أدناه)، تتعين جراميع قيم القياسات الفردية.

تم أجراء التخليق للأمثلة مرة واحدة أو أكثر. عند تخليقها أكثر من مرة، تمثل المعطيات للمعايرات البيولوجية القيم المتوسطة أو القيم الوسيطة المحسوبة باستخدام مجراموعات البيانات التي تم الحصول عليها من اختبار تشغيلة تخليقية واحدة أو أكثر.

الدراسات المختبرية

معايرة P2X4 HEK Cell FLIPR

زُرعت خلايا HEK293 معبرة تعبيرا ثابتا عن P2X4 البشري في أطباق poly-D-lysine- coated 384-well بكثافة زرع قدرها 30000 خلية / حفرة ووُضعت في حضانة طوال الليل. قُدرت وظيفة P2X4 عن طريق قياس التغيرات في الكالسيوم داخل الخلايا باستخدام صبغة خالبة للكالسيوم Fluo8-AM (الأجهزة الجزيئية) على قارئ لوحة التصوير بالفلورسنت (محطة FLEX/FLIPR ؛ الأجهزة الجزيئية). في يوم المعايرة، أُزيل الوسط واحتضنت الخلايا لمدة 30 دقيقة عند 37 درجة مئوية و 5% CO2 في 30 ميكرولتر من دارِئَة الصبغة (Hank's balanced salt solution, 10 mM HEPES, 1.8 mM CaCl2, 1 mM MgCl2 , 2 mM probenecid, 5mM D-glucose monohydrate, 5µM Fluo8-AM, الرقم الهيدروجينى7.4) أُضيفت المركبات المخففة في دارِئَة probenecid

(Hank's balanced salt solution, 10 mM HEPES, 1.8 mM CaCl2, 1 mM MgCl2 , 2 mM probenecid, 5mM D-glucose monohydrate, الرقم الهيدروجيني 7.4=) بحجم 10 ميكرولتر واحتضنت لمدة 30 دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. وكانت معايرة تركيز DMSO النهائي 0.5%. أُضيفت المادة الناهضة، Bz-ATP (Tocris)، بحجم 10 ميكرولتر بتركيز يمثل قيمة EC80. وحُددت قيمة EC80 لـ Bz-ATP كل يوم معايرة قبل تسجيل المركب. تم قياس الاستشعاع لمدة 120 ثانية على فترات قدرها 2 ثانية. وكانت الموجات الطولية للإثارة والانبعاثات المستخدمة لرصد الاستشعاع 470-495 نانو مول و 515-575 نانو مول، على التوالي. حُللت البيانات على أساس الزيادة في ذروة وحدات الاستشعاع النسبية (RFU) بالمقارنة مع RFU الأساسي وطُبعت البيانات إلى ضابط الناهض. أُجريت الاختبارات للمركبات ثلاث مرات لكل طبق ورُسمت القيم المتوسطة في ملف Excel XLFit لتحديد قيم IC50 ونسبة تثبيط الحد الأقصى ومعاملات Hill.

رقم المثال	متوسط IC50 [نانومول] لخلايا P2X4 HEK البشرية (معايرة FLIPR)	نسبة متوسط الفعالية [%] لخلايا P2X4 HEK البشرية (معايرة FLIPR)
2	19384	50
3	942	76
4	259	83
5	249	91
6	1069	84
7	3081	73

79	2555	8
83	7	9
81	7	10
31	25000<	11
34	25000<	12
100	514	13
26	25000<	14
99	379	15
89	262	16
89	288	17
66	4700	18
71	47	19
67	140	20
67	170	21
76	224	22
89	1176	23
92	45	24
93	26	25

85	27	26
74	70	27
90	31	28
75	113	29
87	222	30
81	112	31
93	139	32
79	31	33
79	448	34
90	224	35
81	667	36
81	848	37
87	329	38
96	32	39
90	1236	40
70	357	41
71	24	42
87	210	43

97	378	44
74	75	45
87	916	46
66	472	47
82	297	48
94	135	49
88	149	50
94	134	51
82	154	52
52	169	53
75	557	55
74	1403	55
70	121	56
71	141	57
54	73	58
73	4650	59
80	917	60
79	400	61

94	249	62
87	130	63
83	104	64
62	355	65
90	86	66
98	1510	67
75	128	68
80	210	69
85	118	70
80	132	71
96	576	72
52	168	73
84	49	74
87	213	75
34	25000<	76
82	71	77
97	517	78
78	2035	79

96	79	80
40	25000<	81
36	25000<	82
36	25000<	83
29	25000<	84
92	42	85
97	353	86
82	342	87
87	80	88
83	2315	89
85	774	90
94	169	91
92	143	92
73	74	93
72	413	94
87	54	95
83	233	96
103	201	97

77	124	98
87	499	99
86	319	100
83	202	101
80	99	102
103	174	103
95	2231	104
101	108	105
92	4633	106
44	25000<	107
35	25000<	108
86	655	109
51	267	110
58	373	111
62	263	112
86	133	113
69	367	114
57	802	115

75	155	116
66	102	117
53	347	118
55	270	119
31	25000<	120
70	292	121
88	266	122
79	109	123
62	166	124
86	292	125
92	1906	126
85	209	127
91	107	128
89	157	129
71	284	130
58	155	131
62	80	132
82	107	133

89	147	134
90	73	135
84	211	136
89	1168	137
100	238	138
100	107	139
92	77	140
96	638	141
78	116	142
84	247	143
62	292	144
49	25000<	145
66	364	146
100	80	147
63	132	148
56	211	149
80	433	150
83	81	151

79	105	152
74	182	153
84	30	154
86	108	155
94	243	156
90	153	157
89	2598	158
82	12	159
89	58	160
43	25000<	161
92	19	162
89	93	163
83	27	164
93	42	165
78	1519	166
94	64	167
75	70	168
86	85	169

70	126	170
90	2238	171
58	48	172
80	28	173
79	45	174
88	226	175
71	268	176
83	35	177
70	40	178
89	35	179
77	319	180
59	179	181
89	161	182
96	39	183
96	67	184
71	248	185
78	40	186
84	33	187

89	31	188
60	199	189
58	540	190
76	180	191
69	575	192
84	427	193
84	325	194
68	86	195
75	164	196
87	86	197
94	136	198
85	299	199
90	131	200
83	4326	201
90	48	202
86	99	203
86	72	204
89	73	205

98	29	206
98	12	207
91	33	208
91	37	209
76	116	210
94	75	211
86	149	212
93	47	213
86	36	214
95	38	215
101	96	216
84	51	217
92	957	218
65	250	219
108	276	220
63	40	221
83	92	222
87	26	223

94	28	224
91	70	225
104	111	226
95	404	227
92	37	228
94	16	229
90	351	230
81	51	231
89	81	232
80	93	233
96	93	234
35	25000<	235
54	36	236
72	1885	237
76	682	238
81	2592	239
93	3438	240
92	48	241

86	37	242
87	496	243
73	141	244
88	474	245
100	252	246
64	69	247
74	84	248
72	8463	249
82	193	250
96	21	251
88	808	252
85	257	253
102	41	254
81	25	255
83	130	256
81	51	257
97	30	258
91	50	259

100	398	260
81	111	261
92	235	262
96	337	263
76	4067	264
84	352	265
94	7	266
98	2	267
103	5	268
81	1043	269
51	25000<	270
82	1146	271
90	507	272
60	35	273
97	19	274
82	507	275
96	195	276
90	186	277

102	93	278
96	61	279
101	60	280
76	481	281
80	56	282
94	60	283
94	54	284
97	246	285
87	6	286
78	31	287
68	275	288
89	6	289
81	36	290
95	100	291
87	58	292
75	76	293
75	174	294
9	25000<	295

87	136	296
87	32	297
104	108	298
88	203	299
100	27	300
74	10	301
97	56	302
91	97	303
65	73	304
49	21	305
80	278	306
62	115	307
91	64	308
93	317	309
59	86	310
104	285	311
69	37	312
82	713	313

83	27	314
81	34	315
86	362	316
68	1206	317
.43	25000<	318
73	7277	319
51	25000<	320
84	87	321
81	186	322
81	2584	323
59	3050	324
94	9	325
95	17	326
94	11	327
94	12	328
100	13	329
101	14	330
66	25	331

89	326	332
101	15	333
98	18	334
98	20	335
109	28	336
96	30	337
91	32	338
92	33	339
89	34	340
86	41	341
101	41	342
101	42	343
102	44	344
93	46	345
105	46	346
89	85	347
96	47	348
99	37	349

87	49	350
88	51	351
91	54	352
87	57	353
92	60	354
76	62	355
96	63	356
87	71	357
88	74	358
84	77	359
93	132	360
83	97	361
78	102	362
110	108	363
77	715	364
89	113	365
97	128	366
83	131	367

100	133	368
110	141	369
76	143	370
99	152	371
83	166	372
89	167	373
82	386	374
79	660	375
98	9	376
80	27	377
84	89	378
87	29	379
69	299	380
77	1241	381
87	315	382
93	45	383
81	524	384
72	47	385

386	76	64
387	34	73
388	196	68
389	22	77
390	1698	91
391	186	98
392	9659	64

رقم المثال	متوسط IC50 [نانومول] لخلايا P2X4 HEK البشرية (معايرة FLIPR)	نسبة متوسط الفعالية [%] لخلايا P2X4 HEK البشرية (معايرة FLIPR)
393	134: 16400؛ > 25000؛ > 25000	49
394	740	86
395	73	86
396	9580؛ 25000<؛25000<؛25000<؛4425000>	44

43	25000<	397
57	207	398
92	84	399
88	87	400
82	23	401
85	41	402
88	16	403
73	175	404
65	5665	405
64	6839	406
86	429	407
74	2645	408
85	445	409
69	5450	410
90	84	411
68	1595	412
89	74	413
20	25000<	414

69	200	415
51	؛25000< ؛17800 ؛8300 25000<	416
68	51	417
91	15	418
89	274	419
75	69	420
86	680	421
90	46	422
86	53	423
88	29	424
74	50	425
86	24	426
65	72	427
57	27	428
91	108	429
87	86	430
83	2880	431
92	597	432

28	25000<	433
50	؛25000< ؛17800	434
77	588	435
56	12527	436
53	39	437
75	18	438
94	4	439
96	112	440
91	185	441
89	181	442
84	122	443
77	635	444
71	60	445
76	621	446
68	1022	447
63	472	448
73	135	449
72	148	450

86	244	451
65	76	452
77	74	453
58	1442	454
74	5	455
59	18	456
70	558	457
85	1075	458
88	1340	459
84	646	460
93	137	461
89	929	462
99	18	463
92	648	464
92	26	465
91	363	466
93	9	467
97	278	468

90	453	469
93	483	470
92	269	471
97	197	472
93	530	473
93	323	474
88	64	475
89	58	476
91	259	477
82	47	478
79	145	479
105	125	480
103	50	481
73	2341	482
86	71	483
63	401	484
100	128	485
71	7343	486

45	25000<	487
78	2330	488
83	2055	489
95	91	490
67	9092	491
92	531	492
90	228	493
94	205	494
75	128	495
87	22	496
97	54	497
50	25000< ؛18200	498
69	347	499
40	25000<	500
92	3	501
49	13785	502
102	47	503
98	33	504

93	131	505
91	391	506
86	180	507
63	172	508
71	326	509
73	439	510
60	343	511
76	4253	512
94	893	513
102	106	514
101	45	515
68	96	516
74	187	517
80	36	518
82	105	519
76	43	520
52	<;25000<;17200;6900 ;25000< ;25000 25000<	521

87	71	522
89	149	523
87	322	524
72	5170	525
51	331	526
86	125	527
95	42	528
92	72	529
112	33	530
84	2317	531
60	17000 ;12900;11500	532
26	25000<	533
17	25000<	534
91	3839	535
67	16800;12400	536
95	3618	537
83	3908	538
103	127	539

79	1	540
50	25000<	<541
97	20	542
98	267	543
85	1	544
100	19	545
75	97	546
94	60	547
94	5	548
85	8	549
87	1	550
88	1	552
82	5	553
83	383	554
94	22	555
94	65	556
89	11	557
75	1377	558

طريقة FLIPR لخلايا الورم النجرامي h/m/rP2X4 1321N1

زُرعت خلايا الورم النجرامي 1321N1 المعبرة تعبيرا مستقرا عن P2X4 البشري و P2X4 للفئران في أطباق دقيقة معالجة ب Collagen I TC بكثافة زرع قدرها 10000 خلية / حفرة ووُضعت في حضانة طوال الليل. وقُدرت وظيفة P2X4 عن طريق قياس التغيرات في الكالسيوم داخل الخلايا باستخدام صبغة خالبة للكالسيوم Fluo8-AM (الأجهزة الجزيئية) على قارئ لوحة تصوير الاستشعاع (FLEX/FLIPR station ؛ الأجهزة الجزيئية). في يوم المعايرة، أُزيل الوسط ووُضعت الخلايا في حضانة لمدة 30 دقيقة عند 370 درجة مئوية و 5% CO2 في 30 ميكرولتر من دارئ الصبغة buffer (Hank's balanced salt solution, 10 mM HEPES, 1.8 mM CaCl2, 1 mM MgCl2, 2 mM probenecid, 5 mM D-glucose monohydrate, 5 µM Fluo8-AM, محلول منظم 7.4) وأُضيفت المركبات المخففة في دارئ Hank's balanced salt solution, 10 mM HEPES, probenecid 1.8 mM CaCl2, 1 mM MgCl2 , 2 mM probenecid, 5 mM D-glucose monohydrate, الرقم الهيدروجيني 7.4) بحجم 10 ميكرولتر واحتضنت لمدة 30 دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. وكانت معايرة تركيز DMSO النهائية 0.25%. أُضيف الناهض، Mg-ATP (Sigma) بحجم 10 ميكرولتر بتركيز يمثل قيمة EC80. وحُددت EC80 لتكون 0.5 ميكرو مول مول للإنسان و للفئران P2X4 و 5 ميكرو مول و للجرذان P2X4. تم قياس التَّأَلُّق لمدة 120 ثانية على فترات مدة كل منها 2 ثانية. وكانت موجات الإثارة والانبعاثات المستخدمة لرصد الاستشعاع 470-495 نانو مول و 515-575 نانو مول، على التوالي. حُللت البيانات على أساس الزيادة في ذروة وحدات الاستشعاع النسبية (RFU) بالمقارنة مع الاستشعاع الأساسي وطُبعت البيانات إلى ضابط الناهض. وأُجري الاختبار للمركبات ثلاث مرات لكل طبق ورُسمت القيم المتوسطة في ملف Excel XLFit لتحديد قيم IC50 ونسبة تثبيط الحد الأقصى ومعاملات Hill.

رقم المثال	متوسط IC50 [نانو مول] لخلايا الورم	متوسط الفعالية [%] لخلايا الورم النجرامي

	النجرامي P2X4 1321N1 البشرية (معايرة FLIPR)	P2X4 1321N1 البشرية (معايرة FLIPR)
19	57 نانو مول	%60
39	64 نانو مول	%83
326	46 نانو مول	%80

رقم المثال	متوسط IC50 [نانو مول] لخلايا الورم النجرامي P2X4 1321N1 للفئران (معايرة FLIPR)	متوسط الفعالية [%] لخلايا الورم النجرامي P2X4 1321N1 للفئران (معايرة FLIPR)
19	43 نانو مول	%69
39	37 نانو مول	%87
326	26 نانو مول	%87

رقم المثال	متوسط IC50 [نانو مول] لخلايا الورم النجرامي P2X4 1321N1 للجرذان (معايرة FLIPR)	متوسط الفعالية [%] لخلايا الورم النجرامي P2X4 1321N1 للجرذان (معايرة FLIPR)
19	71 نانو مول	%57
39	308 نانو مول	%87
326	325 نانو مول	%99

المعايرة الكهربية الفيسيولوجية لخلايا P2X4 HEK البشرية

المعايرة الكهربية الفيسيولوجية أ

زُرعت خلايا HEK293 المعبرة تعبيرا ثابتا عن P2X4 البشري في قوارير زراعة الخلايا T75 بكثافة 7 × 106 خلية ووُضعت في حضانة طوال الليل. وأجريت معايرة وظيفة P2X4 باستخدام جهاز تعليق الرقعة آليا PatchLiner (Nanion) في وضع الفتحة الواحدة. وكان تكوين دارئ خارج الخلية (بالمل مول) 145 NaCl، 4 KCl، 10 HEPES، 1 CaCl2، 0.5 MgCl2،

D-glucose monohydrate 10، والرقم الهيدروجيني (pH) = 7.4. واحتوى محلول منظم داخل الخلايا (بالمل مول): CsF 135، EGTA 1، HEPES 10، NaCl 10، والرقم الهيدروجيني (pH) 7.2. في يوم المعايرة، جرامعت الخلايا باستخدام Accumax (Sigma) وأعيد تعليقها في محلول دارِئَ خارج الخلية. أُضيف ناهض لُجين، 5'- adenosine trisphosphate (ATP) ، 5 ميكرو مول) بحجم 5 ميكرولتر، وغُسلت مباشرة بدارئ خارج الخلية (40 ميكرولتر). وسُلط على الخلايا جهد كهربي قدره -80 مللي فولت وأُضيف اللجين كل 5 دقائق. لمدة 20 دقيقة. خلال هذه الفترة كانت استجابة الناهض مستقرة وقيست المركبات بتركيز واحد لكل وضع للحفرة. أُضيفت المركبات المخففة في دارِئَ خارج الخلية (تركيز المعايرة النهائية لـ DMSO 0.3%) بحجم 40 ميكرولتر واحتضنت لمدة 8 دقائق عند درجة حرارة الغرفة. وحُللت البيانات على أساس انخفاض سعة تيار الذروة وطُبع مع ضابط الناهض. ورُسمت القيم المتوسطة في ملف Excel XLFit لتحديد قيم IC50، والنسبة المئوية للتثبيط الأقصى ومعاملات Hill.

