



مدينة الملك عبدالعزيز
لِلعلوم والتقنية KACST

[19] المملكة العربية السعودية SA

مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[11] رقم البراءة: ٢٣٩٢

[45] تاريخ المنح: ١٤٣١/٠٣/٢٢ هـ

الموافق: ٢٠١٠/٠٣/٠٨ م

[12] براءة اختراع

[72] اسم المخترع: كازوتومي كوسانو، كازونوبو كيرا، شينزو كي هيروتا، هيروشي ازوما، تاداشي ناجاكورا، تاتسو هوريوزي، كيميو موراكامي، تاكاو اوماي، اتسوشي انوي، ريتشارد كلارك، فوميوشي ماتسوورا	[30] بيانات الأسبقية: <table> <tr> <td>JP</td> <td>٠٨٣٤٨٦ - ٢٠٠٦</td> <td>٢٠٠٦/٠٣/٢٤ م</td> </tr> <tr> <td>US</td> <td>٧٨٦٦٨٧ - ٦٠</td> <td>٢٠٠٦/٠٣/٢٩ م</td> </tr> <tr> <td>US</td> <td>٨٠٤٨٧٨ - ٢٠٠٦</td> <td>٢٠٠٦/٠٦/١٥ م</td> </tr> </table>	JP	٠٨٣٤٨٦ - ٢٠٠٦	٢٠٠٦/٠٣/٢٤ م	US	٧٨٦٦٨٧ - ٦٠	٢٠٠٦/٠٣/٢٩ م	US	٨٠٤٨٧٨ - ٢٠٠٦	٢٠٠٦/٠٦/١٥ م						
JP	٠٨٣٤٨٦ - ٢٠٠٦	٢٠٠٦/٠٣/٢٤ م														
US	٧٨٦٦٨٧ - ٦٠	٢٠٠٦/٠٣/٢٩ م														
US	٨٠٤٨٧٨ - ٢٠٠٦	٢٠٠٦/٠٦/١٥ م														
[73] مالك البراءة: إيساي آر أند دي مانجمنت كو.، ليمتد	[51] التصنيف الدولي (IPC⁸): A61K 31/000															
عنوانه: ٦- ١٠، كويشيكاوا ٤- شوم، بونكيو-كو، طوكيو ١١٢ - ٨٠٨٨، اليابان	[56] المراجع: <table> <tr> <td>WO</td> <td>٤١٢٣١ - ١٩٩٩</td> <td>١٩٩٩/٠٨/١٩ م</td> </tr> <tr> <td>JP</td> <td>٢٥٠٩٩٢٤ - ٢٠٠٢</td> <td>٢٠٠٢/٠٤/٠٢ م</td> </tr> <tr> <td>JP</td> <td>٢٠٣٢١٢٨٣٧ - ٢٠٠٣</td> <td>٢٠٠٣/٠٧/٣٠ م</td> </tr> <tr> <td>WO</td> <td>٤٠٣٢٨٤٦ - ٢٠٠٤</td> <td>٢٠٠٤/٠٤/٢٢ م</td> </tr> <tr> <td>WO</td> <td>٤١٠١٥٥٥ - ٢٠٠٤</td> <td>٢٠٠٤/١١/٢٥ م</td> </tr> </table>	WO	٤١٢٣١ - ١٩٩٩	١٩٩٩/٠٨/١٩ م	JP	٢٥٠٩٩٢٤ - ٢٠٠٢	٢٠٠٢/٠٤/٠٢ م	JP	٢٠٣٢١٢٨٣٧ - ٢٠٠٣	٢٠٠٣/٠٧/٣٠ م	WO	٤٠٣٢٨٤٦ - ٢٠٠٤	٢٠٠٤/٠٤/٢٢ م	WO	٤١٠١٥٥٥ - ٢٠٠٤	٢٠٠٤/١١/٢٥ م
WO	٤١٢٣١ - ١٩٩٩	١٩٩٩/٠٨/١٩ م														
JP	٢٥٠٩٩٢٤ - ٢٠٠٢	٢٠٠٢/٠٤/٠٢ م														
JP	٢٠٣٢١٢٨٣٧ - ٢٠٠٣	٢٠٠٣/٠٧/٣٠ م														
WO	٤٠٣٢٨٤٦ - ٢٠٠٤	٢٠٠٤/٠٤/٢٢ م														
WO	٤١٠١٥٥٥ - ٢٠٠٤	٢٠٠٤/١١/٢٥ م														
جنسيته: يابانية																
[74] الوكيل: أحمد نجدت بزاراباشي																
[21] رقم الطلب: ٧٢٨٠١٣١																
[22] تاريخ الإيداع: ١٤٢٨/٠٣/٠٥ هـ																
الموافق: ٢٠٠٧/٠٣/٢٤ م																
اسم الفاحص: هشام بن سعد العريفي																

إلخ.. ، و Z^1 و Z^2 كل على حدة يمثل هيدروجين (hydrogen).

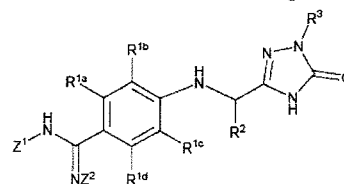
عدد عناصر الحماية (٣٥)

[54] اسم الاختراع: مشتقات تريازولون

Triazolone derivatives

[57] الملخص: مركب ممثل بالصيغة العامة التالية (١)، أو

أملاح مشتقة منها أو هيدرات hydrates مما سبق ، تعتبر مفيدة لعلاج و/أو التثبيط للأمراض المصاحبة مع تكون الجلطة ، والتي تعتبر أكثر أمانا وذات ثبات كيميائي طبيعي مناسب .



(1)

(حيث أن R^{1a} ، R^{1b} ، R^{1c} ، و R^{1d} كل على حدة

يمثل هيدروجين hydrogen ، هيدروكسيل

hydroxyl ، الكيل (١- ٦ ذرة كربون) C1-6

alkyl أو هالوجين halogen ، إلخ ؛

R^2 تمثل فينيل مستبدل اختياري ، إلخ.. ؛ R^3 تمثل أريل

(٦- ١٠ ذرة كربون) C6-10 aryl مستبدل اختياري ،

مشتقات تريازولون

Triazolone derivatives

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

الاختراع الحالي يختص بمشتقات تريازولون triazolone derivatives جديدة التي تعتبر مفيدة كأدوية medicaments ، إلى أملاحها المقبول صيدليا pharmacologically acceptable salts ، أو هيدراتها hydrates ، والعوامل العلاجية therapeutic أو العلاجية الوقائية prophylactic agents للأمراض المصاحبة مع تكون التخثر (الجلطة) المشتملة على المثل كمحتويات نشطة .

الكائنات العضوية الحية living organisms ذات الأوعية الدموية التالفة damaged blood vessels تتجنب الموت بالنزف عن طريق الإنتاج السريع من الثرومبين thrombin . على أية حال ، الإنتاج المفرط من مادة الثرومبين thrombin نتيجة لتفاعل الالتهاب في الأوعية الدموية التالفة damaged blood vessels تسبب التجلط ، الذي يضعف وظيفة الأعضاء الرئيسية . مانعات الثرومبين على سبيل المثال الهيبارين heparin والوارفارين wargarin ، التي تثبط إنتاج الثرومبين thrombin أو مباشرة تعيق نشاط الثرومبين thrombin ، قد استعملت لفترة طويلة كمضادات للتجلط لعلاج أو منع التجلط .

مازال ، لا يمكن القول بأن تلك الأدوية تعتبر مقبولة جدا من وجهة النظر الطبية ، والمساعي تستمر خلال العالم تجاه البحث والتطوير في مضادات تخثر anticoagulants جديدة يمكن استعمالها بالفم ذات استجابة ممتازة للجرعة و خطر أقل للنزف .

آلية تخثر الدم تصنف إلى مجازين ، " مجاز التخثر الجوهري " التي تبدأ بتنشيط العامل XII (FXII) عبر التلامس مع المواد سالبة الشحنة ، و " مجاز التخثر

العرضي" الذي ينشط بالعامل النسيجي (TF) و العامل VII (FVII) . حيث أن الباثولوجية لمستهل التخثر تصاحب بإنتاج محدد من TF ، فقد اقترح أن التخثر العرضي يمثل الأهمية الغالبة . المركبات التي تثبط عامل التخثر VIIa ، التي تمثل تيار التدفق الأبعد في مجاز التخثر العرضي في سلسلة التخثر ، يعتقد بأنها تتضمن على استعمال فعلي كعوامل علاجية و/أو وقائية للأمراض المصاحبة مع تكون التخثر ، على سبيل المثال التخثر ، والتي فيها مجاز التخثر العرضي يمثل جزء منها .

مثال للمركبات التي تثبط تخثر العامل VIIa ، من المعلوم في المجال السابق مشتقات الأميدينوناftول amidinonaphthol (أنظر الوثيقة الغير ممنوحة للبراءة رقم ١) ، مشتقات أميدينو amidino (أنظر وثيقة البراءة رقم ١) ، مشتقات N-سلفونيل ثنائي ببتيد N-sulfonyl dipeptide (أنظر وثيقة البراءة رقم ٢) ، مشتقات ٦ ((أليل(أوكسي)ميثيل) نفثالين-٢-كربوكسي إيميداميد 6-[[allyl]oxy)methyl]naphthalene-2-carboxyimidamide derivatives (أنظر وثيقة البراءة رقم ٣) و مشتقات فينيل جليسين phenylglycine derivatives (وثيقتي البراءات رقم ٤ و ٥)

على أية حال ، تلك المركبات المعلومة تعتبر غير كافية من وجهة النظر لفعالية التنشيط ضد عامل التخثر VIIa ، تأثيرات تخثر الدم و تأثيرات معالجة الجلطة (التخثر) .

(الوثيقة الغير ممنوحة براءة رقم ١) تترايرون ، ٥٥ ، صفحة ٦٢١٩ ، ١٩٩٩

٢٠ (وثيقة البراءة رقم ١) الأوروبية رقم ١٠٧٨٩١٧

(وثيقة البراءة رقم ٢) الدولية رقم ٥٨٣٤٦ /٠٠

(وثيقة البراءة رقم ٣) الدولية رقم ٦٦٥٤٥ /٠٠

(وثيقة براءة رقم ٤) الدولية رقم ٣٥٨٥٨ / ٠٠

(وثيقة براءة رقم ٥) الدولية رقم ٤١٥٣١ / ٠٠

الوصف العام للاختراع

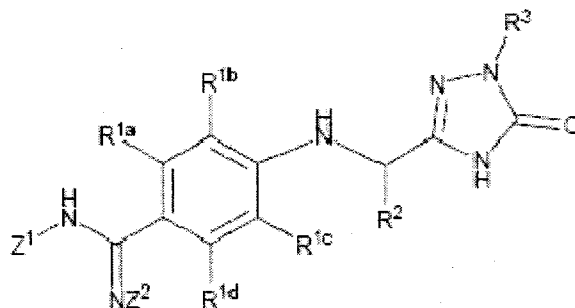
٥ من أهداف الاختراع الحالي ، التي تتحقق على ضوء المشاكل المذكورة سلفا في المجال السابق ، توفير مشتقات تريازولون triazolone derivatives مبتكرة متضمنة على فعالية منع برتياز سيرين ، وبخاصة ذات فعالية مانعة ممتازة ضد عامل التخثر VIIa ، بالإضافة إلى أملاحها المقبول صيدليا pharmacologically acceptable salts ، و هيدراتها hydrates ، والعوامل العلاجية therapeutic أو الوقائية prophylactic agents للأمراض المصاحبة مع تكون التخثر (الجلطة) ، التي تستخدم المركب السابق .

١٠ كنتيجة للبحث الأكثر اجتهادا على ضوء الحالات الموصوفة سلفا ، فإن المخترعين الحاليين قد نجحوا في تحضير مشتقات تريازولون triazolone derivatives مبتكرة متضمنة على بنية كيميائية محددة ، ويكمل الاختراع الحالي عبر الكشف بأن تلك المركبات تتضمن فعالية ممتازة لمنع ضد عامل التخثر VIIa ، وبخاصة تعتبر مفيدة كعوامل علاجية و/أو وقائية للأمراض المصاحبة مع تكون التخثر . بمعاني أخرى ، الاختراع الحالي يوفر التالي

١٥ (١)-(٣٤)

١- مركب ممثل بالصيغة العامة (I) أو ملح مشتق منه ، أو هيدرات hydrates مما سبق :

(التركيب الكيميائية I)



(1)

حيث أن R^{1a} ، R^{1b} ، R^{1c} ، و R^{1d} كل على حدة يمثل هيدروجين hydrogen، هيدروكسيل

hydroxyl، الكيل (٦-١ ذرة كربون) C_{1-6} alkyl أو هالوجين halogen؛

R^2 تمثل أريل (٦-١٠ ذرة كربون) C_{6-10} aryl اختياريًا يتضمن ٥-١ بديل مختار من

المجموعة A1 بأسفل، أريل مخلط heteroaryl مكون من ٥-١٠ عنصر به من ٥-١

بديل مختار من المجموعة A1 بأسفل أو مجموعة حلقة مدمجة مع بنزين benzene

مكونة من ٩-١٢ عنصر اختياريًا تتضمن ٥-١ بديل مختار من المجموعة A1 بأسفل؛

R^3 تمثل مجموعة مخلطة التدوير غير أروماتية non-aromatic heterocyclic مكونة من ٥

أو ٦ عناصر اختياريًا تتضمن ٥-١ بديل مختارة من المجموعة A1 بأسفل، أريل (٦-١٠

ذرة كربون) C_{6-10} aryl اختياريًا يتضمن ٥-١ بديل مختار من المجموعة A1 بأسفل أو أريل

aryl مخلط مكون من ٥-١٠ عنصر اختياريًا يتضمن ٥-١ بديل مختار من المجموعة A1

أسفل؛ و

Z^1 و Z^2 تمثل بهالوجين halogen،

حيث أن المجموعة A1 تؤلف من هيدروكسيل hydroxyl، هالوجين halogen، سيانو

cyano، نيترو nitro، أكسو oxo، ألكيل (٦-١ ذرة كربون) C_{1-6} alkyl اختياريًا يتضمن

٣-١ بديل مختار من المجموعة B1 بأسفل، ألكيل حلقي مكون من ٣-٨ ذرة كربون

C_{3-8} cycloalkyl به من ٥-١ بديل مختار من المجموعة B1 بأسفل، ألكنيل (٢-٦ ذرة

كربون) C_{2-6} alkenyl ، الكاينيل (٦-٢ ذرة كربون) C_{2-6} alkynyl ، الكوكسي (٦-١ ذرة كربون) C_{1-6} alkoxy اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة B1 بأسفل ، الكيلوكسي حلقي مكون من ٣-٨ ذرة كربون "C3-8 cycloalkyloxy" اختياريًا يتضمن ٥-١ بديل مختار من المجموعة B1 بأسفل ، الكينيلوكسي مكون من ٢-٦ ذرة كربون C_{2-6} alkenyloxy ، الكاينيلوكسي مكون من ٢-٦ ذرة كربون C_{2-6} alkynyloxy ، ثيوالكيل مكون من ١-٦ ذرة كربون C_{1-6} alkylthio ، الكيل سلفينيل (٦-١ ذرة كربون) C_{1-6} alkylsulfinyl ، ألكيل سيلفونيل (٦-١ ذرة كربون) C_{1-6} alkylsulfonyl ، الكيل سلفونيلوكسي (٦-١ ذرة كربون) C_{1-6} alkylsulfonyloxy ، أريل (٦-١٠ ذرة كربون) C_{6-10} aryl اختياريًا تتضمن ٥-١ بديل مختار من المجموعة B1 بأسفل ، أريلوكسي (٦-١٠ ذرة كربون) C_{6-10} aryloxy اختياريًا تتضمن ٥-١ بديل مختار من المجموعة B1 بأسفل ، أريل مخلط heteroaryl مكون من ٥-١٠ عنصر تتضمن ٥-١ بديل مختار من المجموعة B1 بأسفل ، أريلوكسي مخلط heteroaryloxy مكون من ٥-١٠ عنصر به ٥-١ بديل مختار من المجموعة B1 بأسفل ، مجموعة مخلطة التدوير غير أروماتية non-aromatic heterocyclic مكونة من ٥ أو ٦ عناصر اختياريًا تتضمن ٥-١ بديل مختار من المجموعة B1 بأسفل ، مجموعة سيكلوكسي مخلطة غير أروماتية non-aromatic heterocycloxy مكونة من ٥ أو ٦ عناصر اختياريًا تتضمن ٥-١ بديل مختار من المجموعة B1 بأسفل ، مجموعة ممثلة بالصيغة $-NR1-R2t$ و مجموعة ممثلة بالصيغة $-CO-R3t$.

حيث أن R^{1t} و R^{2t} كل على حدة يمثل هيدروجين hydrogen ، ألكيل (٦-١ ذرة كربون) C_{1-6} alkyl اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة B1 بأسفل ، ألكينيل (٦-٢ ذرة كربون) C_{2-6} alkenyl ، ألكيل كربونيل (٢-٧ ذرة كربون) C_{2-7} alkylcarbonyl ، اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة B1 بأسفل ، ألكوكسي كربونيل

(٧-٢ ذرة كربون) C₂₋₇ alkoxycarbonyl اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة B1 بأسفل ، ألكيل سلفونيل (٦-١ ذرة كربون) C₁₋₆ alkylsulfonyl اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة B1 بأسفل ، كربامويل carbamoyl ، أمينوسلفونيل aminosulfonyl ، أريل (٦-١٠ ذرة كربون) C₆₋₁₀ aryl اختياريًا يتضمن ٥-١ بديل مختار من المجموعة B1 بأسفل ، أريل مخلط heteroaryl ٥
مكون من ١٠-٥ عنصر اختياريًا يتضمن ٥-١ بديل مختار من المجموعة B1 بأسفل ، و R^{3t} تمثل هيدروكسيل hydroxyl ، ألكيل (٦-١ ذرة كربون) C₁₋₆ alkyl اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة B1 بأسفل ، ألكوكسي (٦-١ ذرة كربون) يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة B1 بأسفل ، أمينو C₁₋₆ alkoxy اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة B1 بأسفل ، أمينو amino ، أحادي (ألكيل ٦-١ ذرة كربون) أمينو mono(C₁₋₆ alkyl)amino اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة B1 بأسفل ، أو ثاني (ألكيل ٦-١ ذرة كربون) أمينو di(C₁₋₆ alkyl)amino اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة B1 بأسفل ،

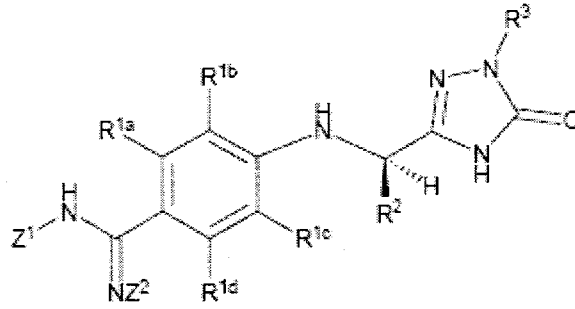
حيث أن المجموعة B1 تؤلف من هيدروكسيل hydroxyl ، هالوجين halogen ، سيانو cyano ، أكسو oxo ، ألكوكسي (٦-١ ذرة كربون) C₁₋₆ alkoxy اختياريًا يتضمن ١٥ هالوجين ، ألكيل حلقي (٣-٨ ذرة كربون) C₃₋₈ cycloalkyl ، أمينو amino ، أحادي (ألكيل ٦-١ ذرة كربون) أمينو mono(C₁₋₆ alkyl)amino ، ثاني (ألكيل ٦-١ ذرة كربون) أمينو di(C₁₋₆ alkyl)amino ، كربامويل carbamoyl ، أحادي (ألكيل ٦-١ ذرة كربون) أمينوكربونيل mono(C₁₋₆ alkyl)aminocarbonyl ، ثاني (ألكيل ٦-١ ذرة كربون) أمينوكربونيل di(C₁₋₆ alkyl)aminocarbonyl ، أريل (٦-١٠ ذرة كربون) ٢٠
C₆₋₁₀ aryl اختياريًا يتضمن ٥-١ بديل مختار من المجموعة C1 بأسفل و أريل مخلط

heteroaryl مكون من ٥-١٠ عنصر اختياريًا تتضمن ١-٥. بديل مختار من المجموعة C1 بأسفل ،

حيث أن المجموعة C1 تؤلف من هالوجين halogen ، الكيل (١-٦ ذرة كربون) C1-6 alkyl ، ألكوكسي (١-٦ ذرة كربون) C1-6 alkoxy.

٥ -٢- مركب ممثل بالصيغة العامة (١-١) ، أو ملح مشتق منها ، أو هيدرات hydrates مما سبق :

(الصيغة الكيميائية رقم ٢)



(1-1)

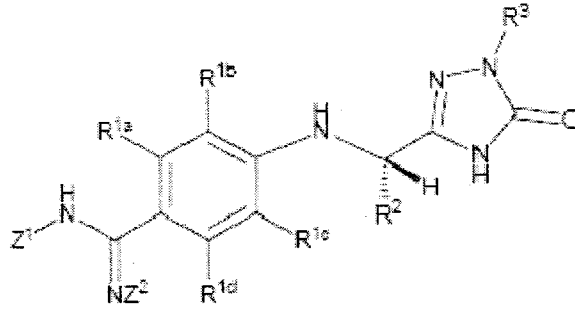
١٠. حيث أن R^{1a} ، R^{1b} ، R^{1c} ، R^{1d} ، R^2 ، R^3 ، Z^1 و Z^2 تتضمن على نفس التعريفات مثل R^{1a} ،

R^{1b} ، R^{1c} ، R^{1d} ، R^2 ، R^3 ، Z^1 و Z^2 في عنصر الحماية رقم ١ .

٣- مركب ممثل بالصيغة العامة (٢-١) ، ملح مشتق منها أو هيدرات hydrates مما

سبق

(الصيغة الكيميائية رقم ٣)



(1-2)

حيث أن R^{1a} ، R^{1b} ، R^{1c} ، R^{1d} ، R^2 ، R^3 ، Z^1 و Z^2 تتضمن على نفس المرادفات مثل R^{1a} ،
 R^{1b} ، R^{1c} ، R^{1d} ، R^2 ، R^3 ، Z^1 و Z^2 في عنصر الحماية رقم ١ .

٤- مركب وفقا لأي من ٣-١ السابقة ، أو ملح مشتق ، أو هيدرات hydrates مما سبق ،
 حيث أن R^{1a} ، R^{1b} ، R^{1c} و R^{1d} كل على حدة عبارة عن هيدروجين hydrogen ، فلور أو
 هيدروكسيل hydroxyl.

٥- مركب وفقا لأي من ٤-١ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات hydrates مما سبق ، حيث أن
 R^2 عبارة عن فينيل phenyl اختياريًا يتضمن ٤-١ بديل مختار من المجموعة D1 بأسفل ،
 بيريديل pyridyl اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة D1 بأسفل ، أو مجموعة
 مخططة التدوير مع بنزين benzene مكونة من ٩-١٢ عنصر اختياريًا تتضمن ٤-١ بديل
 مختار من المجموعة D1 بأسفل ،

حيث أن المجموعة D1 تؤلف من هيدروكسيل hydroxyl ، هالوجين halogen ، الكيل
 (٦-١ ذرة كربون) C1-6 alkyl اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة D2
 بأسفل ، ألكينيل (٦-٢ ذرة كربون) C2-6 alkenyl ، الكاينيل (٦-٢ ذرة كربون)
 C2-6 alkynyl ، ألكوكسي (٦-١ ذرة كربون) C1-6 alkoxy اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل
 مختار من المجموعة D2 بأسفل ، ألكينيلوكسي (٦-٢ ذرة كربون) C2-6 alkenyloxy ، الكيل
 سلفونيلوكسي (٦-١ ذرة كربون) C1-6 alkylsulfonyloxy ، مجموعة سيكلوكسي مخططة

غير أروماتية non-aromatic heterocyclooxy مكونة من ٥ أو ٦ عناصر اختياريًا تتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة D2 بأسفل و الكيل كربونيل (٢-٧ ذرة كربون) C2-7 alkylcarbonyl،

حيث أن المجموعة D2 تؤلف من هيدروكسيل hydroxyl ، هالوجين halogen ، سيانو cyano ، أكسو oxo ، ألكوكسي (١-٦ ذرة كربون) C1-6 alkoxy اختياريًا يتضمن هالوجين ، أحادي (الكيل ١-٦ ذرة كربون) أمينو mono(C1-6 alkyl)amino ، ثاني (الكيل ١-٦ ذرة كربون) ، di(C1-6 alkyl)amino ، أحادي (الكيل ١-٦ ذرة كربون) أمينوكربونيل ، و ثاني (الكيل ١-٦ ذرة كربون) أمينوكربونيل mono(C1-6 alkyl)aminocarbonyl ، و ثاني (الكيل ١-٦ ذرة كربون) أمينوكربونيل di(C1-6 alkyl)aminocarbonyl.

١٠ -٦ مركب وفقًا لأي من ١-٤ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات hydrates مما سبق ، حيث أن R² عبارة عن فينيل phenyl اختياريًا يتضمن ١-٤ بديل مختار من المجموعة D1 بأسفل ، حيث أن المجموعة D1 تؤلف من هيدروكسيل hydroxyl ، هالوجين halogen ، ألكيل (١-٦ ذرة كربون) C1-6 alkyl اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة D2 بأسفل ، ألكنيل (٢-٦ ذرة كربون) C2-6 alkenyl ، الكاينيل (٢-٦ ذرة كربون) C2-6 alkynyl ، ألكوكسي (١-٦ ذرة كربون) C1-6 alkoxy يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة D2 بأسفل ، ألكينيلوكسي (٢-٦ ذرة كربون) C2-6 alkenyloxy ، الكيل سلفونيلوكسي (١-٦ ذرة كربون) C1-6 alkylsulfonyloxy ، مجموعة سيكلوكسي غير أروماتية non-aromatic heterocyclooxy مكونة من ٥ أو ٦ عناصر اختياريًا تتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة D2 بأسفل و الكيل كربونيل (٢-٧ ذرة كربون) C2-7 alkylcarbonyl،

حيث أن المجموعة D2 تؤلف من هيدروكسيل ، هالوجين halogen ، سيانو cyano ، أكسو oxo ، ألكوكسي (١-٦ ذرة كربون) C1-6 alkoxy يتضمن هالوجين halogen ،

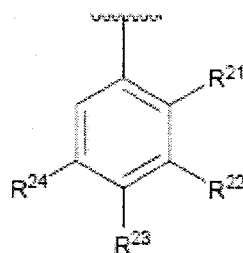
أحادي (الكيل ٦-١ ذرة كربون) أمينو mono(C1-6 alkyl)amino ، ثاني (الكيل ٦-١ ذرة كربون) أمينو di(C1-6 alkyl)amino ، أحادي (الكيل ٦-١ ذرة كربون) أمينوكربونيل mono(C1-6 alkyl)aminocarbonyl و ثاني (الكيل ٦-١ ذرة كربون) أمينوكربونيل di(C1-6 alkyl)aminocarbonyl.

٥ ٧- مركب وفقا لأي من ٤-١ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات hydrates مما سبق ، حيث أن R2 عبارة عن فينيل phenyl اختياريًا يتضمن ٢ أو ٣ بديل مختار من المجموعة D3 بأسفل ، حيث أن المجموعة D3 تُولف من فلور fluorine ، كلور chlorine ، ميثيل methyl اختياريًا يتضمن ١ بديل مختار من المجموعة D4 بأسفل ، إيثيل ethyl اختياريًا يتضمن ١ بديل مختار من المجموعة D4 بأسفل ، فينيل vinyl ، إيثاينيل ethynyl ، ميثوكسي methoxy اختياريًا تتضمن ١ أو ٢ بديل مختار من المجموعة D4 بأسفل ، إيثوكسي ethoxy ، اختياريًا يتضمن ١ أو ٢ بديل مختار من المجموعة D4 بأسفل ، ١-بروبيلوكسي 1-propyloxy اختياريًا يتضمن ١ أو ٢ بديل مختار من المجموعة D4 بأسفل ، ٢-بروبيلوكسي 2-propyloxy اختياريًا يتضمن ١ أو ٢ بديل مختار من المجموعة D4 بأسفل ، أليلوكسي allyloxy ، رباعي هيدروفيوريلوكسي tetrahydrofuryloxy ، رباعي هيدروبيرانييلوكسي tetrahydropyranyloxy ، و أسيتيل acetyl ،

حيث أن المجموعة D4 تُولف من هيدروكسيل hydroxyl ، فلور fluorine ، سيانو cyano ، ميثوكسي methoxy ، ميثيل أمينو methylamino ، ثاني ميثيل أمينو dimethylamino ، ميثيل أمينوكربونيل methylaminocarbonyl ، و ثاني ميثيل أمينوكربونيل dimethylaminocarbonyl.

٢٠ ٨- مركب وفقا لأي من ٤-١ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات hydrates مما سبق ، حيث أن R² عبارة عن مجموعة ممثلة بالصيغة :

(الصيغة الكيميائية ٤)



حيث أن

R²¹ تمثل هيدروجين hydrogen ، فلور fluorine ، أو كلور chlorine ؛

R²² تمثل هيدروجين hydrogen ، هيدروكسيل hydroxyl ، ميثيل methyl اختياريًا يتضمن

٥ ١ بديل مختار من المجموعة D5 بأسفل ، إيثيل ethyl اختياريًا يتضمن ١ بديل مختار من

المجموعة D5 بأسفل ، ميثوكسي methoxy اختياريًا تتضمن ١ بديل مختار من المجموعة

D5 بأسفل ، إيثوكسي ethoxy ، اختياريًا يتضمن ١ أو ٢ بديل مختار من المجموعة D5

بأسفل ، ١-بروبيلوكسي 1-propyloxy اختياريًا يتضمن ١ أو ٢ بديل مختار من

المجموعة D5 بأسفل ، ٢-بروبيلوكسي 2-propyloxy اختياريًا يتضمن ١ أو ٢ بديل

١٠ مختار من المجموعة D5 بأسفل ، أليلوكسي allyloxy ، رباعي هيدروفيوريلوكسي

tetrahydrofuryloxy ، رباعي هيدروبيرانييلوكسي tetrahydropyranyloxy ، أو أسيتيل

، acetyl

R²³ تمثل هيدروجين hydrogen ، فلور fluorine ، هيدروكسيل hydroxyl ، ميثوكسي

methoxy اختياريًا تتضمن ١ بديل مختار من المجموعة D6 بأسفل ، إيثوكسي ethoxy

١٥ اختياريًا يتضمن ١ أو ٢ بديل مختار من المجموعة D6 بأسفل ، ٢-بروبيلوكسي

2-propyloxy اختياريًا يتضمن ١ أو ٢ بديل مختار من المجموعة D6 بأسفل ، و

R²⁴ تمثل هيدروجين hydrogen ، فلور fluorine ، هيدروكسيل hydroxyl ، ميثيل methyl اختياريًا

يتضمن ١ بديل مختار من المجموعة D7 بأسفل ، إيثيل ethyl ، فنيل vinyl ، إيثانيل

ethynyl ، ميثوكسي methoxy اختياريًا يتضمن ١ بديل مختار من المجموعة D7 بأسفل ،

٢-بروبيلوكسي 2-propyloxy أو أليلوكسي allyloxy ،

حيث أن المجموعة D5 تُولف من هيدروكسيل hydroxyl ، فلور fluorine ، سيانو cyano ،

ميثوكسي methoxy ، ثاني ميثيل أمينو dimethylamino و ثاني ميثيل أمينوكربونيل

dimethylaminocarbonyl ، ٥

حيث أن المجموعة D6 تُولف من فلور fluorine ، سيانو ، ميثوكسي methoxy ، ثاني ميثيل

أمينو dimethylamino ، ميثيل أمينوكربونيل methylaminocarbonyl و ثاني ميثيل

أمينوكربونيل dimethylaminocarbonyl ،

حيث أن المجموعة D7 تُولف من هيدروكسيل hydroxyl ، فلور fluorine ، سيانو cyano

وإيثوكسي ethoxy متضمن على واحد ميثوكسي methoxy. ١٠

٩- مركب وفقًا للبند ٨) ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات hydrates مما سبق ، حيث أن R^{21}

عبارة عن هيدروجين hydrogen أو فلور fluorine.

١٠- مركب وفقًا للبند ٨ أو ٩ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات hydrates منها ، حيث أن R^{22}

عبارة عن هيدروجين hydrogen ، هيدروكسيل hydroxyl ، سيانوميثيل cyanomethyl ،

ميثوكسي ميثيل methoxymethyl ، ميثوكسي methoxy ، ثاني ميثيل أمينوكربونيل ١٥

ميثوكسي dimethylaminocarbonylmethoxy ، إيثوكسي ethoxy ، ٢-فلوروايثوكسي

2-fluoroethoxy ، ٢-هيدروكسي إيثوكسي 2-hydroxyethoxy ، ٢-ميثوكسي إيثوكسي

2-methoxyethoxy ، ٢-(ثاني ميثيل أمينو)إيثوكسي 2-(dimethylamino)ethoxy ، رباعي

هيدروفيوريلوكسي tetrahydrofuryloxy ، أو رباعي هيدروبييرانيلوكسي

tetrahydropyranyloxy. ٢٠

١١- مركب وفقا لأي من البنود ٨-١٠ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات hydrates مما سبق ، حيث أن R^{23} عبارة عن هيدروجين hydrogen ، فلور fluorine ، ميثوكسي methoxy ، سيانوميثوكسي cyanomethoxy أو إيثوكسي ethoxy.

١٢- مركب وفقا لأي من البنود ٨-١١ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات hydrates مما سبق ، حيث أن R^{24} عبارة عن هيدروجين hydrogen ، هيدروكسيل hydroxyl ، ميثيل methyl ، ميثوكسي ميثيل methoxymethyl ، إيثيل ethyl ، فنيل vinyl ، إيثاينيل ethynyl ، ميثوكسي methoxy ، إيثوكسي ethoxy أو ٢-فلوروايثوكسي 2-fluoroethoxy.

١٣- مركب وفقا لأي من البنود ١-٤ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات hydrates مما سبق ، حيث أن R^2 عبارة عن بيريديل pyridyl اختياريًا يتضمن ١-٣ بديل مختار من المجموعة D1 بأسفل ،

حيث أن المجموعة D1 تؤلف من هيدروكسيل hydroxyl ، هالوجين halogen ، الكيل (٦-١ ذرة كربون) C1-6 alkyl اختياريًا يتضمن ١-٣ بديل مختار من المجموعة D2 بأسفل ، ألكنيل (٦-٢ ذرة كربون) C2-6 alkenyl ، الكاينيل (٦-٢ ذرة كربون) C2-6 alkynyl ، ألكوكسي (٦-١ ذرة كربون) C1-6 alkoxy اختياريًا يتضمن ١-٣ بديل مختار من المجموعة D2 بأسفل ، ألكنيلوكسي (٦-٢ ذرة كربون) C2-6 alkenyloxy ، الكيل سلفونيلوكسي (٦-١ ذرة كربون) C1-6 alkylsulfonyloxy ، مجموعة سيكلوكسي مخططة غير أروماتية non-aromatic heterocyclooxy مكونة من ٥ أو ٦ عناصر اختياريًا تتضمن ١-٣ بديل مختار من المجموعة D2 بأسفل و الكيل كربونيل (٦-٢ ذرة كربون) C2-7 alkylcarbonyl ،

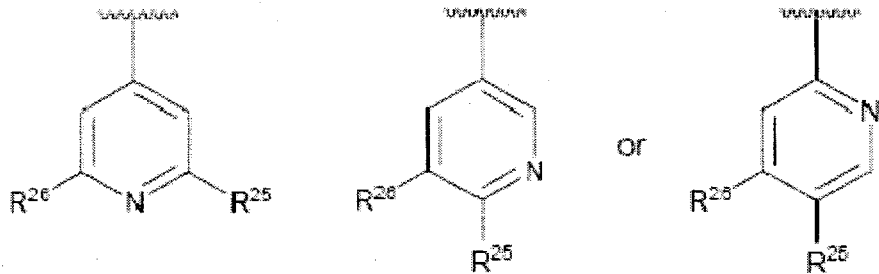
حيث أن المجموعة D2 تؤلف من هيدروكسيل hydroxyl ، هالوجين halogen ، سيانو cyano ، أكسو oxo ، ألكوكسي (٦-١ ذرة كربون) C1-6 alkoxy اختياريًا يتضمن هالوجين ، أحادي (الكيل ٦-١ ذرة كربون) أمينو mono(C1-6 alkyl)amino ، ثاني (الكيل

٦-١ ذرة كربون) أمينو di(C1-6 alkyl)amino ، أحادي (الكيل ٦-١ ذرة كربون)
 أمينوكربونيل mono(C1-6 alkyl)aminocarbonyl ، و ثاني (الكيل ٦-١ ذرة كربون)
 أمينوكربونيل di(C1-6 alkyl)aminocarbonyl.

١٤- مركب وفقاً لأي من البنود ١-٤ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات hydrates
 ٥ مما سبق ، حيث أن R^2 عبارة عن بيريديل pyridyl متضمن ٢ بديل مختار من
 المجموعة المكونة من الكيل (٦-١ ذرة كربون) C1-6 alkyl و الكوكسي (٦-١ ذرة
 كربون) C1-6 alkoxy.

١٥- مركب وفقاً لأي من البنود ١-٤ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات hydrates
 مما سبق ، حيث أن R^2 عبارة عن بيريديل pyridyl متضمن ٢ بديل مختار من
 المجموعة المكونة من ميثيل methyl ، ميثوكسي methoxy ، و إيثوكسي
 ١٠ ethoxy.

١٦- مركب وفقاً لأي من البنود ١-٤ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات hydrates مما
 سبق ، حيث أن R^2 تمثل بالصيغة :



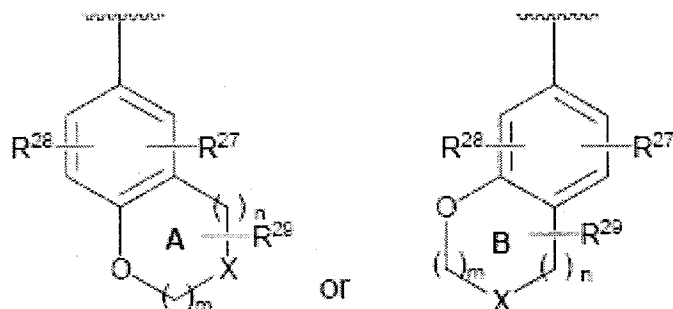
حيث أن R^{25} تمثل ميثيل methyl أو ميثوكسي methoxy ؛ و R^{26} تمثل ميثوكسي methoxy
 أو إيثوكسي ethoxy.