رقم المثال	متوسط IC50 [نانو مول] لخلايا الورم النجرامي البشرية HEK P2X4 (معايرة PatchLiner Electrophysiology)
19	111
39	138
326	57
380	320

المعايرة الكهربية الفيسيولوجية ب

ظروف زراعة الخلايا: زُرعت خلايا HEK-293 mito-Photina pcDNA3(neo-)/pPURO N/pcDNA3_P2RX4, clone 2a/4 (HEK-293 mito-Photina/hP2RX4) cells في Minimum Essential Medium Eagle EMEM بمحلول الملح المتوازن لأملاح Earl (BioWhittaker cat. BE12-125F) وزود بـ 5 مل من 200 مل مول من Ultraglutamine1 (BioWhittaker cat. BE17-605E/U1), 5 mL of 100X Penicillin/Streptomycin (BioWhittaker cat. DE17-602E; final concentration 1%), 4 مل من 50 ملغ / مل G418 (Sigma cat. G8168-100mL؛ 400 ميكروغرام / مل)، 10 ميكرولتر من 10 ملغ / مل Puromicin (InvivoGen cat ant-pr-1؛ التركيز النهائي 0،2 ميكروغرام / مل) و 50 مل من المصل البقري الجنيني (Sigma cat. F7524؛ التركيز النهائي 10%).

البروتوكول التجريبي: أُستزرعت خطوط الخلايا HEK-293 قبل التجربة بـ 72 أو 96 ساعة، بتركيز 5 أو 2.5 ملون خلية، على التوالي في قارورة T225. غُسلت الخلايا قبل التجارب مباشرة مرتين بمحلول D-PBS w/o Ca2+/Mg2+ (Euroclone cat. ECB4004L) وفصلت من القارورة بـ trypsin-EDTA (Sigma, cat. T4174 المخفف 10/1). وأُعيد تعليق الخلايا في محلول معلق: 25 مل وسط EX-CELL ACF CHO (Sigma, cat. C5467)، و 0.625 مل HEPES (BioWhittaker, cat. BE17-737E)؛ و 0.25 مل من 100x Penicillin/Streptomycin (BioWhittaker, cat. DE17-602E)، و 0.1 مل من مثبط Trypsin فول الصويا 10 ملغ / مل (Sigma, cat. T6522) ووضعت على QPatch 16X.

إعداد المركب وحفظه: أُستخدم محلولالمخزون للمركب (10 مل مول؛ 100% DMSO؛ المحفوظ عند درجة -20 درجة مئوية). وتم تحضير محلول جديد من المحلول المحفوظ (1 أو 3 مل مول، 100% DMSO) قبل إجراء التجارب مباشرة (بتركيز نهائي 0.1% لـ DMSO).

ورد محلول DMSO من Sigma (cat.# D-5879) وخُزن عند درجة حرارة الغرفة.

تحليل تعليق الرقعة باستخدام QPatch16X (الشكل 1): أُجريت الاختبارات العيارية لتعليق الخلايا بالجهد الكهربي بالكامل عند درجة حرارة الغرفة باستخدام تكنولوجيا عديدة الفتحات .

لإجراء تجارب التعليق بالجهد على HP2X4، أُخذت عينات البيانات عند 2 كيلو هرتز. بعد إنشاء الغلق والمرور في تشكيل الخلية بأكملها، عُلقت الخلايا عند جهد -90 مللي فولت وحُث تيار HP2X4 بالناهض في غياب (فترة الوسط، أي 0.1% DMSO) أو في وجود مركب في طور الدراسة عند زيادة التركيزات. انظر بروتوكول التطبيق في الشكل 1.

الناتج: الحد الأقصى للتيار الداخل الذي يحثه الناهض (ATP 5 ميكرو مول).

احتوى محلول داخل الخلايا (مل مول)CsF 135، و NaCl 10، و EGTA 1، و HEPES 10 (الرقم الهيدروجيني (pH) 7.2 بـ CsOH) في حين تكون محلول خارج الخلية (مل مول) NaCl 145، KCl 4، و MgCl2 0.5، و CaCl2 1، و HEPES 10، و Glucose 10 الرقم الهيدروجيني (pH) 7.4 بـ NaOH).

أُستخدم برنامج Sophion لجرامع البيانات، وأُجري التحليل بدون إنترنت باستخدام Excel و GraphPad Prism.

عند الاستطاعة، أي عندما كانت النسبة المئوية للتثبيط بالتركيز الأعلى الذي جرى عليه الاختبار أكثر من 50%، حققت بيانات منحنيات الجرعة والاستجابة المعادلة التالية:

Y=100/(1+10^((LogIC50-X)*HillSlope))

حيث: [X هو لوغاريتم التركيز. Y هو الاستجابة المعيارية (100% نزولا إلى 0%، تناقص كلما زادت X)؛ LogIC50 هي بنفس لوغاريتم الوحدات مثل X؛ ميل HillSlope بدون عامل ميل أو ميل التل]

المثال رقم الإنسان P2X4 هيك خلايا (كباتش الكهربية)

أفغ IC50 [نم] نومبر أوف إكس.

رقم المثال	متوسط IC50 [نانو مول] لخلايا P2X4 HEK البشرية	رقم التجربة

	(معايرة QPatch (Electrophysiology	
19	278	4
20	195	4
25	222	5
26	222	5
321	227	4
326	51	6
331	155	5
349	117	3
360	205	3
380	157	4
381	2583	3

الدراسات خارج الكائنات الحية

معايرة وحيدات P2X4 البشرية

مبدأ المعايرة هو قياس تدفق calcium من خلال قنوات P2X4 الداخلية في الوحيدات الأولية البشرية، بعد تنشيط عن طريق(Bz-ATP) 2',3'-O-(4-benzoyl-benzoyl)-ATP. وقيست التغيرات في تركيز الكالسيوم داخل الخلايا بجهاز FliprTM (الأجهزة الجزيئية) باستخدام

صبغة الكالسيوم الحساسة (Fluo-8). في الوحيدات الأولية P2X4 الموجودة في غشاء اليَحْلُول، وبالتالي تُحث عملة الإيماس لإظهار P2X4 على الغشاء الخلوي.

عُزلت خلايا الدم وحيدات النوى البشرية المحيطية (PBMCs) من الدم المضاد للتخثر (خلايا الدم، BC) عن طريق الطرد المركزي المتدرج الكثافة. خُفف الدم كله 1: 3 بـ PBS. تجزأت العينات بحجم 30 مل إلى طبقات بعناية في أعلى15 مل من Biocoll (BIOCHROM) في أنابيب الطرد المركزي حجرامه 50 مل (Falcon). وأُجري الطرد المركزي للأنابيب بسرعة 914 xg لمدة 25 دقيقة عند درجة حرارة الغرفة دون كابح. أُزيلت طبقة خلايا الدم وحيدات النوى البشرية المحيطية (PBMCs) بماصة 10 مل ونُقلت إلى أنابيب في عبوات تبريد PBS بحجم إجرامالي 50 مل. غُسلت الخلايا مرتين عن طريق التكوير عند سرعة at 300 xg ودرجة 4 درجات مئوية، لمدة 10 دقائق و 5 دقائق على التوالي. أعيد تعليق PBMCs في وسط بحجم 10 مل (X X-vivo, Biozym Scientific)، وأُجري عد لها في غرفة Neubauer.

عزلت الخلايا الأحادية عن طريق الانتقاء السلبي باستخدام Monocyte isolation kit II من Miltenyi (# 130-091-153) وفقا للتعليمات. يجب أن يتم العزل بسرعة وينبغي الاحتفاظ بالخلايا والمحلول في الثلج في أي وقت. فُصلت PBMCs في مجراموعات من الخلايا بعدد 10exp8 بسرعة (300 xg, 10 min) وأُعيد تعليقها بدارئ MACS بحجم 300 ميكرولتر في أنبوب Falcon حجرامه 50 مل. أُضيف كاشف الحجب FcR (100 ميكر لتر) وBiotin-Ab (100 ميكرو لتر)، ومُزجت ووضعت في حصانات على الثلج لمدة 10 دقائق. أُضيف الدارئ MACS (300 ميكرولتر) والخرز الميكروي anti-Biotin Micro-beads (100 ميكرولتر)، ومُزجت ووضعت في حضانة على الثلج لمدة 15 دقيقة. غُسلت الخلايا عن طريق التكوير (300 xg لمدة 10 دقائق) وأُعيد تعليق في دارئ MACS بحجم 500 ميكرولتر. وُضع عمود فصل واحد لكل مجراموعة في جهاز الفصل MACS وغُسلت بـ 3 مل من الدارئ MACS. أُضيف المعلق المحتوي على الخلايا إلى العمود، تلى ذلك إضافة 3 × 3 مل من الدارئ MACS للغسل، وجرامع الشاطف المحتوي على الوحيدات. أُجري التكوير على الخلايا بسرعة (300 xg لمدة 10 دقائق)، أُعيد تعليق في وسط X-vivo وأُجري العد لها. وزُرعت الخلايا الأحادية في أطباق ميكروية مغلفة بـ fibronectin (زُرعت 384-حفرة، سوداء، بقاع شفاف مسطح، رقم

3848 Corning) بكثافة 30,000 خلية / حفرة بحجم 50 ميكرولتر، وزُرعت خلال الليل (37 درجة مئوية، 5% CO2) .

أُذيبت المواد اختبار في 100% DMSO بتركيز الأسهم من 10 مل وتخزينها في -20 درجة مئوية في قسامات. تم إعداد التخفيفات المسلسل (X2) في DMSO والمخفف X500 مع العازلة معايرة لتوليد لوحة الخصم. في قياسFlipr ، تم نقل 10 ميكرولتر لكل بئر (4 مرات تخفيف) وتم الحصول على تركيزات أعلى النهائية من 5 ميكرو مول و 0.05% DMSO في المعايرة. تم تخزين ناهض BzATP في 10 مل في جزء ومخفف إلى تركيز وسيطة من 15 ميكرو مول لتوليد لوحة ناهض. في قياس فليبر، تم نقل 10 ميكرولتر لكل بئر (تخفيف X5) بحيث تم الحصول على تركيز معايرة النهائي من 3 ميكرو مول.

للتجربة، تم التخلص من وسط لوحة الخلية يدويا و واضيف 70 ميكرولتر/ حفرة دارِئً تحميل واحتضن لمدة ساعة عند 37 درجة مئوية، 5% CO2). احتوي دارئ التحميل من HBSS (ماء / زيت calcium/magnesium)، 10 مل مول Hepes الرقم الهيدروجيني (pH) 7.4، و (Tebu-bio) Fluo-8 (AM) 5 ميكرو مول، و 50 مل methylamine (Sigma) للحث على عملة الإيماس. تم التخلص من دارئ التحميل يدويا وأضيف دارئ المعايرة منخفض calcium قدره 30 ميكرولتر / حفرة (5 مل مول KC، و 145 مل مول NaCl، و 0.5 مل مول CaCl2، و 13 مل مولglucose ، و 10 مل Hepes الرقم الهيدروجيني 7. تم نقل لوحة مناهضة (10 ميكرولتر / حفرة) وبعد 15 دقيقة في درجة حرارة الغرفة تم نقل لوحة ناهض (10 ميكرولتر / حفرة).

سُجلت إضافة الناهض لمدة 240 ثانية بعد خط الأساس بـ 10 ثوان. ومن أجل التحليل، طبق تصحيح لخط الأساس، واستنتج الحد الأقصى للمنحنى. طُبعت البيانات تجاه تثبيط 0% (إشارة عند 3 ميكرو مول BzATP) وتثبيط 100% (غياب تحفيز BzATP) وكان صحيحا مع منحنى التثبيط السيني الرباعي المعاملات باستخدام Prism GraphPad للحصول على قيم.IC50

رقم المثال	قيم IC50 (الفاعلية) للوحيدات P2X4 البشرية (معايرة FLIPR)
19	59 نانو مول (57%)، 21 نانو مول (74%)، 76 نانو مول (48%)، 59 نانو مول (46%)، 45 نانو مول (93%
24	141 نانو مول (79%)، 34 نانو مول (77%)، 91 نانو مول (88%)
25	27 نانو مول (87%)، 5 نانو مول (82%)، 127 نانو مول (70%)، 87 نانو مول (70%)، 118 نانو مول (70%)، 59 نانو مول (53%)، 63 نانو مول (68% 39 نانو مول (111%)
26	290 نانو مول (71%)، 182 نانو مول (88%)
28	78 نانو مول (64%)، 164 نانو مول (90%)
39	105 نانو مول (88%)، 32 نانو مول (81%)، 71 نانو مول (78%)
170	303 نانو مول (60%)، 183 نانو مول (69%)، 110 نانو مول (54%)
321	158 نانو مول (49%)، 94 نانو مول (49%)، 157 نانو مول (60%)، 537 نانو مول (60%)، 173 نانو مول (34%)، 331 نانو مول (46%)، 39 نانو مول (95%
326	407 نانو مول (86%)، 167 نانو مول (89%)، 149 نانو مول (82%)، 45 نانو مول (91%)، 49 نانو مول (70%)
380	نانو مول (70%)، 251 نانو مول (70%)، 434 نانو مول (70%)، 93 نانو مول (43%)، 50 نانو مول (32%)، 207 نانو مول (107%
387	122 نانو مول (35%)، 104 نانو مول (51%)

معايرة P2X4 فى الدم البشري كامل

في هذا المعايرة، خارج الكائن الحي، تحسس الدم من المتطوعين الإناث الصحيحات بواسطة lipopolysacharide (LPS) ومن ثم حفزت بـ ATP لإثارة إطلاق Interleukin 1beta (IL-1β). في هذا النظام، أجري اختبار لفعالية ضادات P2X4 بشأن إنتاج IL-1β في الدم بالكامل. عولجت الخلايا لأول مرة بكمية LPS قدرها 100 نانوغرام / مل لمدة 2 ساعتين ومن ثم حفزت بـ 3 مل مول ATP وعولجت ثلاث مرات بالأمثلة 19 و 28 و 39 و 321 و 326 و 380 بتركيزات مختلفة. بعد وضعها في الحضانة لمدة 1 ساعة، تم أُخذ السائل الطاف وبعد الطرد المركزي يعاير IL-1β في الطاف باستخدام مجراموعاتELISA العيارية. أجريت المعايرة بدم من ثلاث متبرعات مختلفات (انظر الشكلين 2 أ و 2 ب).

يبين الشكلان 2 أ و 2 ب المثال التوضيحي غير الملزم للمركبات وفقا للاختراع تأثير المركبات وفقا للأمثلة 19 و 28 و 39 و 321 و 326 و 380 على توليد IL-1β في الدم البشري بالكامل بعد الإثارة بـ ATP بعد تنشيط الخلايا بـ lipopolysacaride لمدة ساعتين والعلاج الموصى به. تشير البيانات إلى الكمية المطلق لـ IL-1β معبرا عنها بـ بيكوغرام / مل في الجزء الطاف من الدم من ثلاثة متبرعات على المحور y و العلاجات الضابطة والعلاجات بتركيزات مختلفة من الأمثلة المشار إليها على المحور x. تُعرض متوسط ثلاث مكررات تقنية و الانحراف المعياري (SD) لكل شريط. وتظهر البيانات تثبيط إطلاق IL-1β عن طريق عدة أمثلة تم اختبارها ولكن ليس كلها.

الدراسات على الكائن الحي

استعراض نموذج الالتهاب باستخدام CFA في الفئران التي لديها سلوك ألم

حُقنت إناث الفئران C57BL/6 (Taconic) من النوع البري داخل الأَخْمَصِيّ بمادة Complete Freund's Adjuvant (CFA) (30 ميكرولتر، 1 ملغ / مل، Sigma) في المخلب الخلفي الأيسر تحت التخدير بـ isoflurane. وأُعطيإلى الحيوانات عن طريق الفم باستخدام المثال 326 (0.3، 1، و 3 ملغ / كغ، n = 10 / مجراموعة) في اليوم 2 بعد الحقن بـ CFA. قد تم تقييم السلوك التلقائى المرتبط بالألم في الحيوانات التي تتحرك بحرية باستخدام جهاز تحمل الوزن

الديناميكي الآلي (DWB, Bioseb, France)) بعد ساعة واحدة من العلاج المركب وفقا للبروتوكولات المنشورة والمصدق عليها (Robinson et al., 2012; Tetreault et al., 2011; Gruen et al. 2014). أما بالنسبة للاختبار السلوكي، فقد وضعت الحيوانات داخل حجرة زجاجية تم فيها قياس الضغط الحاصل على الأرضية. سمح للحيوانات بالتحرك بحرية داخل الجهاز لمدة 5 دقائق، وسُجل سلوك الألم في وقت لاحق لمدة اختبار 5 دقائق أخرى. يُحتسب توزيع الوزن النسبي من خلال تحديد نسبة الوزن الواقع على كفوف الحيوانات غير المعالجة (contralateral) مقابل الوزن الواقع على كفوف الحيوانات المحقونة داخل الأخمصي بـ CFA (ipsilateral).

يوضح الشكل 3 مثال توضيحي غير ملزم للمركبات وفقا للاختراع، نسبة توزيع الوزن بالنسبة المئوية (المحور y) للفئران المعالجة عن طريق الفم بالمثال 326 أو السواغ قبل ساعة واحدة من قياس توزيع الوزن. ويمثل كل رمز توزيع الوزن النسبي لفأرة واحدة. أُجري التحليل الإحصائي بتحليل التباين الأحادي الاتجاه، تلاه اختبار المقارنة المتعددة لـ Dunnet مقابل مجراموعة الضبط بالسواغ باستخدام برنامج GraphPad PRISM ، $p<0.05$*، $p<0.01$ **. بين المثال 326 انخفاض له مغزى في سلوك الألم.

نموذج فرط الألم الميكانيكي الذي يحثه CFA في الجرذان

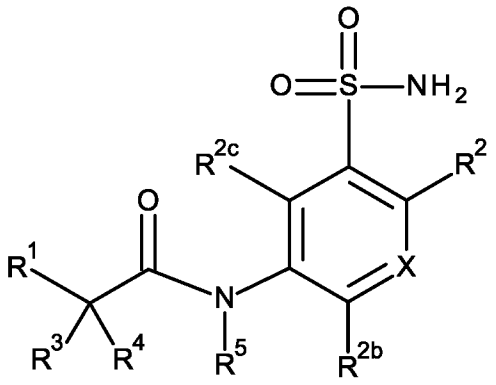
استخدمت ذكور Sprague Dawley من الجرزان. و تم حث فرط الألم الميكانيكي عن طريق حقن 25 ميكرولتر من مادة Complete Freund's Adjuvant (CFA) داخل سطح أخمصي للمخلب الخلفي الأيسر. قيس فرط الألم الميكانيكي باستخدام جهاز قياس تطبيق الضغط (Ugo Basile, Gemonio، إيطاليا). باختصار، تم تطبيق ضغط متزايد خطيا على مساحة حوالي 50 مل م 2 من الجانب الأخمصي للمخلب الخلفي، حتى لوحظت الاستجابة السلوكية (انسحاب مخلب) أو حتى بلوغ الضغط 1000 gf. سَجل الضغط الذي يحدث عنه الاستجابة السلوكية على أنها عتبة سحب المخلب (PWT). قُدرت عتبة سحب المخلب لكل جرذ من المحقونة بـ CFA وغير المحقونة (contralateral)، في كل مجراموعة علاج وفي كل نقطة زمنية من الدراسات. تلقت الجرذان 3 جرعات عن طريق الفم من المركب تحت الاختبار على مدى حوالي 12 ساعة

بدءا من 1 ساعة قبل حقن CFA. تم إجراء اختبار فرط الألم الميكانيكي قبل ساعتين من حقن CFA وبعد ساعتين من الجرعات الأخيرة (الشكلان 4 أ و 4 ب).

يوضح الشكلان 4أ و 4ب أمثلة توضيحية غير ملزمة للمركبات وفقا للاختراع، عتبة سحب المخلب (PWT) بالغرام (المحور y) للمخلب المتماثل لجراميع الحيوانات تحت الاختبار قبل حقن CFA و 26 ساعة بعد حقن CFA والسواغ أو العلاج بالمثال 39 (الشكل 4أ) أو المثال 326 (الشكل 4ب). أُجري التحليل الإحصائي بتحليل التباين أحادي الاتجاه، متبوعا باختبار المقارنة المتعددة لـ Dunnett مقابل مجراموعات الضبط بالسواغ باستخدام برنامج GraphPad PRISM ، $p<0.05$، $p<0.001$ *** $p<0.01$ **. أظهرت الأمثلة 39 و 326 زيادةملحوظة لـ PWT بالمقارنة مع الحيوانات التي عولجت بالسواغ فقط.

عناصر الحماية

1- مركب بالصيغة (I):

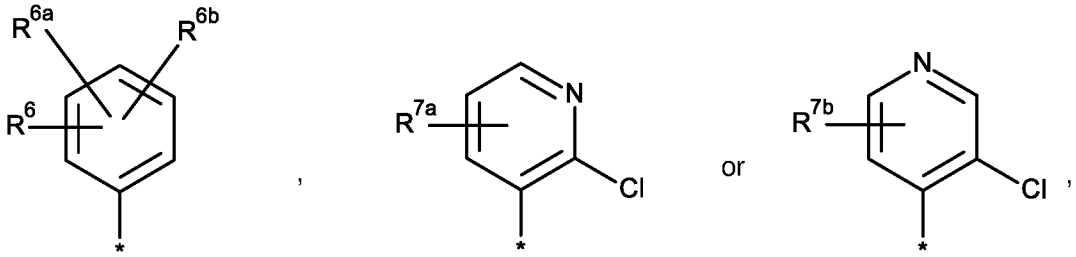


(I)

يتميز بأن:

X يمثل C-R2a أو N؛

R1 يمثل مجموعة يتم اختيارها من



حيث * يشير إلى نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء؛

R2 يمثل phenyl أو heteroaryl،

حيث تكون مجموعتي phenyl أو heteroaryl مستبدلتان اختياريا مرة إلى ثلاث مرات بـ R11، حيث تكون، بشكل مستقل عن بضعها البعض، متماثلة أو مختلفة، أو

تستبدلان مرة واحد بـ R11a واختياريا مرة واحدة أو مرتين بـ R11 حيث تكونان بشكل مستقل عن بعضهما البعض، متماثلتين أو مختلفتين، أو

تستبدلان بمجموعتين بديلتين متجاورتين من R11 والتي تمثلان معا مجموعة methylendioxy لتشكيل حلقة بها 5 أعضاء؛

R2a يمثل hydrogen hydrogen ,cyano ,nitro ,halogen ,C1-C2-alkyl أو C1-C2-haloalkyl ؛

R2b يمثل hydrogen, halogen, C1-C2-alkyl أو C1-C2-haloalkyl ؛

R2c يمثل hydrogen, halogen, C1-C2-alkyl أو C1-C2-haloalkyl،

حيث يمثل ما لا يقل عن واحد من R2a, R2b و R2c hydrogen؛

R3 يمثل hydrogen أو fluoro ؛

R4 يمثل hydrogen, fluoro, methyl أو OH؛

R5 يمثل hydrogen أو C1-C3-alkyl؛

R6 يمثل halogen, cyano, nitro, OH, C1-C4-alkyl, C1-C4-haloalkyl,

C1-C4-alkoxy, C1-C4-haloalkoxy أو F3CS-؛

R6a و R6b يكونان متماثلين أو مختلفين ويمثلان، كل على حدة، على الترتيب

R6a hydrogen, halogen, hydroxy, nitro, cyano, C1-C4-alkyl, C3-C6-

cycloalkyl,

C1-C4-haloalkyl, C1-C4-alkoxy, C1-C4-haloalkoxy, HO-(C2-C4-

alkoxy)-,

(C1-C4-alkoxy)-(C2-C4-alkoxy)-, R9R10N-, R8-C(O)-NH-, R8-C(O)-

,

R8-O-C(O)-, R9R10N-C(O)- أو (C1-C4-alkyl)-SO2-;

R6b ydrogen, halogen, hydroxy, nitro, cyano, C1-C4-alkyl, C3-C6-

cycloalkyl,

C1-C4-haloalkyl, C1-C4-haloalkoxy, HO-(C2-C4-alkoxy)-,

(C1-C4-alkoxy)-(C2-C4-alkoxy)-, R9R10N-, R8-C(O)-NH-, R8-C(O)-

,

R8-O-C(O)-, R9R10N-C(O)- أو (C1-C4-alkyl)-SO2-; أو

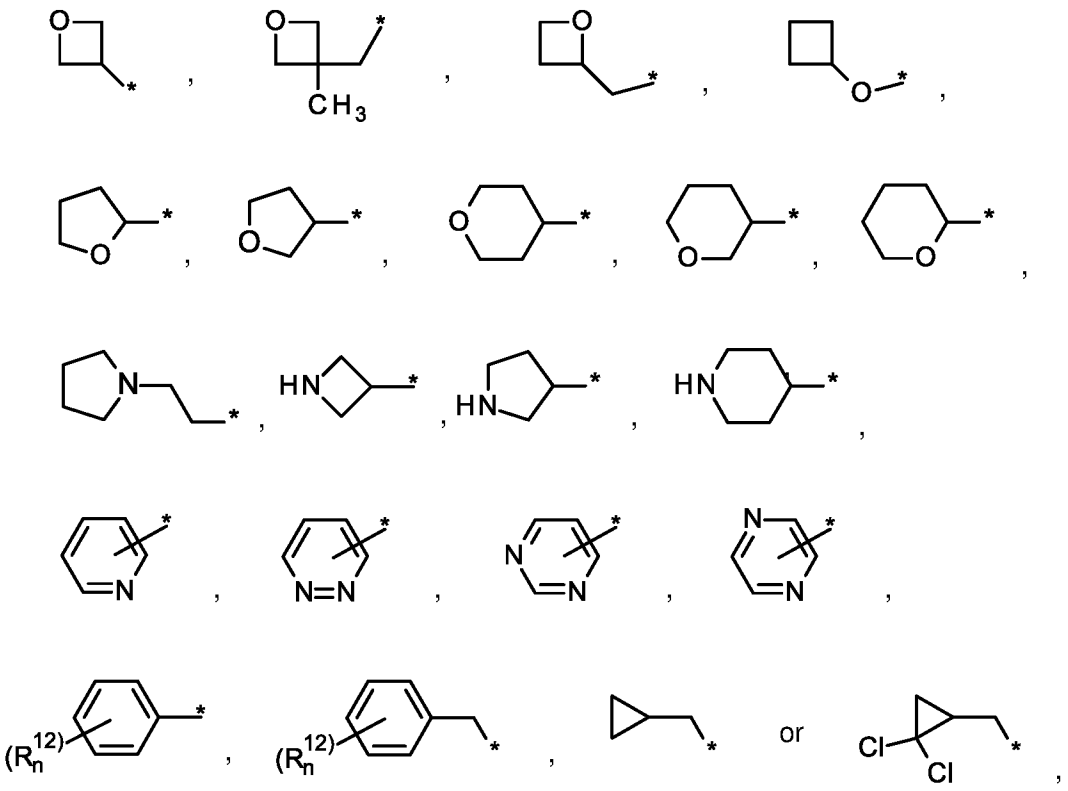
يمثل R6a و R6b المجاورين لبعضهما البعض معا مجموعة يتم اختيارها من

-O-CH2-CH2-, -O-CH2-O- أو -O-CH2-CH2-O-;

R7a و R7b يكونان متماثلين أو مختلفين ويمثلان، بشكل مستقل عن بعضهما البعض

hydrogen, hydroxy, halogen, C1-C4-alkyl أو C1-C4-haloalkyl ؛

R8 يمثل، بشكل مستقل عن كل مرة يحدث فيها، C1-C6-alkyl,
C1-C4-alkoxy-C1-C4-alkyl, C3-C6-cycloalkyl أو C1-C4-haloalkyl;
R9 و R10 يكونان متماثلين أو مختلفيت ويمثلان، بشكل مستقل عن بعضهما البعض
hydrogen, C1-C4-alkyl, C3-C6-cycloalkyl, C1-C4-haloalkyl أو
(CH3)2N-C1-C4-alkyl أو
يشكلان معا مع ذرة nitrogen التي يرتبطان بها
حلقة غير متجانسة تحتوي على nitrogen وبها 4 إلى 6 أعضاء، حيث يتم اختيار
الحلقة المذكورة التي تحتوي اختياريا على ذرة مغايرة أضافية من O, S, NH, NRa حيث Ra
يمثل مجموعة C1-C6-alkyl أو C1-C6-haloalkyl ويكون مستبدل اختياريا، مرة واحدة إلى
ثلاث مرات، بشكل مستقل عن بعضها البعض، بـ halogen أو C1-C4-alkyl ؛
R11 يمثل، بشكل مستقل عن بعضها البعض، halogen, hydroxy, nitro, cyano,
C1-C4-alkyl, C2-C4-alkenyl, C1-C4-haloalkyl, C1-C6-hydroxyalkyl,
C1-C4-alkoxy, C1-C4-haloalkoxy, -(C1-C4-alkyl)-(C1-C4-alkoxy),
-(C1-C4-alkyl)-(C1-C4-haloalkoxy), -(C1-C4-alkyl)-NR9R10,
NR9R10-,
(C1-C4- ,R9R10N-C(O)- ,R8-O-C(O)- ,R8-C(O)- ,R8-C(O)-NH-
alkyl)-S- أو
(C1-C4-alkyl)-SO2-;
R11a يمثل مجموعة يتم اختيارها من C3-C6-cycloalkyl, morpholino,



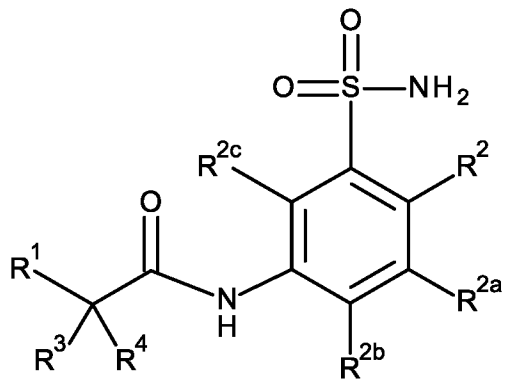
حيث * يشير إلى نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء؛

R12 يمثل، بشكل مستقل عن بعضها البعض، halogen, hydroxy, nitro, cyano, C1-C4-alkyl, C2-C4-alkenyl, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-hydroxyalkyl, C1-C4-alkoxy, C1-C4-haloalkoxy, (C2-C4-alkyl)-(C1-C4-alkoxy), (C2-C4-alkyl)-(C1-C4-haloalkoxy), R9R10N-, R8-C(O)-NH-, R8-C(O)-, R8-O-C(O)-, R9R10N-C(O)- أو (C1-C4-alkyl)-SO2-

n يمثل 0، 1، 2، أو 3؛

أو N-oxide، ملح، hydrate، ذوابة، صنو أو مصاوغ فراغي للمركب المذكور، أو ملح من N-oxide، الصنو أو المصاوغ الفراغي.

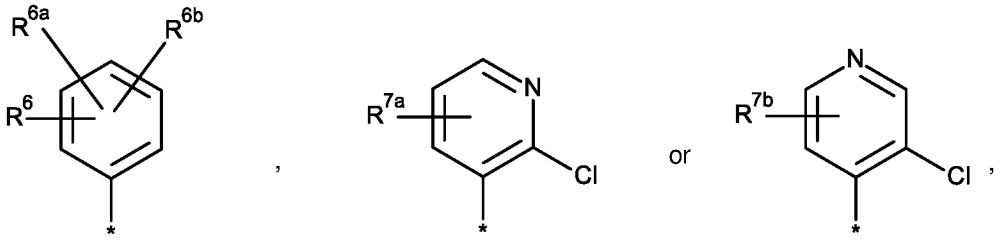
2- المركب وفقا لعنصر الحماية 1 بالصيغة (Ia)،



(Ia)

يتميز بأن:

R1 مجموعة يتم اختيارها مما يلي:



حيث * تشير إلى نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء؛

R2 يمثل phenyl أو heteroaryl،

حيث تستبدل مجموعات phenyl أو heteroaryl اختياريا مرة إلى ثلاث مرات بـ R11، حيث تكون، بشكل مستقل عن بضعها البعض، متماثلة أو مختلفة، أو

تستبدلان مرة واحد بـ R11a واختياريا مرة واحدة أو مرتين بـ R11 حيث تكونان بشكل مستقل عن بعضهما البعض، متماثلتين أو مختلفتين، أو

تستبدلان بمجموعتين بديلتين متجاورتين من R11 والتي تمثلان معا مجموعة methylendioxy لتشكيل حلقة بها خمسة أعضاء؛

R2a يمثل hydrogen hydrogen, cyano, nitro, halogen, C1-C2-alkyl أو C1-C2-haloalkyl ؛

R2b يمثل hydrogen, أو halogen ؛

R2c يمثل hydrogen, أو halogen ؛

حيث يمثل ما لا يقل عن واحد من R2a، R2b و R2c hydrogen؛

R3 يمثل hydrogen أو fluoro؛

R4 يمثل hydrogen, fluoro, methyl أو OH;

R6 يمثل halogen, cyano, nitro, OH, C1-C4-alkyl, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-alkoxy, C1-C4-haloalkoxy أو F3CS-;

R6a و R6b يكونان متماثلين أو مختلفين ويمثلان، كل على حدة، على الترتيب R6a ydrogen, halogen, hydroxy, nitro, cyano, C1-C4-alkyl, C3-C6-cycloalkyl, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-alkoxy, C1-C4-haloalkoxy, HO-(C2-C4-alkoxy)-, (C1-C4-alkoxy)-(C2-C4-alkoxy)-, R9R10N-, R8-C(O)-NH-, R8-C(O)-, R8-O-C(O)-, R9R10N-C(O)- أو (C1-C4-alkyl)-SO2-; R6b ydrogen, halogen, hydroxy, nitro, cyano, C1-C4-alkyl, C3-C6-cycloalkyl, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-haloalkoxy, HO-(C2-C4-alkoxy)-, (C1-C4-alkoxy)-(C2-C4-alkoxy)-, R9R10N-, R8-C(O)-NH-, R8-C(O)-, R8-O-C(O)-, R9R10N-C(O)- أو (C1-C4-alkyl)-SO2-; أو

يمثل R6a و R6b المجاورين لبعضهما البعض مجموعة يتم اختيارها من -O-CH2-CH2-O-, -O-CH2-O- أو -O-CH2-CH2-O-;