١٧- مركب وفقا لأي من البنود ١-٤ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات hydrates مما سبق ، حيث أن R^2 عبارة عن مجموعة حلقية مدمجة مع بنزين benzene مكونة من ٩-١٢ عنصر اختياريا تتضمن ١-٤ بديل مختار من المجموعة D1 بأسفل ،

حيث أن المجموعة D1 تؤلف من هيدروكسيل hydroxyl ، هالوجين halogen ، الكيل (١-٦ ذرة كربون) C1-6 alkyl اختياريا يتضمن ١-٣ بديل مختار من المجموعة D2 بأسفل ٥ ، ألكينيل (٢-٦ ذرة كربون) C2-6 alkenyl ، الكاينيل (٢-٦ ذرة كربون) C2-6 alkynyl ، ألكوكسي (١-٦ ذرة كربون) C1-6 alkoxy اختياريا يتضمن ١-٣ بديل مختار من المجموعة D2 بأسفل ، ألكيلوكسي (٢-٦ ذرة كربون) C2-6 alkenyloxy ، الكيل سلفونيلوكسي (١-٦ ذرة كربون) C1-6 alkylsulfonyloxy ، مجموعة سيكلوكسي مخططة ١٠ غير أروماتية non-aromatic heterocyclooxy مكونة من ٥ أو ٦ عناصر اختياريا تتضمن ١-٣ بديل مختار من المجموعة D2 بأسفل و الكيل كربونيل (٢-٧ ذرة كربون) C2-7 alkylcarbonyl ،

حيث أن المجموعة D2 تؤلف من هيدروكسيل hydroxyl ، هالوجين halogen ، سيانو cyano ، أوكسو oxo ، ألكوكسي (١-٦ ذرة كربون) C1-6 alkoxy اختياريا يتضمن ١٥ هالوجين halogen ، أحادي (الكيل ١-٦ ذرة كربون) أمينو mono(C1-6 alkyl)amino ، ثاني (الكيل ١-٦ ذرة كربون) أمينو di(C1-6 alkyl)amino ، أحادي (الكيل ١-٦ ذرة كربون) أمينوكربونيل mono(C1-6 alkyl)aminocarbonyl ، و ثاني (الكيل ١-٦ ذرة كربون) أمينوكربونيل di(C1-6 alkyl)aminocarbonyl .

١٨- مركب وفقا لأي من البنود ١-٤ ، أو ملح مشتق منه ، أو هيدرات hydrates مما سبق ، حيث أن R^2 عبارة عن مجموعة ممثلة بالصيغة : ٢٠ (الصيغة الكيميائية رقم ٦)



حيث أن R^{27} تمثل هيدروجين أو هالوجين hydrogen ؛

R^{28} تمثل هيدروجين hydrogen ، هيدروكسيل hydroxyl ، هالوجين halogen ،

الكيل (٦-١ ذرة كربون) C1-6 alkyl اختياريًا به ٣-١ بديل مختار من المجموعة

D8 بأسفل ، الكنيل (٦-٢ ذرة كربون) C2-6 alkenyl ، ألكاينيل (٦-٢ ذرة

كربون) C2-6 alkynyl ، ألكوكسي (٦-٠١ ذرة كربون) اختياريًا به ٣-١

بديل مختار من المجموعة D8 بأسفل أو الكيل كربونيل (٧-٢ ذرة كربون)

؛ C2-7 alkylcarbonyl

R^{29} تمثل هيدروجين hydrogen ، سيانو cyano ، الكيل (٦-١ ذرة كربون) C1-6 alkyl

اختياريًا به ٣-١ بديل مختار من المجموعة D8 بأسفل ، الكوكسي (٦-١ ذرة كربون) C1-

6 alkoxy به ٣-١ بديل مختار من المجموعة D8 بأسفل أو كربامويل

؛ carbamoyl

X تمثل كربون اختياريًا يتضمن ١ أو ٢ بديل مختار من المجموعة D8 بأسفل ، نيتروجين

nitrogen اختياريًا به ١ بديل مختار من المجموعة D8 بأسفل أو أكسجين oxygen ؛

m تمثل رقم صحيح من صفر-٣ و n تمثل عدد صحيح من صفر-٢ ، حيث أن مجموعة

m و n يكون ١-٤ ؛ و

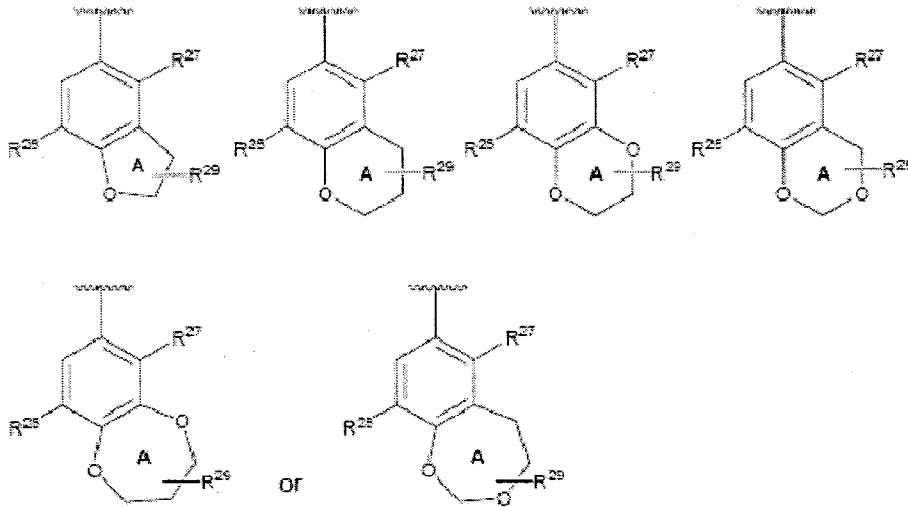
الحلقات A و B اختياريًا تحتوي على واحد رابطة ثنائية في الحلقة و اختياريًا تتضمن

مجموعة أوكسو oxo على الحلقة ،

حيث أن المجموعة D8 تتألف من هيدروجين hydrogen ، هيدروكسيل hydroxyl ، هالوجين halogen ، ألكوكسي (٦-١ ذرة كربون) C1-6 alkoxy ، أحادي (الكيل ٦-١ ذرة كربون) أمينو mono(C1-6 alkyl)amino ، ثاني (الكيل ٦-١ ذرة كربون) أمينو di(C1-6 alkyl)amino ، أحادي (الكيل ٦-١ ذرة كربون) أمينوكربونيل mono(C1-6 alkyl)aminocarbonyl و ثاني (الكيل ٦-١ ذرة كربون) أمينوكربونيل .di(C1-6 alkyl)aminocarbonyl

١٩- مركب وفقا للبند ١٨ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات hydrates مما سبق ، حيث أن R^2 عبارة عن مجموعة ممثلة بالتركيبية :

(الصيغة الكيميائية رقم ٧)



حيث أن R^{27} تمثل هيدروجين hydrogen أو هالوجين halogen ؛

R^{28} تمثل هيدروجين hydrogen ، هيدروكسيل hydroxyl ، ألكيل (٦-١ ذرة كربون)

C1-6 alkyl اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة D8 بأسفل ،

الكنيل (٦-٢ ذرة كربون) C2-6 alkenyl ، ألكاينيل (٦-٢ ذرة كربون) C2-6 alkynyl ،

ألكوكسي (٦-١ ذرة كربون) C1-6 alkoxy اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار

من المجموعة D8 بأسفل أو ألكيل كربونيل (٧-٢ ذرة كربون) C2-7 alkylcarbonyl ؛

R29 تمثل هيدروجين hydrogen ، سيانو cyano ، ألكيل (٦-١ ذرة كربون) C1-6 alkyl اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة D8 بأسفل ، ألكوكسي (٦-١ ذرة كربون) C1-6 alkoxy متضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة D8 بأسفل أو أمينوكربونيل aminocarbonyl ؛ و

٥ الحلقة A اختياريًا تحتوي مجموعة أوكسو oxo على الحلقة ،

حيث أن المجموعة D8 تؤلف من هيدروجين hydrogen ، هيدروكسيل hydroxyl ، هالوجين halogen ، الكوكسي (٦-١ ذرة كربون) C1-6 alkoxy ، أحادي (الكيل ٦-١ ذرة كربون) أمينو mono(C1-6 alkyl)amino ، ثاني (الكيل ٦-١ ذرة كربون) أمينو di(C1-6 alkyl)amino ، أحادي (الكيل ٦-١ ذرة كربون) أمينوكربونيل mono(C1-6 alkyl)aminocarbonyl و ثاني (الكيل ٦-١ ذرة كربون) أمينوكربونيل di(C1-6 alkyl)aminocarbonyl .

٢٠- مركب وفقا للبند ١٩ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات hydrates مما سبق ، حيث أن R²⁸ عبارة عن ميثيل methyl ، إيثيل ethyl ، ميثوكسي methoxy ، إيثوكسي ethoxy ، فنيل vinyl ، أو إيثاينيل ethynyl .

١٥ ٢١- مركب وفقا للبند ١٩ أو ٢٠ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات hydrates ما سبق ، حيث أن R²⁹ عبارة عن هيدروجين hydrogen .

٢٢- مركب وفقا لأي من البنود ١-٢١ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات hydrates مما سبق ، حيث R³ عبارة عن فينيل phenyl اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة E1 بأسفل ، بيريديل pyridyl اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة E1 بأسفل ، - أكسي بيريديل N-oxypyridyl اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة E1 بأسفل ، N-ألكيل بيريدينيوم (٦-١ ذرة كربون) N-C1-6 alkylpyridinium اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة E1 بأسفل ، بيرازينيل pyrazinyl اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار

من المجموعة E1 بأسفل ، بيريدازينيل (pyridazinyl) اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة E1 بأسفل ، بيريميدينيل (pyrimidinyl) اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة E1 بأسفل ، بيرازوليل (pyrazolyl) اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة E1 بأسفل ، إيميدازوليل (imidazolyl) اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة E1 بأسفل ، ثيازوليل (thiazolyl) اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة E1 بأسفل ، ثاينيل (thienyl) اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة E1 بأسفل ، ثاني هيدروبيرازينيل dihydropyrazinyl متضمن مجموعة أكسو oxo ، بحيث أن عندما R^3 عبارة عن N - ألكيل بيريدينيوم (٦-١ ذرة كربون) N-C1-6 alkylpyridinium ، R^3 تشكل زوج أيوني ion pair مع أنيون anion في الجزيء ، ١٠

حيث أن المجموعة E1 تؤلف من هيدروكسيل hydroxyl ، هالوجين halogen ، سيانو cyano ، الكيل (٦-١ ذرة كربون) C1-6 alkyl ، الكوكسي (٦-١ ذرة كربون) C1-6 alkoxy مجموعة ممثلة بالصيغة -NH-R21t و مجموعة ممثلة بالصيغة -CO-R21t ؛ حيث أن R^{21t} تمثل هيدروجين hydrogen ، الكيل (٦-١ ذرة كربون) C1-6 alkyl ، الكنيل (٦-٢ ذرة كربون) C2-6 alkenyl ، ألكيل كربونيل (٢-٧ ذرة كربون) C2-7 alkylcarbonyl اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة E2 بأسفل ، ألكيل سلفونيل (٦-١ ذرة كربون) C1-6 alkylsulfonyl به ٣-١ بديل مختار من المجموعة E2 بأسفل ، كربامويل carbamoyl ، أو أمينوسلفونيل aminosulfonyl ، و R^{21t} تمثل هيدروكسيل hydroxyl ، الكيل (٦-١ ذرة كربون) C1-6 alkyl ، ألكوكسي (٦-١ ذرة كربون) C1-6 alkoxy ، أمينو ، أحادي (ألكيل ٦-١ ذرة كربون) أمينو (٦-١ ذرة كربون) mono(C1-6 alkyl)amino أو ثاني (ألكيل ٦-١ ذرة كربون) أمينو (di(C1-6 alkyl)amino) ، ٢٠

حيث أن المجموعة E2 تؤلف من هيدروكسيل hydroxyl ، الكوكسي (٦-١ ذرة كربون) C1-6 alkoxy و ألكيل حلقي (٣-٨ ذرة كربون) C3-8 cycloalkyl.

٢٣- مركب وفقا لأي من البنود ١-٢١ ، أو ملح مشتق منها أو هيدرات hydrates مما

سبق ، حيث أن R^3 عبارة عن فينيل phenyl اختياريًا تتضمن ١ أو ٢ بديل مختار من

المجموعة E3 بأسفل ، بيريديل pyridyl اختياريًا تتضمن ١ أو ٢ بديل مختار من المجموعة

E3 بأسفل ، N-أكسي بيريديل N-oxypyridyl اختياريًا تتضمن ١ أو ٢ بديل مختار من

المجموعة E3 بأسفل ، بيرازينيل pyrazinyl اختياريًا تتضمن ١ أو ٢ بديل مختار من

المجموعة E3 بأسفل ، بيريديازينيل pyridazinyl اختياريًا تتضمن ١ أو ٢ بديل مختار من

المجموعة E3 بأسفل ، بيرازوليل pyrazolyl اختياريًا تتضمن ١ أو ٢ بديل مختار من

المجموعة E3 بأسفل ، إيميدازوليل imidazolyl اختياريًا تتضمن ١ أو ٢ بديل مختار من

المجموعة E3 بأسفل ، ثيازوليل thiazolyl اختياريًا تتضمن ١ أو ٢ بديل مختار من

المجموعة E3 بأسفل ، ثاينيل thienyl اختياريًا تتضمن ١ أو ٢ بديل مختار من المجموعة E3

بأسفل ، أو ثاني هيدروبيرازينيل dihydropyrazinyl متضمن مجموعة أوكسو oxo ،

حيث أن E3 تؤلف من هالوجين halogen ، الكيل (٦-١ ذرة كربون) C1-6 alkyl ،

الكوكسي (٦-١ ذرة كربون) C1-6 alkoxy ، مجموعة ممثلة بالصيغة -NH-R22t ،

حيث أن R^{22t} تمثل هيدروجين hydrogen ، أو الكوكسي كربونيل (٢-٧ ذرة كربون)

C2-7 alkoxycarbonyl ، و مجموعة ممثلة بالصيغة -CO-R32t ،

حيث أن R^{32t} تمثل هيدروكسيل hydroxyl ، الكوكسي (٦-١ ذرة كربون) C1-6 alkoxy أو

أمينو.

٢٤- مركب وفقا لأي من البنود ١-٢١ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات hydrates مما سبق ،

حيث أن R^3 عبارة عن فينيل phenyl اختياريًا به مجموعة واحدة مختارة من المجموعة E4

بأسفل ، بيريديل pyridyl اختياريًا يتضمن مجموعة واحدة مختارة من المجموعة E5

بأسفل ، N-أكسي بيريديل N-oxypyridyl ، بيرازينيل pyrazinyl ، بيريدازينيل pyridazinyl ، بيريميدينيل pyrimidinyl ، بيرازوليل pyrazolyl اختياريًا به مجموعة واحدة مختارة من المجموعة E4 بأسفل ، ثيازوليل thiazolyl اختياريًا به مجموعة واحدة مختارة من المجموعة E4 بأسفل ، ثاينيل thienyl اختياريًا به مجموعة واحدة مختارة من المجموعة E4 بأسفل ، أو ثاني هيدروبيريدينيل dihydropyrazinyl به مجموعة ٥
أكسو oxo ،

حيث أن المجموعة E4 تؤلف من ميثوكسي methoxy ، كربوكسيل carboxyl ، كربامويل carbamoyl ، ميثوكسي كربونيل methoxycarbonyl ، و ميثوكسي كربونيل أمينو methoxycarbonylamino ،

١٠ حيث أن المجموعة E5 تؤلف من الفلور fluorine ، ميثيل methyl ، ميثوكسي methoxy و أمينو amino.

٢٥- دواء مشتمل مركب وفقا لأي من البنود ١-٢٤ ، أو ملح مشتق أو هيدرات hydrates مما سبق .

٢٦- عامل علاجي و/أو وقائي لمرض مصاحب مع تكون التخثر ، مشتمل مركب وفقا لأي من البنود ١-٢٤ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات مما سبق . ١٥

٢٧- عامل علاجي و/أو وقائي لمرض مختار من المجموعة F1 بأسفل ، مشتمل مركب وفقا لأي من البنود ١-٢٤ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات hydrates مما سبق ،

حيث أن المجموعة F1 تؤلف من التخثر thrombosis ، التخثر العميق في الوريد vein thrombosis ، الانسداد الرئوي pulmonary embolism ، الاحتشاء الدماغى cerebral infarction ، الاحتشاء لعضلة القلب myocardial infarction ، متلازمة تاجية ٢٠

حادّة ، عود التضيق الوعائي ، متلازمة التخثر الوعائي المنتشر ، و الورم الخبيث malignant tumor .

٢٨- عامل علاجي و/أو وقائي لمرض مختار من المجموعة F2 بأسفل ، مشتمل مركب وفقاً لأي من البنود ١-٢٤ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات hydrates مما سبق ،

حيث أن المجموعة F2 تؤلف من التخثر ، التخثر العميق في الوريد ، الانسداد الرئوي pulmonary embolism ، الاحتشاء الدماغي cerebral infarction ، الاحتشاء لعضلة القلب myocardial infarction ، متلازمة تاجية حادة ، عود التضيق الوعائي ، و متلازمة التخثر الوعائي المنتشر .

٢٩- طريقة لعلاج و/أو تثبيط مرض مصاحب مع تكون الجلطة ، حيث يتضمن تناول جرعة فعالة علاجياً من مركب وفقاً لأي من البنود ١-٢٤ ، أو ملح منه أو هيدرات hydrates مما سبق . ١٠

٣٠- طريقة لعلاج و/أو تثبيط مرض مختار من المجموعة F1 بأسفل ، ، حيث يتضمن تناول جرعة فعالة علاجياً من مركب وفقاً لأي من البنود ١-٢٤ ، أو ملح منه أو هيدرات hydrates مما سبق ،

حيث أن المجموعة F1 تؤلف من التخثر ، التخثر العميق في الوريد ، الانسداد الرئوي pulmonary embolism ، الاحتشاء الدماغي cerebral infarction ، الاحتشاء لعضلة القلب myocardial infarction ، متلازمة تاجية حادة ، عود التضيق الوعائي ، متلازمة التخثر الوعائي المنتشر ، و الورم الخبيث malignant tumor . ١٥

٣١- طريقة لعلاج و/أو تثبيط مرض مختار من المجموعة F2 بأسفل ، ، حيث يتضمن تناول جرعة فعالة علاجياً من مركب وفقاً لأي من البنود ١-٢٤ ، أو ملح منه أو هيدرات hydrates مما سبق ، ٢٠

حيث أن المجموعة F2 تؤلف من التخثر ، التخثر العميق في الوريد ، الانسداد الرئوي pulmonary embolism ، الاحتشاء الدماغي cerebral infarction ، الاحتشاء لعضلة القلب

myocardial infarction ، متلازمة تاجية حادة ، عود التضيق الوعائي ، ومتلازمة التخثر الوعائي المنتشر.

٣٢- استعمال مركب وفقاً لأي من البنود ١-٢٤ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات hydrates مما سبق ، لإنتاج عامل علاجي و/أو وقائي لمرض مصاحب لتكون الجلطة .

٣٣- استعمال مركب وفقاً لأي من البنود ١-٢٤ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات hydrates مما سبق ، لإنتاج عامل علاجي و/أو وقائي لمرض مختار من المجموعة F1 بأسفل ،

حيث أن المجموعة F1 تؤلف من التخثر ، التخثر العميق في الوريد ، الانسداد الرئوي pulmonary embolism ، الاحتشاء الدماغي cerebral infarction ، الاحتشاء لعضلة القلب myocardial infarction ، متلازمة تاجية حادة ، عود التضيق الوعائي ، متلازمة التخثر الوعائي المنتشر ، و الورم الخبيث malignant tumor.

٣٤- استعمال مركب وفقاً لأي من البنود ١-٢٤ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات hydrates مما سبق ، لإنتاج عامل علاجي و/أو وقائي لمرض مختار من المجموعة F2 بأسفل ، حيث أن المجموعة F2 تؤلف من التخثر ، التخثر العميق في الوريد ، الانسداد الرئوي pulmonary embolism ، الاحتشاء الدماغي cerebral infarction ، الاحتشاء لعضلة القلب myocardial infarction ، متلازمة تاجية حادة ، عود التضيق الوعائي ، ومتلازمة التخثر الوعائي المنتشر .

الوصف التفصيلي

الاختراع الحالي سوف يتم توضيحه بالتفصيل .

٢٠ خلال الموصفة الحالية ، الصيغ التركيبية للمركبات سوف تبين فقط أيزومير isomer واحد محدد للملاءمة ، ولكن الاختراع يتضمن كل الأيزوميرات isomer على سبيل المثال الأيزوميرات الفراغية geometric isomers ، الأيزوميرات الضوئية optical isomers ،

الأيزوميرات المجسمة stereoisomers و التوتوميرات tautomers المتضمنة عن طريق بنيات المركب ، بالإضافة إلى المخاليط الأيزوميرية isomer لها ، و المركبات يمكن أن تمثل بذلك الأيزوميرات isomer أو مخاليطها ، بدون تحديد الصيغة المبينة للملاءمة .
 المركبات وفقا للاختراع الحالي لذلك يمكن أن تكون نشطة ضوئيا أو في صورة راسيمية ، كل منها يتضمن بدون القيود وفقا للاختراع الحالي . البلورات متعددة الأشكال أيضا تتواجد ، و يمكن أن تستعمل بأي صورة بلورية أو مخلوط منها بدون أي قيود ، بينما المركبات وفقا للاختراع الحالي تتضمن كل من الصور اللامائية و المائية (الهيدراتية) .

المحددات للمصطلحات (التعابير) والرموز المستعملة خلال المواصفة الحالية سوف يتم الآن توضيحها ، قبل الوصف التفصيلي للاختراع . ١٠

التعبير " مرض مصاحب مع تكون الجلطة" لا يراد أن يحدد بصفة خاصة طالما أن المرض يبدأ مباشرة أو يحدث بنحو غير مباشر مع تكون الجلطة ، و كأمثلة نوعية فقد تم ذكر التخثر ، التخثر العميق في الوريد ، الانسداد الرئوي pulmonary embolism ، الاحتشاء الدماغي cerebral infarction ، الاحتشاء لعضلة القلب myocardial infarction ، متلازمة تاجية حادة ، عود التضيق الوعائي ، متلازمة التخثر الوعائي المنتشر ، والورم الخبيث malignant tumor و بتفضيل ، التخثر ، التخثر العميق في الوريد ، الانسداد الرئوي pulmonary embolism ، الاحتشاء الدماغي cerebral infarction ، الاحتشاء لعضلة القلب myocardial infarction ، متلازمة تاجية حادة ، عود التضيق الوعائي ، و متلازمة التخثر الوعائي المنتشر . ١٥

" هالوجين halogen " يشير إلى فلور fluorine ، كلور chlorine ، بروم bromine أو يود iodine . كأمثلة مفضلة من الهالوجين ، يمكن ذكر الفلور fluorine والكلور chlorine . ٢٠

التعبير " الكيل ٦-١ كربون " "C1-6 alkyl" يشير إلى مجموعة ألكيل مكونة من ٦-١ ذرة كربون "C1-6 alkyl" مستقيمة أو متفرعة السلسلة ، وكأمثلة مفضلة يمكن ذكر الميثيل methyl ، إيثيل ethyl ، ١-بروبيل (بروبيل عادي) 1-propyl (n-propyl) ، ٢-بروبيل (أيزو-بروبيل) 2-propyl (i-propyl) ، ٢-ميثيل-١-بروبيل (أيزوبيوتيل) 2-methyl-1-propyl ، ٢-ميثيل-٢-بروبيل (بيوتيل ثالثي) 2-methyl-2-propyl (t-butyl) ، ١-بيوتيل (بيوتيل عادي) 1-butyl (n-butyl) ، ٢-بيوتيل (بيوتيل ثانوي) 2-butyl (s-butyl) ، ١-بنتيل 1-pentyl ، ٢-بنتيل 2-pentyl ، ٣-بنتيل 3-pentyl ، ٢-ميثيل-١-بيوتيل 2-methyl-1-butyl ، ٣-ميثيل-١-بيوتيل 3-methyl-1-butyl ، ٢-ميثيل-٢-بيوتيل 2-methyl-2-butyl ، ٢-ميثيل-٢-بيوتيل 2-methyl-2-butyl ، ٢ ، ٣-ميثيل-٢-بيوتيل 3-methyl-2-butyl ، ٢-ثاني ميثيل ١-بروبيل 2,2-dimethyl-1-propyl ، ١-هكسيل 1-hexyl ، ٢-هكسيل 2-hexyl ، ٣-هكسيل 3-hexyl ، ٢-ميثيل-١-بنتيل 2-methyl-1-pentyl ، ٣-ميثيل-١-بنتيل 3-methyl-1-pentyl ، ٤-ميثيل-١-بنتيل 4-methyl-1-pentyl ، ٢-ميثيل-٢-بنتيل 2-methyl-2-pentyl ، ٣-ميثيل-٢-بنتيل 3-methyl-2-pentyl ، ٤-ميثيل-٢-بنتيل 4-methyl-2-pentyl ، ٢-ميثيل-٣-بنتيل 2-methyl-3-pentyl ، ٣-ميثيل-٣-بنتيل 3-methyl-3-pentyl ، ٢ ، ٣-ثاني ميثيل ١-بيوتيل 2,3-dimethyl-1-butyl ، ٣ ، ٣-ثاني ميثيل ١-بيوتيل 3,3-dimethyl-1-butyl ، ٢ ، ٢-ثاني ميثيل ١-بيوتيل 2,2-dimethyl-1-butyl ، ٢-إيثيل-١-بيوتيل 2-ethyl-1-butyl ، ٣ ، ٣-ثاني ميثيل ٢-بيوتيل 3,3-dimethyl-2-butyl و ٢ ، ٣-ثاني ميثيل ٢-بيوتيل 2,3-dimethyl-2-butyl .

٢٠ التعبير " الكنيل ٦-٢ ذرة كربون " "C2-6 alkenyl" يشير إلى مجموعة الكنيل مكونة من ٦ ذرة كربون C2-6 alkenyl مستقيمة أو متفرعة السلسلة محتوية على رابطة ثنائية واحدة ، و كأمثلة نوعية يمكن ذكر فنيل (إيثينيل) vinyl(ethenyl) ، الليل (٢-برينيل)

allyl(2-propenyl) ، ١-بروبينيل 1-propenyl ، أيزوبروبينيل (١-ميثيل فنيل)
isopropenyl(1-methylvinyl) ، ١-بيوتينيل 1-butenyl ، ٢ بيوتينيل 2-butenyl ، ٣-
بيوتينيل 3-butenyl ، بنتينيل pentenyl ، و هكسينيل hexenyl.

التعبير " الكاينيل ٢-٦ " " C2-6 alkynyl " يشير إلى مجموعة ألكاينيل alkynyl مستقيمة أو
منفردة السلسلة محتوية على رابطة ثلاثية واحدة ، وكأمثلة نوعية يمكن ذكر إيثاينيل
ethynyl ، ١-بروباينيل 1-propynyl ، ٢-بروباينيل 2-propynyl ، بيوتاينيل butynyl ،
بنتاينيل pentynyl و هكساينيل hexenyl.

التعبير " الكيل حلقي ٣-٨ " " C3-8 cycloalkyl " يشير إلى مجموعة هيدروكربون
أليفاتية aliphatic hydrocarbon مشبعة أحادية التدوير مكونة من ٣-٨ ذرة كربون
C3-8 cycloalkyl ، وكأمثلة نوعية يمكن ذكر بروبيل حلقي cyclopropyl ، بيوتيل حلقي
cyclobutyl ، بنتيل حلقي cyclopentyl ، هكسيل حلقي cyclohexyl ، هبتيل حلقي
cycloheptyl ، و أوكثيل حلقي cyclooctyl.

التعبير " أريل ٦-١٠ " " C6-10 aryl " يشير إلى مجموعة حلقة هيدروكربونية أروماتية
aromatic hydrocarbon مكونة من ٦-١٠ ذرة كربون ، وكأمثلة نوعية يمكن ذكر الفينيل
phenyl و النافثيل naphthyl.

التعبير " أريل مخطط heteroaryl مكون من ٥-١٠ عنصر " يشير إلى مجموعة حلقة
أروماتية aromatic cyclic بها من ٥-١٠ ذرة مؤلفة للحلقة وتحتوي على ١-٥ ذرة مخططة
من بين الذرات المكون للحلقة ، كأمثلة نوعية يمكن ذكر فوريل furyl ، ثاينيل thienyl ،
بيروليل pyrrolyl ، triazolyl ، إيميدازوليل imidazolyl ، تريازوليل ، تترازوليل ، ثيازوليل
thiazolyl ، بيرازوليل pyrazolyl ، أكسازوليل oxazolyl ، أيزوكسازوليل isooxazolyl ،
أيزوثيازوليل isothiazolyl ، فورازانيل furazanyl ، ثياديازوليل thiadiazolyl ،
أكساديازوليل oxadiazolyl ، بيريديل pyridyl ، بيرازينيل pyrazinyl ، بيريدازينيل

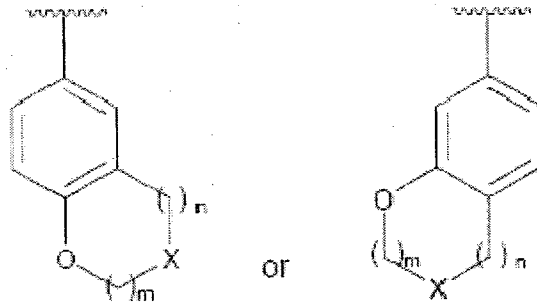
pyridazinyl ، بيريميدينيل pyrimidinyl ، تريازينيل triazinyl ، بيورينيل purinyl ،
 بتيريدينيل pteridinyl ، كينوليل quinolyl ، أيزوكينوليل isoquinolyl ، نافتاليدينيل
 naphthylidinyl ، كينوكساليينيل quinoxaliny ، سينولينيل cinnoliny ، كينازولينيل
 quinazoliny ، بثاليدينيل phthaladiny ، إيميدازوبيريديل imidazopyridyl ،
 إيميدازوثيازوليل imidazothiazolyl ، إيميدازوأكسازوليل imidazooxazolyl ، بنزوئيازوليل
 benzothiazolyl ، بنزوكسازوليل benzooxazolyl ، بنزوإيميدازوليل benzoimidazolyl ،
 إندوليل indolyl ، أزواندوليل isoindolyl ، إندازوليل indazolyl ، بيرولوبيريديل
 pyrrolopyridyl ، ثيانوبيريديل thienopyridyl ، فوروبيريديل furopyridyl ،
 بنزوئثياديازوليل benzothiadiazolyl ، بنزوكسازوديازوليل benzooxadiazolyl ،
 بيريدوبيريدينيل pyridopyrimidinyl ، بنزوفوريل benzofuryl ، بنزوئثينيل
 benzothienyl ، بنزو(١، ٣)ديوكسول benzo[1,3]dioxole ، ثينوفوريل thienofuryl ،
 N-أكسي بيريديل N-oxypyridyl و N-الكيل بيريدينيوم (١-٦ ذرة كربون)
 N-C1-6 alkylpyridinium.

التعبير " مجموعة حلقية مخلطة غير اروماتية non-aromatic heterocyclic مكونة من ٥ أو
 ٦ عناصر تشير إلى (٥) مجموعة حلقية غير اروماتية متضمنة ٥ أو ٦ ذرات مؤلفة للحلقة ،
 (٢) تحتوي ١ أو ٢ ذرة مخلطة من بين الذرات المؤلفة للحلقة ، (٣) اختياريًا تحتوي ١ أو ٢
 رابطة ثنائية في الحلقة ، و (٤) اختياريًا تحتوي ١ أو ٢٢ أكسو(كربوكسيل) oxo (carbonyl)
 على الحلقة ، و كأمثلة نوعية يمكن ذكر بيروليدينيل pyrrolidinyl ، بيبريدينيل
 piperidinyl ، مورفولينيل morpholinyl ، ثيومورفولينيل thiomorpholinyl ،
 تتراهيدروفوريل tetrahydrofuryl ، تتراهيدروبيرانيل tetrahydropyranyl ، بيريدونيل
 pyridonyl وثاني هيدروبيرازينيل dihydropyrazinyl.

التعبير " حلقة مخلطة مكونة من ٨-٥ عنصر " يشير إلى حلقة (١) متضمنة ٨-٥ ذرة مؤلفة للحلقة ، (٢) تحتوي على ١ أو ٢ ذرة مخلطة من بين الذرات المكونة للحلقة ، (٣) اختياريًا تحتوي على ١ أو ٢ رابطة ثنائية في الحلقة و (٤) اختياريًا تحتوي على ١ أو ٢ أكسو (كربونيل) oxo (carbonyl) على الحلقة ، و كأمثلة نوعية يمكن ذكر حلقة بيرروليدين pyrrolidine ، حلقة بيبيريدين piperidine ring ، حلقة أزيبان azepane ring ، حلقة أزوكان azocane ring ، حلقة بيبيرازين piperazine ring ، حلقة ديازيبان diazepane ring ، حلقة ديازوكان diazocane ring ، حلقة مورفولين morpholine ring ، حلقة ثيومورفولين thiomorpholine ring ، حلقة تتراهيدروفوران tetrahydrofuran ring ، حلقة تتراهيدروبيران tetrahydropyran ring ، حلقة أكسيبان oxepane ring ، حلقة ديوكسان dioxane ring ، حلقة ديوكسيبان dioxepane ring ، حلقة ثنائي هيدروفوران dihydrofuran ring ، حلقة رباعي هيدروثيوفين tetrahydrothiophene ring ، حلقة رباعي هيدروثيوبيران tetrahydrothiopyran ring ، حلقة أكسازوليدين oxazolidine ring ، حلقة ثيازوليدين thiazolidine ring ، حلقة بيريدون pyridone ring ، وحلقة ثنائي هيدروبيرازين dihydropyrazine ring .

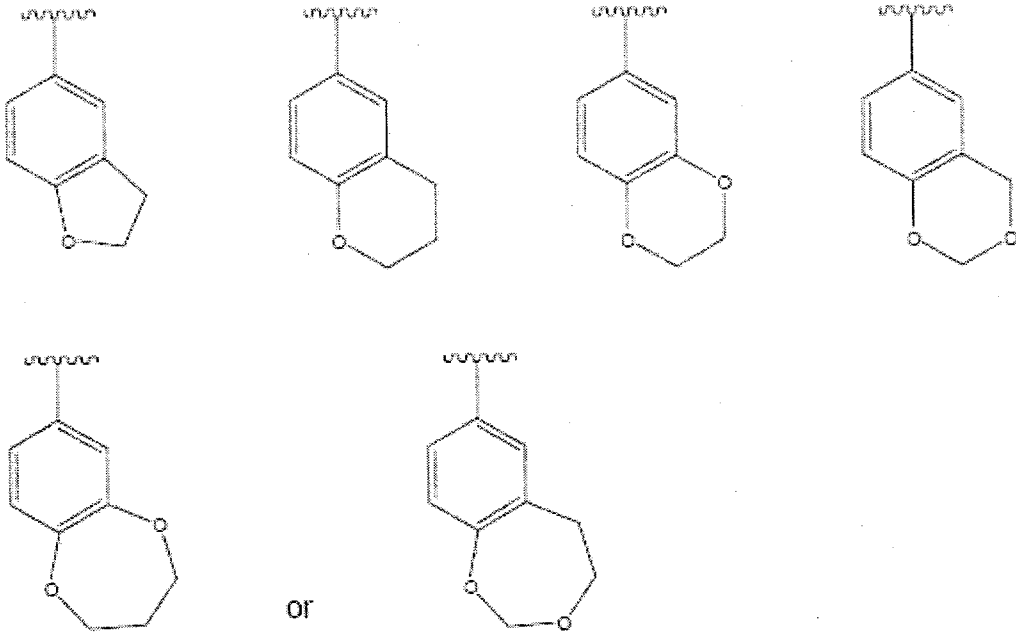
١٥ التعبير " مجموعة حلقة مدمجة مع بنزين benzene مكونة من ٩-١٢ عنصر " تشير إلى مجموعة حلقة مشتملة ٨-٥ عنصر حلقي مخلط ، كما حدد سلفا تدمج مع مجموعة فينيل phenyl ، و كأمثلة محددة يمكن ذكر المجموعات الممثلة بالصيغة:

(الصيغة الكيميائية رقم ٨)



(حيث أن الرموز هي كما حدد سلفا) ، وبتفضيل أكبر المجموعات الممثلة بالصيغة:

(الصيغة الكيميائية رقم ٩)



٥ التعبير " ألكوكسي ١-٦ " يشير على مجموعة مؤلفة من أي مجموعة أكسي مرتبطة مع

"الكيل ١-٦ " "C1-6 alkoxy" كما حدد سلفا ، و كأمتلة نوعية يمكن ذكر ميثوكسي

methoxy ، إيثوكسي ethoxy ، ١-بروبيلوكسي 1-propyloxy ، ٢-بروبيلوكسي

2-propyloxy ، ٢-ميثيل-١-بروبيلوكسي 2-methyl-1-propyloxy ، ٢-ميثيل-٢-

بروبيلوكسي 2-methyl-2-propyloxy ، ١-بيوتيلوكسي 1-butyloxy ، ٢-بيوتيلوكسي

2-butyloxy ، ١-بنتيلوكسي 1-pentyloxy ، ٢-بنتيلوكسي 2-pentyloxy ، ٣-بنتيلوكسي

3-pentyloxy ، ٢-ميثيل-١-بيوتيلوكسي 2-methyl-1-butyloxy ، ٣-ميثيل-١-بيوتيلوكسي

۲-میثیل 3-methyl-1-butyloxy ، ۲-بیوتیلوکسی 2-methyl-2-butyloxy ، ۳-

میثیل-۲-بیوتیلوکسی 3-methyl-2-butyloxy ، ۲ ، ۲-ثانی میثیل-۱-بروبیلوکسی

، 2-hexyloxy ۲-هکسیلوکسی ، 1-hexyloxy ۱-هکسیلوکسی ، 2,2-dimethyl-1-propyloxy

۳-ہکسیلوکسی 3-hexyloxy ، ۲-میٹیل-بنتیلوکسی 2-methyl-1-pentyloxy ، ۳-میٹیل-

۱-بنتیلوکسی 3-methyl-1-pentyloxy ، ۴-میثیل-۱-بنتیلوکسی 4-methyl-1-pentyloxy ،

۲-میٹیل-۱-بنتیلوکسی 2-methyl-2-pentyloxy ، ۳-میٹیل-۲-بنتیلوکسی

۳-میتیل-۲-پنتیلوکسی ، 4-methyl-2-pentyloxy ، ۴-میتیل-۲-پنتیلوکسی ، 3-methyl-2-pentyloxy

بنیتیلوکسی 2-methyl-3-pentyloxy ، 3-میٹیل-3-بنیتیلوکسی 3-methyl-3-pentyloxy ،

۲، ۳-ثانی میٹیل-۱-بیوٹیلوکسی 2,3-dimethyl-1-butyloxy ، ۳ ، ۳-ثانی میٹیل-۱-

بیوتیلوکسی 3,3-dimethyl-1-butyloxy ، ۲ ، ۲-ثانی میتیل-۱-بیوتیلوکسی

2,2-dimethyl-1-butyloxy ، ۲-یئیل-۱-بیوتیلوکسی 2-ethyl-1-butyloxy ، ۳، ۳-ثانی

میٹیل -۲-بیوتیلوکسی 3,3-dimethyl-2-butyloxy و ۲، ۳-ٹائی میٹیل -۲-بیوتیلوکسی

.2,3-dimethyl-2-butyloxy

التعبير " ألكيلوكسي حلقى مكون من ٣-٨ ذرة كربون " "C3-8 cycloalkyloxy" يشير إلى

مجموعة مكونة من مجموعة أكسو OXO مرتبطة مع "الكيل حلقى ٣-٨ ذرة كربون

"C3-8 cycloalkyl" كما حدد من قبل ، و كأمثلة نوعية يمكن ذكر بروبيلوكسي حلقي

، cyclopropyloxy حلقی بیوتیلوکسی ، cyclobutyloxy حلقی بنتیلوکسی ، cyclopentyloxy حلقی

هبتیلوکسی حلقی cycloheptyloxy و اوتیلوکسی حلقی cyclooctyloxy.