R7a و R7b يكونان متماثلين أو مختلفين ويمثلان، كل على حدة، hydrogen, hydroxy, halogen, C1-C4-alkyl أو C1-C4-haloalkyl;

R8 يمثل، بشكل مستقل عن كل حدوث خاص به، C1-C6-alkyl ، C1-C4-alkoxy-C1-C4-alkyl, C3-C6-cycloalkyl أو C1-C4-haloalkyl;

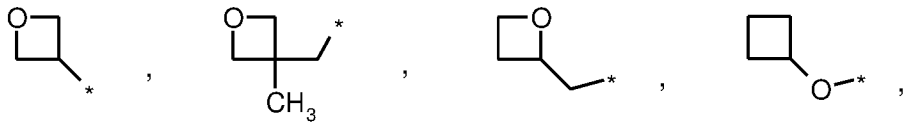
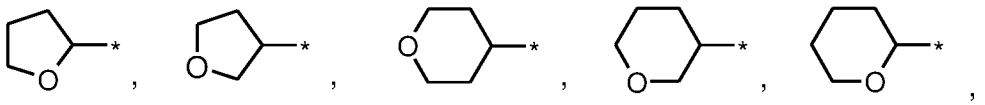
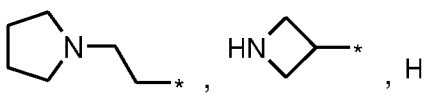
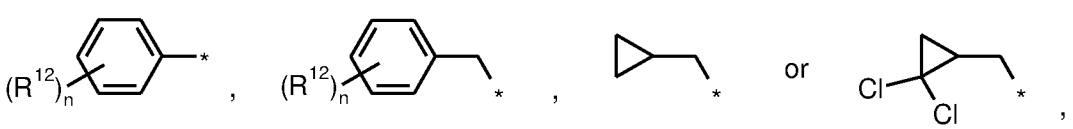
R9 و R10 يكونان متماثلين أو مختلفين ويمثلان، كل على حدة، hydrogen, C1-C4-alkyl, C3-C6-cycloalkyl, C1-C4-haloalkyl أو

(CH3)2N-C1-C4-alkyl أو

يشكلان معا ومع ذرة nitrogen حلقة غير متجانسة تحتوي على nitrogen التي يرتبطان حلقة مغايرة بها 4 إلى 6 أعضاء، حيث تحتوي الحلقة المذكورة بشكل اختياري ذرة مغايرة إضافية واحدة يتم اختيارها من O, S, NH, NRa حيث يمثل Ra مجموعة C1-C6-alkyl أو C1-C6-haloalkyl ويكون مستبدل اختياريا، مرة إلى ثلاث مرات، بشكل مستقل عن بعضها البعض، بـ halogen أو C1-C4-alkyl ؛

R11 يمثل، بشكل مستقل عن بعضها البعض، halogen, hydroxy, nitro, cyano, C1-C4-alkyl, C2-C4-alkenyl, C1-C4-haloalkyl, C1-C6-hydroxyalkyl, C1-C4-alkoxy, C1-C4-haloalkoxy, -(C1-C4-alkyl)-(C1-C4-alkoxy), -(C1-C4-alkyl)-(C1-C4-haloalkoxy), R9R10N-(C1-C4-alkyl)-, R9R10N-, R8-C(O)-NH-, R8-C(O)-, R8-O-C(O)-, R9R10N-C(O)-, (C1-C4-alkyl)-S- أو (C1-C4-alkyl)-SO2-;

R11a يمثل مجموعة مختارة من C3-C6-cycloalkyl, morpholino,

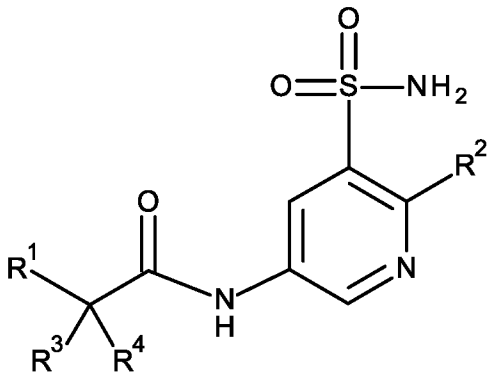
حيث * يمثل نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء؛

R12 يمثل، بشكل مستقل عن بعضها البعض، halogen, hydroxy, nitro, cyano, C1-C4-alkyl, C2-C4-alkenyl, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-hydroxyalkyl, C1-C4-alkoxy, C1-C4-haloalkoxy, -(C2-C4-alkyl)-(C1-C4-alkoxy), -(C2-C4-alkyl)-(C1-C4-haloalkoxy), R9R10N-, R8-C(O)-NH-, R8-C(O)-, R8-O-C(O)-, R9R10N-C(O)- أو -SO2-(C1-C4-alkyl)؛

n يمثل 0، 1، 2 أو 3؛

أو N-oxide، ملح، hydrate، ذوابة، صنو أو مصاوغ فراغي للمركب المذكور، أو ملح من N-oxide، الصنو أو المصاوغ الفراغي.

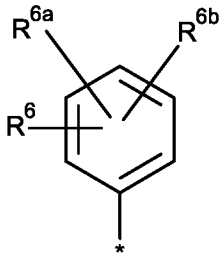
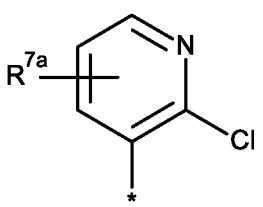
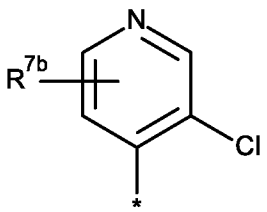
3- مركب وفقا لعنصر الحماية 1 بالصيغة (Ib)



(Ib)

يتميز بأن:

R1 يمثل مجموعة يتم اختيارها من:



or


حيث * يمثل نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء؛

R2 يمثل phenyl أو heteroaryl،

حيث يتم تستبدل مجموعات phenyl أو heteroaryl اختياريا مرة إلى ثلاث مرات بـ R11، حيث تكون، بشكل مستقل عن بضعها البعض، متماثلة أو مختلفة، أو

تستبدلان مرة واحد بـ R11a واختياريا مرة واحدة أو مرتين بـ R11 حيث تكونان بشكل مستقل عن بعضهما البعض، متماثلتين أو مختلفتين، أو

تستبدلان بمجموعتين بديلتين متجاورتين من R11 والتي تمثلان معا مجموعة methylendioxy لتشكيل حلقة بها 5 أعضاء؛

R3 يمثل hydrogen أو fluoro؛

R4 يمثل hydrogen, fluoro, methyl أو OH;

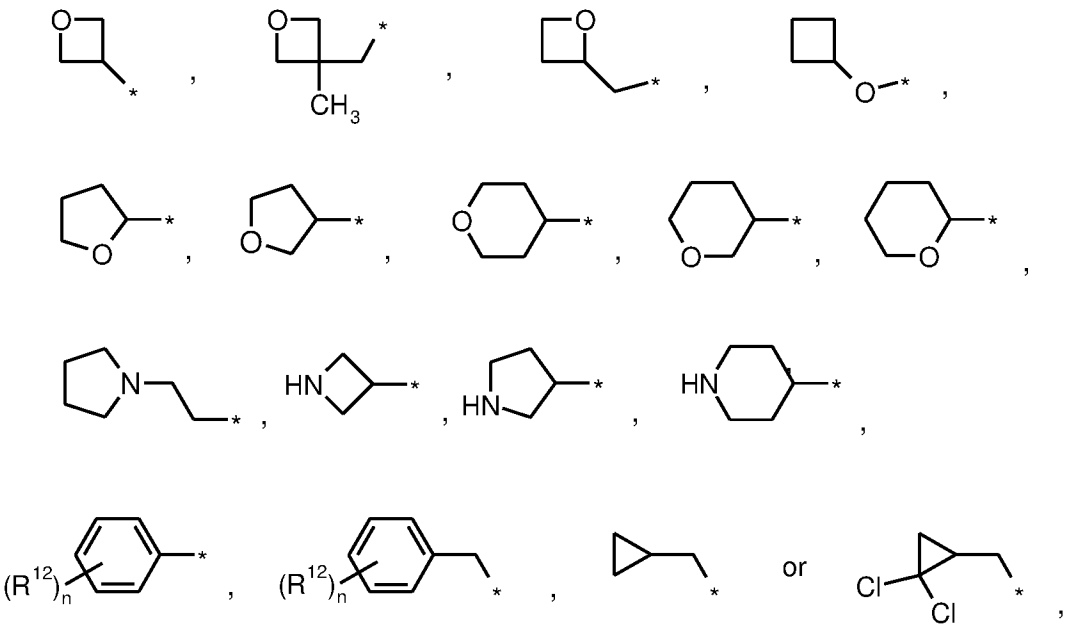
R6 يمثل cyano, halogen, nitro, OH, C1-C4-alkyl, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-alkoxy, C1-C4-haloalkoxy أو F3CS-;

R6a و R6b يكونان متماثلين أو مختلفين ويمثلان، كل على حدة، على الترتيب

R6a hydrogen, halogen, hydroxy, nitro, cyano, C1-C4-alkyl, C3-C6-cycloalkyl, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-alkoxy, C1-C4-haloalkoxy, HO-(C2-C4-alkoxy)-, (C1-C4-alkoxy)-(C2-C4-alkoxy)-, R9R10N-, R8-C(O)-NH-, R8-C(O)-, R8-O-C(O)-, R9R10N-C(O)- أو (C1-C4-alkyl)-SO2-;

R6b hydrogen, halogen, hydroxy, nitro, cyano, C1-C4-alkyl, C3-C6-cycloalkyl, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-haloalkoxy, HO-(C2-C4-alkoxy)-, (C1-C4-alkoxy)-(C2-C4-alkoxy)-, R9R10N-, R8-C(O)-NH-, R8-C(O)-, R8-O-C(O)-, R9R10N-C(O)- أو (C1-C4-alkyl)-SO2-; أو

يمثل R6a و R6b المجاورين لبعضهما البعض مجموعة يتم اختيارها من
-O-CH2-CH2-O-, -O-CH2-O- أو -O-CH2-CH2-O-;
R7a و R7b يكونان متماثلين أو مختلفين ويمثلان، كل على حدة، hydrogen, hydroxy, halogen, C1-C4-alkyl أو C1-C4-haloalkyl;
R8 يمثل، بشكل مستقل عن كل حدوث خاص به، C1-C6-alkyl, C1-C4-alkoxy-C1-C4-alkyl, C3-C6-cycloalkyl أو C1-C4-haloalkyl;
R9 و R10 يكونان متماثلين أو مختلفينK ويمثلان، بشكل مستقل عن بعضهما البعض hydrogen, C1-C4-alkyl, C3-C6-cycloalkyl, C1-C4-haloalkyl أو (CH3)2N-C1-C4-alkyl أو
يشكلان معا ومع ذرة nitrogen التي يرتبطان بها حلقة غير متجانسة تحتوي على nitrogen وبها 4 إلى 6 أعضاء، حيث تحتوي الحلقة المذكورة بشكل اختياري ذرة مغايرة إضافية واحدة يتم اختيارها من O, S, NH, NRa حيث يمثل Ra مجموعة C1-C6-alkyl أو C1-C6-haloalkyl ويكون مستبدل اختياريا، مرة إلى ثلاث مرات، بشكل مستقل عن بعضها البعض، بـ halogen أو C1-C4-alkyl ؛
R11 يمثل، بشكل مستقل عن بعضها البعض، halogen, hydroxy, nitro, cyano, C1-C4-alkyl, C2-C4-alkenyl, C1-C4-haloalkyl, C1-C6-hydroxyalkyl, C1-C4-alkoxy, C1-C4-haloalkoxy, -(C1-C4-alkyl)-(C1-C4-alkoxy), -(C1-C4-alkyl)-(C1-C4-haloalkoxy), -(C1-C4-alkyl)-NR9R10N, -NR9R10, -NH-C(O)-R8, -C(O)-R8, -O-C(O)-R8, -C(O)-NR9R10N, -(C1-C4-alkyl)-S- أو
-SO2-(C1-C4-alkyl);
R11a يمثل مجموعة يتم اختيارها من C3-C6-cycloalkyl، morpholino،



حيث يشير * إلى نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء؛

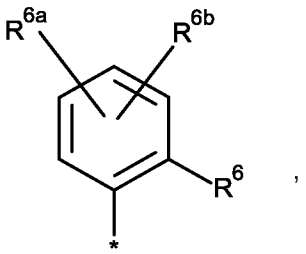
R12 يمثل، بشكل مستقل عن بعضها البعض، , halogen ,hydroxy ,nitro ,cyano, C1-C4-alkyl ,C2-C4-alkenyl ,C1-C4-haloalkyl ,C1-C4-hydroxyalkyl, C1-C4-alkoxy ,C1-C4-haloalkoxy ,(C2-C4-alkyl)-(C1-C4-alkoxy), (C1-C4-haloalkoxy)-(C2-C4-alkyl)- ,R9R10N- ,R8-C(O)-NH- ,R8-C(O)-, R8-O-C(O)- ,R9R10N-C(O)- أو (C1-C4-alkyl)-SO2-؛

n يمثل 0، 1، 2 أو 3؛

أو N-oxide، ملح، hydrate، ذوابة، صنو أو مصاوغ فراغي للمركب المذكور، أو ملح من N-oxide، الصنو أو المصاوغ الفراغي.

4- مركب وفقا لعنصر الحماية 1 يتميز بأن:

R1 يمثل



حيث يشير * إلى نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء؛

R6 يمثل halogen, cyano, nitro, OH, C1-C4-alkyl, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-alkoxy أو C1-C4-haloalkoxy;

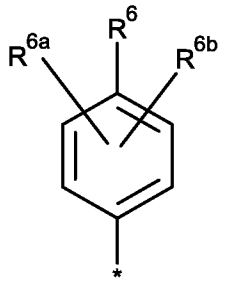
R6a و R6b يكونان متماثلين أو مختلفين وبمثلان، كل على حدة، على الترتيب

R6a hydrogen, halogen, hydroxy, nitro, cyano, C1-C4-alkyl, C3-C6-cycloalkyl, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-alkoxy, C1-C4-haloalkoxy, HO-(C2-C4-alkoxy)-, (C1-C4-alkoxy)-(C2-C4-alkoxy)-, R9R10N-, R8-C(O)-NH-, R8-C(O)-, R8-O-C(O)-, R9R10N-C(O)- أو (C1-C4-alkyl)-SO2-;

R6b hydrogen, halogen, hydroxy, nitro, cyano, C1-C4-alkyl, C3-C6-cycloalkyl, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-haloalkoxy, HO-(C2-C4-alkoxy)-, (C1-C4-alkoxy)-(C2-C4-alkoxy)-, R9R10N-, R8-C(O)-NH-, R8-C(O)-, R8-O-C(O)-, R9R10N-C(O)- أو (C1-C4-alkyl)-SO2-.

5- مركب وفقا لعنصر الحماية 1 يتميز بأن:

R1 يمثل



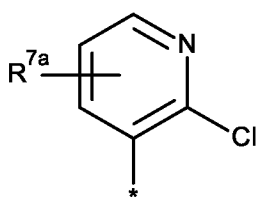
،

حيث يشير * إلى نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء؛

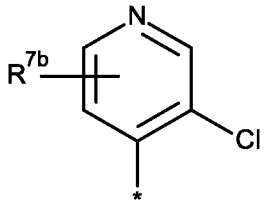
R6 يمثل halogen, cyano, nitro, OH, C1-C4-alkyl, C1-C4-haloalkyl,
C1-C4-haloalkoxy or C1-C4-alkoxy;
R6a و R6b يكونان متماثلين أو مختلفين وبمثلان، كل على حدة، على الترتيب
R6a hydrogen, halogen, hydroxy, nitro, cyano, C1-C4-alkyl, C3-C6-
cycloalkyl,
HO-(C2-C4-alkoxy)-, C1-C4-haloalkoxy, C1-C4-alkoxy, C1-C4-haloalkyl
-(C1-C4-alkoxy)-(C2-C4-alkoxy)-, R9R10N-, R8-C(O)-NH-, R8-C(O)-
,
R9R10N-C(O)- أو R8-O-C(O)-, (C1-C4-alkyl)-SO2-);
R6b hydrogen, halogen, hydroxy, nitro, cyano, C1-C4-alkyl, C3-C6-
cycloalkyl,
HO-(C2-C4-alkoxy)-, C1-C4-haloalkoxy, C1-C4-haloalkyl,
-(C1-C4-alkoxy)-(C2-C4-alkoxy)-, R9R10N-, R8-C(O)-NH-, R8-C(O)-
,
R9R10N-C(O)- أو R8-O-C(O)-, (C1-C4-alkyl)-SO2-).

6-مركب وفقا لعنصر الحماية 1 يتميز بأن:

R1 يمثل مجموعة يتم اختيارها من



or



,

حيث يشير * إلى نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء؛
R7a و R7b يكونان متماثلين أو مختلفين وبمثلان، كل على حدة، hydrogen, hydroxy,
fluoro, chloro, C1-C4-alkyl, difluoromethyl أو trifluoromethyl.

7- مركب وفقا لعنصر الحماية 1 يتميز بأن:

R2 يمثل phenyl،

حيث يتم استبدال مجموعة phenyl اختياريا مرة إلى ثلاث مرات بـ R11، حيث تكون، بشكل مستقل عن بعضها البعض، متماثلة أو مختلفة، أو

مستبدلة مرة واحدة بـ R11a واختياريا مرة إلى مرتين بـ R11 حيث تكونان بشكل مستقل عن بعضهما البعض، متماثلتين أو مختلفتين، أو

تستبدل بمجموعتين بدلتين متجاورتين من R11 والتي تمثلان معا مجموعة methylendioxy لتشكيل حلقة بها 5 أعضاء.

8- مركب وفقا لعنصر الحماية 1 يتميز بأن:

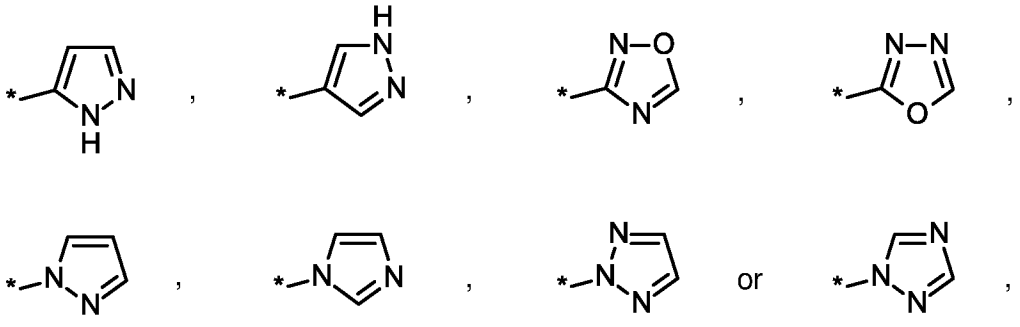
R2 يمثل monocyclic heteroaryl به 5 أعضاء،

حيث تكون مجموعات heteroaryl المذكورة مستبدلة اختياريا مرة إلى ثلاث مرات بـ R11، حيث تكون، بشكل مستقل عن بعضها البعض، متماثلة أو مختلفة، أو

مستبدلة مرة واحدة بـ R11a واختياريا مرة إلى مرتين بـ R11 حيث تكونان بشكل مستقل عن بعضهما البعض، متماثلتين أو مختلفتين.

9- مركب وفقا لعنصر الحماية 8 يتميز بأن :

R2 يمثل مجموعة يتم اختيارها من:



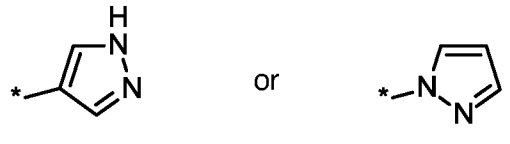
حيث * يشير إلى نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء وتكون المجموعات المذكورة اختياريا مستبدلة مرة إلى مرتين بـ R11، حيث تكون، بشكل مستقل عن بعضها البعض، متماثلة

أو مختلفة، أو

مستبدلة مرة واحدة بـ R11a واختياريا مرة واحدة بـ R11 حيث تكونان بشكل مستقل عن بعضهما البعض متماثلتين أو مختلفتين.

10- مركب وفقا لعنصر الحماية 8 أو 9 يتميز بأن:

R2 يمثل مجموعة يتم اختيارها من:



،

حيث * يشير إلى موقع ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء وتكون المجموعات المذكورة اختياريا مستبدلة مرة إلى مرتين بـ R11، حيث تكونان، بشكل مستقل عن بعضهما البعض، مختلفتين أو متماثلتين، أو

تكون مستبدلة مرة واحدة بـ R11a واختياريا مرة واحدة بـ R11 بحيث تكونان مستقلتين عن بعضهما البعض، متماثلتين أو مختلفتين.

11- مركب وفقا لعنصر الحماية 1 يتميز بأن:

R2 يمثل monocyclic heteroaryl به 6 أعضاء،

حيث تكون مجموعات heteroaryl المذكورة مستبدلة اختياريا مرة إلى ثلاث مرات بـ R11، حيث تكون، بشكل مستقل عن بعضها البعض، متماثلة أو مختلفة، أو

مستبدلة مرة واحدة بـ R11a واختياريا مرة إلى مرتين بـ R11 حيث تكونان بشكل مستقل عن بعضهما البعض، متماثلتين أو مختلفتين.

12- مركب وفقا لعنصر الحماية 1 يتميز بأن:

R2 يمثل [5,6]-annellated bicyclic heteroaryl،

حيث تكون مجموعات heteroaryl المذكورة مستبدلة اختياريا مرة إلى ثلاث مرات بـ R11، حيث تكون، بشكل مستقل عن بعضها البعض، متماثلة أو مختلفة، أو

مستبدلة مرة واحدة بـ R11a واختياريا مرة إلى مرتين بـ R11 حيث تكونان بشكل مستقل عن بعضهما البعض، متماثلتين أو مختلفتين.

13- مركب وفقا لعنصر الحماية 1 يتميز بأن:

R3 يمثل hydrogen؛ و

R4 يمثل hydrogen, methyl أو OH.

14- مركب وفقا لعنصر الحماية 1 يتميز بأن:

R8 يمثل C1-C4-alkyl, C3-C6-cycloalkyl أو C1-C4-haloalkyl.

15- مركب وفقا لعنصر الحماية 1 يتميز بأن:

R9 يمثل، بشكل مستقل عن بضعها البعض، C1-C4-alkyl أو C3-C6-cycloalkyl؛

R10 يمثل، بشكل مستقل عن بضعها البعض، hydrogen أو C1-C4-alkyl.

16- مركب وفقا لعنصر الحماية 1 يتم اختياره من القائمة التالية:

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(4-Chloro-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(3,5-dichloro-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(3-Chloro-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(3-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(5-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(1H-imidazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[5-cyclopropyl-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[4-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-sulfamoyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[3-(difluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

N-{4-[3-(Difluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Fluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-[2-(Difluoromethyl)phenyl]-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

N-{3-Sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}-2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide

N-[4-(3-tert-Butyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(3-chloro-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-isopropoxy-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(4-Bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(3-isobutyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[4-(methylsulfanyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-methoxy-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(1H-Benzimidazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide

N-[4-(4-Chloro-1H-imidazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[3-(dimethylamino)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(3-ethyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

(2-Chlorophenyl)-N-[4-(3-cyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(5-cyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[3-(methoxymethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(4-tert-Butyl-1H-imidazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(3-cyano-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(4-Bromo-1H-imidazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(2,4-dimethyl-1H-imidazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Fluorophenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(difluoromethyl)phenyl]acetamide

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide

2-[2-(Difluoromethyl)phenyl]-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide

2-(2-Methoxyphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Fluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(3-Fluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-[2-(Difluoromethoxy)phenyl]-N-{3-sulfamoyl-4-[3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Chloro-5-fluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(3-Chloropyridin-4-yl)-N-{3-sulfamoyl-4-[3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-[4-(Difluoromethyl)phenyl]-N-{3-sulfamoyl-4-[3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-2,2-difluoro-N-{3-sulfamoyl-4-[3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}acetamide

N-[4-(4-Bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)-2,2-difluoroacetamide

N-[4-(4-Bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide

N-[4-(4-Bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide

N-[4-(4-Bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3-fluorophenyl)acetamide

N-[4-(4-Bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-methylphenyl)acetamide

N-[4-(4-Bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chloropyridin-3-yl)acetamide

N-[4-(4-Bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chloro-4-fluorophenyl)acetamide

N-[4-(4-Bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(difluoromethoxy)phenyl]acetamide

N-[4-(4-Bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]acetamide

N-[4-(4-Bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chloro-4,5-difluorophenyl)acetamide

N-[4-(4-Bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3-chloropyridin-4-yl)acetamide

N-[4-(4-Bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[4-(difluoromethyl)phenyl]acetamide

2-(2-Bromophenyl)-N-[4-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-methoxyphenyl)acetamide

2-(4-Chlorophenyl)-N-[4-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chloro-6-fluorophenyl)-N-[4-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-nitrophenyl)acetamide

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,4-dichlorophenyl)acetamide

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,6-dichlorophenyl)acetamide

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3,4-difluorophenyl)acetamide

2-(3-Chlorophenyl)-N-[4-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3,5-difluorophenyl)acetamide

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-fluorophenyl)acetamide

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-hydroxyphenyl)acetamide

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-hydroxyphenyl)acetamide

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,3-difluorophenyl)acetamide

2-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-N-[4-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chloropyridin-3-yl)acetamide

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(difluoromethoxy)phenyl]acetamide

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]acetamide

2-(2-Chloro-4,5-difluorophenyl)-N-[4-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chloro-4-methoxyphenyl)-N-[4-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chloro-6-fluoro-3-methylphenyl)-N-[4-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chloro-3,6-difluorophenyl)-N-[4-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chloro-5-methylphenyl)-N-[4-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chloro-5-fluorophenyl)-N-[4-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,5-dichlorophenyl)acetamide

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-isopropylphenyl)acetamide

2-(2-Chloro-5-methoxyphenyl)-N-[4-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chloro-4,6-difluorophenyl)-N-[4-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-chloro-6-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide

2-(5-Bromo-4-fluoro-2-methylphenyl)-N-[4-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chloro-6-methoxyphenyl)-N-[4-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,6-difluorophenyl)propanamide

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[4-(difluoromethyl)phenyl]acetamide

2-(4-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2,2-difluoroacetamide

2-(2-Nitrophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2,4-Dichlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Methoxyphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Chloro-6-fluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(3-Fluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(3,5-Difluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2,6-Dichlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Bromophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(4-Fluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(3-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(4-Methoxyphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2,3-Difluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Methylphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(3-Methylphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-[2-(Difluoromethoxy)phenyl]-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Chloropyridin-3-yl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Chloro-5-methylphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

N-{3-Sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}-2-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]acetamide

2-(2-Chloro-4,5-difluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-[2-Chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Chloro-6-fluoro-3-methylphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Chloro-3,6-difluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-[2-Chloro-6-(trifluoromethyl)phenyl]-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Chloro-4-methoxyphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2,5-Dichlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Isopropylphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Chloro-5-methoxyphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Chloro-5-fluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

N-[4-(4-Fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide

2-(5-Bromo-4-fluoro-2-methylphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Chloro-6-methoxyphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Chloro-4,6-difluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(3-Fluorophenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(3,5-Difluorophenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(4-Fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-hydroxyphenyl)acetamide

2-(3-Chlorophenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(4-Fluorophenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(4-Fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-hydroxyphenyl)acetamide

N-[4-(4-Fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3-methylphenyl)acetamide

N-[4-(4-Fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-methylphenyl)acetamide

N-[4-(4-Fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-methoxyphenyl)acetamide

N-[4-(4-Fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-methylphenyl)acetamide

2-(2,3-Difluorophenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Ethoxyphenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-[2-(Difluoromethoxy)phenyl]-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chloropyridin-3-yl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chloro-6-fluoro-3-methylphenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(4-Fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]acetamide

2-(2-Chloro-4,5-difluorophenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-[2-Chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2,5-dichlorophenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chloro-3,6-difluorophenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chloro-5-methylphenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(5-Bromo-4-fluoro-2-methylphenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(4-Fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-isopropylphenyl)acetamide

2-(2-Chloro-5-fluorophenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-[2-Chloro-6-(trifluoromethyl)phenyl]-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-methoxyphenyl)acetamide

2-(2,6-Difluorophenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]propanamide

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-methylphenyl)acetamide

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-methylphenyl)acetamide

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3-methylphenyl)acetamide

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-ethoxyphenyl)acetamide

2-(2-Ethoxyphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Bromophenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2,4-Dichlorophenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2,6-Dichlorophenyl)-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-nitrophenyl)acetamide

2-(4-Chlorophenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-methoxyphenyl)acetamide

2-(2-Chloro-6-fluorophenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3-fluorophenyl)acetamide

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,4-dichlorophenyl)acetamide

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,6-dichlorophenyl)acetamide

2-(2-Bromophenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3,4-difluorophenyl)acetamide

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3,5-difluorophenyl)acetamide

2-(3-Chlorophenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-fluorophenyl)acetamide

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-hydroxyphenyl)acetamide

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-hydroxyphenyl)acetamide

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-methylphenyl)acetamide

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-methoxyphenyl)acetamide

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-methylphenyl)acetamide

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3-methylphenyl)acetamide

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-ethoxyphenyl)acetamide

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,3-difluorophenyl)acetamide

2-(2-Chloropyridin-3-yl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(difluoromethoxy)phenyl]acetamide

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]acetamide

2-(2-Chloro-4,5-difluorophenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-[2-Chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-chloro-6-fluoro-3-methylphenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chloro-3,6-difluorophenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chloro-5-methylphenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chloro-4-methoxyphenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,5-dichlorophenyl)acetamide

2-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(propan-2-yl)phenyl]acetamide

2-(2-Chloro-5-fluorophenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-[2-Chloro-6-(trifluoromethyl)phenyl]-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chloro-6-methoxyphenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chloro-4,6-difluorophenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(3-Chloropyridin-4-yl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[4-(difluoromethyl)phenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2,2-difluoroacetamide

2-(2-Fluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]phenyl}acetamide

N-{3-Sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]phenyl}-2-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]acetamide

N-{4-[1-(Difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-(2-methylphenyl)acetamide

N-{4-[1-(Difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide

2-[2-(Difluoromethyl)phenyl]-N-{4-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

N-{4-[1-(Difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-(2-methoxyphenyl)acetamide

N-{4-[1-(Difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-(4-fluorophenyl)acetamide

2-(2-Chloro-5-fluorophenyl)-N-{4-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2,3-Dichlorophenyl)-N-{4-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(3-Chloropyridin-4-yl)-N-{4-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(3-cyclobutyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(4-Acetyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(3-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide

Ethyl 1-(4-{[(2-chlorophenyl)acetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate

Ethyl 1-(4-{[(2-fluorophenyl)acetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate

2-(2-Fluorophenyl)-N-{4-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[4-(2-hydroxypropan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chloropyridin-3-yl)-N-{3-sulfamoyl-4-[3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-methyl-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Chloro-5-cyanophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-cyano-5-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(5-Bromo-2-chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

N-[4-(3-Chloro-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-cyano-4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(3-methoxy-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(2H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[4-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(3-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-(4-{4-[(2,2-difluoroethyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-3-sulfamoylphenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[4-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-{[(2,2-difluoroethyl)amino]methyl}-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Fluorophenyl)-N-[4-(4-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(4-Cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide

N-[4-(3-Cyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide

2-(2-Fluorophenyl)-N-{4-[4-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-(2-sulfamoylbiphenyl-4-yl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[1-(cyclopropylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Fluorophenyl)-N-{4-[1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl} acetamide

N-{4-[1-(Azetidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-(2-chlorophenyl) acetamide

2-(3-Chlorophenyl)-N-(2-sulfamoylbiphenyl-4-yl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(6-chloropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(3,5-dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-(4-{1-[(3-methyloxetan-3-yl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl}-3-sulfamoylphenyl)acetamide

2-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-N-{4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-N-[4-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-sulfamoyl-4-{1-[2-(trifluoromethoxy)ethyl]-1H-pyrazol-4-yl}phenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(1-cyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-(4-{1-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-pyrazol-4-yl}-3-sulfamoylphenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(5-cyanopyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-(4-{1-[oxetan-2-ylmethyl]-1H-pyrazol-4-yl}-3-sulfamoylphenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrimidin-5-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-(4-{1-[2-(propan-2-yloxy)ethyl]-1H-pyrazol-4-yl}-3-sulfamoylphenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[1-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[5-(difluoromethoxy)pyridin-3-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

N-[4-(2-Chloro-5-methoxypyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[1-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

N-[4-(5-tert-Butyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide

N-[4-(1-Benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(6-methylpyridazin-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]phenyl}acetamide

N-{4-[1-(Difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{6-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-sulfamoylpyridin-3-yl}acetamide

N-[4-(6-Chloro-5-methylpyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[2-(cyclopropylamino)pyrimidin-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[2-(methylamino)pyrimidin-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-sulfamoylpyridin-3-yl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

N-{3-Sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]phenyl}-2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-sulfamoyl-5'-(trifluoromethyl)-2,3'-bipyridin-5-yl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[2-(trifluoromethyl)pyrimidin-5-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethoxy)pyridin-3-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(2-cyclopropylpyrimidin-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(2-ethoxypyrimidin-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[2-(propan-2-ylamino)pyrimidin-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[2-(propan-2-yloxy)pyrimidin-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[2-(ethylamino)pyrimidin-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(2-methylpyrimidin-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[2-(propylamino)pyrimidin-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-sulfamoyl-4-{2-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]pyrimidin-5-yl}phenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[2-(cyclobutyloxy)pyrimidin-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

N-[4-(2-Chloro-4-methylpyrimidin-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(5-chloropyridin-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(1,2-dimethyl-1H-imidazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-{6-[1-(Difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-sulfamoylpyridin-3-yl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[5-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-hydroxyethanamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-hydroxyethanamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(5-chloropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[1-(2-methylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(1-cyclopentyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[2'-fluoro-3'-(propan-2-yloxy)-2-sulfamoylbiphenyl-4-yl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]phenyl}acetamide

N-[4-(6-chloro-5-methoxypyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide

2-(2-Chloro-6-fluorophenyl)-N-[4-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chloro-3-fluorophenyl)-N-[4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(1-tert-butyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[2-(propan-2-yloxy)pyridin-3-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chloro-3-fluorophenyl)-N-[4-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Fluorophenyl)-N-[4-(pyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chloro-6-fluorophenyl)-N-[4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[3'-fluoro-5'-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-sulfamoylbiphenyl-4-yl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(5-methoxypyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[3'-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-sulfamoylbiphenyl-4-yl]acetamide