التعبير " ألكينيلوكسي ٦-٢ كربون C2-6 alkenyloxy " يشير لمجموعة مؤلفة من مجموعة

أكسجى مرتبطة مع "الكنيل ٢-٦ ذرة كربون" "C2-6 alkenyl" كما حدد سلفا ، وكأمثلة نوعة

يمكن ذكر فنيلووكسي) إيثينايلوكسي) (vinyl oxy (ethenyl oxy) ، أليلوكسي (٢-بروبينايلوكسي)

allyloxy (2-propenyloxy) ، ۱-بروبینیلوکسی 1-propenyloxy ، ایزوبروبینیلوکسی (۱-)

ميثيل فنييلوكسي (isopropenyloxy (1-methylvinylloxy) ، ١-بيوتينيلوكسي 1-butenyloxy ،
 ٢-بيوتينيلوكسي 2-butenyloxy ، ٣-بيوتينيلوكسي 3-butenyloxy ، بنتاينيلوكسي
 pentenyloxy و هكسينيلوكسي hexenyloxy.

التعبير " ألكاينيلوكسي ٦-٢ ذرة كربن C2-6 alkynyloxy " يشير لمجموعة مؤلفة من أي
 ٥ مجموعة أكسي مرتبطة مع "الكاينيل ٦-٢ ذرة كربون" "C2-6 alkynyl" كما حدد من قبل ،
 وكأمثلة نوعية يمكن ذكر إيثانيلوكسي ethynyloxy ، ١-بروبايينيلوكسي 1-propynyloxy ،
 ٢-بروبايينيلوكسي 2-propynyloxy ، بيوتايينيلوكسي butynyloxy ، بنتاينيلوكسي pentynyloxy
 وهكساينيلوكسي hexynyloxy.

التعبير " الكيل ثيو ٦-١ ذرة كربون" "C1-6 alkylthio" يشير لمجموعة مؤلفة من مجموعة
 ١٠ thio مرتبطة مع "الكيل ٦-١ ذرة كربون" "C1-6 alkyl" كما حدد من قبل ،
 وكأمثلة نوعية يمكن ذكر ميثيل ثيو methylthio ، إيثيل ثيو ethylthio ، ١-بروبيل
 ثيو 1-propylthio ، ٢-بروبيل ثيو 2-propylthio ، بيوتيل ثيو butylthio و بنتيل ثيو
 pentylthio.

التعبير " الكيل سلفينيل ٦-١ ذرة كربون" "C1-6 alkylsulfinyl" يشير لمجموعة مؤلفة من
 ١٥ مجموعة سلفينيل sulfonyl مرتبطة مع "الكيل ٦-١ ذرة كربون" "C1-6 alkyl" كما حدد من
 قبل ، وكأمثلة نوعية يمكن ذكر ميثيل سلفينيل methylsulfinyl ، إيثيل سلفينيل
 ethylsulfinyl ، ١-بروبيل سلفينيل 1-propylsulfinyl ، ٢-بروبيل سلفينيل
 2-propylsulfinyl ، بيوتيل سلفينيل butylsulfinyl و بنتيل سلفينيل pentylsulfinyl.

التعبير " ألكيل سلفونيل ٦-١ ذرة كربون" "C1-6 alkylsulfonyl" يشير لمجموعة مؤلفة من
 ٢٠ مجموعة سلفونيل مرتبطة مع "ألكيل ٦-١ ذرة كربون" "C1-6 alkyl" كما حدد من قبل ،
 وكأمثلة نوعية يمكن ذكر ميثيل سلفونيل methylsulfonyl ، إيثيل سلفونيل ethylsulfonyl ،

١-بروبيل سلفونيل 1-propylsulfonyl ، ٢-بروبيل سلفونيل 2-propylsulfonyl ، بيوتيل

سلفونيل butylsulfonyl ، و بنتيل سلفونيل pentylsulfonyl.

التعبير " ألكيل كربونيل ٧-٢ ذرة كربون C2-7 alkylcarbonyl " يشير لمجموعة مؤلفة من

مجموعة كربونيل مرتبطة مع "الكيل ٦-١ ذرة كربون" "C1-6 alkyl" كما حدد من قبل ،

٥ وكأمثلة نوعية يمكن ذكر أسيتيل acetyl ، بروبيونيل propionyl ، أيزوبروبيونيل

isopropionyl ، بيوتيريل butyryl ، أيزوبيوتيريل isobutyryl ، فاليريل valeryl ،

أيزوفاليريل isovaleryl و بيفالويل pivaloyl.

التعبير " الكوكسي كربونيل ٧-٢ ذرة كربون" "C2-7 alkoxycarbonyl" يشير لمجموعة

مؤلفة من مجموعة كربونيل مرتبطة مع "الكوكسي ٦-١ ذرة كربون" "C1-6 alkoxy"

١٠ كما حدد من قبل ، وكأمثلة نوعية يمكن ذكر ميثوكسي كربونيل

methoxycarbonyl ، إيثوكسي كربونيل ethoxycarbonyl ، ١-بروبيلوكسي كربونيل

1-propyloxycarbonyl و ٢-بروبيلوكسي كربونيل 2-propyloxycarbonyl.

التعبير " أريلوكسي ١٠-٦ ذرة كربون" "C6-10 aryloxy" يشير لمجموعة مؤلفة من

مجموعة ألكسي oxy مرتبطة مع أريل ١٠-٦ ذرة كربون "C6-10 aryl" كما حد من قبل ،

١٥ وكأمثلة نوعية يمكن ذكر فينيلوكسي phenyloxy ، ١-نافثيلوكسي 1-naphthyloxy و ٢-

نافثيلوكسي 2-naphthyloxy.

التعبير " أريلوكسي مخطط heteroaryloxy مكون من ١٠-٥ عنصر " يشير لمجموعة

مؤلفة من مجموعة ألكسي oxy مرتبطة مع "أريل مخطط heteroaryl مكون من ١٠-٥

عنصر" كما حدد من قبل ، وكأمثلة نوعية يمكن ذكر فوريلوكسي

٢٠ furyloxy ، ثياينيلوكسي thienyloxy ، بيروليلوكسي pyrrolyloxy ،

إيميدازوليلوكسي imidazolyloxy ، بيريديلوكسي pyridyloxy ، و بيرازينولوكسي

pyrazinyloxy.

التعبير " سيكلوكسي مخلط غير اروماتي non-aromatic heterocyclooxy مكون من ٥ أو ٦ عناصر ، يشير إلى مجموعة مكون من مجموعة أكسي مرتبطة مع مجموعة حلقيّة مخلطة غير اروماتية non-aromatic heterocyclic مكونة من ٥ أو ٦ عناصر ، كما حدد من قبل ، وكأمثلة محددة يمكن ذكر بيروليدينيلوكسي pyrrolidinyloxy ، بيريدينيلوكسي piperidinyloxy ، مورفولينيلوكسي morpholinyloxy ، ثيومورفولينيلوكسي thiomorpholinyloxy ، تتراهيدروفوريلوكسي tetrahydrofuryloxy ، و تتراهيدروبيرانيلوكسي tetrahydropyranyloxy.

التعبير " ألكيل سلفونيلوكسي ١-٦ ذرة كربون C1-6 alkylsulfonyloxy " يشير لمجموعة مؤلفة من مجموعة أكسي مرتبطة مع "الكل سلفونيل ١-٦ ذرة كربون C1-6 alkylsulfonyl" كما حدد من قبل ، وكأمثلة نوعية يمكن ذكر ميثيل سلفونيلوكسي methylsulfonyloxy ، إيثيل سلفونيلوكسي ethylsulfonyloxy ، ١-بروبيل سلفونيلوكسي 1-propylsulfonyloxy ، ٢-بروبيل سلفونيلوكسي 2-propylsulfonyloxy ، بيوتيل سلفونيلوكسي butylsulfonyloxy ، و بنتيل سلفونيلوكسي pentylsulfonyloxy.

١٥ التعبير " أريل ميثيل ٦-١٠ ذرة كربون C6-10 arylmethyl " يشير لمجموعة مؤلفة من ميثيل مرتبط مع "أريل ٦-١٠ ذرة كربون C6-10 aryl" كما حدد من قبل ، وكأمثلة نوعية يمكن ذكر بنزيل benzyl ، ١-نافثيل ميثيل 1-naphthylmethyl و ٢-نافثيل ميثيل 2-naphthylmethyl.

٢٠ التعبير " أريل أمينو ٦-١٠ ذرة كربون C6-10 arylamino " يشير لمجموعة مؤلفة من مجموعة أمينو مرتبطة مع "أريل ٦-١٠ ذرة كربون C6-10 aryl" كما حدد من قبل ، وكأمثلة نوعية يمكن ذكر فينيل أمينو phenylamino ، ١-نافثيل أمينو 1-naphthylamino و ٢-نافثيل أمينو 2-naphthylamino.

التعبير "أحادي (الكيل ٦-١ ذرة كربون) أمينو mono(C1-6 alkyl)amino يشير لمجموعة مكونة من مجموعة أمينو amino مرتبطة مع واحد "الكيل ٦-١ ذرة كربون" "C1-6 alkyl" كما حدد من قبل ، وكأمثلة نوعية يمكن ذكر ميثيل أمينو methylamino و إيثيل أمينو ethylamino.

٥ التعبير "ثاني (الكيل ٦-١ ذرة كربون) أمينو di(C1-6 alkyl)amino يشير لمجموعة مكونة من مجموعة أمينو amino مرتبطة مع ٢ "الكيل ٦-١ ذرة كربون" "C1-6 alkyl" كما حدد من قبل ، وكأمثلة نوعية يمكن ذكر ثاني ميثيل أمينو dimethylamino و ميثيل إيثيل أمينو methylethylamino.

التعبير "أحادي (الكيل ٦-١ ذرة كربون) أمينوكربونيل mono(C1-6 alkyl)aminocarbonyl يشير لمجموعة مكونة من مجموعة كربونيل carbonyl مرتبطة مع واحد "الكيل ٦-١ ذرة كربون" أمينو "aminoC1-6 alkyl" كما حدد من قبل ، وكأمثلة نوعية يمكن ذكر ميثيل أمينوكربونيل methylaminocarbonyl و إيثيل أمينوكربونيل ethylaminocarbonyl.

١٥ التعبير "ثاني (الكيل ٦-١ ذرة كربون) أمينوكربونيل di(C1-6 alkyl)aminocarbonyl يشير لمجموعة مكونة من مجموعة كربونيل carbonyl مرتبطة مع ٢ "الكيل ٦-١ ذرة كربون" أمينو "di(C1-6 alkyl)amino" كما حدد من قبل ، وكأمثلة نوعية يمكن ذكر ثاني ميثيل أمينوكربونيل dimethylaminocarbonyl وإيثيل أمينوكربونيل methylethylaminocarbonyl.

التعبير "بيريديل pyridyl" يشير إلى مجموعة أحادية التكافؤ مشتقة بفصل واحد هيدروجين hydrogen من أي موضع متطلب في حلقة البيريدين pyridine ring ، و تحديداً يمكن ذكر ٢-بيريديل 2-pyridyl ، ٣-بيريديل 3-pyridyl ، و ٤-بيريديل 4-pyridyl.

٢٠ التعبير "أكسي بيريديل "N-oxypyridyl" يشير إلى "بيريديل pyridyl" المذكور سلفاً المتضمن على نيتروجين nitrogen في الحلقة المؤكسدة ring oxidized ، وتحديدًا يمكن ذكر

N -أكسي-٢-بيريديل N-oxy-2-pyridyl ، N -أكسي-٣-بيريديل N-oxy-3-pyridyl ،

و N -أكسي-٤-بيريديل N-oxy-4-pyridyl "N-C1-6 alkylpyridinium".

التعبير " N -الكيل بيريدينيوم ١-٦ ذرة كربون N-C1-6 alkylpyridinium " يشير لمجموعة

حلقية مكونة من "الكيل ١-٦ ذرة كربون" "C1-6 alkyl" مرتبطة مع نيتروجين nitrogen

على حلقة البيريديل المذكور سلفا ، وتحديدًا يمكن ذكر N -ميثيل-٢-بيريدينيوم ٥

N-methyl-2-pyridinium ، N -ميثيل-٣-بيريدينيوم N-methyl-3-pyridinium

و N -ميثيل-٤-بيريدينيوم N-methyl-4-pyridinium . المجموعة " N -الكيل بيريدينيوم ١-

٦ كربون N-C1-6 alkylpyridinium "تشكل زوج أيوني مع الأنيونات في الجزيء ، وكأمثلة

من تلك الأنيونات يمكن ذكر أيون الأسيتات acetate ion و أيون ثالث فلوروأسيات

١٠ . trifluoroacetate ion

التعبير " بيرازينيل pyrazinyl " يشير لمجموعة أحادية التكافؤ مشتقة من فصل ذرة

هيدروجين hydrogen واحدة من أي موضع مطلوب في حلقة البيرازين pyrazine ring.

التعبير " بيريدازينيل pyridazinyl " يشير لمجموعة أحادية لتكافؤ مشتقة بفصل ذرة

هيدروجين hydrogen واحدة من أي موضع مطلوب في حلقة بيريدازين ، كأمثلة

١٥ نوعية يمكن ذكر ٢-بيريدازينيل 2-pyridazinyl و ٣-بيريدازينيل 3-pyridazinyl .

التعبير " بيريميدينيل pyrimidinyl " يشير لمجموعة أحادي التكافؤ مشتقة بفصل ذرة

هيدروجين hydrogen من أي موضع مطلوب في حلقة بيريميدين ، وتحديدًا يمكن ذكر

٢-بيريميدينيل 2-pyrimidinyl ، ٤-بيريميدينيل 4-pyrimidinyl ، و ٥-بيريميدينيل

5-pyrimidinyl.

٢٠ التعبير " بيرازوليل pyrazolyl " يشير لمجموعة أحادي التكافؤ مشتقة بفصل ذرة هيدروجين

hydrogen من أي موضع مطلوب في حلقة بيرازول ، وتحديدًا يمكن ذكر ١-بيرازوليل

1-pyrazolyl ٣- بيرازوليل 3-pyrazolyl ، و ٤-بيرازوليل 4-pyrazolyl.

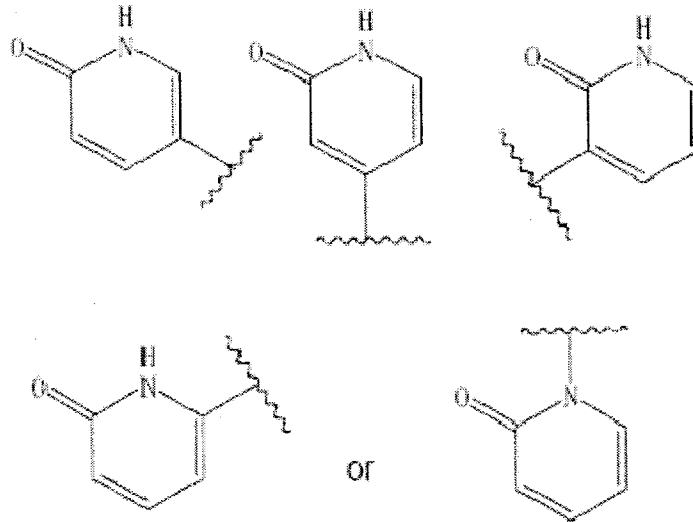
التعبير " إيميدازوليل imidazolyl " يشير لمجموعة أحادي التكافؤ مشتقة بفصل ذرة هيدروجين hydrogen from من أي موضع مطلوب في حلقة إيميدازول ، وتحديدًا يمكن ذكر ٢-إيميدازول 2-imidazole ، ٤-إيميدازول 4-imidazole ، و ٥-إيميدازول 5-imidazole .

التعبير " ثيازوليل thiazolyl " يشير لمجموعة أحادي التكافؤ مشتقة بفصل ذرة هيدروجين hydrogen from من أي موضع مطلوب في حلقة ثيازول ، وتحديدًا يمكن ذكر ٢-ثيازوليل 2-thiazolyl ، ٤-ثيازوليل 4-thiazolyl ، و ٥-ثيازوليل 5-thiazolyl .

التعبير " ثاينيل thienyl " يشير لمجموعة أحادي التكافؤ مشتقة بفصل ذرة هيدروجين hydrogen from من أي موضع مطلوب في حلقة ثيوفين ، وتحديدًا يمكن ذكر ٢-ثاينيل 2-thienyl ، و ٣-ثاينيل 3-thienyl .

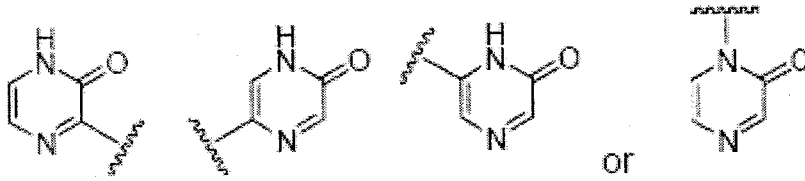
١٠ التعبير " بيريدونيل pyridonyl " يشير لمجموعة أحادي التكافؤ مشتقة بفصل ذرة هيدروجين hydrogen from من أي موضع مطلوب في حلقة بيريدون pyridone ring ، وتحديدًا يمكن ذكر المجموعات الممثلة بواسطة الصيغة :

(الصيغة الكيميائية رقم ١٠)



التعبير " ثاني هيدروبيرازينيل dihydropyrazinyl المتضمن على مجموعة أوكسو oxo " يشير لمجموعة أحادية التكافؤ مشتقة بفصل ذرة هيدروجين hydrogen from واحدة من أي موضع مطلوب في حلقة ثاني هيدروبيرازين وتتضمن مجموعة أوكسو (كربونيل) واحدة على حلقة ثاني هيدروبيرازين ، و تحديدا يمكن ذكر المجموعات الممثلة بالصيغة

(الصيغة الكيميائية رقم ١١) ٥



التعبير " رباعي هيدروفيورلوكسي tetrahydrofuryloxy " يشير لمجموعة مكونة من مجموعة أكسي مرتبطة مع " مجموعة أحادية التكافؤ مشتقة بفصل ذرة هيدروجين hydrogen from أي موضع مطلوب في حلقة رباعي هيدروفيوران tetrahydrofuran ring " ، وتحديدا يمكن ذكر ٢-رباعي هيدروفيوريلوكسي 2-tetrahydrofuryloxy ، و ٣-رباعي هيدروفيوريلوكسي 3-tetrahydrofuryloxy . ١٠

التعبير " هيدروبيرانييلوكسي "tetrahydropyranyloxy" يشير لمجموعة مكونة من مجموعة أكسي مرتبطة مع " مجموعة أحادية التكافؤ مشتقة بفصل ذرة هيدروجين hydrogen from أي موضع مطلوب في حلقة رباعي هيدروبيران tetrahydropyran ring " ، وتحديدا يمكن ذكر ٢-رباعي هيدروبيرانييلوكسي 2-tetrahydropyranyloxy ، ٣-رباعي هيدروبيرانييلوكسي 3-tetrahydropyranyloxy و ٤ - رباعي هيدروبيرانييلوكسي 4-tetrahydropyranyloxy . ١٥

التعبير " اختياريًا تتضمن بدائل " يعني أن المركب يمكن أن يتضمن واحد أو أكثر من بديل في أي توافق مطلوب في المواضع القابلة للاستبدال .

"ملح" يشير عبر المواصفة الحالية ليس مقيدا خاصة طالما يتكون من المركب وفقاً للاختراع و مقبول صيدليا pharmacologically acceptable ، و كأمثلة يمكن ذكر الأملاح الحمضية الغير عضوية inorganic acid salts ، الأملاح الحمضية العضوية organic acid salts ، الأملاح القاعدية الغير عضوية inorganic base salts والأملاح القاعدية العضوية organic base salts ، والأملاح الحمضية الأمينية basic amino acid salts والقاعدية .

الأمثلة المفضلة من الأملاح الحمضية الغير عضوية inorganic acid salts يمكن ذكر أملاح حمض الهيدروكلوريك hydrochloric acid salts ، أملاح حمض الهيدروبروميك hydrobromic acid salts ، أملاح حمض السلفوريك sulfuric acid salts ، أملاح حمض النيتريك nitric acid salts ، وأملاح حمض الفوسفوريك phosphoric acid salts ، وكأمثلة مفضلة للأملاح الحمضية العضوية organic acid salts يمكن ذكر أملاح حمض الأسيتيك acetic acid salts ، أملاح حمض السكسينيك succinic acid salts ، أملاح حمض الفوماريك fumaric acid salts ، أملاح حمض الماليك maleic acid salts ، أملاح حمض الطرطريك tartaric acid salts ، أملاح حمض السيتريك citric acid salts ، أملاح حمض اللاكتيك lactic acid salts ، ، أملاح حمض ستيريك stearic acid salts ، أملاح حمض البنزويك benzoic acid salts ، أملاح حمض ميثان سلفونيك methanesulfonic acid salts ، أملاح حمض إيثان سلفونيك ethanesulfonic acid salts حمض بارا-طولوين سلفونيم p-toluenesulfonic acid salts و أملاح حمض بنزين سلفونيك benzenesulfonic acid salts .

كأمثلة مفضلة للأملاح القاعدية الغير عضوية inorganic base salts يمكن ذكر أملاح فلز قلوي alkali metal salts على سبيل المثال أملاح الصوديوم potassium salts و البوتاسيوم potassium salts ، أملاح فلزية قلوية أرضية alkaline earth metal salts على سبيل المثال أملاح الكالسيوم calcium و الماغنسيوم magnesium salts ، و أملاح الألمنيوم aluminum والأمونيوم ammonium salts ، و كأمثلة مفضلة للأملاح القاعدية العضوية

organic base salts يمكن ذكر أملاح ثاني إيثيل أمين diethylamine salts ، أملاح ثاني

إيثانول أمين diethanolamine salts ، أملاح الميجلومين meglumine salts ، و أملاح N,N'

- ثاني بنزيل إيثيلين ثاني أمين N,N'-dibenzylethylenediamine salts .

كأمثلة مفضلة أملاح حمض أميني حمضية acidic amino acid salts يمكن ذكر أملاح

حمض الأسبارتيك aspartic acid salts وأملاح حمض الغلوتاميك glutamic acid salts ،

وكأمثلة أملاح حمض أميني قاعدية basic amino acid salts يمكن ذكر أملاح الأرجينين

arginine salts ، أملاح الليسين lysine salts وأملاح الأورنيثين ornithine salts .

(طرق الإنتاج العامة لمركبات الاختراع)

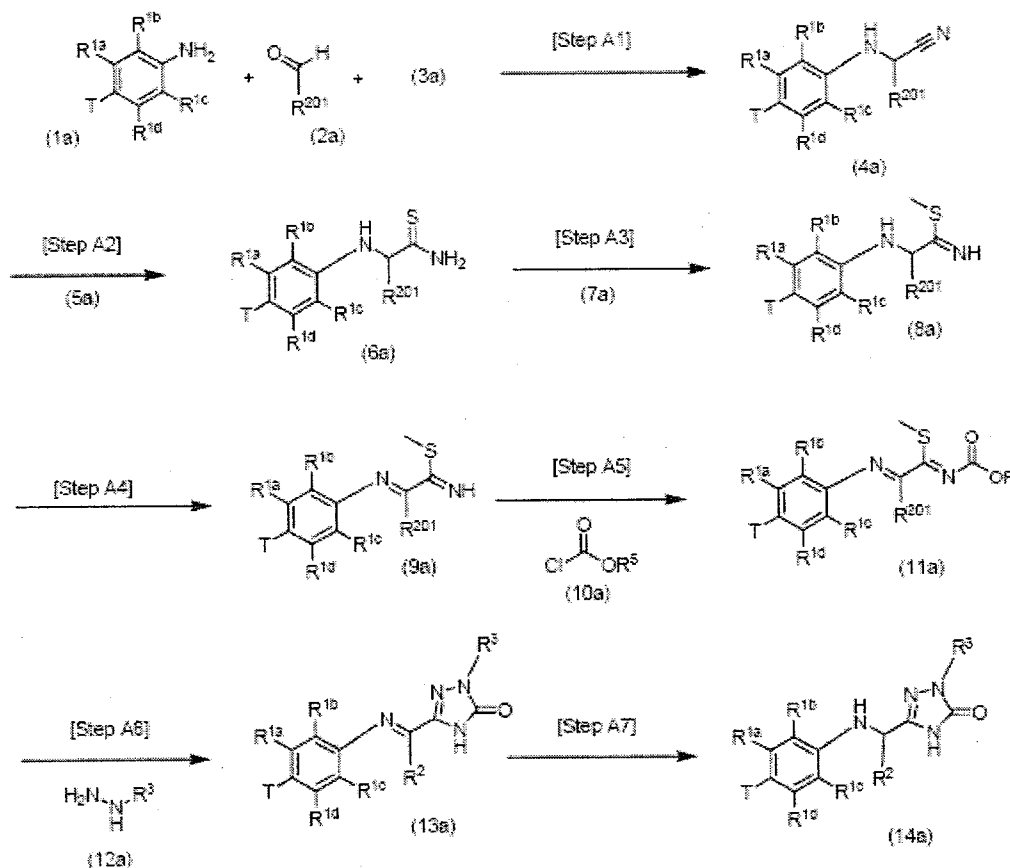
المركبات وفقا للاختراع الحالي يمكن أن تنتج بعمليات موصوفة لاحقا . على أية حال ،

العمليات لإنتاج المركبات وفقا للاختراع الحالي ليست محدودة بتلك الأمثلة وحدها . ١٠

العمليات سوف يتم الآن توضيحها .

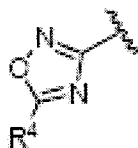
(طريقة الإنتاج A) عملية الانتاج لوسيط مركب الاختراع (١٤أ)

(الصيغة الكيميائية رقم ١٢)



هنا ، R^{1a} ، R^{1b} ، R^{1c} ، R^{1d} ، R² ، و R³ تتضمن على نفس المرادفات كما سبق ذكره .
 R²⁰¹ تمثل أريل (٦-١٠ ذرة كربون) C6-10 aryl اختياريًا يتضمن ١-٥ بديل مختار من المجموعة A1 السابقة ، أريل مخطط heteroaryl مكون من ٥-١٠ عنصر اختياريًا يتضمن ٥-١ بديل مختار من المجموعة A1 السابقة أو مجموعة حلقية مدمجة مع بنزين benzene مكون من ٩-١٢ عنصر اختياريًا يتضمن ١-٥ بديل مختار من المجموعة A1 السابقة .
 عندما يختار البديل من المجموعة A1 السابقة عبارة عن هيدروكسيل hydroxyl ، الهيدروكسيل يمكن حمايته . R⁵ تمثل ألكيل (١-٦ ذرة كربون) C1-6 alkyl اختياريًا يستبدل بأريل (٦-١٠ ذرة كربون) C6-10 aryl . T عبارة عن مجموعة سيانو cyano أو مجموعة ممثلة بالصيغة : ١٠

(الصيغة الكيميائية رقم ١٣)



(حيث أن R4 عبارة عن الكيل (٦-١ ذرة كربون) C1-6 alkyl اختياريًا مستبدل بهالوجين halogen ، الكوكسي (٦-١ ذرة كربون) C1-6 alkoxy ، اختياريًا يستبدل بأريل (٦-١٠ ذرة كربون) C6-10 aryl ، أريل (٦-١٠ ذرة كربون) C6-10 aryloxy أو أريلوكسي (٦-١٠ ذرة كربون) C6-10 aryloxy .

(خطوة A1)

هذه تمثل خطوة تفاعل مركب Ia ، مركب 2a ، و عامل معالجة بالسيانو cyano على سبيل المثال ثالث ميثيل سيليل سيانيد trimethylsilyl cyanide أو سينيد هيدروجين hydrogen cyanide (أ٣) في مذيب ، في وجود أو غياب حفاز حمض لويس Lewis acid catalyst مناسب و في وجود أو غياب عامل فصل هيدرة مناسب ، لإنتاج المركب (أ٤) .

هذه الخطوة يمكن إجراؤها بواسطة بروتوكول protocol شائع الاستعمال كما وصف في SYNLETT ، ١٩٩٧ ، صفحات ١١٥-١١٦ وهلم جرة .

هذه الخطوة يمكن إجراؤها تحت التيار المتدفق أو تحت بيئة من الغاز gas الخامل على سبيل المثال النيتروجين nitrogen أو الأرجون argon .

كمثال للمركب (أ١) ، يمكن استعمال مركب شائع المعرفة ، مركب متوفر تجارياً أو المركب الذي يمكن أن ينتج من مركب متوفر تجارياً بواسطة عملية يتم إجراؤها بنحو تقليدي للخبراء في المجال أو بواسطة العمليات الموصوفة في الأمثلة اللاحقة.

كمثال للمركب (٢)، يمكن استعمال مركب شائع المعرفة ، مركب متوفر تجاريا أو المركب الذي يمكن أن ينتج من مركب متوفر تجاريا بواسطة عملية يتم إجراؤها بنحو تقليدي للخبراء في المجال أو بواسطة العلميات الموصوفة في الأمثلة اللاحقة.

المذيب المستعمل في التفاعل ليس مقيدا بنحو خاص طالما يذيب المواد الأولية لدرجة ما ٥ و لم يتداخل مع التفاعل ، ومثلا ، يمكن أن يستعمل مذيبات solvents أساسها الهالوجين halogen-based ، على سبيل المثال ثاني كلوروميثان dichloromethane ، ١ ، ٢-ثاني كلوروإيثان 1,2-dichloroethane ، ثالث بيوتيل ميثيل إيثير t-butylmethyl ether ، ثاني إيثير diethyl ether و ١ ، ٤-ديوكسان 1,4-dioxane ، مذيبات أساسها الاستر ، على سبيل المثال أسيتات الإيثير ethyl acetate ، مذيبات أساسها النيتريل nitrile-based solvents على سبيل المثال أسيتونيتريل acetonitrile ، مذيبات أساسها المواد الهيدروكربونية hydrocarbon ١٠ على سبيل المثال بنزين benzene وطولين toluene ، مذيبات أساسها هيدروكربون أليفاتي aliphatic hydrocarbon-based solvents على سبيل المثال هبتان heptane و هكسان hexane ، و مخاليط مذيبة مشتقة منها ، من بينها ثاني كلوروميثان dichloromethane ورباعي هيدروفوران tetrahydrofuran تعتبر مفضلة .

كأمثلة من أحماض لويس Lewis acids المراد استعمالها للتفاعل يمكن ذكر تريوم (٣) ثالث ١٥ فلوروميثان سلفونات هيدرات ytterbium(III) trifluoromethanesulfonate hydrate ، سكانديوم (٣) ثالث فلوروميثان سلفونات scandium(III) trifluoromethanesulfonate ، بيزموت (٣) كلوريد bismuth(III) chloride ، روتينيوم (٣) كلوريد ruthenium(III) chloride ، نيكل (٢) كلوريد nickel(II) chloride ، و بركلورات الليثيوم lithium perchlorate ٢٠ ، من بينها تريوم (٣) ثالث فلوروميثان سلفونات هيدرات ytterbium(III) trifluoromethanesulfonate hydrate تعتبر مفضلة .

كأمثلة لعوامل فصل الهيدرة dehydrating للتفاعل يمكن استعمال المهزات المولارية Molecular Sieves 3A ، المهزات المولارية Molecular Sieves 4A ، سلفات ماغنسيوم لامائية anhydrous magnesium sulfate ، سلفات صوديوم لامائية anhydrous sodium sulfate ، وما شابه ، من بينها المهزات المولارية 3A Molecular Sieves تعتبر مفضلة . ٥

درجة حرارة التفاعل سوف تختلف عامة معتمدة على مواد البدء ، المذيب و الكواشف المختلفة المستعملة في التفاعل ، ولكن بتفضيل تكون بين -٢٠ و ٥٠ درجة مئوية ، وبتفضيل أكبر بين ١٠ و ٣٠ درجة مئوية .

زمن التفاعل عامة سوف يختلف معتمدا على مواد البدء ، المذيب و الكواشف الأخرى المستعملة في التفاعل ، بالإضافة لدرجة حرارة التفاعل ، ولكن بتفضيل تتم لمدة ١-٩٦ ساعة وبتفضيل أكبر ١٢-٤٨ ساعة في درجة حرارة التفاعل المذكورة سلفا بعد إضافة الكواشف . ١٠

المركب (أ١) يمكن أن يستعمل بكمية مولارية تساوي ١-٢ ضعف المركب (أ٢) ، ولكن بتفضيل تستعمل في ١-١.٢ ضعف الكمية المولارية ، وبتفضيل أكبر ١-١.٠٥ ضعف الكمية المولارية . ١٥

عامل المعالجة بالسيانيد (أ٣) يمكن أن يستعمل بكمية مولارية تساوي ١-٣ ضعف المركب (أ٢) ، ، ولكن بتفضيل يستعمل بكمية مولارية تساوي ١-٢ ضعف المركب (أ٢) ، وبتفضيل أكبر من ١.٥ - ٢ ضعف الكمية المولارية .

حفاز حمض لويس Lewis acid catalyst يمكن أن يستعمل بكمية مولارية تساوي ٠.٠٠١-٢ ضعف المركب (أ٢) ، ولكن بتفضيل تستعمل بـ ٠.٠٠٥-٠.٢ من الكمية المولارية ، وبتفضيل أكبر من ٠.١ ضعف الكمية المولارية . ٢٠

(الخطوة A2)

هذه تمثل خطوة تفاعل المركب (أ٤) مع عامل سلفرة على سبيل المثال سلفيد أمونيوم مائي

aqueous ammonium sulfide (أ٥) في مذيب لإنتاج المركب (أ٦) .

يمكن إجراء هذه الخطوة أيضا تحت تيار أو تحت بيئة من الغاز الخامل inert gas على سبيل

المثال النيتروجين nitrogen أو الأرجون argon.

٥ المذيب المستعمل في التفاعل ليس مقيدا بنحو خاص طالما يذيب المواد الأولية لدرجة ما و لم

يتداخل مع التفاعل ، ومثلا ، يمكن أن يستعمل مذيبات أساسها الكحول ، على سبيل المثال

الميثانول methanol ، الإيثانول ethanol و ٢-بروبانول 2-propanol ، أو مذيبات أساسها

الايثير ether-based solvents على سبيل المثال رباعي هيدروفوران tetrahydrofuran ،

١ ، ٢-ثاني ميثوكسي إيثان 1,2-dimethoxyethane ، ثالث بيوتيل ميثيل إثير

١٠ t-butylmethyl ether ، ثاني إيثيل إثير diethyl ether و ١ ، ٤-ديوكسان 1,4-dioxane ، أو

مخاليط مشتقة منها ،— من بينها يفضل مذيب مخطط من الميثانول methanol ورباعي

هيدروفوران tetrahydrofuran.

درجة حرارة التفاعل سوف تختلف عامة معتمدة على مواد البدء ، المذيب و الكواشف

المختلفة المستعملة في التفاعل ، ولكن بتفضيل تكون بين صفر و ٨٠ درجة مئوية ،

١٥ وبتفضيل أكبر بين ١٠ و ٥٠ درجة مئوية .

زمن التفاعل عامة سوف يختلف معتمدا على مواد البدء ، المذيب و الكواشف الأخرى

المستعملة في التفاعل ، بالإضافة لدرجة حرارة التفاعل ، ولكن بتفضيل تتم لمدة ١-٤٨

ساعة وبتفضيل أكبر ٢-١٢ ساعة في درجة حرارة التفاعل المذكورة سلفا بعد إضافة

الكواشف .

٢٠ عامل السلفرة (أ٥) يمكن أن يستعمل في ١-١٠ كمية مولارية مضاعفة من المركب (أ٤) ، و

لكن بتفضيل تستعمل في ٢-٦ ضعف الكمية المولارية و بتفضيل أكبر في ٣-٥ ضعف

الكمية المولارية .

(خطوة A3)

هذه الخطوة تمثل تفاعل مركب (١٦) مع عامل مثيلة على سبيل المثال ثالث ميثيلوكسونيوم رباعي فلوروبورات (١٧) (7a) trimethyloxonium tetrafluoroborate في مذيب لإنتاج مركب (١٨).

هذه الخطوة يمكن إجراؤها تحت التيار المتدفق أو تحت بيئة من الغاز الخامل inert gas على سبيل المثال النيتروجين nitrogen أو الأرجون argon.

المذيب المستعمل في التفاعل ليس مقيدا بنحو خاص طالما يذيب المواد الأولية لدرجة ما و لم يتداخل مع التفاعل ، ومثلاً ، يمكن أن يستعمل مذيبات أساسها الهالوجين halogen ، على سبيل المثال ثاني كلوروميثان dichloromethane ، ١ ، ٢-ثاني كلوروميثان 1,2-dichloroethane ، و كلوروفورم chloroform ، مذيبات أساسها المواد الهيدروكربونية الأروماتية على سبيل المثال بنزين benzene وطولين toluene ، مذيبات أساسها هيدروكربون أليفاتي aliphatic hydrocarbon-based solvents على سبيل المثال هبتان heptane و هكسان hexane ، و مذيبات أساسها النيتريل nitrile-based solvents على سبيل المثال أسيتونيتريل acetonitrile ، مذيبات أساسها النيترو nitro على سبيل المثال نيتروميثان ، أو مخاليط مشتقة منها ، من بينها يفضل ثاني كلوروميثان dichloromethane أو أسيتونيتريل acetonitrile.

درجة حرارة التفاعل سوف تختلف عامة معتمدة على مواد البدء ، المذيب و الكواشف المختلفة المستعملة في التفاعل ، ولكن بتفضيل تكون بين -٢٠ و ٥٠ درجة مئوية ، وبتفضيل أكبر بين صفر و ٣٠ درجة مئوية .

زمن التفاعل عامة سوف يختلف معتمدا على مواد البدء ، المذيب و الكواشف الأخرى المستعملة في التفاعل ، بالإضافة لدرجة حرارة التفاعل ، ولكن بتفضيل تتم لمدة ١٠ دقيقة و ١٤ ساعة وبتفضيل أكبر بين ١٠ دقيقة و ٢ ساعة في درجة حرارة التفاعل المذكورة سلفا بعد إضافة الكواشف .

عامل المثيلة (أ٧) يمكن أن يستعمل في ١-١.٥ كمية مولارية مضاعفة من المركب (أ٦) ، ولكن بتفضيل تستعمل في ١-١.٢ ضعف الكمية المولارية و بتفضيل أكبر في ١.٠٥ ضعف الكمية المولارية .

(خطوة A4)

٥ هذه الخطوة تمثل خطوة تحويل المركب (أ٨) لمركب (أ٩) عن طريق عامل أكسدة مناسب في مذيب .

المذيب المستعمل في التفاعل ليس مقيدا بنحو خاص طالما يذيب المواد الأولية لدرجة ما و لم يتداخل مع التفاعل ، ومثلا ، يمكن أن يستعمل مذيبات أساسها الهالوجين halogen ، على سبيل المثال ثاني كلوروميثان dichloromethane ، ١ ، ٢-ثاني كلوروايثان 1,2-dichloroethane و كلوروفورم chloroform ، مذيبات أساسها الاستر ether-based solvents ، على سبيل المثال أسيئات الايثيل ، مذيبات أساسها الايثير ether-based solvents على سبيل المثال رباعي هيدروفران tetrahydrofuran ، ١ ، ٢-ثاني ميثوكسي إيثان 1,2-dimethoxyethane ، ثالث بيوتيل ميثيل إثير t-butylmethyl ether ، ثاني إيثيل إثير diethyl ether و ١ ، ٤-ديوكسان 1,4-dioxane ، أو مذيبات أساسها الهيدروكربون الأروماتي aromatic hydrocarbon-based solvents على سبيل المثال الهبتان heptane والهكسان hexane ، مذيبات أساسها الكيتون على سبيل المثال الأسيتون acetone ، ومخاليط مشتقة منها ، من بينها يفصل أسيئات الايثيل ethyl acetate .