2-(2-Fluorophenyl)-N-{4-[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

N-[4-(1-Cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}acetamide

N-[4-(1-tert-Butyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide

N-[3'-Fluoro-5'-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-sulfamoylbiphenyl-4-yl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide

N-[4-(1-Cyclopentyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chloro-6-fluorophenyl)-N-{4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-(4'-chloro-2-sulfamoylbiphenyl-4-yl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(pyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-(3'-chloro-2-sulfamoylbiphenyl-4-yl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-(4-{1-[(2,2-dichlorocyclopropyl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl}-3-sulfamoylphenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[1-(2-hydroxy-3,3-dimethylbutyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Fluorophenyl)-N-[4-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

4'-{[(2-Chlorophenyl)acetyl]amino}-N-[2-(dimethylamino)ethyl]-2'-sulfamoylbiphenyl-3-carboxamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[5-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)pyridin-3-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Fluorophenyl)-N-{4-[1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Fluorophenyl)-N-{4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(5-Chloro-2-fluorophenyl)-N-[4-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(6-methylpyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Fluorophenyl)-N-[4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide

N-[4-(5-cyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(5-cyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-{4-[4-(Difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[4-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{5-sulfamoyl-6-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]pyridin-3-yl}acetamide

2-(2-Fluorophenyl)-N-{5-sulfamoyl-6-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]pyridin-3-yl}acetamide

N-[6-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoylpyridin-3-yl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[6-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoylpyridin-3-yl]acetamide

2-(2-Fluorophenyl)-N-[6-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoylpyridin-3-yl]acetamide

2-(2-chlorophenyl)-N-[6-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoylpyridin-3-yl]acetamide

N-[6-(4-Bromo-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoylpyridin-3-yl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[6-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoylpyridin-3-yl]acetamide

N-[6-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoylpyridin-3-yl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide

N-[6-(4-Bromo-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoylpyridin-3-yl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide

2-(2-Fluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[3-(pyridin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Fluorophenyl)-N-[4-(1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(4-tert-Butyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(1H-indazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(2H-indazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Fluorophenyl)-N-[4-(2H-indazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Fluorophenyl)-N-[4-(1H-indazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

1-(4-{[(2-Chlorophenyl)acetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-N,N-dimethyl-1H-pyrazole-4-carboxamide

N-[1-(4-{[(2-Chlorophenyl)acetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]cyclopropanecarboxamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[4-(pyrazin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[4-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[4-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[4-(pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Fluorophenyl)-N-{4-[4-(pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(4-Methoxyphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl]phenyl}acetamide

2-(4-Methoxyphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(4-Methylphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl]phenyl}acetamide

2-(4-Methylphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-[4-(Difluoromethyl)phenyl]-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl]phenyl}acetamide

2-[4-(Difluoromethyl)phenyl]-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Fluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Fluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-[2-Chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl]phenyl}acetamide

2-[2-Chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2,4-Dichlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl]phenyl}acetamide

2-(2,4-Dichlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-sulfamoyl-4-(1,3-thiazol-5-yl)phenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-sulfamoyl-4-(1,2-thiazol-3-yl)phenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(2-methoxy-1,3-thiazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(2-methoxy-1,3-thiazol-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(2-methyl-1,3-thiazol-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(3-methyl-1,2-thiazol-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-sulfamoyl-4-(1,2-thiazol-4-yl)phenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-sulfamoyl-4-(1,3-thiazol-2-yl)phenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-cyano-1,3-thiazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[2-(difluoromethyl)-1,3-thiazol-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(2-cyclopropyl-1,3-thiazol-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(2-cyclopropyl-1,3-thiazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-methyl-1,3-oxazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[2-(trifluoromethyl)-1,3-thiazol-4-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1,3-thiazol-2-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)-1,3-thiazol-5-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-sulfamoyl-4-(1,3-thiazol-4-yl)phenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(5-cyclopropyl-1,2-oxazol-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(2-cyclopropyl-1,3-oxazol-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-(4-{4-[(3,3-difluoroazetidin-1-yl)carbonyl]-1H-pyrazol-1-yl}-3-sulfamoylphenyl)acetamide

N-{4-[4-(Azetidin-1-ylcarbonyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-(2-chlorophenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-(4-{4-[(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)carbonyl]-1H-pyrazol-1-yl}-3-sulfamoylphenyl)acetamide

2-(4-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Chloro-6-fluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]phenyl}acetamide

N-{3-Sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]phenyl}-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide

2-(3-Fluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]phenyl}acetamide

2-(2,4-Dichlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Bromophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]phenyl}acetamide

2-(2,4-Difluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]phenyl}acetamide

2-(3,4-Difluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]phenyl}acetamide

2-(3,5-Difluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]phenyl}acetamide

2-(3-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]phenyl}acetamide

2-(4-Methylphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]phenyl}acetamide

2-(4-Methoxyphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Fluoro-4-methylphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Fluoro-4-methoxyphenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]phenyl}acetamide

2-[4-(Difluoromethyl)phenyl]-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]phenyl}acetamide

2-(4-Chlorophenyl)-N-[4-(6-chloropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(6-Chloropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide

2-(2-Chloro-6-fluorophenyl)-N-[4-(6-chloropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(6-Chloropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide

N-[4-(6-Chloropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide

N-[4-(6-Chloropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3-fluorophenyl)acetamide

N-[4-(6-Chloropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,4-dichlorophenyl)acetamide

N-[4-(6-Chloropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2,4-difluorophenyl)acetamide

2-(2-Bromophenyl)-N-[4-(6-chloropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(6-Chloropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(3,4-difluorophenyl)acetamide

N-[4-(6-Chloropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-methylphenyl)acetamide

N-[4-(6-Chloropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-methoxyphenyl)acetamide

N-[4-(6-Chloropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-fluoro-4-methylphenyl)acetamide

N-[4-(6-Chloropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)acetamide

N-[4-(6-Chloropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[4-(difluoromethyl)phenyl]acetamide

N-[4-(6-Chloropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide

2-(2,4-Dichlorophenyl)-N-[4-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Fluoro-4-methylphenyl)-N-[4-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-[4-(Difluoromethyl)phenyl]-N-[4-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-cyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(4,6-Difluoro-2H-benzotriazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide

N-[4-(4,6-Difluoro-1H-benzotriazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-fluorophenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4,6-difluoro-1H-benzotriazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4,6-difluoro-2H-benzotriazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[2-(trifluoromethyl)-1,3-thiazol-5-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoyl-2-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide

2-[2-Chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-[2-Chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoyl-2-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoyl-2-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide

2-[2-Chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoyl-2-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoyl-2-(trifluoromethyl)phenyl}acetamide

2-[2-Chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N-{4-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-sulfamoyl-2-(trifluoromethyl)phenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[1-(difluoromethyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-fluoro-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-fluoro-5-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[2-(dimethylamino)-1,3-thiazol-4-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-sulfamoyl-4-(1,2-thiazol-5-yl)phenyl]acetamide

1-(4-{[(2-Chlorophenyl)acetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-N-cyclopropyl-N-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamide

2-(2-Chlorophenyl)-2-hydroxy-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}ethanamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-chloro-5-sulfamoyl-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-cyano-3-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4,5-dimethyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-methyl-1,3-thiazol-5-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-{4-(4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-chlorophenyl)acetamide

N-[1-(4-{[(2-Chlorophenyl)acetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2,2-difluoroacetamide

N-[1-(4-{[(2-Chlorophenyl)acetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3,3,3-trifluoropropanamide

N-[1-(4-{[(2-Chlorophenyl)acetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3,3,3-trifluoro-2-methylpropanamide (racemic)

N-[1-(4-{[(2-Chlorophenyl)acetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3,3,3-trifluoro-2-methylpropanamide (Enantiomer A)

N-[1-(4-{[(2-Chlorophenyl)acetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3,3,3-trifluoro-2-methylpropanamide (Enantiomer B)

2-(2-Chlorophenyl)-N-(4-{4-[(cis)-2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1H-pyrazol-1-yl}-3-sulfamoylphenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-(4-{4-[(trans)-2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1H-pyrazol-1-yl}-3-sulfamoylphenyl)acetamide (Enantiomer A)

2-(2-Chlorophenyl)-N-(4-{4-[(trans)-2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1H-pyrazol-1-yl}-3-sulfamoylphenyl)acetamide (Enantiomer B)

N-(4-{4-[(2,2-Difluoroethyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-3-sulfamoylphenyl)-2-(2-fluorophenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-sulfamoyl-4-{4-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}phenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Fluorophenyl)-N-[4-(4-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Fluorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-4-[3-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

N-{4-[5-(Difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-sulfamoylphenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Fluorophenyl)-N-[4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(4-methylphenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(1H-pyrrol-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[5-(difluoroacetyl)-1H-pyrrol-3-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(1-methyl-1H-pyrrol-3-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-sulfamoyl-2-(trifluoromethyl)-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{5-sulfamoyl-2-(trifluoromethyl)-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-[2-Chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N-{5-sulfamoyl-2-(trifluoromethyl)-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-[2-Chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-N-{5-sulfamoyl-2-(trifluoromethyl)-4-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide

2-[2-Chloro-6-(trifluoromethyl)phenyl]-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoyl-2-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide

2-[2-Chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoyl-2-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide

2-[2-Chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoyl-2-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide

2-[2-Chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-N-[4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-5-sulfamoyl-2-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide

N-[4-(3-tert-Butyl-4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide

N-[4-(3-Bromo-4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(3,4-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

N-[4-(4-Chloro-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-(2-chlorophenyl)acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(3-cyano-5-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(3-hydroxy-5-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-cyano-5-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-cyano-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[4-(morpholin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[5-(morpholin-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-sulfamoylphenyl}acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(pyridin-4-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

1-(4-{[(2-Chlorophenyl)acetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazole-4-carboxamide

2-(2-Chloro-3-hydroxyphenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chloro-4-hydroxyphenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chloro-5-hydroxyphenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chloro-6-hydroxyphenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]-2-hydroxyacetamide

17- مركب وفقا لعنصر الحماية 1 بالصيغة:

2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-3-sulfamoylphenyl]acetamide

18- مركب بالصيغة العامة I، أو مصاوغ فراغي، صنو، N oxide، hydrate، ذوابة، أو ملح منه، تحديدا ملح مقبول صيدليا منه، أو خليط منها، وفقا لعنصر الحماية 1، للاستخدام في المعالجة أو الوقاية من مرض.

19- مركب بالصيغة العامة I، أو مصاوغ فراغي، صنو ، N oxide، hydrate، ذوابة، أو ملح منه، تحديدا ملح مقبول صيدليا منه، أو خليط منها، وفقا لعنصر الحماية 1 ، لتحضير دواء للاستخدام في المعالجة أو الوقاية من مرض.

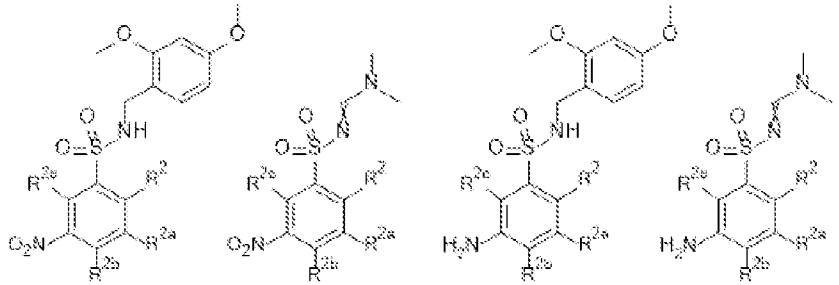
20- مركب بالصيغة العامة I، أو مصاوغ فراغي، صنو، N oxide، hydrate، ذوابة، أو ملح منه، تحديدا ملح مقبول صيدليا منه، أو خليط منها، وفقا لعنصر الحماية 1 للاستخدام في الوقاية أو المعالجة من مرض ، حيث يكون المرض المذكور عبارة عن حالة مرضية أو اضطراب تناسلي

بولي، معدي معوي، تكاثري أو ألم مصاحب لمرض؛ السرطان، أمراض التليف ، تليف الرئة، تليف القلب، تليف الكلى و تليف أعضاء أخرى؛ الأمراض النسائية بما في ذلك عسر الطمث، عسر الجماع، الانتباذ البطاني الرحمي، و عُضالٌ غُدِّيّ؛ الألم المصاحب للانتباذ البطاني الرحمي؛ الأعراض المصاحبة للانتباذ البطاني الرحمي، حيث تكون الأعراض المذكورة عبارة تحديدا عن عسر الطمث، عسر الجماع، عسر البول، أو عسر التغوط المصاحب للانتباذ البطاني الرحمي؛ فرط التحسس في الحوض؛ التهاب الإحليل، التهاب البروستاتا؛ أَلَمُ البرُوسْتاتَة؛ التهاب المثانة، فرط الحساسية في المثانة مجهول السبب؛ اضطرابات الجهاز الهضمي بما في ذلك متلازمة الأمعاء المتهيج (IBS)، مرض الأمعاء الالتهابي (IBD)، مغص مراري و غير ذلك من الاضطرابات الصفراوية، المغص الكلوي، IBS يسوده الإسهال، الارتجاع المعدي، انتفاخ المعدة والأمعاء، مرض كرون وما شابه ذلك؛ مرض باركنسون؛ مرض ألزهايمر، احتشاء عضلة القلب؛ التصلب العصيدي، الاضطرابات الدهنية؛ اضطرابات الأمعاء الوظيفية، متلازمة الأمعاء المتهيجة، التهاب المفاصل،الفصال العظمي والتهاب المفاصل الروماتيدي، والأمراض أو المتلازمات المصاحبة للألم (بما في ذلك الألم الحاد، المزمن، الالتهابي والعصبي)، الألم الالتهابي، ألم أسفل الظهر، الألم الناجم من الجراحة، الألم الحشوي، ألم الأسنان، ألم ما قبل الحيض، الألم المصاحب للانتباذ البطاني الرحمي، الألم المصاحب للأمراض التليفية، الألم المركزي، الألم الناجم من متلازمة الفم الحارق، الألم الناجم من الحروق، الألم الناجم من الشقيقة، أنواع الصداع العنقودي، فرط التألم، الألم الجلدي، الألم الناجم من إصابة عصب صدمية، الألم الناجم من إصابات ما بعد الصدمة الألم الناجم عن الكسور والإصابات الرياضية، الألم الناجم من ألم العصب الثلاثي التوائم، الألم المصاحب لاعتلال العصبي صغير الألياف، الألم المصاحب للاعتلال السكري ألم أسفل الظهر المزمن، ألم الطرف الشبحي، متلازمة آلام الحوض، آلام الحوض المزمنة، ألم الورم العصبي، متلازمة الألم الناحي المركب، الألم المصاحب للانتفاخ المعدي المعوي، ألم المفاصل المزمن والألم العصبي المرتبط به، الألم المصاحب للسرطان، الألم المصاحب للعلاج الكيميائي، HIV و الاعتلال العصبي الناجم من علاج HIV، الحكاك، ضعف التئام الجروح ومرض في الهيكل العظمي مثل تنكس المفاصل، التهاب الفقار المقسط.

21- مركب بالصيغة العامة I، أو مصاوغ فراغي، صنو، N oxide، hydrate، ذوابة، أو ملح منه، تحديدا ملح مقبول صيدليا منه، أو خليط منها، وفقا لعنصر الحماية 1 للاستخدام في الوقاية أو المعالجة من مرض، حيث يكون المرض المذكور عبارة عن مرض نسائي، على نحو مفضل عسر الطمث، عسر الجماع أو الانتباذ البطاني الرحمي، عضال غدي، الألم المصاحب للانتباذ البطاني الرحمي، أو غير ذلك من الأعراض المصاحبة للانتباذ البطاني الرحمي، حيث تكون الأعراض المذكورة عبارة عن تحديدا عسر الطمث، عسر الجماع، عسر البول، أو عسر التغوط المصاحب للانتباذ البطاني الرحمي.

22- تركيب صيدلي يشمل مركب واحد على الأقل وفقا لعنصر الحماية 1، إلى جانب واحد على الأقل من المواد المساعدة المقبولة صيدليا.

23- مركب وسيط بالصيغة 3أ، 3ب، 4أ أو 4ب



٣أ ٣ب ٤أ ٤ب

حيث

R2 يمثل phenyl أو heteroaryl؛

حيث تكون مجموعتي phenyl أو heteroaryl المذكورتين مستبدلتتن اختياريا مرة إلى ثلاث مرات بـ R11، حيث تكون، بشكل مستقل عن بضعها البعض، متماثلة أو مختلفة، أو تستبدلان مرة واحد بـ R11a واختياريا مرة واحدة إلى مرتين بـ R11 حيث تكونان بشكل مستقل عن بعضهما البعض، متماثلتين أو مختلفتين و التي يتم فيها تعريف R11 و R11a وفقاً لعنصر الحماية 1، أو

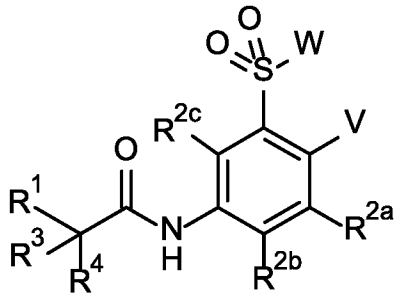
تستبدلان بمجموعتين بديلتين متجاورتين من R11 والتي تمثلان معا مجموعة methylendioxy لتشكيل حلقة بها 5 أعضاء؛

R2a يمثل hydrogen, cyano, nitro, halogen, C1-C2-alkyl أو C1-C2-haloalkyl;

R2b يمثل hydrogen, halogen, C1-C2-alkyl أو C1-C2-haloalkyl;

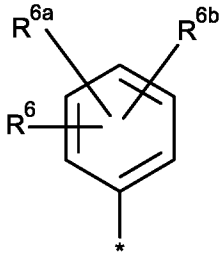
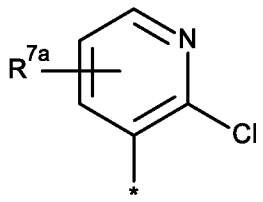
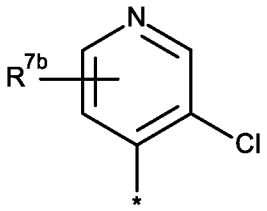
R2c يمثل hydrogen, halogen, C1-C2-alkyl أو C1-C2-haloalkyl, حيث يمثل ما لا يقل عن واحد من R2a, R2b و R2c hydrogen.