كأمثلة نوعية لعوامل الأكسدة للتفاعل يمكن استعمال ثاني أكسيد المنجنيز manganese dioxide ، ميتا -كلوروحمض بنزويك m-chloroperbenzoic acid ، ٢٠ و ٣- ثاني كلورو-٥-٦- ثاني سيانو-بارا-بنزوكينون

2,3-dichloro-5,6-dicyano-p-benzoquinone ، من بينها ثاني أكسيد المنجنير manganese dioxide يفضل .

درجة حرارة التفاعل سوف تختلف عامة معتمدة على مواد البدء ، المذيب و الكواشف المختلفة المستعملة في التفاعل ، ولكن بتفضيل تكون بين صفر و ٥٠ درجة مئوية ، وبتفضيل أكبر بين ١٠ و ٣٠ درجة مئوية . ٥

زمن التفاعل عامة سوف يختلف معتمدا على مواد البدء ، المذيب و الكواشف الأخرى المستعملة في التفاعل ، بالإضافة لدرجة حرارة التفاعل ، ولكن بتفضيل تتم لمدة ١٠ دقيقة و ١٢ ساعة وبتفضيل أكبر بين ١٠ دقيقة و ٢ ساعة في درجة حرارة التفاعل المذكورة سلفا بعد إضافة الكواشف .

١٠ عامل الأكسدة يمكن أن يستعمل في ١-٢٠ كمية مولارية مضاعفة من المركب (أ٨) ، ولكن بتفضيل تستعمل في ٥-١٥ ضعف الكمية المولارية .

(خطوة A5)

هذه الخطوة تمثل تفاعل المركب (أ٩) مع إستر حمض كلوروفورميك chloroformic acid ester على سبيل المثال ميثيل كلوروفورمات methyl chloroformate أو إيثيل كلوروفورمات ethyl chloroformate (أ١٠) في مذيب ، في وجود قاعدة مناسبة ، — لتنتج مركب (أ١١) . ١٥

الخطوة أيضا يمكن إجراؤها تحت تيار أو تحت بيئة من الغاز الخامل inert gas على سبيل المثال النيتروجين nitrogen أو الأرجون argon .

٢٠ المذيب المستعمل في التفاعل ليس مقيدا بنحو خاص طالما يذيب المواد الأولية لدرجة ما و لم يتداخل مع التفاعل ، ومثلاً ، يمكن أن يستعمل مذيبات أساسها الايثير ether-based solvents ، على سبيل المثال رباعي هيدروفوران tetrahydrofuran ، ١ ، ٢-ثاني ميثوكسي إيثان 1,2-dimethoxyethane ، ثالث بيوتيل ميثيل إيثير

٥ ، t-butylmethyl ether ، ثاني إيثيل إيثير diethyl ether ، و ١ ، ٤-ديوكسان 1,4-dioxane ، مذيبات أساسها هالوجين على سبيل المثال ثاني كلوروميثان dichloromethane ، ١ ، ٢-ثاني كلوروايثان 1,2-dichloroethane ، و كلوروفورم chloroform ، مذيبات أساسها هيدروكربون أروماتي aromatic hydrocarbon-based solvents على سبيل المثال بنزين benzene ، طولوين toluene وزيلين xylene ، مذيبات أساسها هيدروكربون أليفاتيكي aliphatic hydrocarbon-based solvents على سبيل المثال هبتان heptane و هكسان hexane ، ومخاليط منها ، من بينها الطولوين toluene يفضل .

كقواعد خاصة للتفاعل يمكن استعمال القواعد العضوية على سبيل المثال كوليدين collidine ، بيريدين pyridine و لوتيدين lutidine ، من بينها الكوليدين collidine مفضل .
١٠ درجة حرارة التفاعل سوف تختلف عامة معتمدة على مواد البدء ، المذيب و الكواشف الأخرى المستعملة في التفاعل ، ولكن بتفضيل تكون بين صفر و ١٢٠ درجة ، وبتفضيل أكبر ٦٠ و ١٠٠ درجة .

١٥ زمن التفاعل سوف يختلف عامة معتمدا على مواد البدء ، المذيب و الكواشف الأخرى المستعملة في التفاعل ، بالإضافة إلى درجة حرارة التفاعل ، ولكن بتفضيل يتم إجراء التقليب لمدة ١-٢٤ ساعة وبتفضيل أكبر ١-١٤ ساعة في درجة حرارة التفاعل المذكورة سلفا بعد إضافة الكواشف .

إستر حمض كلوروفورميك chloroformic acid ester (١١٠) يمكن أن يستعمل في ١-٣ ضعف الكمية المولارية للمركب (٩٩) ، وبتفضيل يستعمل في ١-٢ ضعف الكمية المولارية وبتفضيل أكبر في ١.٢-١.٦ ضعف الكمية المولارية 1.2- to 1.6-fold molar amount .

٢٠ القاعدة يمكن أن تستعمل في ١-٥ ضعف الكمية المولارية للمركب (٩٩) ، ولكن بتفضيل في ١-٣ ضعف الكمية المولارية و بتفضيل أكبر ١.٥-٢.٥ ضعف الكمية المولارية 1.5- to 2.5-fold molar amount .

(خطوة A6)

هذه تمثل خطوة تفاعل المركب (١١١) مع مركب (١١٢) في مذيب solvent ، في وجود أو غياب القاعدة المناسبة ، لتنتج المركب (١١٣) .

كمثال لمركب (١١٢) يمكن استعمال مركب شائع المعرفة ، مركب متوفر تجارياً أو المركب الذي يمكن أن ينتج من مركب متوفر تجارياً بواسطة عملية يتم إجراؤها بنحو تقليدي للخبراء في المجال أو بواسطة العمليات الموصوفة في الأمثلة اللاحقة. أيضاً المركب (١١٢) يمكن أن يستعمل في صورة حرة أو كملح .

هذه الخطوة أيضاً يمكن أن تتم تحت تيار أو بيئة من الغاز الخامل inert gas على سبيل المثال النيتروجين nitrogen أو الأرجون argon .

المذيب solvent المستعمل في التفاعل ليس مقيداً بنحو خاص طالما يذيب المواد الأولية لدرجة ما و لم يتداخل مع التفاعل ، ومثلاً ، يمكن أن يستعمل مذيبات أساسها الأميد amide-based solvents على سبيل المثال ن،ن-ثاني ميثيل فورومايد N,N-dimethylformamide ، ثاني ميثيل أسيتاميد dimethylacetamide ، مذيبات أساسها

سلفوكسيد sulfoxide-based solvents ، على سبيل المثال ثاني ميثيل سلفوكسيد dimethylsulfoxide ، مذيبات أساسها الإيثير ether-based solvents ، على سبيل المثال رباعي هيدروفوران tetrahydrofuran ، ١ ، ٢-ثاني ميثوكسي إيثان 1,2-dimethoxyethane ،

ثالث بيوتيل ميثيل إيثير t-butylmethyl ether ، ثاني إيثيل إيثير diethyl ether ، و ١ ، ٤ ديوكسان 1,4-dioxane ، مذيبات أساسها هيدروكربون أروماتي ،

aromatic hydrocarbon-based solvents على سبيل المثال بنزين benzene و طولوين toluene ، مذيبات أساسها هيدروكربون أليفاتي aliphatic hydrocarbon-based solvents على

سبيل المثال هبتان heptane و هكسان hexane ، مذيبات كحولية alcohol-based solvents

على سبيل المثال الميثانول methanol ، - الإيثانول ethanol ، و ٢-بروبانول 2-propanol ، مذيئات مهلجنة halogen-based solvents على سبيل المثال ثاني كلوروميثان dichloromethane ، ١ ، ٢- ثاني كلوروايثان 1,2-dichloroethane ، و كلوروفورم chloroform ، أو مخاليط منها ، من بينها ن،ن-ثاني ميثيل فورماميد N,N-dimethylformamide يعتبر مفضل . ٥

كأمثلة نوعية للقواعد للتفاعل يمكن استعمال ثالث إيثيل أمين triethylamine ، ثاني أيزوبروبيل إيثيل أمين diisopropylethylamine ، كولليدين collidine ، وبيريدين pyridine ، من بينها ثالث إيثيل أمين triethylamine يفضل .

درجة حرارة التفاعل عامة سوف تختلف معتمدة على مواد البدء ، المذيب solvent والكواشف الأخرى المستعملة في التفاعل ، وكن بتفضيل تكون بين ١٠ و ١٠٠ درجة مئوية ، وبفضل أكبر بين ٦٠ و ٩٠ درجة مئوية . ١٠

زمن التفاعل سوف يختلف عامة معتمدا على مواد البدء ، المذيب و الكواشف الأخرى المستعملة في التفاعل ، بالإضافة إلى درجة حرارة التفاعل ، ولكن بتفضيل يتم إجراء التقليل في ١-٤ ساعة وبفضل أكبر ١٤ ساعة في درجة الحرارة المذكورة سلفا بعد إضافة الكواشف . ١٥

المركب (١١٢) يمكن أن يستعمل في ١-٣ ضعف الكمية المولارية للمركب (١١١) ، ولكن بتفضيل في ١-١.٢ ضعف الكمية المولارية وبفضل أكبر في ١-١.٠٥ ضعف الكمية المولارية .

القاعدة يمكن أن تستعمل في ١-٣ ضعف الكمية المولارية للمركب (١١٢) ، ولكن بتفضيل تستعمل في ١-٢ ضعف الكمية المولارية . ٢٠

عندما R201 عبارة عن أريل (٦-١٠ ذرة كربون) C6-10 aryl متضمنة على مجموعة هيدروكسيل hydroxyl محمية ، أريل مخطط heteroaryl مكون من ٥-١٠ عنصر بها

مجموعة هيدروكسيل محمية ، أو مجموعة حلقة مدمجة مع بنزين benzene مكونة من ٩-

١٢ عنصر تتضمن مجموعة هيدروكسيل محمية ، هذه الخطوة يمكن أن تتم عن طريق

(١) فصل مجموعة الهيدروكسيل الحامية hydroxyl-protecting (٢) ألكلة مجموعة

الهيدروكسيل hydroxyl.

٥ فصل المجموعة الحامية يمكن أن يتم بطريقة معلومة عامة في مجال الكيمياء العضوية

المخلقة synthetic organic chemistry ومثلا ، عن طريق الطرق الموصوفة في تي

دبليو جرين T.W. Greene (المجموعات الحامية في التحضير العضوي) ، جون ويلي

وأبنائه John Wiley & Sons.

مثلا ، عندما مجموعة الهيدروكسيل الحامية hydroxyl-protecting عبارة عن مجموعات

١٠ سيليل على سبيل المثال ثالث -بيوتيل ثاني ميثيل سيليل t-butyl dimethylsilyl أو ثالث

أيزوبروبيل سيليل triisopropylsilyl ، الفصل يمكن أن يتم بتفاعل عامل فصل الحماية على

سبيل المثال رباعي بيوتيل أمونيوم فلوريد tetraethylammonium fluoride مع مركب (١١أ)

في مذيب على سبيل المثال رباعي هيدرو فوران tetrahydrofuran.

ألكلة مجموعة الهيدروكسيل hydroxyl يمكن أن تتم بطريقة معلومة عامة في مجال

١٥ الكيمياء العضوية المخلقة synthetic organic chemistry ، ومثلا ، يمكن أن تتم بتفاعل

المركب (١١أ) الغير محمي في مجموعة الهيدروكسيل الحامية hydroxyl-protecting

(فيما بعد يشار إليها "مركب غير محمي" مع عامل ألكلة على سبيل المثال

يودوايثان iodoethane أو ١-فلورو-٢-يودوايثان 1-fluoro-2-iodoethane في مذيب

solvent على سبيل المثال ن،ن-ثاني ميثيل فورماميد N,N-dimethylformamide ، في وجود

٢٠ أو غياب قاعدة على سبيل المثال كربونات البوتاسيوم potassium carbonate . ايضا يمكن أن

تتم بتفاعل المركب الغير محمي مع كحول على سبيل المثال ٣-هيدروكسي

رباعي هيدرو فوران 3-hydroxytetrahydrofuran ، ١-ميثيل بيبريدين ٤-ول

1-methylpiperidin-4-ol ، أو ٢- ثاني ميثيل أمينوايثانول 2-dimethylaminoethanol في مذيب على سبيل المثال رباعي هيدروفوران tetrahydrofuran ، في وجود ثالث فينيل فوسفين triphenylphosphine و في وجود حمض أزوثائي كربوكسيليك ثنائي إستر azodicarboxylic acid diester على سبيل المثال ثاني إيثيل أزوثائي كربوكسيلات diethyl azodicarboxylate أو ثاني أيزوبروبيل diisopropyl أزوثائي كربوكسيلات diisopropyl azodicarboxylate .

(خطوة A7)

هذه تمثل خطوة تفاعل المركب (١٣) مع عامل مختزل مناسب في مذيب في وجود أو غياب حمض مناسب ، لتحويل المركب (١٤).

هذه الخطوة يمكن أن تتم بطريقة شائعة الاستعمال كما وصف في جيكسن كاجاكو كوزا ٢٠ Jikken Kagaku Koza 20 (الاصدار ٤ ، الجمعية الكيميائية اليابانية Chemical Society of Japan ، ماروزين ببلشنج Maruzen Publishing ، صفحات ٢٨٢-٢٨٤) و غيرها .

هذه الخطوة يمكن أن تتم تحت تيار أو بيئة من الغاز الخامل inert gas على سبيل المثال النيتروجين nitrogen أو الأرجون argon .

المذيب solvent المستعمل في التفاعل ليس مقيدا بنحو خاص طالما يذيب المواد الأولية لدرجة ما و لم يتداخل مع التفاعل ، ومثلا ، يمكن أن يستعمل مذيبات أساسها الكحول alcohol-based solvents على سبيل المثال ميثانول methanol ، إيثانول ethanol و ٢-بروبانول 2-propanol ، مذيبات الأميد على سبيل المثال ن،ن-ثاني ميثيل فورماميد N,N-dimethylformamide و ثاني ميثيل أسيتاميد dimethylacetamide ، مذيبات السلفوكسيد dimethylsulfoxide ، مذيبات الالثير ether-based solvents على سبيل المثال رباعي هيدروفوران

tetrahydrofuran ، ١ ، ٢-ثاني ميثوكسي إيثان 1,2-dimethoxyethane ، ثالث -بيوتيل ميثيل إثير ، ثاني إيثيل إثير diethyl ether و ١،٤-ديوكسان 1,4-dioxane ، مذيبات هيدروكربونية أروماتية aliphatic hydrocarbon-based solvents على سبيل المثال البنزين benzene و الطولوين toluene ، مذيبات هيدروكربونية أليفاتية aliphatic hydrocarbon-based solvents ، على سبيل المثال الهبتان heptane والهكسان hexane ، مذيبات مهجنة halogen-based solvents ، على سبيل المثال ثاني كلوروميثان dichloromethane ، ١ ، ٢-ثاني كلوروايثان 1,2-dichloroethane ، وكلوروفورم chloroform ، أو مخاليط منها ، من بينها يفضل مخلوط مذيب من ميثانول methanol ، رباعي هيدروفوران tetrahydrofuran.

١٠. الأمثلة من العوامل المختزلة المراد استعمالها للتفاعل يمكن أن تتضمن مركبات هيدروجين-فلز metal-hydrogen على سبيل المثال صوديوم سيانوثالث هيدروبورات cyanotrihydroborate ، ثاني أيزوبيوتيل ألومنيوم هيدريد diisobutylaluminum hydride ، ليثيوم المنيوم هيدريد lithium aluminum hydride ، صوديوم بيس (٢-ميثوكسي إيثوكسي) المنيوم هيدريد sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminum hydride ، صوديوم بوروهيدريد sodium borohydride ، صوديوم ثالث أسيتوكسي بوروهيدريد sodium triacetoxymborohydride ، ليثيوم بوروهيدريد lithium borohydride ، ليثيوم ثالث إيثيل بوروهيدريد lithium triethylborohydride و ليثيوم ثالث (بيوتيل ثانوي) بوروهيدريد lithium tri(s-butyl)borohydride ، معقد بوران-رباعي هيدروفوران borane-dimethyl ، معقد بوران-ثاني ميثيل سلفيد borane-tetrahydrofuran complex ، هكسيل -بوران ، ثيكسيل بوران thexylborane ، ٩-بورابيسيكلو catecholborane ، (٣ ٣ ١) نونان 9-borabicyclo[3,3,1]nonane و ما شابه ، من بينها يفضل سيانوثالث هيدروبوران صوديوم sodium cyanotrihydroborate.
- ٢٠.

كأمثلة لأحماض acids للتفاعل التي يمكن أن تستعمل مثل حمض الأسيتيك acetic acid ، حمض الفورميك formic acid ، حمض الهيدروكلوريك hydrochloric acid وما شابه ، من بينها يفضل حمض الأسيتيك acetic acid .

درجة حرارة التفاعل عامة تختلف معتمدة على مواد البدء ، المذيب و الكواشف الأخرى المستعملة في التفاعل ، ولكن بتفضيل تكون بين -٢٠ درجة مئوية و ٨٠ درجة مئوية ، وبتفضيل أكبر بين ١٠ و ٣٠ درجة مئوية .

زمن التفاعل سوف يختلف عامة معتمدا على مواد البدء ، المذيب solvent و الكواشف الأخرى المستعملة في التفاعل ، بالإضافة إلى درجة حرارة التفاعل ، ولكن بتفضيل يتم إجراء التقليب في ١-٢٤ ساعة و بتفضيل أكبر ٣ ساعة في درجة الحرارة المذكورة سلفا بعد إضافة الكواشف .

العامل المختزل يمكن أن يستعمل في ١-١٠ ضعف الكمية المولارية للمركب (١١٣) ، ولكن بتفضيل يستعمل في ٣-٦ ضعف الكمية المولارية ، وبتفضيل أكبر في ٥ أضعاف الكمية المولارية .

تبادليا ، المركب (١١٣) يمكن أن يحول لمركب (١١٤) بالهدرجة الحفزية catalytic hydrogenation في وجود حفاز فلزي metal catalyst مناسب .

الحفاز الفلزي metal catalyst المستعمل للتفاعل يمكن أن يمثل بالاديوم-كربون palladium-carbon ، بلاتين(٤) أكسيد platinum(IV) oxide ، أو ما شابه ، حيث البالاديوم-الكربون palladium-carbon يفضل .

المذيب solvent المستعمل في التفاعل ليس مقيدا بنحو خاص طالما يذيب المواد الأولية لدرجة ما و لم يتداخل مع التفاعل ، ومثلا ، يمكن أن يستعمل مذيبات أساسها الكحول على سبيل المثال ميثانول methanol ، إيثانول ethanol و ٢-بروبانول 2-propanol ، مذيبات الاستر على سبيل المثال أسيتات الإيثيل ethyl acetate ، مذيبات الإثير

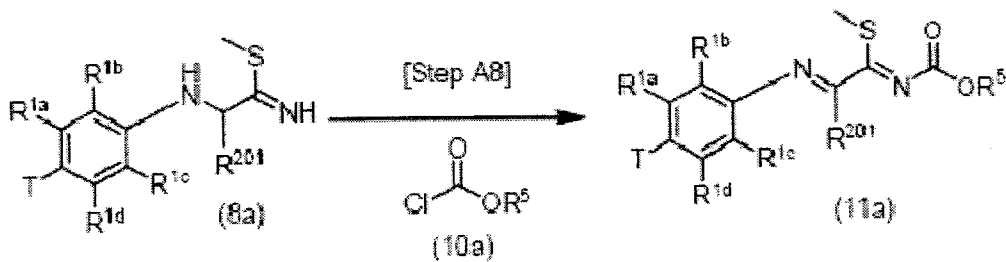
ether-based solvents على سبيل المثال رباعي هيدروfurان tetrahydrofuran ، ١ ،
 ٢-ثاني ميثوكسي إيثان 1,2-dimethoxyethane ، ثالث بيوتيل ميثيل
 إيثير t-butylmethyl ether ، ثاني إيثيل إيثير diethyl ether و ١،٤-ديوكسان
 1,4-dioxane ، مذيبات هيدروكربونية أروماتية aliphatic hydrocarbon-based solvents
 على سبيل المثال البنزين benzene و الطولوين toluene ، أحماض عضوية على سبيل
 المثال حمض الأسيتيك acetic acid و حمض الفورميك formic acid ، الماء ، أو
 مخاليط منها ، من بينها يفضل المذيب المخلط من الإيثانول ethanol و حمض
 الأسيتيك acetic acid .

درجة حرارة التفاعل عامة سوف تختلف معتمدة على مواد البدء ، المذيب و الكواشف
 الأخرى المستعملة في التفاعل ، ولكن بتفضيل تكون بين ١٠-٨٠ درجة مئوية ، وبتفضيل
 أكبر بين ١٠-٣٠ درجة مئوية .

زمن التفاعل سوف يختلف عامة معتمدا على مواد البدء ، المذيب و الكواشف الأخرى
 المستعملة في التفاعل ، بالإضافة إلى درجة حرارة التفاعل ، ولكن بتفضيل يتم إجراء
 التقليل في ١-٢٤ ساعة و بتفضيل ١٢ ساعة في درجة الحرارة المذكورة سلفا بعد إضافة
 الكواشف .

الحفاز الفلزي metal catalyst يمكن أن يستعمل في ٠.٠٠١-٢ ضعف الكمية المولارية
 للمركب (١٣) ، ولكن بتفضيل يستعمل في ٠.٠٠٥-١ ضعف الكمية المولارية .

(التركيب الكيميائي رقم ١٤)



هنا ، R^{1a} ، R^{1b} ، R^{1c} ، R^{1d} ، R^{201} ، R^5 ، و T تتضمن على نفس المحددات كما سبق .

(خطوة A8)

هذه الخطوة تمثل تفاعل المركب (أ٨) مع إستر حمض كلوروفورميك chloroformic acid ester على سبيل المثال ميثيل كلوروفورمات methyl chloroformate أو إيثيل كلوروفورمات methyl chloroformate (أ١٠) في مذيب ، في وجود قاعدة مناسبة ، - لتنتج مركب (أ١١) .
الخطوة أيضا يمكن إجراؤها تحت تيار أو تحت بيئة من الغاز الخامل inert gas على سبيل المثال النيتروجين nitrogen أو الأرجون argon.

المذيب solvent المستعمل في التفاعل ليس مقيدا بنحو خاص طالما يذيب المواد الأولية لدرجة ما ولم يتداخل مع التفاعل ، ومثلا ، يمكن أن يستعمل مذيبات أساسها الايثير ether-based solvents ، على سبيل المثال رباعي هيدروفران tetrahydrofuran ، ١ ، ٢-ثاني ميثوكسي إيثان 1,2-dimethoxyethane ، ثالث بيوتيل ميثيل إيثير t-butylmethyl ether ، ثاني إيثيل إيثير diethyl ether ، و ١ ، ٤-ديوكسان 1,4-dioxane ، مذيبات أساسها هيدروكربون أروماتي ، aromatic hydrocarbon-based solvents على سبيل المثال بنزين benzene ، طولوين toluene وزيلين xylene ، مذيبات أساسها هيدروكربون أليفاتي aliphatic hydrocarbon-based solvents على سبيل المثال هبتان heptane و هكسان hexane ، مذيبات أساسها هالوجين halogen على سبيل المثال ثاني كلوروميثان dichloromethane ، ١ ، ٢-ثاني كلوروايثان 1,2-dichloroethane ، وكلوروفورم chloroform ، ومخاليط منها ، من بينها الطولين toluene يفضل .

٢٠ كقواعد خاصة للتفاعل يمكن استعمال القواعد العضوية على سبيل المثال كولليدين collidine ، بيريدين pyridine و لوتيدين lutidine ، من بينها الكوليدين collidine مفضل .

درجة حرارة التفاعل سوف تختلف عامة معتمدة على مواد البدء ، المذيب solvent والكواشف الأخرى المستعملة في التفاعل ، ولكن بتفضيل تكون بين صفر و ١٠٠ درجة ، وبتفضيل أكبر ٦٠ و ٨٠ درجة .

٥ زمن التفاعل سوف يختلف عامة معتمدا على مواد البدء ، المذيب و الكواشف الأخرى المستعملة في التفاعل ، بالإضافة إلى درجة حرارة التفاعل ، ولكن بتفضيل يتم إجراء التقلاب لمدة ١-٢٤ ساعة وبتفضيل أكبر ١-١٤ ساعة في درجة حرارة التفاعل المذكورة سلفا بعد إضافة الكواشف .

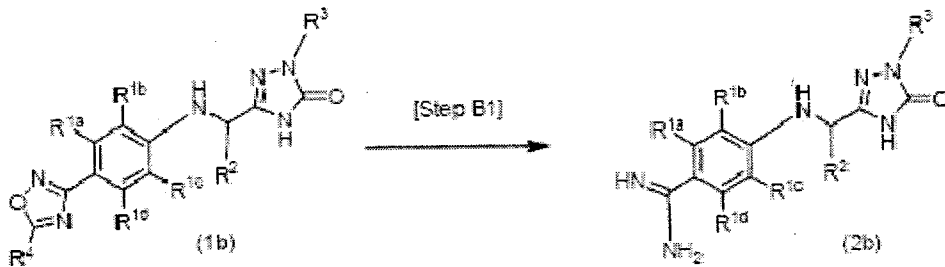
الاستر حمض كلوروفورميك chloroformic acid ester (أ١٠) يمكن أن يستعمل في ١-٥ ضعف الكمية المولارية للمركب (أ٨) ، ولكن بتفضيل في ١.٥-٣.٥ ضعف الكمية المولارية وبتفضيل أكبر في ٢-٣ ضعف الكمية المولارية .

القاعدة يمكن أن تستخدم في ١-٧ ضعف الكمية المولارية للمركب (أ٨) ، ولكن بتفضيل تستعمل في ٢-٤ ضعف الكمية المولارية .

(عملية الانتاج B) عملية الانتاج ١ لمركبات الاختراع

١٥

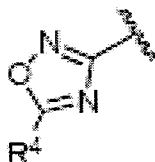
(التركيبية الكيميائية رقم ١٥)



هنا R^4 و R^3 ، R^2 ، R^{1d} ، R^{1c} ، R^{1b} ، R^{1a} تتضمن على نفس المرادفات كما سبق .

(خطوة B1)

هذه تمثل خطوة تحويل المركب (اب) (المركب ٤ اب) حيث أن T تمثل الصيغة
(التركيبية الكيميائية رقم ١٦)



(حيث أن R4 هي كما حدد من قبل) إلى مركب ٢ب) وفقا للاختراع الحالي في مذيب ، في
وجود كاشف معدني مناسب .

يمكن إجراء هذه الخطوة باستعمال البروتوكول protocol الشائع المعرفة كما وصف في
تتراهيدرون ليترز ٤٤ 44 Tetrahedron Letters ، (٢٠٠٣) ، صفحات ٨٦٩٧-٨٧٠٠
وغيرها .

كمثال للمركب (١) يمكن استعمال ، بدلا من المركب ١٤أ) المحصل بواسطة
(عملية الإنتاج A) الموصوفة من قبل ، مركب معلوم بنحو شائع ، مركب
متوفر تجارياً أو مركب يمكن أن ينتج من مركب متوفر تجارياً أو عملية
شائعة للخبراء في المجال عن طريق العملية الموصوفة في الأمثلة
اللاحقة .

الخطوة أيضا يمكن إجراؤها تحت تيار أو تحت بيئة من الغاز الخامل inert gas على سبيل
المثال النيتروجين nitrogen أو الأرجون argon .

الكاشف الفلزي metal reagent المستعمل للتفاعل يمكن أن يمثل مسحوق حديدي
iron powder ، زنك zinc ، نيكل راني Raney nickel أو ما شابه ، حيث مسحوق الحديد
iron powder الأفضل .

المذيب solvent المستعمل في التفاعل ليس مقيدا بنحو خاص طالما يذيب المواد الأولية لدرجة
ما و لم يتداخل مع التفاعل ، ومثلا ، يمكن أن يستعمل مذيبات أساسها الكحول على سبيل

المثال الميثانول methanol ، الايثانول ethanol و ٢-بروبانول 2-propanol ، أحماض عضوية على سبيل المثال حمض الأسيتيك acetic acid ، و حمض الفورميك formic acid ، الماء ، أو مخاليط منها ، ومن ضمنها المذيب المخلط من الميثانول ، حمض الأسيتيك و الماء يفضل.

٥ درجة حرارة التفاعل سوف تختلف عامة معتمدة على مواد البدء ، المذيب و الكواشف الأخرى المستعملة في التفاعل ، ولكن بتفضيل تكون بين ١٠-٨٠ درجة ، وبتفضيل أكبر ٥٠-٧٠ درجة .

١٠ زمن التفاعل سوف يختلف عامة معتمدا على مواد البدء ، المذيب و الكواشف الأخرى المستعملة في التفاعل ، بالإضافة إلى درجة حرارة التفاعل ، ولكن بتفضيل يتم إجراء التقليل لمدة ١-٢٤ ساعة وبتفضيل أكبر ١٢ ساعة في درجة حرارة التفاعل المذكورة سلفا بعد إضافة الكواشف .

الكاشف الفلزي metal reagent يمكن أن يستعمل في ١-٣٠ ضعف الكمية المولارية للمركب (اب) ، ولكن بتفضيل تستعمل في ٥-٢٠ ضعف الكمية المولارية .

١٥ تبادليا ، المركب (اب) يمكن أن يحول للمركب (ب) وفقا للاختراع الحالي بالهدرجة الحفزية catalytic hydrogenation في وجود حفاز فلزي metal catalyst مناسب .

الخطوة يمكن أن تتم باستعمال البروتوكول protocol الشائع الاستعمال كما وصف في تتراهدرون ليترز ٣٦ ، ١٩٩٥ ، صفحات ٤٤٧١-٤٤٧٤ ، وغيرها .

٢٠ الحفاز الفلزي metal catalyst المستعمل للتفاعل يمكن أن يمثل بالاديوم-كربون palladium-carbon ، بلاتين (٤) أكسيد platinum(IV) oxide ، أو ما شابه ، حيث البالاديوم-الكربون palladium-carbon يفضل .

المذيب المستعمل في التفاعل ليس مقيدا بنحو خاص طالما يذيب المواد الأولية لدرجة ما و لم يتداخل مع التفاعل ، ومثلا ، يمكن أن يستعمل مذيبات أساسها الكحول على سبيل

المثال ميثانول methanol ، إيثانول ethanol و ٢-بروبانول 2-propanol ، مذيبات الاستر على سبيل المثال أسيتات الايثيل ethyl acetate ، مذيبات الاثير ether-based solvents على سبيل المثال رباعي هيدروفوران tetrahydrofuran ، ١ ، ٢-ثاني ميثوكسي إيثان 1,2-dimethoxyethane ، ثالث بيوتيل ميثيل إثير t-butylmethyl ether ، ثاني إيثيل إثير diethyl ether و ١،٤-ديوكسان 1,4-dioxane ، أحض عضوية على سبيل المثال حمض الأسيتيك acetic acid وحمض الفورميك formic acid ، الماء أو مخاليط منها ، من بينها مذيبات مخلطة من الإيثانول ethanol / حمض الأسيتيك تعتبر مفضلة .

درجة حرارة التفاعل عامة سوف تختلف معتمدة على مواد البدء ، المذيب solvent والكواشف الأخرى المستعملة في التفاعل ، ولكن بتفضيل تكون بين ١٠-٨٠ درجة مئوية ، وبتفضيل أكبر بين ١٠-٣٠ درجة مئوية .

زمن التفاعل سوف يختلف عامة معتمدا على مواد البدء ، المذيب والكواشف الأخرى المستعملة في التفاعل ، بالإضافة إلى درجة حرارة التفاعل ، ولكن بتفضيل يتم إجراء التقليل في ١-٢٤ ساعة و بتفضيل ١٢ ساعة في درجة الحرارة المذكورة سلفا بعد إضافة الكواشف .

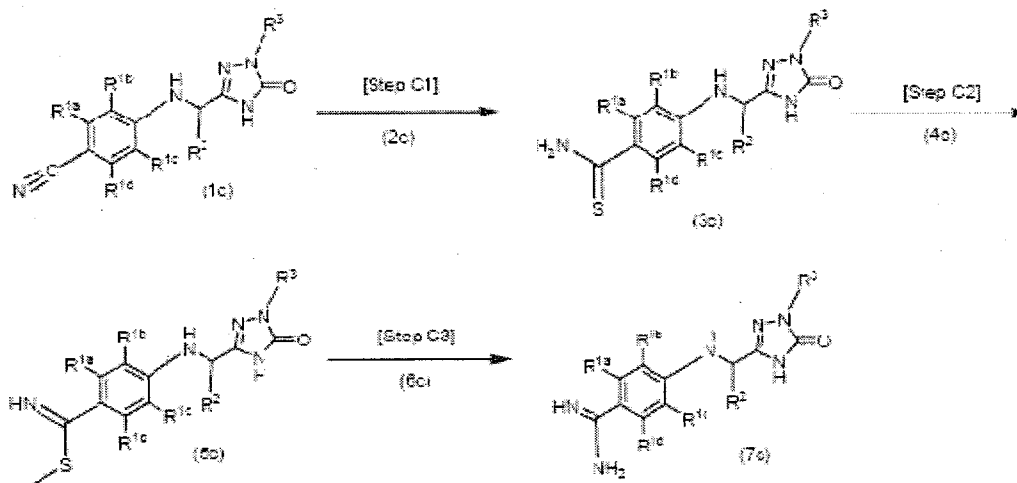
الحفاز الفلزي metal catalyst يمكن أن يستعمل في ٠.٠٠١-٢ ضعف الكمية المولارية للمركب (أب) ، ولكن بتفضيل يستعمل في ٠.٠٠٥-١ ضعف الكمية المولارية .

قبل هذه الخطوة ، البديل على R3 يمكن أيضا أن يحول بنحو مناسب بطريقة شائعة الخبراء في المجال .

مثلا ، عندما البديل يكون نيترو nitro يمكن أن يحول لمجموعة أمينو ، و عندما البديل يكون كربوكسيل يمكن أن يحول لألكوكسي كربونيل ، أمينوكربونيل aminocarbonyl ، أمينو ، أو ما شابه .

(عملية الانتاج C) عملية الانتاج ٢ لمركبات الاختراع .

(التركيبية الكيميائية ١٧)



هنا ، R³ ، R² ، R^{1d} ، R^{1c} ، R^{1b} ، R^{1a} ، تتضمن على نفس المرادفات كما سبق.

(الخطوة C1) ٥

هذه تمثل خطوة تفاعل المركب (١ج) (المركب ١٤أ) حيث أن T عبارة عن مجموعة سيانو (cyano) مع عامل سلفرة على سبيل المثال سلفيد أمونيوم مائي aqueous ammonium sulfide (٢ج) في مذيب ، في وجود أو غياب قاعدة مناسبة ، لتنتج المركب (٣ج).

١٠ كمثال للمركب (١ج) ، يمكن أن يستعمل ، بدلا من المركب ١٤أ) المحصل بواسطة (عملية الانتاج A) الموصوفة من قبل ، مركب معلومة بنحو شائع ، مركب متوفر تجاريا أو المركب الذي يمكن أن ينتج من المركب المتوفر بعملية يتم إجراؤها بنحو تقليدي في المجال بعمليات وصفت لاحقا .

يمكن إجراء الخطوة أيضا تحت تيار أو تحت بيئة من الغاز الخامل inert gas على سبيل

١٥ المثال النيتروجين nitrogen أو الأرجون argon.

المذيب solvent المستعمل في التفاعل ليس مقيدا بنحو خاص طالما يذيب المواد الأولية لدرجة ما و لم يتداخل مع التفاعل ، ومثلا ، يمكن أن يستعمل مذيبات أساسها الكحول على سبيل المثال ميثانول methanol ، إيثانول ethanol و ٢-بروبانول 2-propanol ، مذيبات هيدروكربونية أروماتية aliphatic hydrocarbon-based solvents على سبيل المثال بنزين benzene ، و تولوين toluene ، مذيبات هيدروكربونية أليفاتية على سبيل المثال هبتان heptane و هكسان hexane ، بيريدين pyridine ومخاليط منها ، من بينها البيريدين pyridine يفضل .

كمثال للأمثلة النوعية من القواعد للتفاعل يمكن استعمال الكولليدين collidine ، بيريدين pyridine و ثالث إيثيل أمين triethylamine ، من بينها يفضل ثالث إيثيل أمين triethylamine . ١٠

درجة حرارة التفاعل عامة سوف تختلف معتمدة على مواد البدء ، المذيب و الكواشف الأخرى المستعملة في التفاعل ، ولكن بتفضيل تكون بين صفر -١٠٠ درجة مئوية ، وبتفضيل أكبر بين ٥٠-٨٠ درجة مئوية .

زمن التفاعل سوف يختلف عامة معتمدا على مواد البدء ، المذيب والكواشف الأخرى المستعملة في التفاعل ، بالإضافة إلى درجة حرارة التفاعل ، ولكن بتفضيل يتم إجراء التقليب في ٢-٤٨ ساعة و بتفضيل ١٢ ساعة في درجة الحرارة المذكورة سلفا بعد إضافة الكواشف. ١٥
عامل السلفورة (ج٢) يمكن أن يستعمل في ١-٢٠ ضعف الكمية المولارية للمركب (ج١) ن ولكن بتفضيل في ٥-١٠ ضعف الكمية المولارية .

(الخطوة C2)

هذه الخطوة تمثل خطوة تفاعل المركب (ج٣) مع عامل ميثيلة على سبيل المثال ثالث ميثيلوكسونيوم رباعي فلوروبورات (ج٤) في مذيب لتنتج مركب (ج٥). ٢٠

يمكن إجراء الخطوة أيضا تحت تيار أو تحت بيئة من الغاز الخامل inert gas على سبيل المثال النيتروجين nitrogen أو الأرجون argon.

المذيب solvent المستعمل في التفاعل ليس مقيدا بنحو خاص طالما يذيب المواد الأولية لدرجة ما و لم يتداخل مع التفاعل ، ومثلا ، يمكن أن يستعمل مذيبات أساسها الهالوجين halogen على سبيل المثال ثاني كلوروميثان dichloromethane ، ١ ، ٢-ثاني كلوروايثان ٥ 1,2-dichloroethane و كلوروفورم chloroform ، مذيبات هيدروكربونية أروماتية aliphatic hydrocarbon-based solvents على سبيل المثال بنزين benzene ، وطولوين toluene ، مذيبات هيدروكربونية أليفاتية على سبيل المثال هبتان heptane وهكسان hexane ، مذيبات النيتريل على سبيل المثال أسيتونيتريل acetonitrile ، أو مخاليط منها ، من بينها الأسيتونيتريل acetonitrile يفضل . ١٠

درجة حرارة التفاعل عامة سوف تختلف معتمدة على مواد البدء ، المذيب و الكواشف الأخرى المستعملة في التفاعل ، ولكن بتفضيل تكون بين ٢٠- ٥٠ درجة مئوية ، وبتفضيل أكبر بين ١٠-٣٠ درجة مئوية .