24- مركب وسيط بالصيغة التالية:



حيث

R1 يمثل مجموعة يتم اختيارها من



or


حيث يشير * إلى نقطة ارتباط المجموعة المذكورة بباقي الجزيء حيث يكون لـ R6 , R6a , R6b , R7a و R7b المعنى المعرف في عنصر الحماية 1؛

R2a يمثل hydrogen, cyano, nitro, halogen, C1-C2-alkyl أو C1-C2-haloalkyl;

R2b يمثل hydrogen, halogen, C1-C2-alkyl أو C1-C2-haloalkyl;

R2c يمثل hydrogen, halogen, C1-C2-alkyl أو C1-C2-haloalkyl, حيث يمثل ما لا يقل عن واحد من R2a, of R2b و R2c hydrogen؛

R3 يمثل hydrogen أو fluoro;

R4 يمثل hydrogen, fluoro, methyl أو OH;

W يمثل مجموعة amino حيث تكون اختياريا محمية بـ (dimethylamino)methylene أو 2,4-dimethoxybenzyl

V يمثل chloro أو bromo.

25- مركب بالصيغ التالية:

1 2-Chloro-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide

2 N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-2-fluoro-5-nitrobenzenesulfonamide

3 N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide

4 2-(4-Chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide

5 N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide

6 2-(4-Bromo-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide

7 N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-[3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]benzene-sulfonamide

8 2-[3-(Difluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzene-sulfonamide

9 2-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide

5-Amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzene-sulfonamide	10
5-Amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide	11
5-Amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide	12
5-Amino-2-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide	13
5-Amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-[3-(trifluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-benzenesulfonamide	14
2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[3-(difluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-3-[(2,4-dimethoxy-benzyl)sulfamoyl]phenyl}acetamide	15
N-{4-[3-(Difluoromethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-phenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide	16
2-Chloro-N-[(dimethylamino)methylene]-5-nitrobenzenesulfonamide	17
N-[(Dimethylamino)methylene]-5-nitro-2-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]benzene-sulfonamide	18
5-Amino-N-[(dimethylamino)methylene]-2-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]benzene-sulfonamide	19
2-[1-(Difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(dimethylamino)methylene]-5-nitrobenzene¬sulfonamide	20
5-Amino-2-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(dimethylamino)methylene]-benzenesulfonamide	21
2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}-4-[4-(trifluoro-methyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl)acetamide	22

2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}-4-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)phenyl]acetamide	23
N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-2-(4-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide	24
N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-2-(3-methoxy-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-5-nitrobenzene-sulfonamide	25
2-(4-Cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzene-sulfonamide	26
N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-2-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide	27
2-(3-Cyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzene-sulfonamide	28
N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-(2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-2-yl)benzene-sulfonamide	29
N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-(2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-2-yl)benzene-sulfonamide	30
N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-(2H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-2-yl)benzene-sulfonamide	31
N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-2-[4-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-5-nitrobenzene-sulfonamide	32
N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-2-(3-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide	33
2-{4-[(2,2-Difluoroethyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitro-benzenesulfonamide	35
N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-2-[4-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-5-nitrobenzene-sulfonamide	36

N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-[4-(2-oxoethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzene-sulfonamide	37
2-[4-(2,2-Difluoroethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzene-sulfonamide	38
2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[4-(2,2-difluoroethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-[(2,4-dimethoxy-benzyl)sulfamoyl]phenyl}acetamide	39
2-(4-{[(2,2-Difluoroethyl)amino]methyl}-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide	42
tert-Butyl (2,2-difluoroethyl)[(1-{2-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-nitrophenyl}-1H-pyrazol-4-yl)methyl]carbamate	43
tert-Butyl {[1-(4-{[(2-chlorophenyl)acetyl]amino}-2-[(2,4-dimethoxybenzyl)¬sulfa-moyl]¬¬phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]methyl}(2,2-difluoroethyl)carbamate	44
2-Cyano-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide	46
2-[(2,4-Dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-N'-hydroxy-4-nitrobenzenecarboximidamide	47
N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-[5-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]benzene-sulfonamide	48
2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[5-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}acetamide	49
2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(4-methyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl}acetamide	50
2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(3-methoxy-1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl}acetamide	51

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-(4-cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-3-[(2,4-dimethoxy-benzyl)sulfamoyl]phenyl}acetamide	52
2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl}acetamide	53
2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-[(2,4-dimethoxy-benzyl)sulfamoyl]phenyl}acetamide	54
2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-2-yl)phenyl}acetamide	55
2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-2-yl)phenyl}acetamide	56
2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(2H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-2-yl)phenyl}acetamide	57
2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[4-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide	58
2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(3-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)phenyl}acetamide	59
2-(2-Chlorophenyl)-N-(4-{4-[(2,2-difluoroethyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)acetamide	60
N-{3-[(2,4-Dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(4-methyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide	61
2-(2-Fluorophenyl)-N-{4-(4-cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)-sulfamoyl]phenyl}acetamide	62
N-{4-(3-Cyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide	63
N-{3-[(2,4-Dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[4-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-phenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide	64

N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]benzene-sulfonamide	69
2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}acetamide	70
N-{3-[(2,4-Dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide	71
2-Bromo-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide	72
5-Amino-2-bromo-N-(2,4-dimethoxybenzyl)benzenesulfonamide	73
N-{4-Bromo-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-chlorophenyl)acetamide	74
2-Bromo-N-[(dimethylamino)methylidene]-5-nitrobenzenesulfonamide	76
5-Amino-2-bromo-N-[(dimethylamino)methylidene]benzenesulfonamide	77
N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide	78
N-(4-Bromo-3-{(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-fluorophenyl)acetamide	79
N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chloro-4-fluorophenyl)acetamide	80
2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]acetamide	81
4-Amino-N-(2,4-dimethoxybenzyl)biphenyl-2-sulfonamide	82
5-Amino-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)benzenesulfonamide	83
5-Amino-2-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-[(dimethylamino)methylidene] benzenesulfonamide	84

5-Amino-2-(1-tert-butyl-1H-pyrazol-4-yl)benzenesulfonamide	85	
5-Amino-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)benzenesulfonamide	86	
5-Amino-N-[(dimethylamino)methylidene]-2-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]benzenesulfonamide	87	
5-Amino-2-(1-cyclopentyl-1H-pyrazol-4-yl)benzenesulfonamide	88	
5-Amino-2-[1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzenesulfonamide	89	
5-Amino-2-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)benzenesulfonamide	90	
5-Amino-2-[1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl]benzenesulfonamide	91	
5-Amino-N-[(dimethylamino)methylidene]-2-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-benzenesulfonamide	92	
5-Amino-2-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)benzenesulfonamide	93	
5-Amino-2-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzenesulfonamide	94	
Tert-butyl 4-[4-(4-amino-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate	95	
5-Bromo-2-chloro-N-[(dimethylamino)methylidene]pyridine-3-sulfonamide	97	
2-Chloro-N-[(dimethylamino)methylidene]-5-[(diphenylmethylidene)amino]pyridine-3-sulfonamide	98	
2-[1-(Difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(dimethylamino)methylidene]-5-[(diphenyl-methylidene)amino]pyridine-3-sulfonamide	99	
5-Amino-2-[1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(dimethylamino)methylidene] pyridine-3-sulfonamide	100	

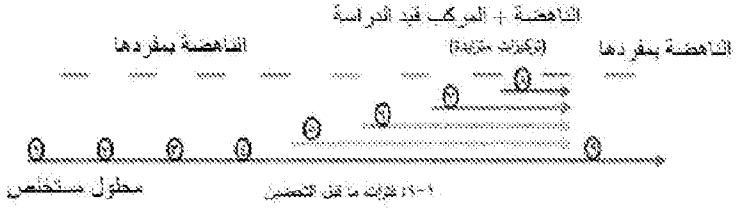
N-[(Dimethylamino)methylidene]-5-[(diphenylmethylidene)amino]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridine-3-sulfonamide	101
5-Amino-N-[(dimethylamino)methylidene]-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridine-3-sulfonamide	102
N-[(Dimethylamino)methylidene]-5-[(diphenylmethylidene)amino]-5'-(trifluoromethyl)-2,3'-bipyridine-3-sulfonamide	103
5-Amino-N-[(dimethylamino)methylidene]-5'-(trifluoromethyl)-2,3'-bipyridine-3-sulfonamide	104
2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylidene]sulfamoyl}-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]acetamide	105
5-Amino-2-(5-cyclopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-N-[(dimethylamino)methylidene]-benzenesulfonamide	106
2-[4-(Difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-N-[(dimethylamino)methylene]-5-nitro-benzenesulfonamide	107
5-Amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-[(dimethylamino)methylene]pyridine-3-sulfonamide	108
5-Amino-2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)-N-[(dimethylamino)methylene]pyridine-3-sulfonamide	109
5-Amino-2-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-N-[(dimethylamino)methylene]pyridine-3-sulfonamide	110
5-Amino-N-[(dimethylamino)methylene]-2-(4-fluoro-1H-pyrazol-1-yl)pyridine-3-sulfonamide	111
5-Amino-N-[(dimethylamino)methylidene]-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-pyridine-3-sulfonamide	112
Methyl 1-(4-{[(2-chlorophenyl)acetyl]amino}-2-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate	113

N-(4-Bromo-3-sulfamoylphenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide	114
N-(4-Bromo-3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide	115
N-[(Dimethylamino)methylene]-5-nitro-2-[4-(trifluoromethyl)-2H-1,2,3-triazol-2-yl]benzenesulfonamide	116
N-[(Dimethylamino)methylene]-5-nitro-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]benzenesulfonamide	117
2-(4-Cyano-1H-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide	118
5-Amino-2-(4-cyano-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide	119
Ethyl 1-{2-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-nitrophenyl}-1H-pyrazole-4-carboxylate	120
1-{2-[(2,4-Dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-nitrophenyl}-1H-pyrazole-4-carboxylic acid	121
2-(Trimethylsilyl)ethyl (1-{2-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-nitrophenyl}-1H-pyrazol-4-yl)carbamate	122
2-(Trimethylsilyl)ethyl [1-(4-{[(2-chlorophenyl)acetyl]amino}-2-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]carbamate	123
N-{4-(4-Amino-1H-pyrazol-1-yl)-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-chlorophenyl)acetamide	124
N-[1-(4-{[(2-Chlorophenyl)acetyl]amino}-2-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2,2-difluoroacetamide	125
N-[1-(4-{[(2-Chlorophenyl)acetyl]amino}-2-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3,3,3-trifluoropropanamide	126

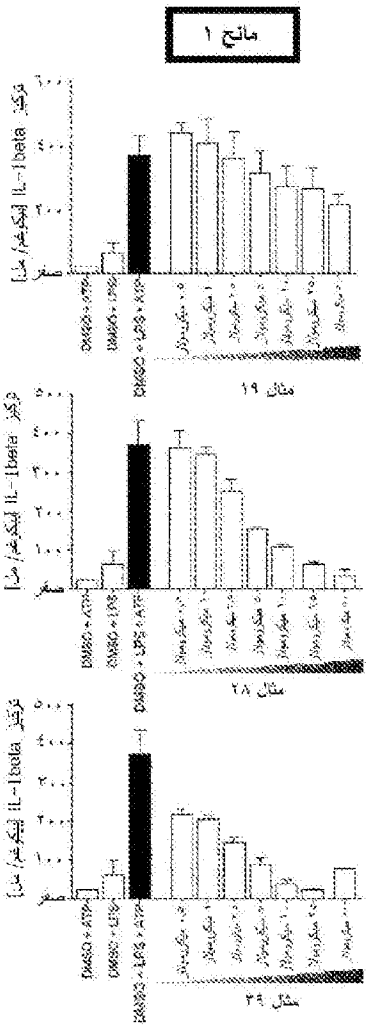
(±)-N-[1-(4-{[(2-Chlorophenyl)acetyl]amino}-2-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3,3,3-trifluoro-2-methylpropanamide	127
2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-{4-(2,5-dimethyl-pyrrolidin-1-yl)-1H-pyrazol-1-yl}phenyl)acetamide (Mixture of stereoisomers)	128
N-(4-{4-[(2,2-Difluoroethyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl)-2-(2-fluorophenyl)acetamide	129
N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-{4-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}benzenesulfonamide	131
2-(2-Chlorophenyl)-N-(3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-{4-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]-1H-pyrazol-1-yl}phenyl)acetamide	132
N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-2-(4-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide	133
2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(4-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl}acetamide	134
N-{3-[(2,4-Dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(4-isopropyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide	135
N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-[4-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide	138
2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[4-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetamide	139
N-{3-[(2,4-Dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[4-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide	140
2-(5-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzenesulfonamide	141

2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}acetamide	142
N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-5-nitro-2-[3-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]benzene-sulfonamide	144
2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-[3-(trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]phenyl}acetamide	145
2-[5-(Difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitrobenzene-sulfonamide	148
2-(2-Chlorophenyl)-N-{4-[5-(difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}acetamide	149
N-{4-[5-(Difluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]phenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide	150
N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-2-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-nitrobenzenesulfonamide	152
2-(2-Chlorophenyl)-N-{3-[(2,4-dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl}acetamide	153
N-{3-[(2,4-Dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl}-2-(2-fluorophenyl)acetamide	154
N-{3-[(2,4-Dimethoxybenzyl)sulfamoyl]-4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl}-2-(4-methylphenyl)acetamide	155
tert-Butyl 3-(4-{[(2-chlorophenyl)acetyl]amino}-2-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}phenyl)-1H-pyrrole-1-carboxylate	156
2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}-4-(1H-pyrrol-3-yl)phenyl]acetamide	157
2-(2-Chlorophenyl)-N-[3-{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}-4-(1-methyl-1H-pyrrol-3-yl)phenyl]acetamide	158

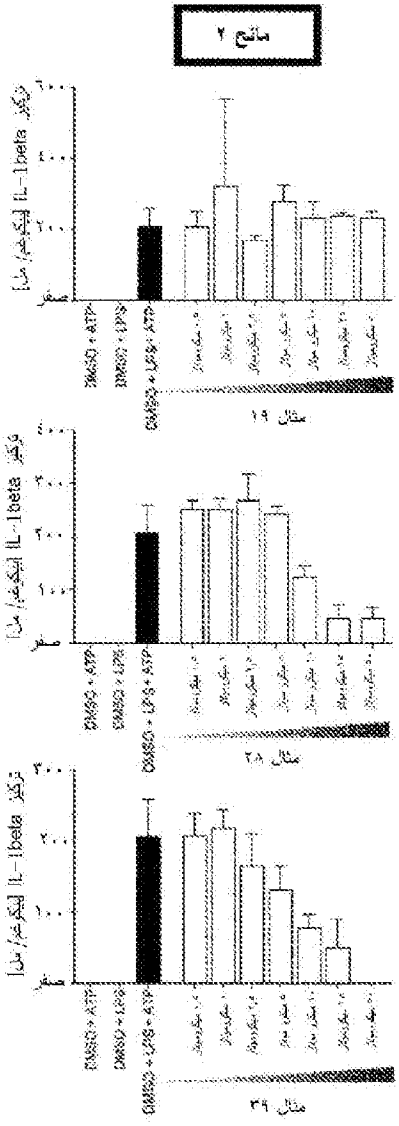
2-(2-Chlorophenyl)-N-[4-(5-cyano-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-3- 159
{[(dimethylamino)methylene]sulfamoyl}phenyl]acetamide


الناهضة + المركب قيد الدراسة
الناهضة بمفردها
(تركيبات مختلفة)
الناهضة بمفردها
محلول مستخلص