زمن التفاعل سوف يختلف عامة معتمدا على مواد البدء ، المذيب والكواشف الأخرى المستعملة في التفاعل ، بالإضافة إلى درجة حرارة التفاعل ، ولكن بتفضيل يتم إجراء التقلب بين ١٠ دقيقة و ١٠ ساعات ، وبتفضيل أكبر تقريبا ١ ساعة في درجة الحرارة المذكورة سلفا بعد إضافة الكواشف . ١٥

عامل المثيلة (٤ج) يمكن أن يستعمل في ١-١.٥ ضعف الكمية المولارية للمركب (٣ج) ولكن بتفضيل في ١-١.٢ ضعف الكمية المولارية ، وبتفضيل أكبر في ١.٠٥ ضعف الكمية المولارية . ٢٠

(الخطوة C3)

هذا الخطوة تمثل تفاعل المركب (ج٥) مع مكافئ أمونيا (ج٦) على سبيل المثال ١ ، ١ ، ٣ ،
 ٣-رباعي ميثيل ثنائي سيلازان في مذيب لتنتج مركب (ج٧) وفقا للاختراع .
 يمكن إجراء الخطوة أيضا تحت تيار أو تحت بيئة من الغاز الخامل inert gas على سبيل
 المثال النيتروجين nitrogen أو الأرجون argon.

٥ المذيب solvent المستعمل في التفاعل ليس مقيدا بنحو خاص طالما يذيب المواد الأولية لدرجة
 ما و لم يتداخل مع التفاعل ، ومثلا ، يمكن أن يستعمل مذيبات أساسها الكحول على سبيل
 المثال ميثانول methanol ، إيثانول ethanol و ٢-بروبانول 2-propanol ، مذيبات الإثير
 ether-based solvents على سبيل المثال رباعي هيدروفوران tetrahydrofuran ، ١ ، ٢-ثاني
 ميثوكسي إيثان 1,2-dimethoxyethane ، ثالث بيوتيل ميثيل إثير t-butylmethyl ether ، ثاني
 إيثيل إثير diethyl ether ، و ١ ، ٤-ديوكسان 1,4-dioxane ، مذيبات هيدروكربونية
 أروماتية aliphatic hydrocarbon-based solvents على سبيل المثال بنزين benzene ،
 و طولوين toluene ، مذيبات هيدروكربونية أليفاتية على سبيل المثال هبتان heptane
 وهكسان hexane ، مذيبات النيتريل على سبيل المثال أسيتونيتريل acetonitrile ، أو
 مخاليط منها من بينها المذيب المخلط من ٢-بروبانول 2-propanol و أسيتونيتريل
 acetonitrile يفضل . ١٥

درجة حرارة التفاعل عامة سوف تختلف معتمدة على مواد البدء ، المذيب و الكواشف
 الأخرى المستعملة في التفاعل ، ولكن بتفضيل تكون بين ٢٠-١٠٠ درجة مئوية ، وبتفضيل
 أكبر بين ٥٠-٨٠ درجة مئوية .

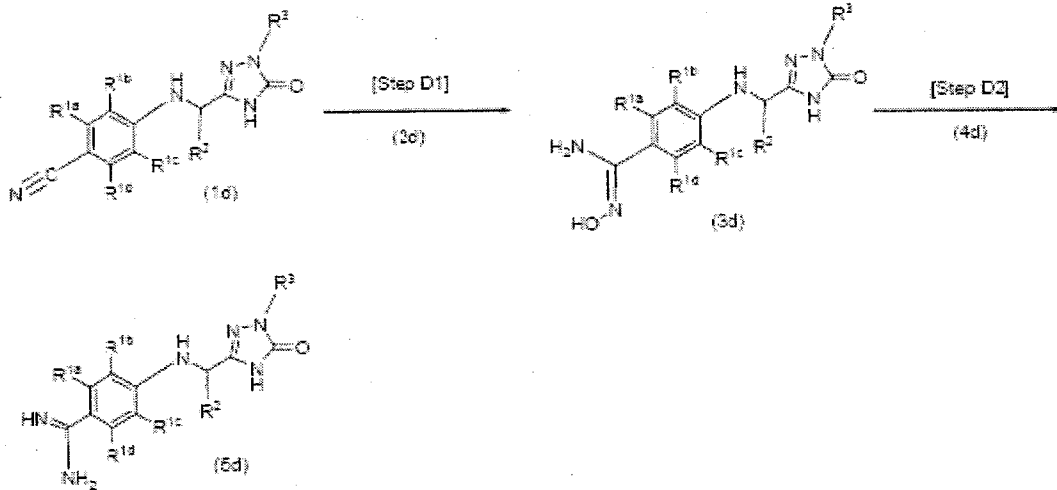
٢٠ زمن التفاعل سوف يختلف عامة معتمدا على مواد البدء ، المذيب والكواشف
 الأخرى المستعملة في التفاعل ، بالإضافة إلى درجة حرارة التفاعل ، ولكن بتفضيل
 يتم إجراء التقليب في ١-٢٤ ساعة و بتفضيل ١٢ ساعة في درجة الحرارة المذكورة سلفا بعد
 إضافة الكواشف.

مكافئ الأمونيا (ج٦) يمكن أن يستعمل في ١-٥ ضعف الكمية المولارية للمركب (ج٥) ،

ولكن بتفضيل في ١.١-٣ ضعف الكمية المولارية .

(عملية الانتاج D) عملية الانتاج (٣) لمركبات الاختراع

(التركيبية الكيميائية رقم ١٨)



هنا ، R^{1a} ، R^{1b} ، R^{1c} ، R^{1d} ، R^2 و R^3 تتضمن على نفس المرادفات كما سبق .

(الخطوة D١)

هذه تمثل خطوة تفاعل المركب (١د) (المركب ١٤أ) حيث أن T عبارة عن مجموعة سيانو (cyano) مع هيدروكسيل أمين هيدروكلوريد (١د) في مذيب solvent ، في وجود أو غياب قاعدة مناسبة ، لتنتج المركب (١د٣).

كمثال للمركب (١د) ، يمكن أن يستعمل ، بدلا من المركب ١٤أ) المحصل بواسطة (عملية الانتاج A) الموصوفة من قبل ، مركب معلومة بنحو شائع ، مركب متوفر تجاريا أو المركب الذي يمكن أن ينتج من المركب المتوفر بعملية يتم إجراؤها بنحو تقليدي في المجال بعمليات وصفت لاحقا .

١٥ يمكن إجراء الخطوة أيضا تحت تيار أو تحت بيئة من الغاز الخامل inert gas على سبيل

المثال النيتروجين nitrogen أو الأرجون argon .

- المذيب المستعمل في التفاعل ليس مقيدا بنحو خاص طالما يذيب المواد الأولية لدرجة ما و لم يتداخل مع التفاعل ، ومثلا ، يمكن أن يستعمل مذيبات أساسها الكحول على سبيل المثال ميثانول methanol ، إيثانول ethanol ، بروبانول عادي ، أيزوبروبانول ، بيوتانول عادي ، ثاني إيثيلين جليكول ، جليسرين و أوكتانول ، مذيبات الأميد على سبيل المثال فورماميد ، ثاني ميثيل فورماميد dimethylformamide ، و ثاني ميثيل اسيتاميد dimethylacetamide ، مذيب الاثير على سبيل المثال ثاني إيثيل إثير diethyl ether ، رباعي هيدرو فوران tetrahydrofuran ، ١ ، ٤-ديوكسان 1,4-dioxane و ثاني ميثوكسي إيثان 1,2-dimethoxyethane ، مذيبات السلفوكسيد sulfoxide-based solvents على سبيل المثال ثاني ميثيل سلفوكسيد dimethylsulfoxide أو مخاليط منها، من بينها الايثانول ethanol يفضل.
- ١٠ كمثل للأمتثلة النوعية من القواعد للتفاعل يمكن استعمال الأمينات الثلاثية و ن-ميثيل مورفولين ، حيث ثالث إيثيل أمين triethylamine يفضل .
- درجة حرارة التفاعل عامة سوف تختلف معتمدة على مواد البدء ، المذيب solvent والكواشف الأخرى المستعملة في التفاعل ، ولكن بتفضيل تكون بين صفر -١٥٠ درجة مئوية ، وبتفضيل أكبر بين ٥٠-١٠٠ درجة مئوية .
- ١٥ زمن التفاعل سوف يختلف عامة معتمدا على مواد البدء ، المذيب والكواشف الأخرى المستعملة في التفاعل ، بالإضافة إلى درجة حرارة التفاعل ، ولكن بتفضيل يتم إجراء التقلب في ١-٩٦ ساعة و بتفضيل بين ٢-٢٤ ساعة في درجة الحرارة المذكورة سلفا بعد إضافة الكواشف.
- الهيدروكسيل أمين هيدروكلوريد (٢د) يمكن أن يستعمل في ١-١٠ ضعف الكمية المولارية للمركب (١د) ، ولكن بتفضيل تستعمل في ٣-٧ ضعف الكمية المولارية.
- ٢٠ القاعدة يمكن أن تستعمل في ٢-١٥ ضعف الكمية المولارية للمركب (١د) ، ولكن بتفضيل تستعمل في ٣-١٠ ضعف الكمية المولارية .

(الخطوة D2)

هذه تمثل خطوة تفاعل المركب (د٣) إلى المركب (د٥) بالهدرجة الحفزية catalytic hydrogenation في مذيب solvent ، في وجود حفاز فلوئي مناسب و في وجود أنهيدريد حمض (د٤) .

٥ الحفاز الفلزي metal catalyst المستعمل للتفاعل يمكن أن يمثل بالاديوم -كربون أو ما شابه.

أنهيدريد الحمض المستعمل للتفاعل يمكن أن يمثل أنهيدريد أسيتيك ، أنهيدريد حمض ثالث فلوروأسيتيك trifluoroacetic acid ، أو ما شابه ، حيث أنهيدريد الأسيتيك الأفضل .

١٠ المذيب المستعمل في التفاعل ليس مقيدا بنحو خاص طالما يذيب المواد الأولية لدرجة ما و لم يتداخل مع التفاعل ، ومثلا ، يمكن أن يستعمل مذيبات أساسها الكحول على سبيل المثال ميثانول methanol ، إيثانول ethanol و ٢-بروبانول 2-propanol ، مذيبات الإيثير ether-based solvents ، على سبيل المثال رباعي هيدروفوران tetrahydrofuran ، ١ ، ٢ - ثاني ميثوكسي إيثان 1,2-dimethoxyethane ، ثالث بيوتيل ميثيل إثير t-butylmethyl ether ، ثاني إيثيل إثير diethyl ether و ديوكسان dioxane ، مذيبات هيدروكربونية أروماتية aliphatic hydrocarbon-based solvents على سبيل المثال بنزين benzene ، و طولوين toluene ، أحماض عضوية على سبيل المثال حمض الأسيتيك acetic acid و حمض الفورميك formic acid ، الماء أو مخاليط منها ، حيث حمض الأسيتيك acetic acid يفضل .

٢٠ درجة حرارة التفاعل عامة سوف تختلف معتمدة على مواد البدء ، المذيب و الكواشف الأخرى المستعملة في التفاعل ، ولكن بتفضيل تكون بين ١٠-٨٠ درجة مئوية ، وبتفضيل أكبر بين ١٠-٣٠ درجة مئوية .

زمن التفاعل سوف يختلف عامة معتمدا على مواد البدء ، المذيب solvent و الكواشف الأخرى المستعملة في التفاعل ، بالإضافة إلى درجة حرارة التفاعل ، ولكن بتفضيل يتم إجراء التقليل في ١-٢٤ ساعة و بتفضيل ١-٦ ساعة في درجة الحرارة المذكورة سلفا بعد إضافة الكواشف .

٥ الحفاز الفلزي metal catalyst يمكن أن يستعمل في ٠.٠٠١-٢ ضعف الكمية المولارية للمركب (د٣) ولكن بتفضيل في ٠.٠٠٥-١ ضعف الكمية المولارية .
أنهيدريد الحمض (د٤) يمكن أن يستعمل في ١-٥ ضعف الكمية المولارية للمركب (د٣) ، ولكن بتفضيل في ٣-١٠ ضعف الكمية المولارية .
المركب (د٣) يمكن أيضا أن يحول للمركب (د٥) وفقا للاختراع الحالي في وجود كاشف فلوي مناسب . ١٠

يمكن إجراء الخطوة أيضا تحت تيار أو تحت بيئة من الغاز الخامل inert gas على سبيل المثال النيتروجين nitrogen أو الأرجون argon.

الكاشف الفلزي metal reagent المستعمل للتفاعل يمكن أن يمثل مسحوق الحديد iron powder ، الزنك zinc ، نيكل راني Raney nickel ، أو ما شابه ، حيث مسحوق الحديد iron powder يفضل . ١٥

المذيب المستعمل في التفاعل ليس مقيدا بنحو خاص طالما يذيب المواد الأولية لدرجة ما و لم يتداخل مع التفاعل ، ومثلا ، يمكن أن يستعمل مذيبات أساسها الكحول على سبيل المثال ميثانول methanol ، إيثانول ethanol و ٢-بروبانول 2-propanol ، أحماض عضوية على سبيل المثال حمض الأسيتيك acetic acid وحمض الفورميك formic acid ، الماء أو مخاليط منها ، من بينها المذيب المخلوط من الميثانول methanol ، حمض الأسيتيك والماء يفضل . ٢٠

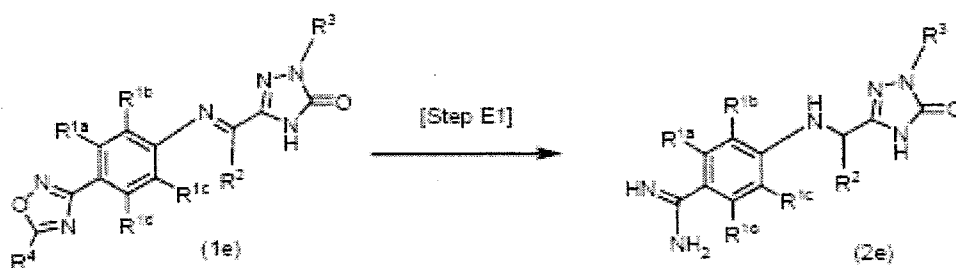
درجة حرارة التفاعل عامة سوف تختلف معتمدة على مواد البدء ، المذيب solvent والكواشف الأخرى المستعملة في التفاعل ، ولكن بتفضيل تكون بين ١٠-٨٠ درجة مئوية ، وبتفضيل أكبر بين ٥٠-٧٠ درجة مئوية .

٥ زمن التفاعل سوف يختلف عامة معتمدا على مواد البدء ، المذيب و الكواشف الأخرى المستعملة في التفاعل ، بالإضافة إلى درجة حرارة التفاعل ، ولكن بتفضيل يتم إجراء التقلب في ١-٢٤ ساعة و بتفضيل ١٢ ساعة في درجة الحرارة المذكورة سلفا بعد إضافة الكواشف .

الكاشف الفلزي metal reagent يمكن أن يستعمل في ١-٣٠ ضعف الكمية المولارية للمركب (اب) ، ولكن بتفضيل في ٥-٢٠ ضعف الكمية المولارية .

١٠ (عملية الإنتاج E) عملية الإنتاج ٤ لمركبات الاختراع

(التركيبية الكيميائية ١٩)

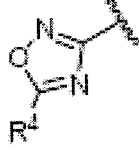


هنا ، R^3 ، R^2 ، R^{1d} ، R^{1c} ، R^{1b} ، R^{1a} ، تتضمن على نفس المرادفات كما سبق.

١٥ (الخطوة E1)

هذه تمثل خطوة تفاعل المركب (١٥) (المركب ١٣) حيث أن T عبارة عن الصيغة :

(التركيبية الكيميائية رقم ٢٠)



(حيث R4 هي كما حدد من قبل) لمركب ٢هـ) وفقا للاختراع في مذيب ، في وجود كاشف فلزي مناسب .

كمثال للمركب (١هـ) ، يمكن أن يستعمل ، بدلا من المركب ١٣أ) المحصل بواسطة (عملية الانتاج A) الموصوفة من قبل ، مركب معلومة بنحو شائع ، مركب متوفر تجاريا أو المركب الذي يمكن أن ينتج من المركب المتوفر بعملية يتم إجراؤها بنحو تقليدي في المجال بعمليات وصفت لاحقا .

يمكن إجراء الخطوة أيضا تحت تيار أو تحت بيئة من الغاز الخامل inert gas على سبيل المثال النيتروجين nitrogen أو الأرجون argon . ١٠

الكاشف الفلزي metal reagent المستعمل وفقا للاختراع الحالي يمكن أن يمثل مسحوق حديد iron powder ، زنك zinc ، نيكل راني Raney nickel أو ما شابه ، حيث مسحوق الحديد iron powder يفضل .

المذيب المستعمل في التفاعل ليس مقيدا بنحو خاص طالما يذيب المواد الأولية لدرجة ما و لم يتداخل مع التفاعل ، ومثلا ، يمكن أن يستعمل مذيبات أساسها الكحول على سبيل المثال ميثانول methanol ، إيثانول ethanol و ٢-بروبانول 2-propanol ، أحمض عضوية على سبيل المثال حمض الأسيتيك acetic acid و حمض الفورميك formic acid ، الماء أو مخاليط منها ، من بينها المذيب solvent المخلط من الميثانول ، حمض الأسيتيك و الماء يفضل . ١٥

درجة حرارة التفاعل عامة سوف تختلف معتمدة على مواد البدء ، المذيب و الكواشف الأخرى المستعملة في التفاعل ، ولكن بتفضيل تكون بين ١٠-٨٠ درجة مئوية ، وبتفضيل أكبر بين ٥٠-٧٠ درجة مئوية .

زمن التفاعل سوف يختلف عامة معتمدا على مواد البدء ، المذيب و الكواشف الأخرى المستعملة في التفاعل ، بالإضافة إلى درجة حرارة التفاعل ، ولكن بتفضيل يتم إجراء التقليل في ١-٤٨ ساعة و بتفضيل ٢٤ ساعة في درجة الحرارة المذكورة سلفا بعد إضافة الكواشف .

الكاشف الفلزي metal reagent يمكن أن يستعمل في ١-٥٠ ضعف الكمية المولارية للمركب (هـ) ولكن بتفضيل في ١٠-٣٠ ضعف الكمية المولارية .

عبر تمام التفاعل في كل خطوة من العملية الموصوفة سابقا ، المركب الهدف في كل خطوة يمكن أن يستخلص من مخلوط التفاعل بطريقة عادية .

مثلا عندما يكون مخلوط التفاعل التام عبارة عن محلول ، مخلوط التفاعل يمكن أن يرتد لدرجة حرارة الغرفة أو يبرد فوق الثلج كما يتطلب ، و يعادل مع حمض مناسب ، عامل قلوي ، عامل أكسدة أو عامل مختزل ، قبل إضافة الماء و مذيب عضوي الذي يكون غير قابل للمزج و لن يتفاعل مع المركب الهدف ، على سبيل المثال أسيتات الايثيل ethyl acetate ، وفصل الطبقة المحتوية على المركب الهدف .

لاحقا ، المذيب الغير قابل للمزج مع الطبقة المستخلصة و لن يتفاعل مع المركب الهدف يمكن أن يضاف ، ومن ثم الطبقة المحتوية على المركب الهدف تغسل و تفصل . عندما تكون الطبقة عبارة عن طبقة عضوية ، يمكن أن تجفف باستعمال عامل تفكك على سبيل المثال سلفات ماغنسيوم لامائية anhydrous magnesium sulfate أو سلفات صوديوم لامائية anhydrous sodium sulfate ، و المذيب يقطر ليستخلص المركب الهدف . عندما تكون

الطبقة عبارة عن طبقة مائية ، يمكن أن يتم فصل الملح كهربيا ومن ثم تجفد لاستخلاص المركب الهدف .

عندما يكون مخلوط التفاعل التام عبارة عن محلول ، يمكن أن يستخلص المركب الهدف بيسر عن طريق تقطير المكونات من غير المركب الهدف (مثلا ، مذيب ، كواشف ، إلخ.) في ضغط عادي أو عبر ضغط مختزل . ٥

عندما يترسب المركب الهدف وحده كمادة صلب ، أو عندما مخلوط التفاعل التام عبارة عن محلول و المركب الهدف يترسب وحده كمادة صلب أثناء عملية الاستخلاص ، المركب الهدف يمكن أن يرشح أولا بطريقة الترشيح ، المركب الهدف المرشح يغسل بواسطة مذيب عضوية أو غير عضوية مناسب و تجفيف يتم لعلاج السائل الأم بذات الطريقة متى يكون مخلوط التفاعل التام محلولاً ، لكي يتم الحصول على المركب الهدف . ١٠

ومن ناحية أخرى ، عندما الكواشف أو العامل الحفاز عبارة عن مواد صلبة فقط متواجدة ، أو عندما مخلوط التفاعل التام عبارة عن محلول و الكواشف أو العامل الحفاز وحده يترسب في صورة صلبة أثناء عملية الاستخلاص ، حيث المركب الهدف يبقى مذابا في المحلول ، الكواشف أو الحفاز يمكن أن ترشح أولا بطريقة الترشيح ، الكواشف المرشحة أو الحفاز تغسل بواسطة مذيب عضوية أو غير عضوي مناسب ، و الغسالة المحصلة تدمج مع السائل الأم للحصول على مخلوط سائل ، الذي يمكن من ثم أن يعالج بذات الطريقة كما لو كان مخلوط التفاعل التام محلول ، لكي يتم الحصول على المركب الهدف . ١٥

مخلوط التفاعل يمكن أن يستعمل مباشرة للخطوات اللاحقة بدون عزل المركب الهدف في الحالات حيث المكونات الأخرى من غير المركب الهدف في مخلوط التفاعل سوف لن تثبط التفاعل في الخطوات اللاحقة . ٢٠

النقاوة للمركب الهدف المستخلصة بتلك الطرق يمكن أن تتزايد عن طريق إجراء إعادة بلورة ، طرق الكروماتوجرافية chromatography أو التقطير المناسبة .

المكونات (المستحضرات) الصيدلانية يمكن أن تشمل روابط مشحمة وعوامل محله وعوامل للتولين مصححات الطعم (المذاق) المستحلبات و Sufactants (المواد التي تصيغ طبقة على سطح الماء) العوامل التي تساعد على الأذابة والعوامل المعلقة التي تؤدي إلى تساوى التوتر والعوامل التي تكون الـ buffer والمواد الحافظة والعوامل المضادة للأكسدة antioxidants والمثبتات ومحفزات الامتصاص والمثيل كل هذا تم استخدامهم عامة فى العلاج ٥ لو مرغوب ويتم جمع كل هذه العوامل للاستخدام .

السواغ يمكن أن يشمل على سبيل المثال اللاكتوز lactose وسكر ابيض ناعم saccharose وجلوكوز glucose ونشا القمح corn starch أو الذرة سوربيتول sorbitol ، مانيتول mannitol ، النشا الفار ديكسترن dextrin وسليولوز بلورى crystalline cellulose ١٠ وسالسيك انهيدريد خفيف light anhydrous silicic acid و الومنيوم ساليكات aluminum silicate وكالسيوم ساليكات calcium silicate وماغنسيوم الومنيو ميتا ساليكات magnesium metasilicate aluminate وكالسيوم هيدروجين فوسفات calcium hydrogenphosphate والمثيل .

المواد التي تساعد على التماسك يمكن أن تشمل على سبيل المثال كحول البولى فينيل polyvinyl alcohol و ميثيل سليولوز methylcellulose ، إيثيل سليولوز ethylcellulose والصمغ العربى gum arabic ، صمغ الكثيراء ragacanth والجيلاتين gelatin وشيلاك المصفى shellac وهيدروكسى بروبيل ميثيل سليولوز hydroxypropylmethylcellulose و هيدروكسى بروبيل سليولوز hydroxypropylcellulose ، كربوكسى ميثيل سليولوز صوديوم carboxymethylcellulose sodium ، بولى فينيل بيروليون polyvinylpyrrolidone ، ١٥ ماكروجول macrogol والميثيل . ٢٠

المشحمة يمكن أن تشمل على سبيل المثال ستييرات الماغنسيوم magnesium stearate وستيرات الكالسيوم calcium stearate وصوديوم سنياريل فيومارات

sodium stearyl fumarate والتاليك talc وبولى اثيلين جليكول polyethylene glycol والسليكا الغروية colloidal silica (شبه الغروية) والميثيل .

العوامل المحلله يمكن أن تشمل على سبيل المثال السليلوز البلورى crystalline cellulose ، الاجار agar والجيلاتين gelatin وكربونات الكالسيوم calcium carbonate وصوديوم هيدروجين كربونات sodium hydrogen carbonate ، سترات الكالسيوم calcium citrate ديكسترون dextrin ، بكتين pectin والهيدروكسى بروبيل سليلوز hydroxypropylcellulose والقليل التبادل وكربوكسى ميثيل سليلوز low-substituted hydroxypropylcellulose ، كربوكسى ميثيل سليلوز كالسيوم carboxymethylcellulose calcium وكربوسكامليوز صوديوم croscarmellose sodium ونشا الكربوكسى ميثيل ونشا الصوديوم وكربوكسى ميثيل carboxymethyl starch sodium والميثيل .

والعوامل الملونة يمكن ان تشمل حديد السيكوى iron sesquioxide أوأكسيد وحديد سيسكوى أوأكسيد الاصفر yellow iron sesquioxide ، كارميل carmine وكارميل caramel ، بيتا كاروتين β -carotene وأوكسيد التيتانيوم titanium oxide ، تاليك talc ، رابيو فلافين صوديوم فوسفات الصبغ riboflavin sodium phosphate ، الالومنيوم الأصفر yellow aluminum والتمثيل والذى تم وضعهم كأضافات للعلاج .

عوامل مصححات القذاف يمكن أن تشمل بودر الكوكا منثول mentioned cocoa powder البودر الأورماتى الذى يحتوى على حلقة بنزين) وزيت المينتار بورنيول لحاء السينامون البودرى والميثيل .

المستحلبات أو الـ surfactants يمكن أن تشمل ستيرل تراى ايثانول امين stearyltriethanolamine وصوديوم لوريل سلفات sodium lauryl sulfate ولوريل أمينو بروبيونك أسيد laurylaminopropionic acid وكلتين وجلسرين مونوسـتيرات

glycerin monostearate وسكروز الفاتى اسيد استير sucrose fatty acid ester ، جلسرين

فاتى اسيد استير glycerin fatty acid ester والمثيل .

العوامل التى تساعد على الازابة يمكن أن تشمل بولى اثيلين جليكول

polyethylene glycol وبروبيلين جليكول propylene glycol وبنزيل بنزوات

benzyl benzoate وايتانول ethanol وكوليسترول cholesterol وتراى ايتانول امين ٥

triethanolamine وكربونات الصوديوم sodium carbonate وسترات الصوديوم

sodium citrate وبولى سوربات ٨٠ polysorbate 80 ونيكوتين أميد nicotinic acid amide

والمثيل .

العوامل التى تساعد على تعليق المواد يمكن أن تشمل بالإضافة إلى الـ surfactants

بوليمرات polymers محبه للماء مثل كحول البولى فينيل polyvinyl alcohol وبولى فينيل ١٠

بيروليدون polyvinylpyrrolidone ، ميثيل سليلوز methylcellulose وهيدروكسى ميثيل

سليلوز hydroxymethylcellulose وهيدروكسى إيثيل سليلوز hydroxyethylcellulose

وهيدروكسى بروبييل سليلوز hydroxypropylcellulose .

العوامل التى تساعد على تساوى التوتر يمكن أن تشمل الجلوكوز glucose

وكلوريد الصوديوم sodium chloride ، مينتول mannitol ، سوربيتول sorbitol ١٥

والمثيل

الـ buffering agent يمكن أن تشمل buffer الفوسفات phosphate ، اسيتات

acetate ، كربونات carbonate ، سترات citrate والمثيل لهم .

المواد الخافضة يمكن أن تشمل ميثيل بارابين methylparaben وبروبيل بارابين

propylparaben وكلورو بيوتانول chlorobutanol وكحول البنزيل benzyl alcohol وكحول ٢٠

افين إيثيل phenethyl alcohol و دى هيدرواتييك اسيد dehydroacetic acid وحمض السوربيك

sorbic acid والمثيل لهم

المواد المضادة للأكسدة antioxidants يمكن أن تشمل السلفيت sulfite وحمض

الاسكوربيك ascorbic acid و X - تيوكوفيرول α -tocopherol والمثيل لهم .

المثبتات يمكن أن تشمل تلك التي يتم استخدامها في عامة في العلاج محفزات

الامتصاص يمكن أن تشمل عمة تلك الذي تم استخدامها في عامة في العلاج (الأدوية) .

المستحضرات الصيدلانية التي تم وصفها مسبقاً يمكن أن تشمل عوامل تؤخذ عن طريق ٥

الفم مثل الأقراص والبودر والحبوب والكبسولات والشراب والأقراص المطلقة للسعال

والمستنشقات والتحضيرات الخارجية مثل الـ suppositories والمراهم ومراهم للعين ومحاليل

للعين (قطره) و شرائط ونقط للأنف ونقط للأذن وكمامات والمرطبات (الملطفات) والحقن -

الأشكال (الصور) المفضله هي التحضيرات الخارجية والتي تؤثر مباشرة على المنطقة

(المساحة) المريضة. ١٠

العوامل التي تؤخذ عن طريق الفم يمكن أن تصاحب (تضاف إلى) مع الإضافات التي

تم وصفها مسبقاً وذلك لتكوين (العلاج) المستحضرات الطبية - بالإضافة يمكن أن تعطى

أسطح العوامل (agents) لو هذا ضروري .

المستحضرات الخارجية يمكن أن تكون مصاحبة للإضافات التي تم وصفها وخاصة

المساغات والمواد التي تساعد على التثبيت مصحات المذاق المستحلبات surfactants والمواد ١٥

التي تساعد على الأذابة والمثبتات أو محفزات الامتصاص وذلك لتكوين المستحضرات الطبية

الحقن يمكن أن يكون مصاحب مع المواد الإضافية التي تم وصفها وخاصة

المستحلبات surfactants (مواد تصنع طبقة على سطح الماء) والمواد التي تساعد على

الاذابة والعوامل المعلقة والعوامل التي تساعد على تساوى التوتر والمواد الحافظة والعوامل ٢٠

المضادة للأكسدة antioxidants والمثبتات أو محفزات الامتصاص وذلك لتكوين

المستحضرات.

الجرعة من المركب المحضر صيدلياً لهذا الاختراع تكون مختلفة اعتماداً على درجة الاعراض والسن والجنس ووزن الجسم وشكل الجرعة ونوع الأملاح واختلاف درجة الحساسية لهذا العامل والنوع الخاص للمرض أو المثل لهذا .

٥ عامة في حالة تناول الدواء عن طريق الفم وجرعة المركب المحضر صيدلياً في الاختراع الحالي تقريباً بين ٣٠ ميكروجرام و ١٠ جرام (ويفضل بين ٠.١ مللي جرام و ١٠٠ مللي جرام) لكل يافع كل يوم .

في حالة المستحضرات الخارجية تكون الجرعة بين ٣٠ ميكرو جرام و ٢٠ جرام (ويفضل بين ١٠٠ ميكرو جرام و ١٠ جرام) لكل يافع كل يوم .

١٠ أما في حالة الحقن الجرعة تكون بين ٣٠ ميكرو جرام و ١ جرام (ويفضل بين ١٠٠ ميكرو جرام و ٥٠٠ ميكرو جرام) لكل يافع كل يوم .

الجرعة التي تم وصفها مسبقاً يتم استخدامها يومياً كجرعة مفردة أو يتم تقسيمها على من ٢ إلى ٦ جرعات .

تلك القيم عبارة عن كميات تناول فعلية في حالة التركيبات الفمية و الحقن ، و تمثل الكميات الممتصة فعلياً عن طريق جسم في حالة التركيبات الخارجية .

الأمثلة

المركبات وفقاً للاختراع الحالي يمكن أن تنتج بالعمليات الموصوفة في الأمثلة التالية ، والتأثيرات للمركبات يمكن أن تؤكد عن طريق الطرق الموصوفة في أمثلة الاختبار التالية .

٢٠ على أية حال ، تلك الأمثلة المحددة هي للتوضيح فقط و لا يراد أن تقيد الاختراع بأي طريقة ، والتعديلات المتنوعة يمكن أن تتم على سبيل المثال تعتبر ضمن مقصد الاختراع الحالي .

المركبات المذكورة بالرجوع للوثائق المنشورة تنتج بطريقة وصفت في تلك الوثائق .
 مالم يحدد غير ذلك ، " هلام السيليكا : في كروماتوجرافية chromatography عمود هلام
 سيليكا " "silica gel" المذكورة خلال الأمثلة هي إما هلام سيليكا ٦٠ (٧٠-٢٣٠ مش أو
 ٣٤٠-٤٠٠ مش) بواسطة شركة ميرك ليمتد Merck, Ltd ، أو فلاش + خرطوشة
 ٥ (KP-SIL ، ٦٠ أنجستروم ، ٣٢-٦٣ ميكرومتر) بواسطة شركة بيوتاج FLASH+Cartridge

(KP-SIL, 60 Å, 32-63 µm) by Biotage.

أيضا مالم يحدد غير ذلك ، " هلام السيليكا " في " كروماتوجرافية chromatography
 عمود هلام سيليكا silica gel ، المذكور خلال الأمثلة يمكن أن يشير إلى
 عمود هاي-فلاش (علامة تجارية) (٤٠ ميكرومتر-٦٠ أنجستروم) بواسطة يامازين
 ١٠ كوربوريشن Merck, Ltd. or FLASH+Cartridge (KP-SIL, 60 Å, 32-63 µm) by

Biotage. بالإضافة لاثنتين من هلامات السيليكا silica gels المذكورة سلفا .

مالم يحدد غير ذلك ، " هلام السيليكا silica gel معكوس الحالة : في " كروماتوجرافية
 chromatography عمود هلام سيليكا "silica gel" معكوس الحالة " المذكور خلال الأمثلة
 يشير إلى YMC* GEL ODS-Q (١٢ نانومتر إيس - ٥٠ ميكرومتر) بواسطة YMC COK
 ١٥ . Ltd

أيضا ما لم يحدد غير ذلك ، " هلام سيليكا "silica gel" NH " في " كروماتوجرافية عمود
 هلام سيليكا NH " المذكورة خلال الأمثلة يشير إلى هلام سيليكا "silica gel" مغلف
 بواسطة بروبيل أمين (٢٠٠-٣٥٠ مش) بواسطة شركة فوجي سيليسيا كيميكال ليمتد

Fuji Silysia Chemical, Ltd.

٢٠ " هلام سيليكا NAM " في " كروماتوجرافية عمود هلام سيليكا NAM " المذكورة خلال
 الأمثلة يشير إلى NAM-200H أو NAM-300H بواسطة شركة ناجرا ساينس كو ، ليمتد

.Nagara Science Co., Ltd.

ما لم يحدد غير ذلك ، " كروماتوجرافية سائل عالي الأداء معكوسة الحالة " المذكورة
خلال الأمثلة تتم عبر الظروف التالية
(العمود)

أحد الأعمدة التالية تختار للاستعمال .

SHISEIDO شيسيدو	الشركة
CAPCELL PAK C18 ١٨ كابسيل باك سي	الاسم
50 mm × 20 mm I.D ٥٠ مم X ٢٠ مم قطر داخلي	الحجم
ACR 5 µm ٥ ميكرومتر	النوع
YMC	الشركة
YMC CombiPrep ODS-A	الاسم
٥٠ مم X ٢٠ مم قطر داخلي	الحجم
S-5 ميكرومتر	النوع
WAKO واكو	الشركة
WAKOpak Combi ODS-A : إيه -إس	الاسم
٥٠ مم X ٢٠ مم قطر داخلي	الحجم

٥ (الطور المتحرك)

توافق من ١ أو ٢ بأسفل أو توافق من ٣ و ٤ بأسفل يحضر عن طريق ممال في ١٠٠ :
صفر - صفر ١٠٠ ، نسب الاستعمال مطبقة متحركة لكروماتوجرافية chromatography
السائل .

١- ٩٩.٩ % ماء (٠.١ % حمض ثالث فلوروأسيتيك trifluoroacetic acid)

٢- ٩٩.٩% اسيتونيتريل acetonitrile (٠.١% حمض ثالث فلوروأسيك (trifluoroacetic acid

٣- ٩٩.٩% ماء (٠.١% حمض ثالث فلوروأسيك (trifluoroacetic acid

٤- ٩٩.٩% اسيتونيتريل acetonitrile (٠.١% حمض ثالث فلوروأسيك (trifluoroacetic acid

ما لم يحدد غير ذلك ، الانحلال الضوئي باستعمال سوميكيرال أو إيه-٢٥٠٠ خلال الأمثلة يتم عبر الظروف التالية :-

(العمود)

الاسم = سوميكيرال أو غيه SUMICHIRAL OA - ٢٥٠٠ ، ٢٠ مم X ٢٥ سم
المصنع = سوميكا كيميكا أناليسيز سيرفايس ليمتد Sumika Chemical Analysis Service, Ltd.

(الحالة المتحركة و معدل الترويق)

٠.٠٥ مولار من محلول أسيتات الأمونيوم -ميثانول ammonium acetate-methanol ، ١٠ مل ،/دقيقة .

ما لم يحدد غير ذلك ، التعبير " زمن بقاء HPLC " المستعمل خلال الأمثلة عبارة عن زمن البقاء للانحلال الضوئي عبر الظروف التالية .

(العمود)

الاسم = سوميكيرال أو إيه SUMICHIRAL OA - ٢٥٠٠ ، ٢٠ مم X ٢٥ سم
المصنع = سوميكا كيميكا أناليسيز سيرفايس ليمتد Sumika Chemical Analysis Service,

Ltd

(الطور المتحرك و معدل الترويق)

٠.٠٥ مولار محلول أسيتات الأمونيوم -ميثانول ammonium acetate-methanol ، ١٠ مل ،/دقيقة .

مالم يحدد غير ذلك ، التعبير " ثاني أكسيد المنجنيز manganese dioxide " المستعمل خلال الأمتلة يشير الى CMD-1 بواسطة شيو دنكي كوجيو كو ليتمد Chuo Denki Kogyo Co., Ltd.

التعبير درجة حرارة الغرفة " في الأمتلة العادية يشير إلى درجة حرارة بين ١٠ و ٣٥ درجة مئوية . القيم للنسبة المئوية تكون بنسب الأوزان ، ما لم يحدد غير ذلك . الرموز الأخرى المستعملة في الأمتلة تصف ما يلي :

Proton nuclear magnetic resonance	الرنين النووي المغناطيسي للبروتون	1H-NMR
δ : Chemical shift	التغير الكيميائي	دلتا
singlet	مفرد	S
doublet	ثنائي	D
triplet	ثلاثي	T
quartet	رباعي	Q
multiplet	متعدد	M
broad	متسع	BR
septet	سباعي	SEP
coupling constant	ثابت تقارن	J
Hertz	هيرتز	HZ
mol/L	مول/لتر	M
normal	عادي	N
secondary	ثانوي	S

tertiary ثالثي	T
Normality العيارية	N
deutero chloroform ديوتيرو كلوروفورم	CD-CL3
deutero dimethylsulfoxide ديوتيرو ثاني ميثيل سلفوكسيد	D6-DMSO
deutero methanol ديوتيرو ميثانول	CD3OD
deutero acetic acid ديوتيرو حمض أسيتيك	CD3CO2D
N,N-dimethylformamide ن،ن-ثاني ميثيل فورماميد	DMF
tetrahydrofuran رباعي هيدروفران	THF
dimethylsulfoxide ثاني ميثيل سلفوكسيد	DMSO
diisopropyl azodicarboxylate ثاني أيزوبروبيل أزوثنائي كربوكسيلات	DIAD
diethyl azodicarboxylate ثاني إيثيل أزوثنائي كربوكسيلات	DEAD
Molecular Sieves 3A مهازات مولارية ٣ أنجستروم	MS3A
ytterbium(III) تربيوم (٣) ثالث فلوروميثان سلفونات هيدرات	Yb(Otf)3
trifluoromethanesulfonate hydrate	
trimethyloxonium ثالث ميثوكسونيوم رباعي فلوروبورات	MeO+ BF4-
tetrafluoroborate	
tetrabutylammonium fluoride رباعي بيوتيل أمونيوم فلوريد	TBAF

مثال ١ : (R) , (S) - ٢- - ٣- (٤- كارباميد ويل فينيل أمونيوم) - (٢- فلورو -

٥.٤ ثنائي ميثوأكسي فينيل (ميثيل [٥- - ٥.٤ ثنائي هيدرو - [٤.٢.١] تريازول

١- يل أسيتات حمض بنزويك . ٢- (4-carbamimidoylphenylamino)- (2- (R) and (S)-

fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}benzoic

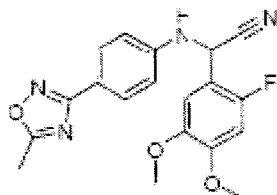
acid acetate

(la) (٢- فلورو - ٥.٤ - ثنائي ميثوأكسي فينيل) - [٤ -] - (٥ - ميثيل -

[٤.٢.١] أوكساديازول -٣- يل (فينيل أمينو [أسيتو نيتريل 2-fluoro-4,5-

.dimethoxyphenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]acetonitrile ٥

[الصيغة الكيميائية ٢١] .



رنين نووي مغناطيسي

بعد اضافي ٤.٤١ حجر ٤ - (٤ - ميثيل - [٤.٢.١] أوكساديازول -٣- يل) فينيل

١٠ أمين 4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamine [cas رقم ٦٨-٩ - ١٠١٨٥] ٤

مم من ٢- فلورو - ٥.٤ - ثنائي ميثوكسي بنزالدهيد 2-fluoro-4,5-

dimethoxybenzaldehyde [cas رقم ٦٢-٤ - ٧١٩٢٤] ٥ جم من مناخل جزئية a3 "فيما يلي

(ms3a) و ٦.٦٩ مللي لتر من سيانيد ثلاثي ميثيل سليل trimethylsilyl cyanide إلى محلول

١.٥٦ جم من اليوتربيوم III هيدرات ثلاثي فلورو و مثبتات سالفونات فيما يلي

١٥ ytterbium(III) trifluoromethanesulfonate hydrate (hereinafter, "Yb(OTf)₃") في ١٠

مللي لتر من ثنائي كلورو ميثان dichloromethane تحت جو نيتروجين nitrogen وتم تقليب

الخلط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٢ ساعة

بعد ذلك يضاف ٥٠٠ مللي لتر من أسيتات الإيثيل ethyl acetate إلى خليط التفاعل

ورشح خلال سيليت celite وغسل السيليت بواسطة ١٠٠٠ مللي لتر من أسيتات الإيثيل

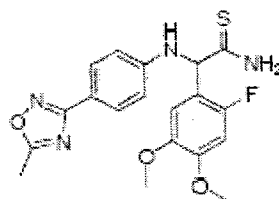
٢٠ أؤخذت الطبقات العضوية وغسلت بالماء وماء ملح مشبع وبعد ذلك جففت فوق سلفات

صوديوم غير مائية anhydrous sodium sulfate. تم ترشيح عامل التجفيف وتم تركيز المرشح تحت ضغط مقلل تم تنقية الراسب بواسطة مطياف عمود جلائين سيليكيا "إيثيل أسيتات هيباتات" silica gel column chromatography (ethyl acetate-heptane) لكي تعطى مركب العنوان (٨.٨٤ جم) كصلب أصفر فاتح .

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٢٢]

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.64 (s, 3H) 3.90 (s, 3H) 3.92 (s, 3H) 4.31 (d, J=7.6Hz, 1H) 5.61 (d, J=7.6Hz, 1H) 6.73 (d, J=11.2Hz, 1H) 6.84 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.04 (d, J=7.2Hz, 1H) 7.98 (d, J=8.8Hz, 2H)
[0141] (1b) 2-(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]thioacetamide
[0142] [Chemical Formula 22]



بعد اضافة ٣٦.٨ مللى لتر من ٢٠ ٪ من محلول مائى من كبريتيد الأمونيوم

١٥ ammonium sulfide إلى محلول ٧.٩٧ جم من (٢- فلورو - ٥.٤ ثنائى إيثوأوكسى فينيل)

- [٤ - (٥ - ميثيل - [٤.٢.١] او كاديازول - ٣ - يل) فينيل أنيوي] أسيتو نيتريت (2-fluoro-

4,5-dimethoxyphenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]acetonitrile

فى ٧٥٠ مللى لتر من ميثانول رباعى هيدروفيوران methanol:tetrahydrofuran . فيما يلى

THF = ٢ : ١ مذيب solvent مخلوط تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٢

٢٠ ساعة بعد ذلك تم إضافة ١٥٠٠ مللى لتر أسيتات إيثيل ethyl acetate و ١٠٠٠ مللى لتر من

الماء إلى خليط التفاعل وتم إجراء التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ دقيقة وتم سحب

الراسب ثم غسيل الطبقة العضوية فى المرشح بماء بحر مشبع وجففت فوق سلفات صوديوم

غير مائية anhydrous sodium sulfate تم سحب عامل التجفيف وتم تركيز المرشح تحت

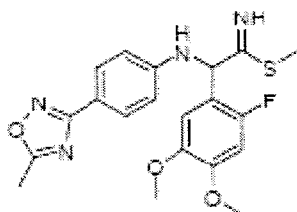
ضغط مقابل واتحد مع الراسب المحصول عليه سابقاً لكي يعطى مركب العنوان ٨.٥٩ جم
كراسب أصفر فاتح .

رنين نووى مغناطيسى

الصيغة الكيميائية ٢٣

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 2.60 (s, 3H) 3.73 (s, 3H) 3.77 (s, 3H) 5.41 (d, J=6.0Hz, 1H) 6.75 (d, J=8.8Hz, 2H) 6.79 (d, J=6.0Hz, 1H) 6.92 (d, J=11.6Hz, 1H) 7.14 (d, J=6.8Hz, 1H) 7.74 (d, J=8.8Hz, 2H) 9.54 (br.s, 1H) 9.80 (br.s, 1H)
[0143] (1c) 2-(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]thioacetimidic acid methyl ester

١٠ [0144] [Chemical Formula 23]



بعد اضافة ٣.٦٢ جم من ثلاثة ميثيل اوكسونيومك رباعى فلورو يورات "قيما

يلى (trimethyloxonium tetrafluoroborate (hereinafter, "Me₃O⁺BF₄⁻")) إلى محلول ٨.٥٩

جم من ٢- (٢-فلورو - ٥.٤ - ثنائى ميثوأكسى فينيل) ٢- [٤- (ميثيل [٤.٢.١]

١٥ اوكسا ديازول -٣- يل) فينيل أمينو [ثيو أسيتاميد 2-(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-2-

[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]thioacetamide فى ٤٠٠ مللى لتر من

ثنائى كلور ميثانى dichloromethane تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere وتم

تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ ساعة - تم إضافة هيدروجين

كربونات صوديوم مائية مشبعة aqueous sodium hydrogencarbonate إلى خليط

٢٠ التفاعل وتم عمل إستخلاص مع ثنائى كلورو ميثان dichloromethane بعد غسل

الطبقة العضوية بماء بحر مشبع تم تجفيفها على سلفات صوديوم لا مائية

.anhydrous sodium sulfate

تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل لكي يعطى مركب العنوان

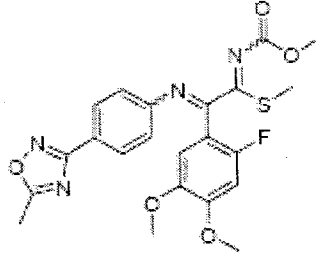
٨٣٨٩ جم ومنتج هام كزيت .

رنين نووي مغناطيسي

[الصيغة الكيميائية ٢٤]

[0145] (1d) [2-(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester

[0146] [Chemical Formula 24]



بعض اضافة ٩.٨٥ الى لتر من ٦.٤٠٢ كوليدين 2,4,6-collidine و ٤.٩٤ مللى لتر

١٠ من كلورو فورمات إلى محلول ٨.٨٦ جم من ٢- (٢- فلورو - ٥.٤ ثنائي ميثول ميثوكسي

فينيل) - ٢- [٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١] اوكسا ديازول - ٣- يل) فينيل أمينو] إستر

مينيل حمض ثيو أسيتاميديك -2-(2-fluoro- methyl chloroformate to a solution of 8.89 g of 2-(2-fluoro-

4,5-dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylamino]thioacetimidic acid methyl ester ٣٠٠ مللى لتر من الطولوين

١٥ toluene تم تقليب الخليط عند ٨٠م لمدة ١٨ ساعة تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere

بعد تبريد خليط التفاعل ثم اضافة حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid مخفف وتم إجراء

إستخلاصه مع أسيتات إيثيل ethyl acetate تم غسل الطبقة العضوية بالماء وماء ملح مشبع

وبعد ذلك جففت فوق سلفات صوديوم لا مائية anhydrous sodium sulfate .

تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل تم تنقية

٢٠ الراسب بواسطة مطياف عمود جيلاتين سيليكا "أسيتات إيثيل - عبيات -

silica gel column chromatography (ethyl acetate-heptane) لكي يعطى مركب العنوان

(٤.١٢ جم) خليط متماثل كراسب اصفر فاتح .

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٢٥]

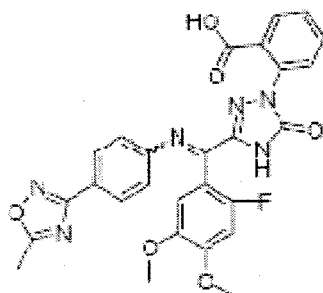
¹H-NMR (CDCl₃) Two isomers:

δ 2.32 (s, 3H) 2.65 (s, 3H) 3.62 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 3.93 (s, 3H) 6.61 (d, J=12.4Hz, 1H) 7.10 (d, J=6.8Hz, 2H) 7.44 (d, J=6.8Hz, 1H) 8.01 (d, J=6.8Hz, 2H)

δ 2.48 (s, 3H) 2.62 (s, 3H) 3.59 (s, 3H) 3.64 (s, 3H) 3.93 (s, 3H) 6.47 (d, J=10.4Hz, 1H) 6.49 (d, J=6.0Hz, 1H) 6.83 (d, J=8.4Hz, 2H) 7.89 (d, J=8.4Hz, 2H)

[0147] (1e) 2-(3-((2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]methyl)-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)benzoic acid

[0148] [Chemical Formula 25]



بعد إضافة ٢٤٠ مللى جم من ٢- هيدروكلوريد حمض هيدروازينو بنزويك

١٥ 2-hydrazinobenzoic acid hydrochloride و ٠.٢٩٥ مللى لتر من ثلاثى ايثيل أمين

triethylamine إلى محلول ٥٠٠ مللى جم من [٢- (٢- فلورو - ٥.٤ ثنائى ميثوكسى

فينيل) ٢- [٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١] أوكساديازول - ٣- يل) فينيل أغيمينو] - ١-

ميثيل سالفونيل إيثيل إيدين [استرميثيل حمض كرباميك 2-(2-fluoro-4,5-

dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-

٢٠ methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester فى ١٠ مللى لتر من N,N ثنائى

ميثيل فورماميد N,N-dimethylformamide.

فيما يلى DMF تم تقليب الخليط عنج ٨٥ درجة لمدة ٢١ ساعة تحت جو نيتروجينى

بعد تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة يتم اضافة حمض هيدروكلوريد مخفف PH

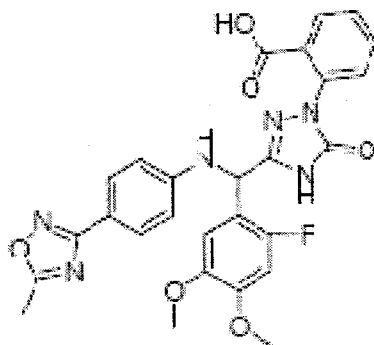
٣-٤ وتم عمل إستخراج مع أسيتات إيثيل ethyl acetate بعد ذلك تم غسيل الطبقة العضوية بحمض هيدروكلريك hydrochloric acid مخفف PH ٣-٤ وماء بحر مشبع وجفف فوق سلفات صوديوم غير مائية anhydrous sodium sulfate - تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل - تم تنقية الراسب بواسطة مطياف عمود جيلاتين سليكا NAM "ميثانول - أسيتات إيثيل" (methanol-ethyl acetate) silica gel column chromatography لكي يعطى ٥
مركب العنوان ٥.٤٨ مللى جم - كصلب أصفر فاتح .

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٢٦]

¹H-NMR (CD₃OD) δ 2.62 (s, 3H) 3.71 (s, 3H) 3.75 (s, 3H) 6.65 (d, J=10.8Hz, 1H) 6.93 (d, J=5.5Hz, 1H) 6.95 (d, J=8.7Hz, 2H) 7.53 (td, J=8.2, 1.3Hz, 1H) 7.54 (dd, J=8.2, 1.3Hz, 1H) 7.66 (td, J=8.2, 1.3Hz, 1H) 7.88 (d, J=8.7Hz, 2H) 7.97 (dd, J=8.2, 1.3Hz, 1H)
[0149] (1f) 2-(3-{(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)benzoic acid
١٥

[0150] [Chemical Formula 26]



بعد إضافة ٣١٢ جم من ثيانو ثلاثى هيدريورات الصوديوم sodium cyanotrihydroborate و ٠.١١٤ مللى لتر من حمض الأستيك و ١.٥ جم من MS3A إلى محلول ٥٣٩ مللى جم من ٢- [٣- { ٢- فلورو - ٥.٤ ثنائى ميثوكسى فينيل } ٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١] أوكسا ديازول - ٣- يل) فينيل إيمينو] ميثيل - ٢٠
٥- أوكسو ٥.٤ ثنائى هيدرو - [٤.٢.١] تريازول - ١- يل) حمض بنزويك

2-(3-{(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)benzoic acid
 ٤٠ مللى لتر ميثانول methanol.

٥ THF = ١ : ١ مذيب مخلوط تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤٨ ساعة بعد ذلك ٠.٧ مللى لتر من حمض هيدروكلوريك NO hydrochloric acid تم إضافتها وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق تم اضافة أسيتات الإيثيل ethyl acetate والماء وتم عمل ترشيح بسيليت celite وتم إستخراج الطبقة المائية مع ٥٠ مللى لتر من أسيتات الإيثيل وجففت فوق سلفات صوديوم غير مائية anhydrous sodium sulfate تم ترشيح العامل المجفف وتركيز المرشح عند ضغط مقلل مقابل وتم تنقية الراسب بواسطة مطياف عمود جيلاتين سيليكام NAM (ميثانول - أسيتات - إيثيل) (methanol-ethyl acetate) لى يعطى مركب العنوان ٥٠٤ مللى جم) كراسب أصفر فاتح .

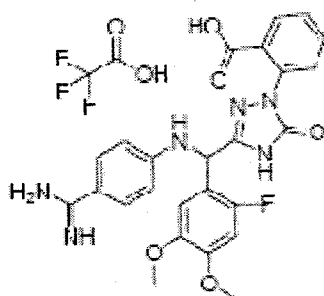
رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٢٧]

¹H-NMR (CD₃OD) δ 2.59 (s, 3H) 3.78 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 5.89 (s, 1H) 6.81 (d, J=8.8Hz, 2H) 6.84 (d, J=11.1Hz, 1H) 7.08 (d, J=6.7Hz, 1H) 7.44-7.49 (m, 2H) 7.60 (t, J=8.1Hz, 1H) 7.79 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.92 (d, J=8.1Hz, 1H)
 [0151] (1g) 2-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}benzoic acid trifluoroacetate

٢٠

[0152] [Chemical Formula 27]



بعد اضافة ١٠٧ مللى جم من بودرة حديد إلى محلول ٧ مللى جم من ٢-٣-
(٢-فلورو - ٥.٤ ثنائى ميثوكسى فينيل) - [٤- (ميثيل - [٤.٢.١] اوكساوايزول - ٣-
يل) فينيل أمينو] [ميثيل { ٥- أكسو - ٥.٤ ثنائى هيدرو [٤.٢.١] تريازول حمض بنزويك

2-(3-((2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylamino]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)benzoic acid ٩ ٥

مللى لتر من ميثانول methanol ماء حوض أسيتك = ١ : ١ : ١ مذيب solvent مخلوط تم
تقليب المخلوط عند ٥٥ م لمدة ٤٠ ساعة تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere بعد
ترشيح خليط التفاعل تم تنقيته بواسطة مطياف سائل عكسى الطول (على الأداء) أسيتو
نيتريل acetonitrile - ماء ٠.١٪ حمض ثلاثي فليورو أسيتيك trifluoroacetic acid لى
يعطى ٣١ مللى جم من المركب المعنون . ١٠

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٢٨]

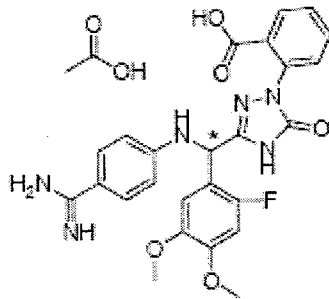
¹H-NMR (CD₃OD) δ 3.80 (s, 3H) 3.84 (s, 3H) 5.95 (s, 1H) 6.86 (d, J=11.2Hz, 1H) 6.87 (d, J=8.9Hz, 2H) 7.05 (d, J=6.6Hz, 1H) 7.48 (dd, J=8.1, 1.1Hz, 1H) 7.50 (td, J=8.1, 1.1Hz, 1H) 7.64 (d, J=8.9Hz, 2H) 7.53 (td, J=8.1, 1.5Hz, 1H) 7.97 (dd, J=8.1, 1.5Hz, 1H)

Mass spectrum (ESI) m/z: 507 (M+H)⁺

[0153] (1h) (R) and (S)-2-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}benzoic acid acetate

٢٠

[0154] [Chemical Formula 28]



شير الباك " علامة تجارية " A CHIRALPAK™ AD (حجم عمود : ٢ سم قطر

× ٢٥ سم طول المصنع صناعات ديسل الكيمياوية Daicel Chemical المحدودة - طول

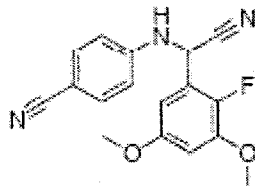
متحرك : ٢- بروبانول 2-propanol / هكسان hexane = ٣/١ و ٠.١٪ حمض ثلاثي فلورو
 أسيتيك trifluoroacetic acid معدل ٩ مللى لتر / الدقيقة) تم إستخدام التحليل البصرى لأجل
 ٢٦ مللى جم من ٢- { ٣ } (٤- كاربا مييدويل فينيل أمينو) - [٢- فلورو - ٥.٤ ثنائى
 ميثوكسى فينيل ميثيل] ٥-٥- أوكسو ٥.٤- ثنائى هيدرو - [٤.٢.١] تريازول -١- يل [٥
 ثلاثى فلورو أسيتات حمض بنزويك (2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)methyl-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}benzoic acid
 trifluoroacetate (زمن حيز الجزء الأول : ١٧ و زمن حيز الجزء الثانى : ٣٧ دقيقة) .
 تم إضافة ثلاثي إيثل الأمين Triethylamine للحصول على الجزء الثانى وتم تركيز
 الخليط تحت ضغط مقلل وتم تنقية المحلول بواسطة مطياف سائل عكسى الطور عالى الأداء
 (اسيتو نيتريل acetonitrile - ماء ٠.١٪ حمض أسيتيك acetic acid) لكى يعطى الجزء الثانى
 (٤.٤ مللى جم) من مركب العنوان .

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٢٩]

[0155] Example 2: (R) and (S)-4-((2-fluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-[5-oxo-1-(1-oxo-1H-pyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]methyl}amino)benzamidinium acetate
 [0156] (2a) 4-{{[cyano-(2-fluoro-3,5-dimethoxyphenyl)methyl]amino}benzonitrile

[0157] [Chemical Formula 29]



٢٠

بعد إضافة ١.٢٣ جم من ٤- أمينو بنزونيتريل 4-aminobenzonitrile [CAS رقم
 ٥-٧٤-٨٧٣] ١.٩٢ جم من ٢- فلورو - ٥.٣ ثنائى ميثوكسى بزالدهيد 2-fluoro-3,5-dimethoxybenzaldehyde
 dimethoxybenzaldehyde [CAS رقم ٧١-٧١-١١٣٩٨٤] و ١٠ جم من MS3A و ٢.٧٧

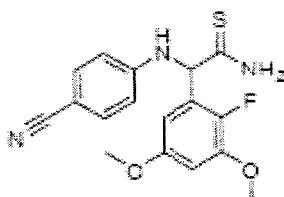
مللى لتر من سيانيد ثلاثى ميثيل سيليل trimethylsilyl cyanide إلى محلول ٠.٦٤٥ جم من $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ فى ٢٠ مللى لتر من ثنائى كلورو ميثان dichloromethane تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere ، تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ ساعة بعد ذلك إضافة ٥٠٠ مللى لتر من أسيتات الإيثيل ethyl acetate و ٣٠٠ مللى لتر من الماء لخليط التفاعل تم ترشيحه خلال سيليت celite وتم غسل السيليت مع ٥٠٠ مللى لتر من أسيتات الإيثيل تم إتحاد الطبقات العضوية وجففت فوق سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate وتم ترشيح العامل المجفف وتركيز المرشاح تحت ضغط مقلل وتم تنقية الراسب بواسطة مطياف عمود جيلاتين سيليك "أسيتات إيثيل هيبتان" silica gel column chromatography (ethyl acetate-heptane) لى يعطى مركب العنوان (٢.٥٩ جم) كصلب أبيض . ١٠

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٣٠]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.83 (s, 3H) 3.89 (s, 3H) 4.52 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H) 5.61 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H) 6.59-6.65 (m, 2H) 6.77 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H) 7.54 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H) [0158] (2b) 2-(4-cyanophenylamino)-2-(2-fluoro-3,5-dimethoxyphenyl)thioacetamide

[0159] [Chemical Formula 30]



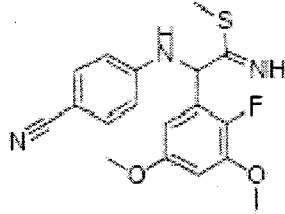
بعد إضافة ١٤.٢ مللى لتر من ٢٠٪ محلول مائى من كبريتيد الأمونيوم ammonium sulfide إلى محلول من ٢.٥٩ جم من ٤- { (سيانو - ٢١ - فلورو و ٥.٣- ثنائى إيثوكسى فينيل) ميثيل [أمينو { بنزوينتريل 4-[[cyano-(2-fluoro-3,5-dimethoxyphenyl)methyl]amino}benzonitrile فى ٣٠٠ مللى لتر ميثانول methanol : ٢٠

THF = ٢ : ١ مذيب solvent مخلوط وتم تقليب الخليط التفاعل لمدة ١٦ ساعة عند درجة حرارة الغرفة - بعد ذلك تم اضافة ١٤.٢ مللى لتر من ٢٠٪ محلول مائى من كبريتيد الأمونيوم ammonium sulfide وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٤ ساعة - بعد ذلك تم إضافة ٥٠٠ مللى لتر من أسيتات الإيثيل ethyl acetate و ٨٠٠ مللى لتر من الماء لخليط التفاعل وتم غسل الطبقة العضوية مرتين مع ٣٠٠ مللى لتر ماء وبعد ذلك مرة مع ٣٠٠ مللى من ماء بحر مشبع . تم تجفيف الطبقة العضوية فوق سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate وتم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل تم تنقية الراسب بواسطة مطياف فى عمود جيلاتين سيليك (هيبتان - أسيتات" إيثيل) silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate) [٢١ : ١] لى يعطى مركب

١٠ العنوان (٢٠٠١ جم) كصلب أصفر فاتح.

الصيغة ٣١

[0161] [Chemical Formula 31]



بعد اضافة ٠.٩٠٤ جم من Me3O3BF4 إلى محلول ٢٠٠١ جم من ٢- (٤- ثيانو فينيل أمينو) -٢- (٢- فلورو - ٥.٣ ثنائى إيثوكسى فينيل) ثيو أسيتاميد 2-(4-cyanophenylamino)-2-(2-fluoro-3,5-dimethoxyphenyl)thioacetamide فى ١٥٠ مللى لتر من أسيتة نيتريل تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ ساعات بعد ذلك إضافة ٤٠ مللى لتر أسيتات إيثيل ethyl acetate و ٣٠٠ مللى هيدروجين كربونات صوديوم مائية مشبعة aqueous sodium hydrogencarbonate وتم غسل الطبقة العضوية مع ٣٠٠

٢٠

مللى لتر ماء و ٣٠٠ مللى لتر بحر مشبع تم تجفيف الخليط فوق سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate وتم سحب العامل المجفف تم تركيز المرشح تحت ضغط مقلل لكي يعطى مركب العنوان (٢٠٠٥ جم) كصلب أصفر فاتح.

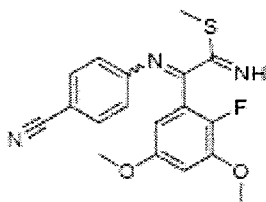
رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٣٢]

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.33 (s, 3H) 3.73 (s, 3H) 3.88 (s, 3H) 5.46 (d, J=5.4Hz, 1H) 5.91 (br.s, 1H) 6.41 (dd, J=3.9, 3.2Hz, 1H) 6.50 (dd, J=6.8, 3.2Hz, 1H) 6.60 (d, J=9.1Hz, 2H) 7.41 (d, J=9.1Hz, 2H)

[0162] (2d) 2-(4-cyanophenylimino)-2-(2-fluoro-3,5-dimethoxyphenyl)thioacetimidic acid methyl ester

[0163] [Chemical Formula 32]



بعد إضافة ٤.٩٥ جم ثانى أوكسيد المنجنيز manganese dioxide إلى محلول ٢٠٠٥

جم من ٢- (٤- سيانو فينيل أمينو) -٢- (٢- فلورو - ٥.٣ ثنائى ميثو أوكس فينيل) استر

ميثيل حمض ثيو أسيتيميديك 2-(4-cyanophenylamino)-2-(2-fluoro-3,5-

dimethoxyphenyl)thioacetimidic acid methyl ester في ١٠٠ مللى لتر من أسيتات الإيثيل

ethyl acetate تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات - تم ترشيح خليط

التفاعل خلال سيليت celite وتم غسل السيليت مع ٥٠٠ مللى لتر وأسيتات إيثيل وتم إتحد

الطبقات العضوية وتركيزها تحت ضغط مقلل تم الحصول على مركب العنوان (٢٠٠١ جم)

٢٠ كصلب أصفر فاتح .

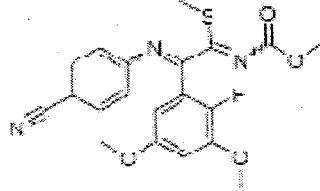
رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٣٣]

δ 2.49 (s, 3H) 3.68 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 6.01 (dd, J=3.5, 3.1Hz, 1H) 6.51 (dd, J=7.0, 3.1Hz, 1H) 6.85 (d, J=8.5Hz, 2H) 7.50 (d, J=8.5Hz, 2H)

[0164] (2e) [2-(4-cyanophenylimino)-2-(2-fluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester

[0165] [Chemical Formula 33]



بعد إضافة ٢.٩٧ مللى لتر من ٦.٤.٢ كوليدين 2,4,6-collidine و ١.٧٤ مللى لتر من كلورو فورومات ميثيل methyl chloroformate إلى محلول ٢.٠١ جم من ٤- (٤- سيانيو فينيل إيمينو) -٢- (٢- فلورو -٥.٣ ثنائي ميثوكسي فينيل) إستر ميثيل حمض نيو أسيتيمديك 2-(4-cyanophenylimino)-2-(2-fluoro-3,5-dimethoxyphenyl)thioacetimidic acid methyl ester في ٨٠ مللى لتر من الطولوين toluene تم تقليب الخليط عند ٨٥ درجة لمدة ٢٠ ساعة تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere بعد تبريد خليط التفاعل تم إضافة ٤٠٠ مللى لتر من أسيتات الإيثيل ethyl acetate و ٢٠٠ مللى لتر من ٢٪ محلول حمض كبريتيك مائي وتم غسل الطبقة العضوية مع ٣٠٠ مللى لتر ماء و ٣٠٠ مللى لتر ماء بحر مشبع - تم تجفيف الطبقة العضوية على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate وتم سحب العامل المجفف وتم تركيز المرشح تحت ضغط مقلل تم تنقية الراسب بواسطة كروماتوجراف عمود جيلاتين سيليك "هيبتان - أسيتات إيثيل silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate) (٣ : ٣) لكي يعطى مركب العنوان (١.٨٩ كم) كصلب أصفر فاتح .

رنين نووى مغناطيسى

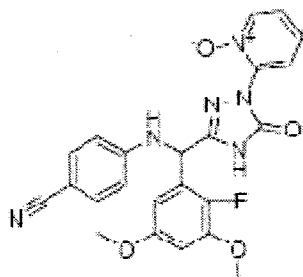
[الصيغة الكيميائية ٣٤]

¹H-NMR (CDCl₃) Two main isomers:

δ 2.34 (s, 3H) 3.62 (s, 3H) 3.66 (s, 3H) 3.75 (s, 3H) 6.70 (dd, J=6.6, 3.3Hz, 1H) 6.93 (dd, J=4.0, 3.3Hz, 1H) 7.08 (d, J=8.9Hz, 2H) 7.62 (d, J=8.9Hz, 2H)
δ 2.46 (s, 3H) 3.70 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) 3.84 (s, 3H) 6.15 (t, J=3.3Hz, 1H) 6.51 (dd, J=7.2, 3.3Hz, 1H) 6.82 (d, J=8.7Hz, 2H) 7.49 (d, J=8.7Hz, 2H)

[0166] (2f) 4-((2-fluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-[5-oxo-1-(1-oxypyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl} amino)benzonitrile

[0167] [Chemical Formula 34]



بعد إضافة ٥١ مللى جم من (١- أوكسى بيريدين -٢- يل) هيدرازين
(1-oxypyridin-2-yl)hydrazine (مثال J2)) و ٠.٠٥٦ مللى لتر من ثلاثى إيثيل أمين
triethylamine إلى محلول ١٥٢ مللى جم من [٢- (٤- ثيانوفينيل إمينو) -٢- (٢- فلورو
- ٥.٣ ثنائى ميثوكسى فينيل -١- ميثيل سلفانيل إيدين] استر ميثيل حمض كارباميك

[2-(4-cyanophenylimino)-2-(2-fluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-

methysulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester فى ٦ مللى لتر من DMF وتم
تقليب الخليط عند ٨٥ درجة لمدة ٢٠ ساعة تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere - تم
إزالة المذيب تحت ضغط مقلل وتم إذابة الراسب فى ٢٠ مللى لتر من الميثانول
THF. methanol = ١ : ١ مذيب solvent مخلوط وبعد ذلك تم إضافة ١٨٤ مللى جم ثيانو
ثلاثى هيدروبورات الصوديوم sodium cyanotrihydroborate و ٠.٠٦٣ مللى لتر من حمض
الأسيتيك acetic acid قبل التقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٤ ساعة بعد ذلك ١٠٠ مللى
لتر من أسيتات الإيثيل ethyl acetate و ٥٠ مللى لتر ماء تم اضافتهم وتم عمل الترشيح مع
سيليت celite.

تم إستخراج الطبقة المائية مع ٥٠ مللى لتر من أسيتات الإيثيل وبعد ذلك اتخذت
الطبقات العضوية وجففت فوق سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate وتم
سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل وتن تنقية الراسب بواسطة

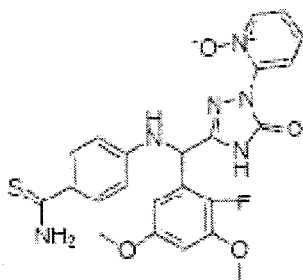
كروموتوجراف عمود جيلاتين سيليك "ميثانول - أسيتات إيثيل silica gel column chromatography (methanol-ethyl acetate) (١ : ٩)) لكى يعطى مركب العنوان (٤١) مللى جم كزيت اصفر.

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٣٥]

¹H-NMR (CD₃OD) δ 3.73 (s, 3H) 3.85 (s, 3H) 5.94 (s, 1H) 6.59 (dd, J=3.3, 2.8Hz, 1H) 6.63 (dd, J=7.1, 2.8Hz, 1H) 6.78 (d, J=9.0Hz, 2H) 7.45 (d, J=9.0Hz, 2H) 7.54-7.64 (m, 2H) 7.72 (dd, J=8.5, 1.9Hz, 1H) 8.44 (d, J=6.6Hz, 1H)
[0168] (2g) 4-((2-fluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-[5-oxo-1-(1-oxypyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]methyl} amino)thiobenzamide

[0169] [Chemical Formula 35]



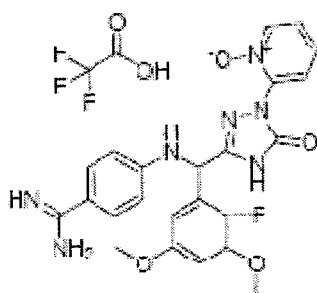
بعد إضافة ٠.٦١ مللى لتر من ٢٠٪ محلول مائى من كبريتيد أمونيوم
١٥ ammonium sulfide و ٠.٠٧٩ مللى لتر من ثلاثى إيثيل أمين triethylamine إلى محلول ٤١
مللى جم من ٤- ((٢- فلورو ٥.٣- ثنائى ميثوكسى فينيل) - [٥- أوكسو ١- ١-)
أوكسى بيريدين ٢- ييل) - ٥.٤ ثنائى هيدرو -H1- [٤.٢.١] تم بازول -٣- يل [ميثيل
{ أمينو } بنزونيزيل -[5-oxo-1-(1-oxypyridin-2-yl)-4-((2-fluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-[5-oxo-1-(1-oxypyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]methyl} amino)benzonitrile فى ١ مللى لتر من
٢٠ بيريدين pyridine تم تقليب الخليط عند ٦٠ درجة لمدة ١٦ ساعة تحت جو نيتروجين
nitrogen atmosphere بعد تبريد خليط التفاعل تم إزالة المذيب تحت ضغط مقل - تم إذابة
الراسب فى ٣ مللى لتر من الميثانول methanol و ١ مللى لتر من ثنائى ميثيل سالفوكسيد

dimethylsulfoxide (فيما يلي DMSO) وتم ترشيح المحلول خلال سيليت تم تنقية المرشح بواسطة كروماتوجراف سائل liquid chromatography عكس الطور عالي الأداء (أسيانو نيتريل acetonitrile ماء و ٠.١٪ حمض ثلاثي فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid) لكي يعطى مركب العنوان (٢١ مللى جم) كصلب أصفر فاتح .

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٣٦]

¹H-NMR (CD₃OD) δ 3.73 (s, 3H) 3.85 (s, 3H) 5.95 (s, 1H) 6.61-6.64 (m, 2H) 6.69 (d, J=9.5Hz, 2H) 7.75-7.64 (m, 2H) 7.72 (dd, J=7.5, 1.8Hz, 1H) 7.85 (d, J=9.5Hz, 2H) 8.45 (dd, J=5.5, 1.0Hz, 1H)
[0170] (2h) 4-((2-fluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-[5-oxo-1-(1-oxypyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]methyl}amino)benzamidinium trifluoroacetate
[0171] [Chemical Formula 36]



بعد إضافة ٠.٤٤ مللى لتر من محلول أسيتونيتريل acetonitrile ٠.١ M من

Me₃O+BF₄ إلى محلول ٢١ مللى جم من ٤- ((٢-فلورو ٠.٣-ثنائي ميثوكسى أوكسى ١٥

فينيل) - [٥- أوكسو - ١- (١- أوكسى بيريدين - ٢- يل) - ٥.٤ ثنائي هيدرو - H1-

٤.٢.١) تريازول - ٣- يل [ميثيل { أمينو (ثير بنزاميد - 2-fluoro-3,5-

dimethoxyphenyl)-[5-oxo-1-(1-oxypyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-

yl]methyl}amino)thiobenzamide تحت جو acetonitrile تحت جو

٢٠ نيتروجينى nitrogen atmosphere تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣

ساعات . تم إزالة المذيب solvent تحت ضغط مقلل وتم إذابة الراسب فى ١.٥ مللى

لتر أسيتونيتريل acetonitrile و ١ مللى من ٢- بروبانول 2-propanol و ١٨ ميكرو لتر

من ٣.٣.١.١ - رباعي ميثيل ثنائي سلازان 1,1,3,3-tetramethyldisilazane تم إضافته - تم
تقليب خليط التفاعل عند ٨٥ درجة لمدة ١٦ ساعة تحت بونيتروجين تم برد وتم إضافة ٢٠
ميكرو لتر من حمض رباعي فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid - تم تركيز المذيب وتنقية
الراسب بواسطة كروماتوغراف سائل liquid chromatography عكس الطور عالي الأداء
٥ (اسيتونيتريل - ماء ٠.١ حمض رباعي فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid) لكي
يعطى مركب معنون (٢.٩ مللي جم) كصلب أبيض.

رنين نووي مغناطيسي

[الصيغة الكيميائية ٣٧]

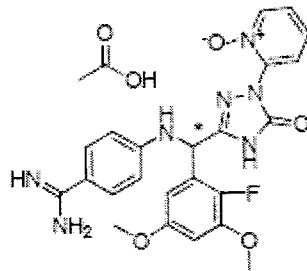
¹H-NMR (CD₃OD) δ 3.74 (s, 3H) 3.86 (s, 3H) 5.99 (s, 1H) 6.60 (dd, J=3.9, 3.0Hz, 1H) 6.66 (dd, J=6.8, 3.0Hz, 1H) 6.86 (d, J=9.0Hz, 2H) 7.58-7.65 (m, 2H) 7.63 (d, J=9.0Hz, 2H) 7.74 (dd, J=8.0, 2.4Hz, 1H) 8.47 (dd, J=5.2, 1.5Hz, 1H)

Mass spectrum (ESI) m/z: 480 (M+H)⁺

[0172] (2i) (R) and (S)-4-((2-fluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-[5-oxo-1-(1-oxypyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]methyl}amino)benzamidinium acetate

١٥

[0173] [Chemical Formula 37]



تم استخدام عمود سوميتيرال OA SUMICHIRAL - ٥٢٠٠ للتحليل البصري لأجل

٣٥ مللي جم من ٤ - ((٢ - فلورو - ٥.٣ - ثنائي ميثوكسي فينيل) - ٥ - أوكسو - ١ -

٢٠ أوكسي بيريدين - ٢ - يل) ٥.٤ - ثنائي هيدرو IH - [٤.٢.١] تريازول - ١ - يل [ميثيل {

أمينو [ثلاثي فلورو أسيتات بنزاميديين - 1-(1-oxo-1-(1-oxypyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino)benzamidinium

oxypyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino)benzamidinium

trifluoroacetate وتم الحصول على الجزء الأول (٨.٣ مللى جم) لمركب العنوان كصلب أبيض .