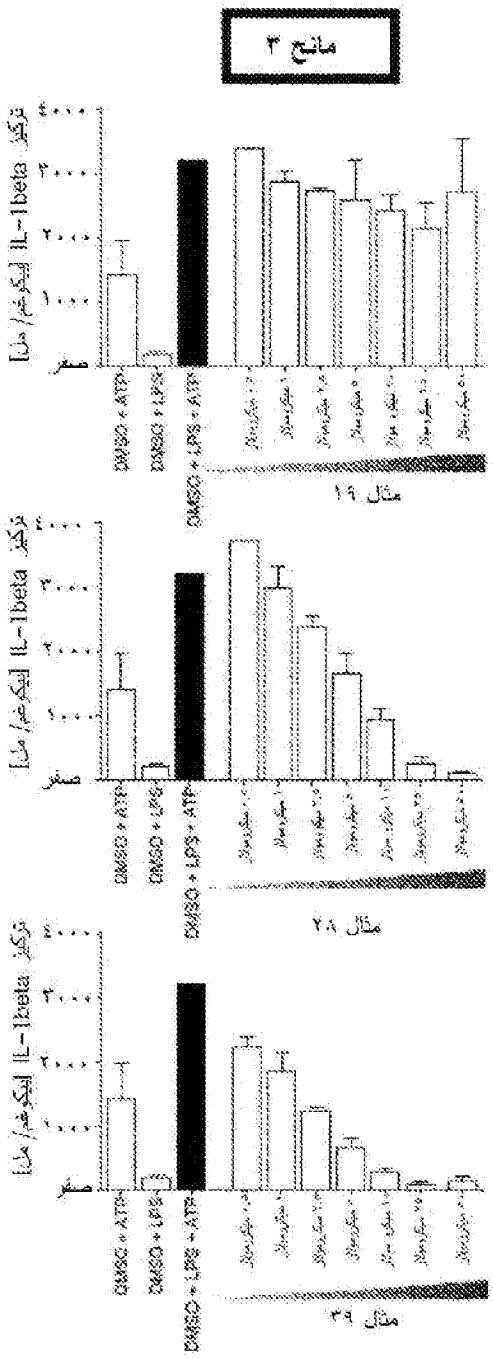
شكل ١



شكل ٢أ(١)

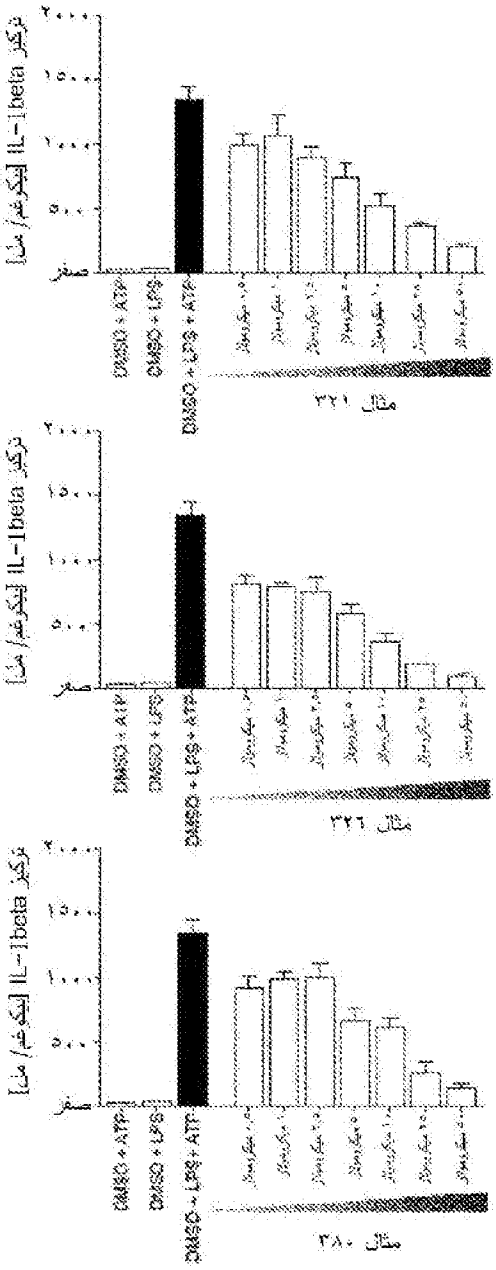

مائع ٢
تركيز IL-1beta [بيكوغرام/مل]
DMSO + ATP
DMSO + LPS
DMSO + LPS + ATP
مثال ١٩
مثال ٢٨
مثال ٣٩

شكل ١٢/(٢)

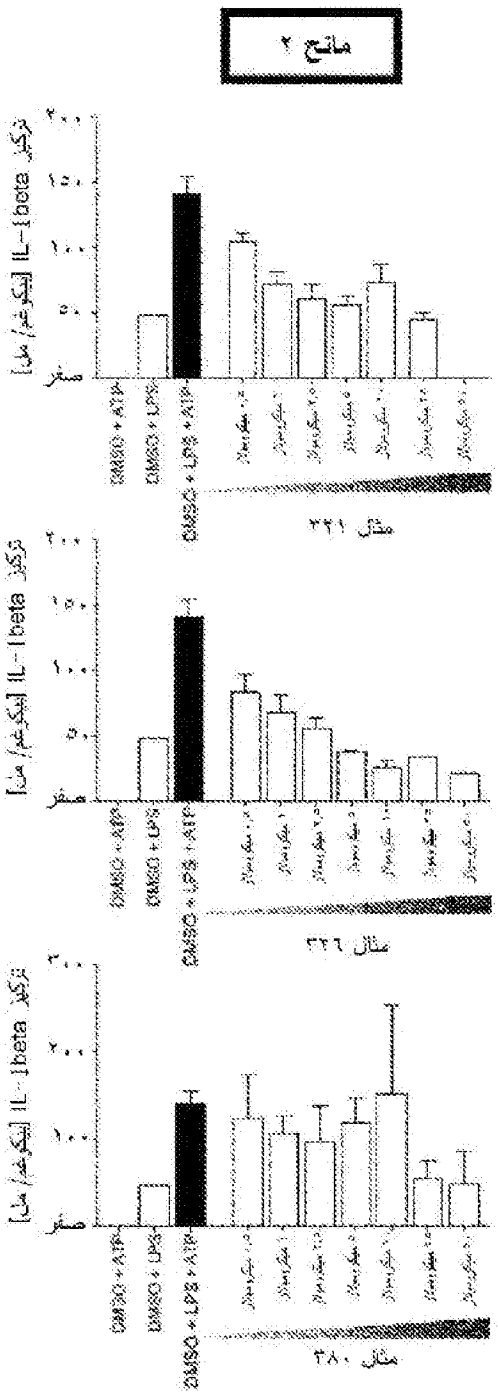

مانع ٣
تركيز IL-1beta [بيكوغرام/ مل]
DMSO + ATP
DMSO + LPS
DMSO + LPS + ATP
مثال ١٩
مثال ٢٨
مثال ٣٩

شكل ٢أ(٣)

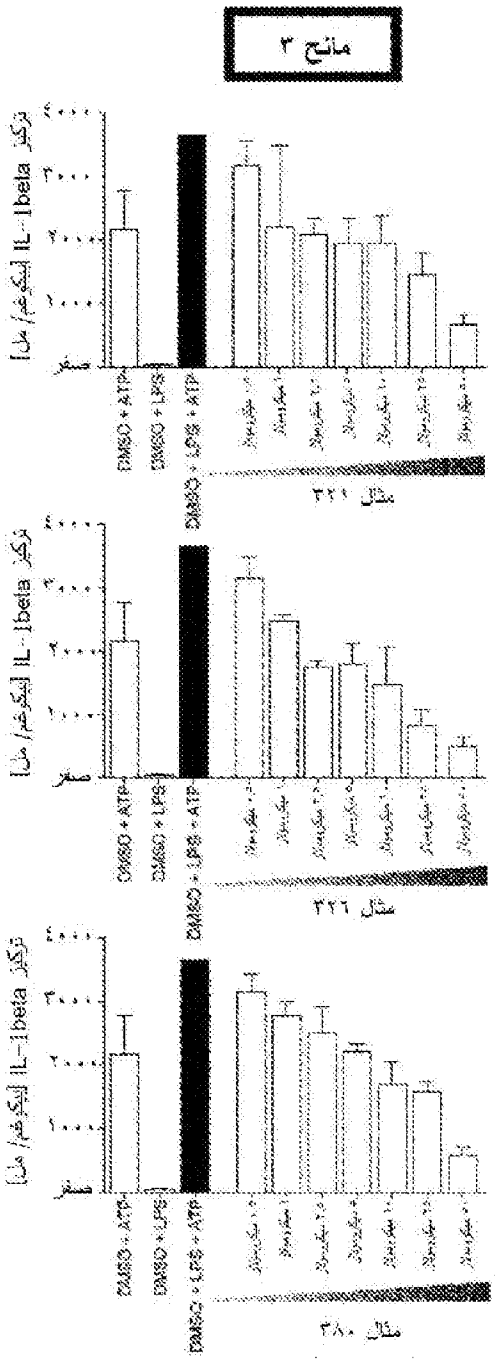
مانع ١



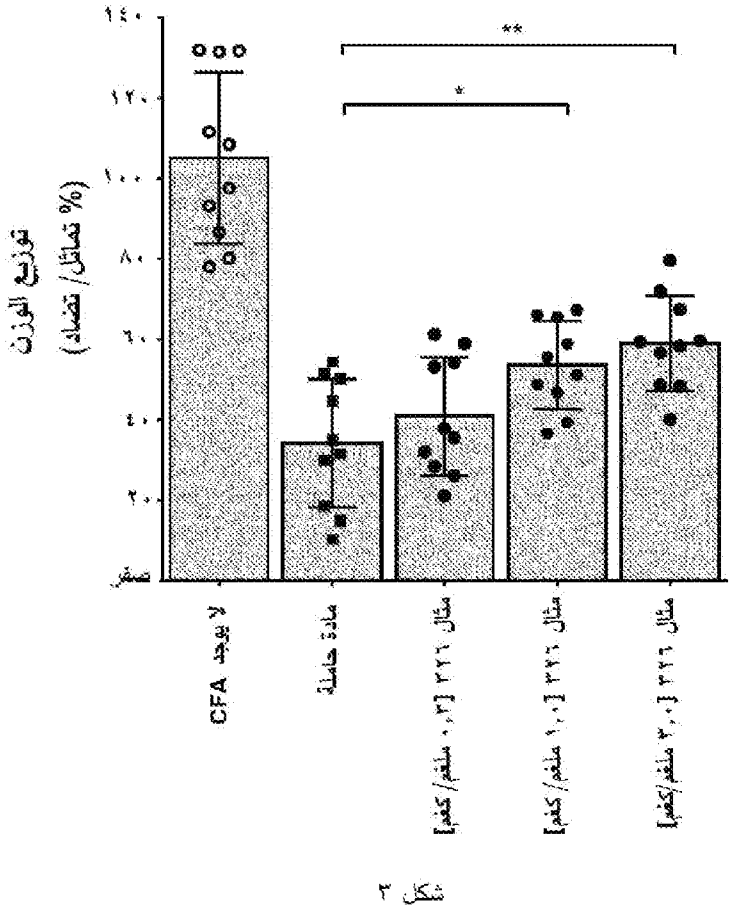
شكل ٢ب(١)


مانع ٢
تركيز IL-1beta [بيكوغرام/مل]
صفر
DMSO + ATP
DMSO + LPS
DMSO + LPS + ATP
مثال ٣٢١
تركيز IL-1beta [بيكوغرام/مل]
صفر
DMSO + ATP
DMSO + LPS
DMSO + LPS + ATP
مثال ٣٢٦
تركيز IL-1beta [بيكوغرام/مل]
صفر
DMSO + ATP
DMSO + LPS
DMSO + LPS + ATP
مثال ٣٨٠

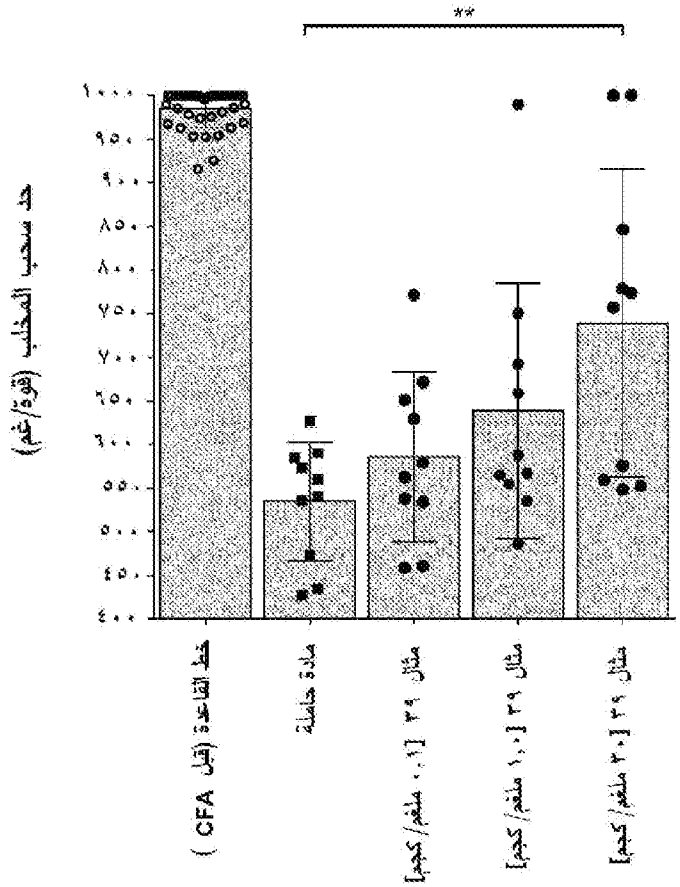
شكل ٢ب(٢)


مانع ٣
تركيز IL-1beta [بيكوغرام/ مل]
DMSO + ATP
DMSO + LPS
DMSO + LPS + ATP
مثال ٣٢١
مثال ٣٢٦
مثال ٣٨٠

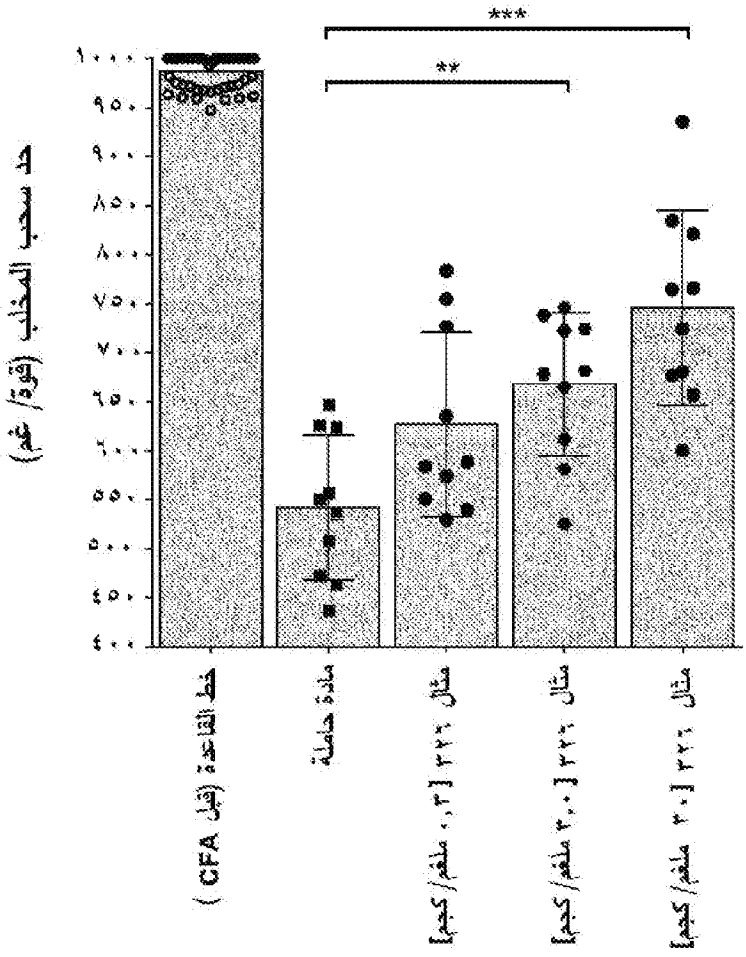
شكل ٢ب(٣)


توزيع الوزن
(% تماثل/ تضاد)
١٤٠
١٢٠
١٠٠
٨٠
٦٠
٤٠
٢٠
٠
**
*
لا يوجد CFA
مادة حاملة
مثال ٣٢٦ [٠,٣ ملغم/كغم]
مثال ٣٢٦ [١,٠ ملغم/كغم]
مثال ٣٢٦ [٣,٠ ملغم/كغم]

الشكل ٣


**
حد سحب المخلب (قوة/غم)
١٠٠٠
٩٥٠
٩٠٠
٨٥٠
٨٠٠
٧٥٠
٧٠٠
٦٥٠
٦٠٠
٥٥٠
٥٠٠
٤٥٠
٤٠٠
خط القاعدة (قبل CFA)
مادة حاملة
مثال ٣٩ [٠,١ ملغم/ كجم]
مثال ٣٩ [١,٠ ملغم/ كجم]
مثال ٣٩ [٢,٠ ملغم/ كجم]

شكل ٢٠


حد سحب المخلب (قوة/ غم)
١٠٠٠
٩٥٠
٩٠٠
٨٥٠
٨٠٠
٧٥٠
٧٠٠
٦٥٠
٦٠٠
٥٥٠
٥٠٠
٤٥٠
٤٠٠
***
**
خط القاعدة (قبل CFA)
ملدة حاملة
مثال ٣٢٦ [٠,٣ ملغم/ كجم]
مثال ٣٢٦ [٣,٠ ملغم/ كجم]
مثال ٣٢٦ [٣٠ ملغم/ كجم]

شكل ٤ب

مدة سريان هذه البراءة عشرون سنة من تاريخ إيداع الطلب

وذلك بشـرط تسـديد المقابل المالي السـنوي للبراءة وعدم بطلانها أو سـقوطها لمخالفتها لأي من أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة والأصناف النباتية والنماذج الصناعية أو لائحته التنفيذية.

صادرة عن

الهيئة السعودية للملكية الفكرية

ص ب ٦٥٣١ ، الرياض ١٣٣٢١ ، المملكة العربية السعودية

SAIP@SAIP.GOV.SA