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٣٨]

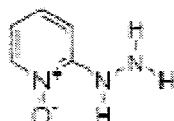
¹H-NMR (CD₃OD) δ 3.74 (s, 3H) 3.86 (s, 3H) 5.97 (s, 1H) 6.61 (dd, J=3.9, 3.0Hz, 1H) 6.63 (dd, J=6.8, 3.0Hz, 1H) 6.82 (d, J=9.0Hz, 2H) 7.54 (td, J=7.2, 2.0Hz, 1H) 7.61 (d, J=9.0Hz, 2H) 7.61-7.63 (m, 1H) 7.69 (dd, J=7.2, 2.0Hz, 1H) 8.43 (d, J=6.8Hz, 1H)

HPLC retention time: 8 min

[0174] (2j) (1-oxypyridin-2-yl)hydrazine

١٠

[0175] [Chemical Formula 38]



بعد إضافة ٦ مللى لتر من أحادى هيدرات الهيدرازين hydrazine monohydrate

إلى ١.٦٦ مللى لتر من ٢-كلوروبيريدين - N - هيدروكلوريد أوكسيد

2-chloropyridine N-oxide hydrochloride تم تقليب الخليط عند درجة حرارة

الغرفة لمدة ١٥ ساعى تم تركيب الخليط تحت ضغط مقلل وتم تنقية الراسب بواسطة

١٥

كروماتوجراف عمود جيلاتين سيليكام NAM (ميثانول - أسيتات إيثيل) silica gel column

chromatography (methanol-ethyl acetate) لى يعطى مركب العنوان (٢٢٨ مللى جم)

كصلب أبيض أصفر.

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٣٩]

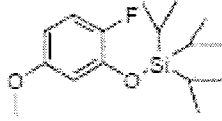
٢٠

¹H-NMR (CD₃OD) δ 6.70 (td, J=8.3, 1.5Hz, 1H) 7.33 (ddd, J=8.3, 1.2, 0.6Hz, 1H) 7.46 (ddd, J=8.3, 7.1, 1.2Hz, 1H) 8.00 (ddd, J=7.1, 1.5, 0.6Hz, 1H)

[0176] Example 3: (R) and (S)-4-([2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]-5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methylamino)benzamidinium acetate

[0177] (3a) (2-fluoro-5-methoxyphenoxy)triisopropylsilane

[0178] [Chemical Formula 39]



إلى ٢٠٠ مللى لتر محلول THF محتوى على ٥٠.١ من ١-فلورو -٤- ميثوكسى بنزين 1-fluoro-4-methoxybenzene و ٧٠ جم من N^{II}, N^I, N^I, N, N بنتاميثيل ثنائى إيثيل إينثيريامين N,N,N',N',N'' -pentamethyldiethylenetriamine تم إضافة قطرات ١٥٠ مللى لتر من N - بيوتيل ليثيوم n-butyllithium (M ٢.٦٦ محلولو هكسان hexane) خلال فترة ٣٠ دقيقة وعند -٧٤ درجة تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere بعد التقليب لمدة ٣ ساعات عند بين ٧٤٠ و -٧٠ درجة وتم اضافة ١٠٠ مللى لتر من ثلاثي ميثيل البورات trimethyl borate درجة حرارة خليط التفاعل تم رفعها ببطء إلى درجة حرارة الغرفة بعد ذلك تم إضافة ٧٠ مللى لتر من حمض أسيتيك acetic acid و ٧٥ مللى لتر من ٣٠٪ بيروكسيد هيدروجين مائى aqueous hydrogen peroxide وتم تقليب الخليط طوال الليل عند درجة حرارة الغرفة - ثم تم إضافة الماء إلى خليط التفاعل وبعد ذلك تم إستخراجه مع خليط من الهكسان hexane واسيتات الإيثيل ethyl acetate وجفف فوق سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate - تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل لكى يعطى منتج خام من ١- فلورو -٢٢- هيدروكسى -٤- ميثوكسى بنزين 1-fluoro-2-hydroxy-4-methoxybenzene (٦٥.٥٩ جم) كصلب أبيض .

تم إذابة المركب فى ٥٠٠ مللى لتر من DMF وبعد ذلك تم إضافة ٤٠ جم من إيميدازول imidazole و ٨٥ جم من كلورو ثلاثى أيزو برويل سيلان chlorotriisopropylsilane وتم تقليب خليط التفاعل طوال الليل عند درجة حرارة الغرفة وتم إضافة الماء على خليط التفاعل وتم إجراء الإستخراج مع T إثير بيوتيل ميثيل - تم إتحاد

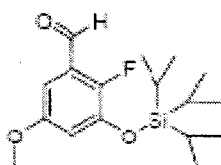
الطبقات العضوية وغسلت مع ٠.٥ N حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid وماء ملح مشبع لهذا الترتيب - تم تجفيف الطبقة العضوية فوق سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل تم تنقية الراسب بواسطة كروماتوجراف عمود جيلاطين سيليكات T إثير ميثيل بيوتيل - هيبتان (silica gel column chromatography (t-butyl methyl ether-heptane) لى يعطى مركب

العنوان (١٣٣.٠٤ جم) كزيت .

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٤٠]

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.11 (d, J=7.2Hz, 18H) 1.23-1.32 (m, 3H) 3.75 (s, 3H) 6.39 (dt, J=2.8; 8.8Hz, 1H) 6.50 (dd, J=3.2, 7.2Hz, 1H) 6.93 (dd, J=8.0, 10.4Hz, 1H) [0179] (3b) 2-fluoro-5-methoxy-3-triisopropylsilanyloxybenzaldehyde [0180] [Chemical Formula 40]



إلى محلول THF ٢٤٠ مللى لتر محتوى على ١١٣ جم من (٢- فلورو -٥-

ميثوكسى فينوكسى) ثلاثى أيزو بروبيل سيلان (2-fluoro-5-

methoxyphenoxy)triisopropylsilane و ٧٠ جم من - خماسى N¹¹, N¹, N¹, N, N

خماسى ميثيل ثنائى إيثيل ثلاثى الأمين N,N,N',N',N''-pentamethyldiethylenetriamine - تم

إضافة k تقطيرياً ١٥٠ مللى لتر من N- بيوتيل ليثيوم n-butyllithium (M٢.٦٦ محلول

هكسان hexane) خلال فترة ٥٠ دقيقة وعند ٧٤ م بعد التقلب لمدة ٣ ساعات عند ٦٠ م تم

اضافة ٧٠ مللى لتر من N - فورميل فورمالين N-formylmorpholine - تم رفع درجة

حرارة الخليط ببطء إلى ٦ درجة - بعد ذلك تم إضافة N1 حمض هيدروكلوريك

hydrochloric acid إلى خليط التفاعل خلال التبريد على الثلج وبعد ذلك تم إستخلاص الخليط

مع خليط من الهكسان hexane و T إثير بيوتيل ميثيل وجفف فوق سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate - تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل تم تنقية الراسب كروموتجراف عمود جيلاتين سيليك (T - إثيرمethyl بيوتيل - هيبتان) silica gel column chromatography (t-butyl methyl ether-heptane) لكي يعطى مركب

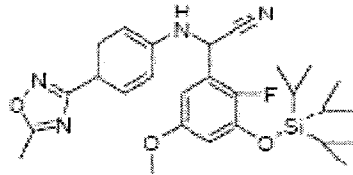
٥ العنوان (١١٣.٢٦ جم) كزيت .

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٤١]

¹H-NMR (CDCl₃)δ 1.11 (d, J=7.2Hz, 18H)1.22-1.35 (m, 3H)3.80 (s, 3H)6.77 (dd, J=2.8, 7.2Hz, 1H)6.87 (dd, J=3.2, 4.0Hz, 1H)10.33 (s, 1H) [0181] (3c) (2-fluoro-5-methoxy-3-triisopropylsilanyloxyphenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]acetonitrile

[0182] [Chemical Formula 41]



بعد إضافة ٥.٤٧ جم من ٤ - (٥ - ميثيل - [٤.٢.١] أوكساديازول - ٣ - يل) فينيل

١٥ أمين 4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamine ١٠.٢ من ٢ - فلورو - ٥ -

ميثوكسى - ٣ - ثلاثى أيزو بروبييل سيلانيل أوكسى بنزالدهيد 2-fluoro-5-methoxy-3-

triisopropylsilanyloxybenzaldehyde و ١٠ جم من MS3A و ٦.٢ مللى لتر من سيانيد

ثلاثى ميثيل سيليل trimethylsilyl cyanide إلى محلول من ١.٩٤ جم Yb(OTf)₃ فى ١٠٠

مللى لتر من ثنائى كلورو ميثان dichloromethane تحت جو نيتروين تم تقليب الخليط لمدة ٣

٢٠ أيام عند درجة حرارة الغرفة وتم إضافة أسيتات الإيثيل ethyl acetate إلى خليط التفاعل وتم

إجراء الغسل مع الماء وتم تجفيف الطبقة العضوية فوق سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous

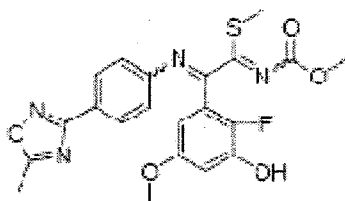
magnesium sulfate وتم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل - تم تنقية

الراسب بواسطة كروموتوجراف عمود جيلاتين سيليك (أسيتات إيثيل - هيثان) silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate) لكي يعطى مركب العنوان (٩.٠١ جم كصلب اصفر فاتح .

رنين نووي مغناطيسي

[الصيغة الكيميائية ٤٢]

¹H-NMR (CDCl₃)δ 1.10 (d, J=8.4Hz, 18H)1.22-1.31 (m, 3H)2.62 (s, 3H)3.78 (s, 3H)4.32 (br.d, J=6.8Hz, 1H)5.62 (d, J=6.8Hz, 1H)6.57 (dd, J=3.2, 7.2Hz, 1H)6.67 (dd, J=2.8, 4.4Hz, 1H)6.82 (d, J=8.8Hz, 2H)7.96 (d, J=8.8Hz, 2H) [0183] (3d) [2-(2-fluoro-3-hydroxy-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester [0184] [Chemical Formula 42]



بعد إضافة ٣٠ مللى لتر من ٢٠٪ محلول مائي من كبريتيد الأمونيوم ammonium sulfide إلى محلول ٩.٠١ جم من (٢-فلورو -٥- ميثوكسي -٣- ثلاثي أيزو بروبيل سيلانيل أوكسي فينيل) [٤- (٥- ميثيل [٤.٢.١] أوكساوايزول -٣-) فينيل أمينو [أسيتو نيتريل -[4-(5-methyl- (2-fluoro-5-methoxy-3-triisopropylsilanyloxyphenyl)-[4-(5-methyl- [1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]acetonitrile في ٩٠٠ مللى لتر إيثانول ethanol : THF = ٢ : ١ مذيب solvent مخلوط وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات تم إضافة الماء لخليط التفاعل وإجراء الإستخراج مع أسيتات إيثيل ethyl acetate - تم تجفيف الطبقة العضوية فوق سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate - تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل .

تم إذابة الراسب في ٥٠ مللى لتر DMF تم إضافة ٥ جم إيميدازول imidazole و ٤ مللى لتر من كلورو وثلاثي أيزو بروبيل سيلان chlorotriisopropylsilane وتقليب خليط

التفاعل عند درجة حرارة الغرفة حتى إكمال التفاعل - تم إضافة الماء لخليط التفاعل وإجراء الإستخراج مع أسيتات وتجفيف الطبقة العضوية فوق سلفات الماغنسيوم اللامائية anhydrous magnesium sulfate - تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل لكي يعطى ٢- (٢- فلورو - ٥- ميثوكسى - ٣- ثلاثى أيزو بروبيل سيلانيل أوكسى فينيل ٩ - ٢- [٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١] اوكا ديازول - ٣- يل) فينيل أمينوي ثيو أسيتاميد - 2-[4-(5-methyl-2-(2-fluoro-5-methoxy-3-triisopropylsilanyloxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]thioacetamide (٩.٣٥ جم منتج خام) .

إلى محلول ٩.٣٥ درجة من المنتج الخام فى ١٠٠ مللى لتر من ثنائى كلورو ميثان dichloromethane تم إضافة ٢ جم من $\text{MeO} + \text{BF}_4$ وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة اساعة تم إضافة هيدروجين كربونات صوديوم مائيه aqueous sodium hydrogencarbonate مشبعه إلى خليط التفاعل وتم أداء الإستخراج مع أسيتات الإيثيل ethyl acetate تم غسل الطبقة العضوية بماء بحر مشبع وجففت فوق سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل لكي يعطى ٢- (٢- فلورو - ٥- ميثوكسى - ٣- ثلاثى أيزو بروبيل سيلانيل أوكسى فينيل) ٢- [٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١] أوكسا ديازول ميثوكسى - ٣- ثلاثى أيزو بروبيل سيلانيل أوكسى فينيل) ٢- [٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١] اوكا ديازول - ٣- يل) فينيل أمينو] استر ميثيل حمض ثيو أسيتاميد - 2-(2-fluoro-5-methoxy-3-triisopropylsilanyloxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester - منتج خام .

٢٠ تم إذابة المنتج الخام فى ٥٠٠ مللى لتر ثنائى كلورو ميثان dichloromethane تم إضافة ٣٠ جم ثانى أكسيد ماغنسيوم manganese dioxide وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات تم ترشيح خليط التفاعل وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل .

- تم إذابة الراسب في ٥٠ مللى لتر طولوين toluene ثم إضافة ٩ مللى لتر من ٦.٤.٢
- كوليدين 2,4,6-collidine و ٤ مللى لتر من كلورو فورمات الميثيل methyl chloroformate
وتم تقليب الخليط طوال الليل عند ٨٥ درجة تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere بعد
تبريد خليط التفاعل تم إضافة حمض هيدروكلوريك N1 hydrochloric acid وتم أداء
الإستخراج مع أسيتات إيثيل ethyl acetate تم تجفيف الطبقة العضوية فوق سلفات ماغنسيوم
لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت
ضغط مقلل تم تنقية الراسب بواسطة كروماتوجراف عمود جيلاتين سيليك (أسيتات إيثيل -
هيبتان) silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate) لكى يعطى { ٢- (٢-
فلورو - ٥- ميثوكسى - ٣- ثلاثى أيزو بروبيل أوكسى فينيل) - ٢- [٤- (٥- ميثيل -
[٤.٢.١] أوكسا ديازول - ٣- يل) فينيل إيمينو] - ١- ميثيل سالفونيل إيثيل أيدين } أستر
ميثيل حمض كرباميك 2-(2-fluoro-5-methoxy-3-triisopropylsilanyloxyphenyl)-2-[4-(5-
methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic
acid methyl ester (٦.٣٣ جم) كصلب أصفر .
- هذا المركب ٦.٣٣ جم تم إذابته في ١٠٠ مللى لتر من THF وبعد ذلك ١٢ مللى لتر
من TBAF (١٠٠ M ومحلول THF) تم إضافتهم إلى الخليط وقلب عند درجة حرارة الغرفة
لمدة ساعة تم إضافة كلوريد أمونيوم مائية مشبعة aqueous ammonium chloride إلى خليط
التفاعل وتم أداء الإستخراج مع أسيتات الإيثيل ethyl acetate وجففت الطبقة العضوية فوق
سلفات ماغنسيوم لا مائية - تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل تم
تنقية الراسب بواسطة كروماتوجراف عمود جيلاتين سيليك (أسيتات إيثيل هيبتان)
silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate) لكى يعطى مركب العنوان
(٣.٩ جم خليط أيومري) كصلب أصفر فاتح .

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٤٣]

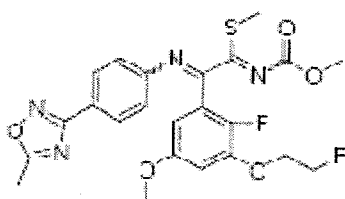
¹H-NMR (CDCl₃) Two main isomers:

δ 2.34 (s, 3H) 2.66 (s, 3H) 3.61 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) 6.74 (dd, J=3.6, 7.2Hz, 1H) 6.93 (t, J=3.2Hz, 1H) 7.13 (d, J=8.4Hz, 2H) 8.03 (d, J=8.4Hz, 2H)

δ 2.47 (s, 3H) 2.63 (s, 3H) 3.63 (s, 3H) 3.64 (s, 3H) 6.17 (t, J=3.2 Hz, 1H) 6.53 (dd, J=2.8, 6.8Hz, 1H) 6.84 (d, J=8.4Hz, 2H) 7.90 (d, J=8.4Hz, 2H)

[0185] (3e) {2-[2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]-2-[4-(5-methyl-
[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid
methyl ester

[0186] [Chemical Formula 43]



بعد إضافة ٣.٣٢ جم من كربونات البوتاسيوم potassium carbonate و ٣.١٣ جم

من ١- فلورو -٢- بودو إيثان 1-fluoro-2-iodoethane إلى محلول ٥.٥ جم من [٢- (٢-)

فلورو -٣- هيدروكسي -٥- ميثوكسي فينيل) -٢- (-٤-) -٥- ميثيل - [٤.٢.١] اوكسا

ديازول -٣- يل (فينيل أيمينو [١- ميثيل سالفانيل إيثيل أيدين] إستر ميثيل حمض ١٥

كرباميد 2-(2-fluoro-3-hydroxy-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester ١٠٠ مللي

لتر من DMF تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ ساعة وتم ضافة

الماء لخليط التفاعل وتم أداء الإستخراج مع أسيتات إيثيل ethyl acetate بعد غسل الطبقة

العضوية بالماء وماء بحر مشبع تم تجفيفها فوق سلفات ماغنسيوم لا مائية ٢٠

anhydrous magnesium sulfate تم سحب العنصر المجفف وتركيز الراسب تحت ضغط مقل

تم تنقية الراسب بواسطة كروماتوجراف عمود جيلاتين سيليك (أسيتات إيثيل - هبتان)

silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate لكي يعطى مركب العنوان

(٥.٨٨ جم) كصلب أصفر .

رنين نووي مغناطيسي

٢٥

[الصيغة الكيميائية ٤٤]

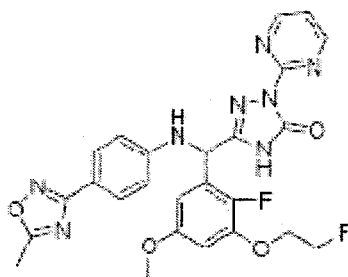
¹H-NMR (CDCl₃) Two main isomers:

δ 2.46 (s, 3H) 2.62 (s, 3H) 3.62 (s, 3H) 3.62 (s, 3H) 4.10-4.20 (m, 2H) 4.60-4.75 (m, 2H) 6.16-6.20 (m, 1H) 6.47-6.51 (m, 1H) 6.83 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.88 (d, J=8.8Hz, 2H)

δ 2.93 (s, 3H) 2.65 (s, 3H) 3.61 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 4.22-4.31 (m, 2H) 4.71-4.83 (m, 2H) 6.70-6.73 (m, 1H) 7.01-7.04 (m, 1H) 7.10 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.02 (d, J=8.8Hz, 2H)

[0187] (3f) 5-[[2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]-[4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-2-pyrimidin-2-yl-2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-one

[0188] [Chemical Formula 44]



بعد إضافة ١.٠٠٩ جم من هيدرازينو بيريميدي 2-hydrazinopyrimidine [CAS رقم

١ - ٩٤ - ٧٥٠٤] و ١.٣٧ مللى لتر من ثلاثي إيثيل أمين إلى محلول من ٥.٠ جم من { ٢ -

[٢ - فلورو - ٣ - (٢ - فلورو أيثوكسى) - ٥ - ميثوكسى فينيل] - ٢ - ٤ - [٥ - ميثيل -

١٥ [٤.٢.١] أوكاديازول ٣ - يل (فينيل إيمينو) [١ - ميثيل سلفانيل إيثيل إيدين] إستر ميثيل

حمض كرباميك 2-[2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]-2-[4-(5-methyl-

acid [1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic

methyl ester في ٥٠ مللى لتر من DMF وتم تقليب الخليط عند ٨٥ م لمدة ٢٠ ساعة و ٣٠

دقيقة تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere وتم تركيز الخليط وإذابة الراسب في ٣٠

٢٠ مللى لتر ميثانول methanol و ١٠ مللى لتر THF و ٣ مللى لتر حمض أسيتيك acetic acid

بعد ذلك تم إضافة ٢.٠ جم من ثيانو ثلاثي هيدروبورات الصوديوم

sodium cyanotrihydroborate إلى المحلول وبعد التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣

ساعات وتم إضافة ١.٠٠ جم من سيانو هيدروبورات الصوديوم

sodium cyanotrihydroborate وإستمر التقليب لمدة ساعتان و ٣٠ دقيقة عند درجة حرارة

الغرفة وتم إضافة الماء وأسيئات الإيثيل إلى خليط التفاعل وتم سحب الجزء الغير ذائب لكي يعطى مركب العنوان كصلب أبيض تم إستخراج المرشح مع أسيئات إيثيل ethyl acetate وتم تركيز الطبقة العضوية تحت ضغط مقلل تم تنقية الراسب بواسطة كروموتوجراف عمود جيلاتين سيليك (ميثانول - أسيئات إيثيل) silica gel column chromatography (methanol-

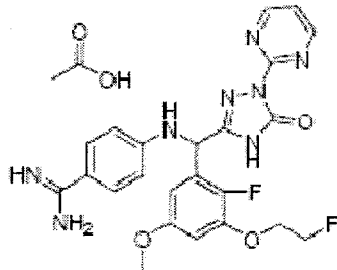
ethyl acetate لكي يعطى مركب العنوان (الكلى ٤.٨٨ جم) كصلب أبيض . ٥

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٤٥]

¹H-NMR (d₆-DMSO)δ 2.57 (s, 3H)3.69 (s, 3H)4.24-4.38 (m, 2H)4.66-4.82 (m, 2H)5.86 (d, J=8.0Hz, 1H)6.60-6.68 (m, 1H)6.73-6.75 (m, 1H)6.79 (d, J=8.4Hz, 2H)7.27 (d, J=8.0Hz, 1H)7.38 (t, J=4.8Hz, 1H)7.72 (d, J=8.4Hz, 2H)8.79 (d, J=4.8Hz, 2H)12.24 (s, 1H)

[0189] (3g) 4-({[2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl} amino)benzamidinium acetate [0190] [Chemical Formula 45]



١٥

بعد إضافة ١.٢ جم بودره حديد إلى محلول ١.٢ جم من ٥- [٢- فلورو -٣-

(٢- فلورو إيثوكسى) -٥- ميثوكسى فينيل] - [٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١] اوكسا

ديازول -٣ يل) فينيل أمينو [ميثيل { -٢- بيريميدين -٢ يل ٤.٢- ثنائى هيدرو - [

٤.٢.١ [تريازول -٣ - ١ - ٤- [2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]-[4-(5-

methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-2-pyrimidin-2-yl-2,4-dihydro- ٢٠

[1,2,4]triazol-3-one in 18 ml of a methanol:water:acetic acid فى ١٨ مللى لتر من

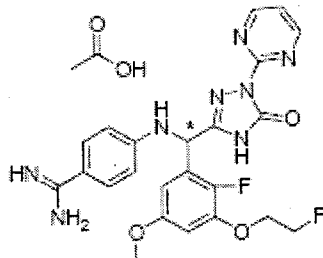
ميثانول methanol ماء : حمض أسيتيك acetic acid = ١ : ١ : ١ مذويب مخلوط تم تقليب

الخليط عند ٦٥ درجة لمدة ٢٤ ساعة و ٣٠ دقيقة تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere
بعد ترشيح خليط التفاعل تم تنقيته بواسطة كروماتوجراف سائل liquid chromatography
عكسي الطور عالي الأداء (أسيتو نيترييل acetonitrile - ماء ٠.١ % حمض أستيك acetic acid)
لكي يعطى مركب العنوان (٧٥٠ مللي جم) كصلب أصفر فاتح .

رنين نووي مغناطيسي

[الصيغة الكيميائية ٤٦]

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.94 (s, 3H) 3.70 (s, 3H) 4.21-4.31 (m, 2H) 4.65-4.79 (m, 2H) 5.99 (s, 1H) 6.62-6.66 (m, 2H) 6.86 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.32 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.61 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.76 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)
Mass spectrum (ESI) m/z : 497 ($M+H$)⁺
[0191] (3h) (R) and (S)-4-({[2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino)benzamidinium acetate
[0192] [Chemical Formula 46]



تم استخدام عمود سوميشيرال ٢٥ - A SUMICHIRAL OA-2500 لعمل تحليل
بصري لأجل ٧٥٠ مللي جم من ٤- ([٢- فلورو -٣- (٢- فلورو إيثوكسي) -٥-
ميثوكسي فينيل] -٠.٥ - أوكسو -١- بيريميدين -٢- يل -٥.٤ ثنائي هيدرو -H1-
[٤.٢.١] تريازول (٣- يل ٩ ميثيل { أمينو) أسيتات بنزاميدين -2-[2-fluoro-3-(2-
fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-

٢٠
fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-
[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino)benzamidinium acetate وتم الحصول على الجزء الأول
(٣٤٩.٩ مللي جم) من مركب العنوان كصلب أبيض .

رنين نووي مغناطيسي

[الصيغة الكيميائية ٤٧]

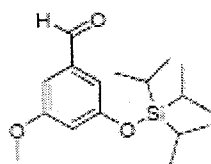
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.93 (s, 3H) 3.72 (s, 3H) 4.22-4.32 (m, 2H) 4.65-4.80 (m, 2H) 5.97 (s, 1H) 6.63-6.68 (m, 2H) 6.87 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.31 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.62 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.76 (d, J=4.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 12 min

[0193] Example 4: 4-[(R) and (S)-{3-methoxy-5-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]phenyl}-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0194] (4a) 3-methoxy-5-triisopropylsilyloxybenzaldehyde

[0195] [Chemical Formula 47]



يتم إضافة ٢.٥ ج من إيميدازول imidazole و ٥.٩ مللى لتر من كلورو ثلاثى أيزو بروبيل سيلان chlorotriisopropylsilane إلى ٥.٠ مللى لتر DMF محتوى على ٢.٨ جم من ٣- هيدروكسى -٥- ميثوكسى بنزالدهيد 3-hydroxy-5-methoxybenzaldehyde AS رقم ١٥ ٥٧١٧٩-٣٥-٨] يتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٤ ساعة و ٣٠ دقيقة - ثم إضافة الماء إلى خليط التفاعل وتم أداء الإستخراج بأسيئات الإيثيل ethyl acetate - تم غسل الطبقة العضوية بحمض هيدرو كلوريك 1N مبرد بالتلج وماء وماء بحر مشبع ثم جففت فوق سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate ثم سحب العامل المجفف . وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل تم تنقية الراسب بواسطة كروماتوجراف عمود جيلاتين سيليك ٢٠ اسيتات إيثيل هبيئات silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate لى يعطى مركب العنوان (٥.٧ جم) كزيت اصفر فاتح .

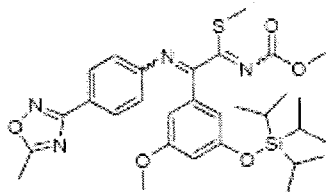
رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٤٨]

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.11 (d, J=7.2Hz, 18H) 1.29 (sept, J=7.2Hz, 3H) 3.83 (s, 3H) 6.67-6.70 (m, 1H) 6.97 (s, 1H) 6.99 (s, 1H) 9.87 (s, 1H)

[0196] (4b) {2-(3-methoxy-5-triisopropylsilyloxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester

[0197] [Chemical Formula 48]



بعدإضافة ٣.٢٤ جم من ٤- (٥- ميثيل [٤.٢.١] أوكسا ديازول -٣- يل) فينيل أمين 4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamine و ١٠ جم من MS3A و ١.١٥ جم من Yb(OTf)₃ و ٧ مللى لتر من سيانيد ثلاثى ميثيل سيليل trimethylsilyl cyanide إلى محلول من ٥.٧ جم من ٣- ميثوكسى -٥- ثلاثى أيزو بروبيل سيلانيل أوكسى بنزالدهيد 3-methoxy-5-triisopropylsilanyloxybenzaldehyde فى ١٥٠ مللى لتر من ثنائى كلورو ميثان dichloromethane تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere تم تقليب الخليط عند جرة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة - تم ترشيح خليط التفاعل وتركيز المرشح تحت ضغط مقل - تم تنقية الراسب بواسطة كروموتوجراف عمود جيلاتين سيليك (أسيتات إيثيل - هيبتان) silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate) لى يعطى صلب ابيض (٥.٥٩ جم) إلى محلول ٥.٥٩ جم من الصلب الأبيض المحصول عليه فى ١٠٠ مللى لتر من الميثانول THF methanol = ٨ : ٣ مذيب مخلوط تم أفة ٦٠ مللى لتر من ٢٠٪ محلول كبريتيد أمونيوم ammonium sulfide مائية وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣١ ساعة و ٥٠ دقيقة تم إضافة الماء إلى خليط التفاعل وتم اداء الإستخراج بأسيتات الإيثيل ethyl acetate بعد غسل الطبقة العضوية بالماء وماء البحر المشبع تم تجفيفها فوق سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate - تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقل تم تنقية الراسب بواسطة كروموتوجراف عمود جيلاتين سيليك . أسيتات إيثيل .

هيتان) silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate لكي يعطى صلب
أصفر فاتح ٠.٢٩ جم).

إلى محلول ٢.٩٠ جم من الصلب الأصفر الفاتح المحصول عليه في ٣٠
مللى لتر أسيتة نيتريل تم إضافة ٨٩٦ مللى جم من $\text{Me}_3\text{O}+\text{BF}_4$ وتم تقليب خليط
التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢ ساعة تم إضافة هيدروجين كربونات
صوديوم sodium hydrogencarbonate على خليط التفاعل وتم عمل الإستخراج
بأسيتات الإيثيل ethyl acetate بعد غسل الطبقة العضوية بالماء وماء البحر
المشبع تم تجفيفه فوق سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم
سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل لكي يعطى صلب أصفر
١٠ (٣.٢٥ جم).

إلى محلول ٣.٢٥ جم الصلب الأصفر المحلول عليه من أسيتات إيثيل ethyl acetate
تم إضافة ١٠ جم من ثاني أكسيد المنجنيز manganese dioxide وتم تقليب الخليط عند درجة
حرارة الغرفة لمدة ٢ ساعة تم ترشيح خليط التفاعل وتركيز الراشح تحت ضغط مقلل كزيت
أصفر (٢.٨٠ جم).

إلى محلول ٢.٨٠ جم من الزيت الأصفر المحصول عليه في ٥٠ مللى لتر من
الطولوين toluene تم إضافة ٢.٤ مللى لتر من ٦.٤٠٢ كوليدين 2,4,6-collidine و ١.٢ مللى
لتر من كلورو فورمات الميثيل methyl chloroformate وتم تقليب الخليط عند ٨٠ لمدة ٤
ساعات تحت جو نيتروجيني nitrogen atmosphere تم إضافة الماء لخليط التفاعل وتم
عمل الإستخراج بأسيتات الإيثيل تم غسل الطبقة العضوية بحمض كلوريك
٢٠ IN hydrochloric acid مبرد بالتلج والماء وماء بحر مشبع وعد ذلك جففت فوق سلفات
ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح
تحت ضغط مقلل تم تنقية الراسب بواسطة كرموتوجراف عمود جيلاتين سيليك (أسيتات إيثيل

- عبيتان) silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate لكي يعطى مركب

العنوان (١.٨ جم) كزيت أصفر .

رنين نووى مغناطيسى

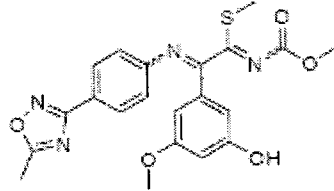
[الصيغة الكيميائية ٤٩]

¹H-NMR (CDCl₃) Main isomer:

δ 1.10 (d, J=7.2Hz, 18H) 1.17-1.32 (m, 3H) 2.31 (s, 3H) 2.65 (s, 3H) 3.63 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 6.59 (dd, J=2.0, 2.4Hz, 1H) 6.86-6.91 (m, 1H) 7.09-7.13 (m, 1H) 7.16 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.01 (d, J=8.8Hz, 2H)

[0198] (4c) {2-(3-hydroxy-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester

[0199] [Chemical Formula 49]



بعد إضافة ٣.٣ مللى لتر من TBAF (١.٠ M ومحلول THF) إلى ١٥ مللى لتر

ملحلو THF محتوى على ١.٨ جم من { ٢- (٣- ميثوكسى -٥- ثلاثة أيزو بروبييل سيلانيل

أوكسى فينيل) -٢- [٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١] أوكسا ديازول -٣- يل) فينيل إيمينو] ١٥

-١- ميثيل سالفانيل إيثيل إيدين} استر ميثيل حمض كرباميك -5-(3-methoxy-2-

triisopropylsilyloxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-

methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester تم تقليب الخليط عند صفر مئوية

لمدة ساعة و ٣٠ دقيقة تم ضافة كلوريد أمونيوم مائى مشبع aqueous ammonium chloride

إلى خليط التفاعل وتم عمل الإستخراج بأسيتات الإيثيل ethyl acetate تم غسل الطبقة ٢٠

العضوية بالماء وماء بحر مشبع وجفت فوق سلفات ماغنسيوم لـ لا مائية anhydrous

magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل - تم تنقية

الراسب بواسطة كروموتجراف عمود جيلاتين سيليك (أسيتات إيثيل هيتان) silica gel

column chromatography (heptane-ethyl acetate) لكي يعطى مركب العنوان (١٠٠٦ جم)

كصلب أصفر .

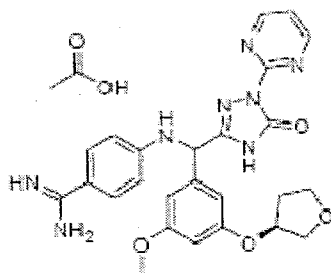
رنين نووي مغناطيسي

[الصيغة الكيميائية ٥٠]

¹H-NMR (CDCl₃) Main isomer:

δ 2.32 (s, 3H) 2.65 (s, 3H) 3.64 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 5.15 (br.s, 1H) 6.56 (dd, J=2.0, 2.4Hz, 1H) 6.91 (dd, J=2.0, 2.4Hz, 1H) 7.02 (dd, J=2.4, 2.4Hz, 1H) 7.15 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.01 (d, J=8.8Hz, 2H)

[0200] (4d) 4-[(3-methoxy-5-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]phenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl)amino]benzamidinium acetate [0201] [Chemical Formula 50]



بعد إضافة ٠٠٠٢٢ مللى لتر من R - (-) - ٣- هيدروكسي رباعي هيدرو فوران

٨٩.٣ مللى جم من ثلاثي فينيل فوسفين (R)-(-)-3-hydroxytetrahydrofuran

١٥ triphenylphosphine و ٠.١٩٥ مللى لتر من أزودياكربوكسيلات ثنائي الإيثيل - فيما يلي

diethyl azodicarboxylate (hereinafter, "DEAD") (٢.٢ M محلول طولوين toluene) إلى

١ مللى محلول THF محتوي على ١٠٠ مللى جرام من { ٢- ٠ - ٣- هيدروكسي - ٥-

ميثوكسي فينيل ٩ - ٢- [٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١] أوكسا ديازول - ٣- يل) فينيل إيمينو

[١- - سالفانيل إيثيل إيدين { إستر ميثيل حمض كار باميك 2-(3-hydroxy-5-

methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1- ٢٠

methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester عند صفر مئوية وتم قلب

الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٤ ساعة تم تركيز الخليط التفاعل وتم تنقية

الراسب كخام بواسطة كروموتوجراف عمود جيلاتين سيليك (أسيتات إيثيل -

هيبتان (silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate لكي يعطة ١٢٠ مللى
جم من منتج خام.

بعد ذلك ٥٠٠.٢ ش مللى جم من ٢- هيدرازينو بيرميدين triethylamine و ٠٠٠.٢٨
مللى لتر من ثلاثى إيثيل أمين triethylamine تم إضافتهم إلى ١ مللى لتر محلول
DMF محتوى على ١٢١ مللى جم من المنتج الخام المحصول عليه وتم تقليب الخليط
عند ٨٥ م لمدة ١١ ساعة تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere تم تركيز خليط
التفاعل وإذابة الراسب فى ٠.٨ مللى لتر ميثانول methanol و ٠.٨ مللى لتر THF
و ٠.١ مللى لتر حمض أسيتيك acetic acid وبعد ذلك تم اضافة ١٠٠ مللى لتر من سيانو
ثلاثي هيدروميرات الصوديوم sodium cyanotrihydroborate على المحلول وتم تقليب
الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢ ساعة تم تنقية خليط التفاعل كحام
بواسطة كروموتوجراف liquid chromatography عكسى الطور على الأداء
(أسيتو نيتريل acetonitrile ماء و ٠.١ % حمض أسيتيك acetic acid) لكي يعطى منتج
خام .

إلى محلول من المنتج الخام المحصول عليه فى ٣ مللى لتر من ميثانول methanol ماء
١٥ : حمض أسيتيك acetic acid ١ : ١ : ١ مذيب مخلوف تم إضافة ١٠٠ مللى جرام من
مسحوق الحديد iron powder وتم تقليب الخليط عند ٦٥ درجة لمدة ١٤ ساعة تحت جو
نيتروجين nitrogen atmosphere بعد ترشيح خليط التفاعل بواسطة كروموتوجراف سائل
liquid chromatography عكسى الطور على الأداء (أسيتو نيتريل acetonitrile - ماء ٠.١
حمض أسيتيك acetic acid) لكي يعطى مركب العنوان (٢٠.٧٥ مللى جرام) كصلب أصفر
٢٠ فاتح .

رنين نووى مغناطيسى

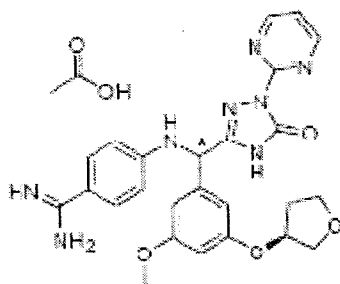
[الصيغة الكيميائية ٥١]

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.93 (s, 3H) 1.95-2.09 (m, 1H) 2.11-2.24 (m, 1H) 3.74 (s, 3H) 3.77-3.94 (m, 4H) 4.90-4.99 (m, 1H) 5.62 (s, 1H) 6.39 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) 6.68 (s, 1H), 6.74 (s, 1H) 6.86 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.32 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.60 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.77 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)^o

Mass spectrum (ESI) m/z : 503 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[0202] (4e) 4-[(R) and (S)-{3-methoxy-5-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]phenyl}-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl)amino]benzamidinium acetate

[0203] [Chemical Formula 51]



تم استخدام عمود سوميشيرال ٢٥٠٠ - A SUMICHIRAL OA-2500 - لعمل تحليل

بصري لأجل ٢٠.٧٥ مللي جرام من ٤- [(- ميثوكسي - ٥- [(S) -] رباعي هيدرو

فوران - ٣- يل) أوكسي [فينيل] - { - أوكسو - ١- بيرميدين - ٢- - ٥.٤ ثنائي هيدرو

4-[(3-methoxy-5-أسيتات بنزاميدين [أمينو ٩ ميثيل أمينو] ٤.٢.١ [triazol-3-yl)methyl)amino]benzamidinium acetate ١٥

[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]phenyl}-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-
[1,2,4]triazol-3-yl)methyl)amino]benzamidinium acetate و تم الحصول على الجزء الأول

(٨.٣٥ مللي جم) من مركب العنوان كصلب أصفر فاتح .

رنين نووي مغناطيسي

[الصيغة الكيميائية ٥٢]

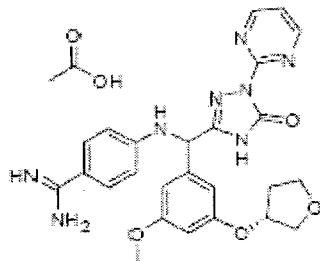
٢٠

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.92 (s, 3H) 1.97-2.07 (m, 1H) 2.11-2.23 (m, 1H) 3.70-3.98 (m, 7H) 4.89-5.01 (m, 1H) 5.59 (s, 1H) 6.37 (dd, $J=2.0, 2.4\text{Hz}$, 1H) 6.69 (s, 1H), 6.74 (s, 1H) 6.85 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.29 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.59 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.76 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

HPLC retention time: 14 min

[0204] Example 5: 4-[(R) and (S)-{3-methoxy-5-[(R)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]phenyl}-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl)amino]benzamidinium acetate

[0205] (5a) 4-[(3-methoxy-5-[(R)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]phenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidinium acetate [0206] [Chemical Formula 52]



بعد إضافة ٠.٠٢٢ مللى لتر من (S) - (+) - ٣- هيدروكسى رباعى هيدروفوران
 ٥
 و ٨٩.٣ مللى جرام من ثلاثى فينيل فوسفين
 triphenylphosphine و ٠.١٥٥ مللى لتر من DEAD (٢.٢ M محلول طولوين toluene) إلى
 ١ مللى من محلول THF محتوى على ١٠٠ مللى جم من { ٢- (٣- هيدروكسى - ٥-
 ميثوكسى فينيل) - ٢- [٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١] أوكساديازول - ٣- يل) فينيل أيمينو
 ١٠ [١- ميثيل سالفاتيل وإثيل إيدين } إستر ميثيل حمض كربايك 2-(3-hydroxy-5-

methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-
 methysulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester (مثال ٢٤) عند صفر مئوية وتم
 تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٤ ساعة تم تركيز خليط التفاعل وتم تنقية
 الراسب كخام بواسطة كروموتجراف عمود جيلاتين سيليكيا [أستيات إيثيل - هيبتان] silica
 ١٥ gel column chromatography (heptane-ethyl acetate) لى يعطى ١٢١ مللى جم من منتج
 خام .

بعد ذلك تم إضافة ٢٢.٥ مللى جم من ٢- هيدرازوبيريميدين
 2-hydrazinopyrimidine و ٠.٠٢٨ مللى لتر من ثلاثى إيثيل أمين triethylamine إلى ١ مللى
 لتر DMF محتوى على ١٢١ مللى جرام من المنتج الخام المحصول عليه وتم تقليب الخليط
 ٢٠ عند ٨٥ مئوية لمدة ١١ ساعة تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere تم تركيز خليط

التفاعل وتم إذابة الراسب في ٠.٨ مللى لتر نم الميثانول methanol و ٠.٨ مللى لتر THF و ٠.١ مللى لتر حمض أستيك بعد ذلك تم إضافة ١٠٠ مللى جرام من سيانو ثلاثى هيدرو بورات الصوديوم sodium cyanotrihydroborate إلى المحلول وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢ ساعة تم تنقية خليط التفاعل كخام بواسطة كروماتوجراف عكس الطور على الأداء "أسيتو نيتريل acetonitrile - ماء و ٠.١ حمض أستيك) لكى يعطى منتج خام .

إلى محلول من المنتج الخام المحصول عليه فى ٣ مللى لتر من ميثانول methanol ماء - حمض أسيتيك acetic acid = ١ : ١ : ١ مذيب solvent مخلوط تم .

تم إضافة ١٠٠ مللى جم من بودرة الحديد وتم تقليب خليط التفاعل عند ٦٥ درجة لمدة ١٤ ساعة تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere - بعد ترشيح خليط التفاعل تم تنقية بواسطة كروماتوجراف سائل liquid chromatography عكس الطور على الأداء (أسيتو بنزيل - ماء (٠.١ حمض أستيك / لكى يعطى مركب العنوان (٢١.٣٨ مللى جم) كصلب أصفر فاتح .

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٥٣]

١٥

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.80-2.27 (m, 5H) 3.65-3.96 (m, 7H) 4.94 (br.s, 1H) 5.64 (s, 1H) 6.39 (s, 1H) 6.68 (s, 1H), 6.74 (s, 1H) 6.87 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.33 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.60 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.78 (d, J=4.8Hz, 2H)

Mass spectrum (ESI) m/z: 503 (M+H)⁺

[0207] (5b) 4-[(R) and (S)-{3-methoxy-5-[(R)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]phenyl}-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidinium acetate

[0208] [Chemical Formula 53]

1.

CC(=O)O

بعد إضافة ٩٤ مللى جرام من كربونات البوتاسيوم potassium carbonate و ٠.٠٤٣ مللى لتر من ١- برومو -٢- ميثيو كس إيثان 1-bromo-2-methoxyethane إلى ١ مللى محلول DMF محتوى على ١٠٠ مللى جرام من {٢- (٣- هيدروكسى -٥- ميثوكسى فينيل) -٢- [٤-٥- ميثيل [٤.٢.١] أوكساديازول -٣- يل) فينيل أيمينو] ميثيل سالفانيل أيثيل إيدين } استر ميثيل حمض كرباميك 2-(3-hydroxy-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl- methyl ester (مثال ٢٤) تم تقليب الخليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٤ ساعة و ٥٠ دقيقة تم إضافة الماء لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate - تم غسل الطبقة العضوية بالماء و تم جففت خلال PRESEP (علامة تجارية) تم تركيز المرشيع لى يعطى ١١٤ مللى جرام من منتج خام . ١٠

بعد ذلك تم إضافة ٢- هيدرازينو بيريميدين 2-hydrazinopyrimidine و ٠.٠٣١ مللى لتر فى إيثيل أمين triethylamine إلى ١ مللى لتر محلول DMF محتوى على ١١٤ مللى جرام من المنتج الخام المحصول عليه وتم تقليب الخليط عند ٨٥ لمدة ١٤ ساعة تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere وتم تركيز الخليط وغذابة الراسب فى ٠.٨ مللى لتر ميثانول و ٠.٨ مللى لتر THF و ٠.٠٥ مللى لتر حمض أسيتيك acetic acid بعد ذلك تم إضافة ١٠٠ مللى جرام سيانو ثلاثى هيدروبورات صوديوم sodium cyanotrihydroborate إلى المحلول وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٦ ساعات تم تنقية خليط التفاعل كخام بواسطة كروماتوجراف سائل liquid chromatography عكسى الطور على الداء (أسيتو نيتريل acetonitrile - ماء ٠.١ حمض أسيتيك acetic acid) لى يعطى منتج خام . ١٥

إلى محلول من المنتج الخام المحصول عليه فى ٣ مللى لتر من ميثانول methanol ماء : حمض أسيتيك acetic acid ت ١ : ١ : ١ مذيب solvent مخلوط تم إضافة ١٠٠ مللى جرام من بودرة الحديد وتم تقليب الخليط عند ٦٠ م لمدة ١١ ساعة تحت جو ٢٠

نيتروجيني nitrogen atmosphere - بعد ترشيح خليط التفاعل تم تنقيته بواسطة كروماتوجراف سائل liquid chromatography عكسي الطور على الأداء (أسيتو نيتريل acetonitrile - ماء ٠.١ حمض أسيتيك acetic acid) لكي يعطى مركب العنوان (١٧.٩٣ مللي جم) كصلب أبيض .

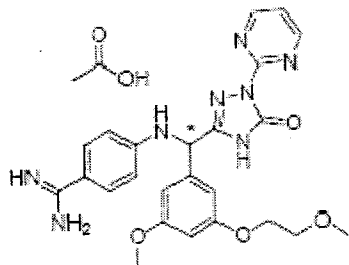
رنين نووي مغناطيسي

[الصيغة الكيميائية ٥٥]

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.93 (s, 3H) 3.38 (s, 3H) 3.64-3.72 (m, 2H) 3.75 (s, 3H) 4.01-4.12 (m, 2H) 5.61 (s, 1H), 6.45 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) 6.74 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 2H) 6.86 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.33 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.60 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.78 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

Mass spectrum (ESI) m/z : 491 ($M+H$)⁺

[0212] (6b) (R) and (S)-4-[[[3-methoxy-5-(2-methoxyethoxy)phenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidinium acetate [0213] [Chemical Formula 55]



تم استخدام عمود سوميشيرال ٢٥٠٠ - A SUMICHIRAL OA-2500 - لعمل تحليل

بصري لأجل ١٧.٩٣ مللي جرام من ٤ - () { ٣ - ميثوكسي - ٥ - (٢ - ميثوكسي

إيثوكسي) فينيل] - (٥ - أوكسو - ١ - بيريميدين - ٢ - يل ٥.٤ - ثنائي هيدرو - H1 -

[٤.٢.١] تريازول - ٣ - يل (ميثيل { أمينو (أسيتات بنزاميدين - ٢ - 3-methoxy-5-(2-methoxyethoxy)phenyl]-

methoxyethoxy)phenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-

yl)methyl}amino)benzamidinium acetate (٥.٨٦ مللي جرام)

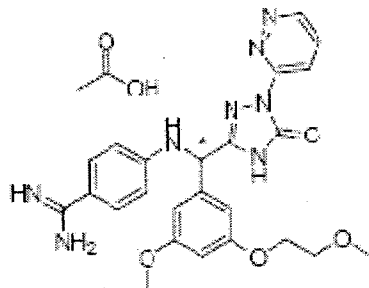
من مركب العنوان كصلب أبيض .

رنين نووي مغناطيسي

[الصيغة الكيميائية ٥٦]

[0214] Example 7: (R) and (S)-4-([3-methoxy-5-(2-methoxyethoxy)phenyl]-(5-oxo-1-pyridazin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino)benzamidinium acetate

[0215] [Chemical Formula 56]



- بعد إضافة ٩٤ مللى جم من كربونات البوتاسيوم potassium carbonate و ٠.٠٤٣
- مللى لتر من ١- برومو - ٢- ميثوكسى إيثان 1-bromo-2-methoxyethane إلى ١ مللى لتر
- ١٠ محلول DMF محتوى على ١٠٠ مللى جرام من { ٢- (٣- هيدروكسى - ٥- ميثوكسى فينيل) - ٢- [٥- ميثيل - (٤.٢.١) أوكساديازول - ٣-) فينيل أيمينو] - ١- ميثيل سلفانيل إيثيل أيدين } إستر ميثيل حمض كرباميك 2-(3-hydroxy-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester (مثال ٢٤) تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٤ ساعة ثم
- ١٥ إضافة الماء إلى خليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate - تم غسل الطبقة العضوية بالماء وجففت فوق PRESEP "علامة تجارية" تم تركيز المرشح لى يعطى ١١٢ مللى جرام من منتج هام.

- إلى ١ مللى لتر محلول DMF من المنتج الخام المحصول عليه تم إضافة ٣٣ مللى
- جرام من ٣- هيدجروكلوريك هيدروازينو بيرازين 3-hydrazinopyridazine hydrochloride
- ٢٠ (CA2 رقم : ٥-٨٧-١١٧٠٤٣) و ٠.٠٦٣ مللى لتر من ثلاثى إيثيل أمين triethylamine وتم

تقليب الخليط عند ٨٥ مئوية لمدة ١١ ساعة و ٣٠ دقيقة تحت جو نيتروجيني nitrogen atmosphere وتم تركيز خليط التفاعل .

تم إذابة الراسب في ٠.٨ مللى لتر ميثانول و ٠.٨ مللى لتر THF و ٠.١ مللى لتر حمض أسيتيك acetic acid بعد ذلك تم إضافة ١٠٠ مللى جرام سيانو ثلاثي هيدرو بورات الصوديوم sodium cyanotrihydroborate المحلول وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات و ٣٠ دقيقة تم تنقية الخليط كخام بواسطة كروماتوجرافى سائل liquid chromatography عكس الطور على الأداء (أسيتو بتريل - ماء ٠.١٪ حمض أسيتيك acetic acid) لكى يعطى منتج خام .

١٠ إلى محلول من المنتج الخام المحصول عليه فى ٢.٤ مللى لتر من ميثانول methanol ماء : حمض أسيتيك ١ : ١ : ١ مذيب solvent مخلوط تم إضافة ١٠٠ مللى جم من بودة حديد وتم تقليب خليط التفاعل عند ٦٥ درجة لمدة ١٨ ساعة و ٣٠ دقيقة تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere بعد ترشيح خليط التفاعل تم تنقيته بواسطة كروماتوجراف سائل عكس الطور على الأداء (اسيو نيتريل - ماء ٠.١٪ حمض أسيتيك لكى يعطى ٤-) [٣ - ميثوكس - ٥ - (٢ - ميثوكسى إيثوكسى) فينيل] - (٥ - أوكسو - ١ - بيرادازين - ٣ - يل - ٥.٤ ثانى هيدرو - H1 - [٤.٢.١] زيازول - ٣ - يل) ميثيل { أمينو } أسيتات بنزامين

4-([3-methoxy-5-(2-methoxyethoxy)phenyl]-(5-oxo-1-pyridazin-3-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino)benzamidinium acetate

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٥٧]

٢٠

Mass spectrum (ESI)m/z: 491 (M+H)⁺

The compound was optically resolved using a SUMICHIRAL OA-2500 column, and the first fraction (4.57 mg) of the title compound was obtained as a light yellow solid.

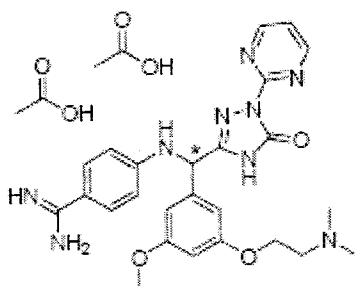
¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.93 (s, 3H)3.37 (s, 3H)3.65-3.71 (m, 2H)3.74 (s, 3H)4.02-4.09

(m, 2H)5.57 (s, 1H), 6.41 (t, J=2.4Hz, 1H)6.75 (d, J=2.4Hz, 2H)6.85 (d, J=8.8Hz, 2H)7.59 (d, J=8.8Hz, 2H)7.74 (dd, J=4.8, 9.2Hz, 1H)8.56 (dd, J=1.6, 9.2Hz, 1H)8.99 (dd, J=1.6, 4.8Hz, 1H)

HPLC retention time: 12 min

[0216] Example 8: (R) and (S)-4-([3-(2-dimethylaminoethoxy)-5-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino)benzamidinium bisacetate

[0217] [Chemical Formula 57]



١٠

بعد إضافة ٤٠ مللى جرام من ٢- يثنائي ميثيل أمينو إيثانول 2-

dimethylaminoethanol و ١٢٠ مللى جرام من ثلاثي فينيل فوسفين triphenylphosphine و

٠.٢٠٠ مللى لتر من DEAD (M ٢.٢ محلول تولوين toluene) إلى محلول ١ مللى لتر

THF محتوي على ١٠٠ مللى جم من { ٢- (٣- هيدروسي -٥- ميثوكسي فينيل) -٢- }

١٥ ٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١] او كاديازول -٣- يل) فينيل إيمينو [١- ميثيل إيمينو - {

١- ميثيل سالفانيل إيثيل إيدين { إستر إيثيل حمض كرباميك 5-(3-hydroxy-2-

methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-

methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester (مثال ٢٤) عند صفر م تم تقليب

الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٦ ساعة و ٣٠ دقيقة تم تركيز الخليط التفاعل

٢٠ وتنقية الراسب كخام بواسطة كروماتوجراف عمود جيلاتيني سيليك (أسيتات إيثيل - هيثان

silica gel column chromatography (ethyl acetate-heptane) لكي يعطى ٥٥ مللى جم كفتح

خام) .

إلى ١ مللى لتر من محلول DMF محتوي على ٥٥ مللى جم من المنتج الخام

المحصول عليه تم إضافة ١٢ مللى جم من ٢- هيدرازينو بيريميدين 2-hydrazinopyrimidine

و ٠.٠١٥ مللى لتر ثلاثى إيثيل أمين triethylamine وتم تقليب الخليط عند ٨٥ م لمدة ١١ ساعة و ٣٠ دقيقة تحت جو نيتروجينية nitrogen atmosphere وتم تركيز خليط التفاعل وإذابة الراسب و ٠.٨ مللى لتر ميثانول و ٠.٨ مللى لتر THF و ٠.١ مللى لتر حمض أسيتيك acetic acid بعد ذلك تم إضافة ١٠٠ مللى جم سيانو ثلاثى هيدروبولات صوديوم sodium cyanotrihydroborate إلى المحلول إلى المحلول (وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات و ٣٠ دقيقة تم تنقية خليط التفاعل كخام بواسطة كروماتوجراف سائل عكس الأداء على الطول (أسيتو نيتريل acetonitrile - ماء ٠.١ % حمض أسيتيك لى يعطى منتج خام .

إلى محلول من المنتج الخام المحصول عليه فى ٢.٤ مللى لتر من ميثانول methanol ١٠ ماء : حمض أسيتيك acetic acid ١ : ١ : ١ مذيب مخلوط تم إضافة ١٠٠ مللى جم من بودرة الحديد وتم تقليب الخليط لمدة ١٨ ساعة و ٣٠ دقيقة عند ٦٥ درجة تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere وبعد ترشيح خليط التفاعل تم تنقيته كخام بواسطة كروماتوجراف سائل عالى الأداء عكس الطور (أسيتو نيتريل acetonitrile - ماء و ٠.١ % حمض أسيتيك) لى يعطى منتج خام .

١٥ تو تحليل المنتج الخام المحصول عليه بصرياً باستخدام عمود سومميشيرال ٢٥٠٠ - SUMICHIRAL OA-2500- وتم الحصول على الجزء الول (٤.٣٥ مللى جم) من مركب العنوان كصلب أصفر فاتح .

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٥٨]

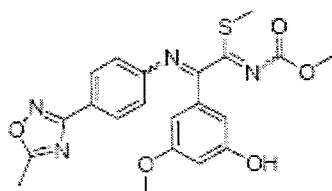
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.92 (s, 6H) 2.49 (s, 6H) 2.96 (dd, J=5.2, 5.6Hz, 2H) 3.76 (s, 3H) 4.14 (dd, J=5.2, 5.6Hz, 2H) 5.58 (s, 1H) 6.47 (t, J=2.0Hz, 1H) 6.77 (t, J=2.0Hz, 2H) 6.85 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.30 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.60 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.77 (d, J=4.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 11 min

[0218] Example 9: (R) and (S)-4-[[[(3,5-dimethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidinium acetate

[0219] (9a) {2-(3-hydroxy-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfonyl ethylidene} carbamic acid methyl ester

[0220] [Chemical Formula 58]



بعد إضافة ٣.٤١ جم من ٤- (٥-ميثيل [٤.٢.١] او كساديازول -٣- يل) فينيل

١٠ أمين 4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamine من ٦.٠٠ MS3A ١.٢١ جم

من Yb(OTf)₃ و ٤.٩ مللى لتر نم سيانيد ثلاثي ميثيل سيليل trimethylsilyl cyanide إلى

محلول ٦.٠٠ جم من ٣- ميتوكسى -٥- ثلاثي أيزو بروبيل سيلانيل أوكسى بنزالدهيد 3-

methoxy-5-triisopropylsilyloxybenzaldehyde (مثال ٢٩٤) فى ٢٠٠ مللى لتر من ثنائى

كلورو ميثان dichloromethane تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere تم تقليب خليط

١٥ التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٣ ساعة و ٣٠ دقيقة . تم ترشيح خليط التفاعل

وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل .

إلى محلول من الراسب المحصول عليه فى ٢٢٥ مللى لتر نم ميثانول THF = ٢ : ١

مذيب مخلوط ثم اضافة ٤٠ مللى لتر من ٢٠٪ محلول مائى كبريتد أمونيوم

ammonium sulfide وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٧ ساعات ثم أفة الماء

٢٠ لخليط التفاعل وتم عمل الإستخراج بأسيئات الإيثيل ethyl acetate بعد غسل الطبقة

العضوية بالماء وماء البحر المشبع تم تجفيفه على سلفات ماغنسيوم لا مائية

anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل

تم تقنية الراسب كخام بواسطة كروماتوجراف عمود جيلاتين سيليك (أسيتات إيثيل هيبتان) silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate) لكي يعطى منتج خام . إلى محلول من المنتج الخام المحصول عليه في ١٠٠ مللى من ثنائي كلورو ميثان dichloromethane تم إضافة ٣.٤ جم من ME3 O+B4 وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ ساعة و ٣٠ دقيقة تم إضافة هيدروجين كربونات صوديوم مائية مشبعة aqueous sodium hydrogencarbonate إلى خليط التفاعل وتم عمل الإستخراج بواسطة أسيتات الإيثيل بعد غسل الطبقة العضوية بالماء وماء البحر المشبع تم تقجيته على سلفات ماغنسيوم لامائية anhydrous magnesium sulfate وتم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقل لكي يعطى زيت أصفر .

١٠ إلى محلول من الزيت الأصفر المحصول عليه في ٢٠٠ مللى لتر من الطولوين toluene تم إضافة ١٠.٨ مللى لتر من ٦.٤.٢ كولدين و ٥.٤ مللى لتر من كلورو فورمات ميثيل methyl chloroformate وتم تقليب الخليط عند ٠ درجة لمدة ٤٦ ساعة تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere - تم ترشيح خليط التفاعل وإضافة الماء إلى المرشح وعمل الإستخراج بأسيتات الإيثيل ethyl acetate تم غسل الطبقة العضوية لحمض هيدروكلوريك N1 hydrochloric acid مبرد بالثلج وماء بحر مشبع وجفف فوق سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقل تم تنقية الراسب كخام بواسطة كروماتوجراف عمود جيلاتين سيليك (أسيتات إيثيل هيبتان) silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate) لكن يعطى زيت أصفر (٢.٢٢ جم) .

٢٠ إلى ٢٠ مللى لتر محلول THF محتوى على الزيت الأصفر المحصول عليه تم إضافة ٤ مللى لتر TBAF (محلول 1.0 THF , M) وتم تقليب الخليط عند صفر درجة لمدة ساعتان تم إضافة كلوريد أمونيوم مائية مشبعة aqueous ammonium chloride إلى خليط

التفاعل وتم عمل الإستخراج بأسيتات الإيثيل ethyl acetate تم غسل الطبقة العضوية بالماء وماء بحر مشبع ثم جففت فوق سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز الراشح تحت ضغط مقلل تم تنقية الراسب بواسطة كروموتوجراف عمود جيلاتين سيليك (أسيتات إيثيل - هيبتان) silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate) لكى يعنى مركب العنوان (١.١٥ جم) كصلب أصفر .

رنين نووى مغناطيسى

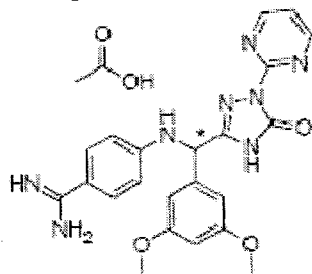
[الصيغة الكيميائية ٥٩]

¹H-NMR (CDCl₃) Main isomer:

δ 2.32 (s, 3H) 2.65 (s, 3H) 3.64 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 5.15 (br.s, 1H) 6.56 (dd, J=2.0, 2.4Hz, 1H) 6.91 (dd, J=2.0, 2.4Hz, 1H) 7.02 (dd, J=2.4, 2.4Hz, 1H) 7.15 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.01 (d, J=8.8Hz, 2H)

[0221] (9b) (R) and (S)-4-[[[(3,5-dimethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidinium acetate

[0222] [Chemical Formula 59]



بعد إضافة ٦٣ مللى جم من كربونات البوتاسيوم potassium carbonate ٠.٠١٧ مللى

لتر من يوديد الميثيل methyl iodide إلى ١ مللى لتر محلول DMF محتوى على ١٠٠ مللى

جرام { ٢ - (٣- هيدروكسى - ٥ - ميثوكسى فينيل) - ٢ - [٤ - (٥ - ميثيل [٤.٢.١]

او كساديازول ٣ - (يل) فينيل إيمينو [١ - ميثيل سالفانيل إيثيل إيدين } استر ميثيل حمض ٢٠

كرباميك 2-(3-hydroxy-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester تم تقليب

الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤٠ ساعة - تم إضافة الماء إلى خليط التفاعل وتم عمل إستخراج بواسطة أسيتات الإيثيل ethyl acetate تم غسل الطبقة العضوية بالماء وجففت خلال PRESEP "علامة تجارية" تم تركيز الراشح لكى يعطى ١٠٦ مللى جم منتج خام .

٥ بعد ذلك تم إضافة ٢٠ مللى جم من ٢- هيدرازينو بيراميدن 2-hydrazinopyrimidine و ٠.٣١ مللى لتر من ثلاثى إيثيل أمين triethylamine إلى ١ مللى لتر محلول DMF محتوى على ١٠٦ مللى جرام من المنتج الخام المحصول عليه وتم تقليب الخليط عند ٨٥ درجة لمدة ١٨ ساعة تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere وتم تركيز خليط التفاعل وإذابة الراسب فى ٠.٨ مللى لتر ميثانول methanol و ٠.٨ مللى لتر THF و ٠.٠٥ مللى لتر حمض أسيتيك acetic acid بعد إضافة ٢٠٠ مللى جم من سيانو ثلاثى هيدروبورات الصوديوم sodium cyanotrihydroborate إلى المحلول .

١٥ تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٩ ساعة وتم إضافة الماء لخليط التفاعل - تم عمل الإستخراج بأسيتات الإيثيل ethyl acetate تم غسل الطبقة العضوية بالماء وماء البحر المشبع وجففت فوق سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم سحب المعامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل تم تنقية الراسب بواسطة كروماتوجراف سائل liquid chromatography عكسى الطور عالى الأداء "أسيتو نيتريل acetonitrile - ماء و ٠.١٪ حمض اسيتك acetic acid) لكى يعطى منتج خام .

٢٠ تم تحليل المنتج الخام المحصول عليه بصرياً بإستخدام شيراك باك "علامة تجارية" AD-H (جم عمود ٢ سم قطر × ٢٥ سم طول - المضخ : صناعات يدسيل الكيماوية والمحدودة الطور المتحرك ٢ بروبانول / هكسان hexane = ٣/٢ ، ٠.١٪ حمض ثلاثى فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid معدل الفصل ٩ مللى لتر / دقيقة) (زمن حجز الجزء

الأول ١٧ دقيقة - تم إضافة ثلاثي إيثيل أمين triethylamine إلى الجزء الأول المحصول عليه وتركيز الخليط تحت ضغط مقلل .

إلى محلول من الراسب في ٢.٢ مللى لتر ميثانول methanol ماء حمض أسيتيك acetic acid = ١ : ٠.٦ : ٠.٦ مذيب مخلوط تم إضافة ١٠٠ مللى جم بودرة حديد وتم تقليب الخليط عند ٦٠ لمدة ١٤ ساعة تحت جو نيتروجيني nitrogen atmosphere وبعد ترشيح خليط التفاعل تم تنقيته بواسطة كروموجراف سائل liquid chromatography عكسي الطور على الأداء (اسيتو نيتريل acetonitrile - ماء و ٠.١٪ حمض أسيتيك acetic acid) لكى يعطى أيسو بصرى واحد لمركب العنوان (١.٨٤ مللى جم) كصلب أبيض .

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٦٠] ١٠

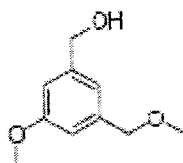
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.94 (s, 3H) 3.75 (s, 6H) 5.62 (s, 1H) 6.43 (d, J=1.6Hz, 1H) 6.72 (s, 2H), 6.86 (d, J=8.4Hz, 2H) 7.33 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.60 (d, J=8.4Hz, 2H) 8.77 (d, J=4.8Hz, 2H)

Mass spectrum (ESI) m/z: 447 (M+H)⁺

[0223] Example 10: (R) and (S)-4-[[[(3-methoxy-5-methoxymethylphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidin acetate

[0224] (10a) (3-methoxy-5-methoxymethylphenyl)methanol

[0225] [Chemical Formula 60]



٢٠ إلى محلول ٥ مللى THF محتوى على ٤ جم من ٥- ميثوكسى - ٣.١ بنزين 5-

methoxy-1,3-benzenedimethanol عند صفر مئوية بعد التقليب عند درجة حرارة الغرفة

لمدة ساعة ٣.٥٨ جم من T - كلوريد بيوتيل ثنائى ميثيل سيليل t-butyl dimethylsilyl

chloride - ثم إضافته وإستر التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٧٠ دقيقة تم إضافة الماء

لخليط التفاعل وتم أداء الإستخراج بواسطة أسيتات الإيثيل ethyl acetate وتم غسل الطبقة

العضوية بالماء وماء البحر المشبع وجففت فوق سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز الراشح تحت ضغط مقل تم تنقية الراسب بواسطة كروموتوجراف عمود جيلاتين سيليك (أسيتات إيثيل - هيبتان) silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate) لكي يعطى زيت أسفر فاتح (٣.٧٤ جم) إلى ١٠ مللى لتر محلول THF محتوى على ١ جم من الزيت الأصفر الفاتح تم إضافة ٢١٢ مللى جم من هيدريد صوديوم sodium hydride (٦٠٪ معلق زيتى) عند صفر بعد التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة تم إضافة ٠.٥ مللى لتر يوديد ميثيل methyl iodide وتم تقليب الخليط عند درجة رارة الغرفة لمدة ساعتان تم إضافة الماء لخليط التفاعل وتم عمل الإستخراج بأسيتات الإيثيل ethyl acetate تم جففت فوق سلفات صوديوم لا مائية anhydrous sodium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز الراشح تحت ضغط مقل . ١٠

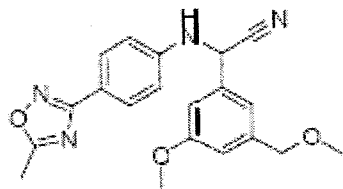
إلى محلول من الراسب فى ١٠ مللى لتر من THF تم اضافة ٤.٣ مللى لتر من TBAF (محلول THF ١ مللى لتر) عند صفر وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٧ ساعة و ٣٠ دقيقة وتم إضافة الماء إلى خليط التفاعل وتم عمل الإستخراج بواسطة أسيتات الإيثيل ethyl acetate تم غسل الطبقة العضوية بالماء وماء بحر مشبع ثم جففت فوق سلفات صوديوم لا مائية anhydrous sodium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز الراشح تحت ضغط مقل تم تنقية الراسب بواسطة كروموتوجراف عمود جيلاتين سيليك (أسيتات إيثيل - هيبتان) silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate) لكي يعطى مركب العنوان (٦١٨ مللى جم) كزيت أصفر فاتح .

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٦١]

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.39 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 4.43 (s, 2H) 4.67 (s, 2H) 6.81 (s, 1H) 6.85 (s, 1H) 6.91 (s, 1H)
[0226] (10b) (3-methoxy-5-methoxymethylphenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylamino]acetonitrile
[0227] [Chemical Formula 61]



إلى محلول ٦١٨ مللى جرام من (٣-ميثوكسي - ٥- ميثوكسي ميثيل فينيل) ميثانول
methanol في ١٥ ملل لتر من ثنائي كلورو ميثان dichloromethane تم إضافة ٤.٥ جم من
ثاني أكسيد المنجنيز manganese dioxide وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة
٢٣ ساعة و ٣٠ دقيقة تم ترشيح خليط التفاعل وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل .
إلى محلول من الراسب في ١٠ مللى لتر من ثنائي كلورو ميثان dichloromethane
تم إضافة ٥٥٠ مللى جم من ٤- (٥- ميثيل [٤.٢.١] اوكساديازول -٣-يل) فينيل أمين -
١ جم من MS3A و ١٩٥ مللى جرام من Yb(OTf)₃ و ٠.٧٩ مللى لتر من سيانيد ثلاثي
ميثيل سبيليل trimethylsilyl cyanide وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠
ساعة تحت جو نيتروجيني nitrogen atmosphere - تم ترشيح خليط التفاعل وتركيز الراشح
تحت ضغط مفاعل تم تنقية الراسب بواسطة كروموتوجراف عمود جيلاتين سيليك (أسياتات
إيثيل - هيبتان) silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate) لكي يعطى
مركب العنوان (١.٢٥ جم كزيت أصفر فاتح .

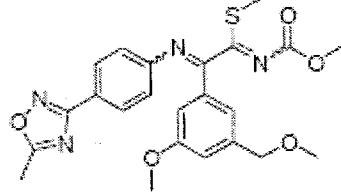
رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٦٢]

¹H-NMR (CDCl₃)δ 2.63 (s, 3H)3.42 (s, 3H)3.84 (s, 3H)4.46 (s, 2H)5.44 (br.s,
1H)6.82 (d, J=8.8Hz, 2H)6.96 (s, 1H)7.02-7.04 (m, 1H)7.15 (s, 1H)7.96 (d, J=8.8Hz,
2H)٢٠

[0228] (10c) {2-(3-methoxy-5-methoxymethylphenyl)-2-[4-(5-methyl-
[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid
methyl ester

[0229] [Chemical Formula 62]



إلى محلول ١.٢٥ جم من (٣- ميثوكسي -٥- ميثوكسي ميثيل فينيل) -٤- -٥-

ميثيل [٤.٢.١] اوكساديازول -٣- يل ٩ فينيل أمينو [أسيتو نيتريل 3-methoxy-5-

methoxymethylphenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]acetonitrile

في ٣٠ مللى لتر من ميثانول : THF = ٢ : ١ مذيب solvent مخلوط تم إضافة ١٠ مللى لتر

نم ٢٠٪ محلول كبريتيد أمونيوم ammonium sulfide مائي وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة

الغرفة لمدة ١٦ ساعة و ٣٠ دقيقة.

تم إضافة الماء إلى خليط التفاعل وتم عمل إستخراج بأسيتات الإيثيل ethyl acetate

بعد غسل الطبقة العضوية بالماء وماء البحر المشبع تم تجفيفها على سلفات ماغنسيوم لا مائية

anhydrous magnesium sulfate ثم سحب العامل المجفف وتركيز الراشح تحت ضغط مقل .

بعد إضافة ٥٥٠ مللى جرام من $\text{Me}_3\text{O}+\text{BF}_4$ إلى محلول من الراسب في ١٥

مللى لتر من ثنائي كلورو ميثان dichloromethane تم تقليب الخليط عند درجة حرارة

الغرفة لمدة ٣ ساعات ثم إضافة هيدروجين كربونات صوديوم مائية مشبعة

aqueous sodium hydrogencarbonate إلى خليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بواسطة

أسيتات إيثيل ethyl acetate بعد غسل الطبقة العضوية بالماء وماء البحر المشبع تم تجفيفها

على سلفات صوديوم لا مائية anhydrous sodium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز

الراشح تحت ضغط مقل .

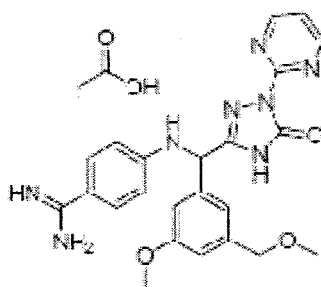
بعد إضافة ٦.٥ جم من ثاني أوكسيد المنجنيز manganese dioxide إلى محلول من الراسب في ٢٠ مللى لتر من ثاني كلورو ميثان تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٧ ساعة تم ترشيح خليط التفاعل وتركيز الراشح تحت ضغط مقل .

بعد إضافة ١.٣٥ مللى لتر من ٦.٤.٢ وليدين 2,4,6-collidine و ٠.٦٧ مللى لتر من كلورو فورمات الميثيل methyl chloroformate إلى محلول الراسب في ٢٠ مللى لتر طولوين ٥ toluene تم تقليب خليط التفاعل عند ٥ لمدة ٥ ساعات و ٢٠ دقيقة تحت جو نيتروجيني nitrogen atmosphere تم إضافة الماء إلى خليط التفاعل وتم عمل إستخراج بأسيتات الإيثيل ethyl acetate تم غسل الطبقة العضوية بحمض هيدروكلوريك N1 hydrochloric acid مبرد بالتلج والماء هيدروجين كربونات صوديوم مائية aqueous sodium hydrogencarbonate مشبعة وماء وماء بحر مشبع وبعد ذلك جففت فوق سلفات صوديوم لا مائية ١٠ anhydrous sodium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز الراشح تحت ضغط مقل تم تنقية الراسب بواسطة كروماتوجراف عمود جيلاتين سيليك (أسنات إيثيل - هيبتان) silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate) لى يعطى مركب العنوان (٤٠٠ مللى جم) كزيت فر.

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٦٣]

[0230] (10d) 4-[[(3-methoxy-5-methoxymethylphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino }benzamidine acetate
[0231] [Chemical Formula 63]



بعد إضافة ٤٩ مللى جرام من ٢- هيدرازينو بيرميدين 2-triethylamine و ٠.٠٦٢ مللى لتر نم ثلاثى إيثيل أمين triethylamine إلى ١ مللى لتر DMF محتوى على ٢١٠ مللى جم من { ٢- (٣- يمتوكسى - ٥- ميثوكسى ميثيل فينيل) - ٢- [٤- (٥- ميثيل [٤.٢.١] أوكسا ديازول - ٣- يل) فينيل إيمينو] - ١- ميثيل سالفانيل إيثيل إيدين } إسترميثيل حمض كارباميك ٥
 2-(3-methoxy-5-methoxymethylphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester وتم تقليب الخليط عند ٨٥ مئوية لمدة ١٤ ساعة تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere تم تركيز خليط التفاعل وإذابة الراسب فى ١ مللى لتر ميثانول ، ١ مللى لتر THF و ٠.١ مللى لتر حمض أستيك بعد إضافة ٢٥٠ مللى جرام سيانو ثلاثى هيدروبولات صوديوم sodium cyanotrihydroborate إلى المحلول تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات و ٣٠ دقيقة تم تنقية خليط التفاعل كخام بواسطة كروماتوجراف سائل liquid chromatography عكس الطور الحالى لأداء (أسيانو نيتريل acetonitrile - ماء و ٠.١ % حمض أستيك) لكى يعطى منتج خام .

إلى محلول المنتج الخام المحصول عليه فى ٣٠ مللى لتر من ميانول ما : حمض أستيك = ١ : ١ مذيب مخلوط تم إضافة ٢٠٠ مللى جم بودرة حديد وتم تقليب الخليط عند ٦٥ م لمدة ١٣ ساعة تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere بعد ترشيح خليط التفاعل تم تنقيته بواسطة كروماتوجراف سائل liquid chromatography عكسى الطور عالى الأداء (أسيانو نيتريل acetonitrile ماء ، ٠.١ % حمض أستيك) لكى يعطى مركب العنوان (٥٨.٤ مللى جم) .

٢٠ رنين نووى مغناطيسى

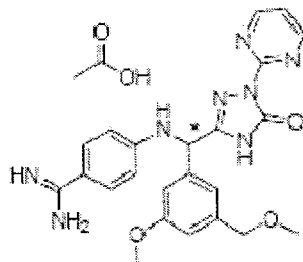
[الصيغة الكيميائية ٦٤]

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.94 (s, 3H) 3.35 (s, 3H) 3.78 (s, 3H) 4.41 (s, 2H) 5.67 (s, 1H) 6.76-6.95 (m, 3H) 7.06 (s, 1H) 7.11 (s, 1H) 7.33 (br.s, 1H) 7.60 (d, J=8.0Hz, 2H) 8.78 (d,

$J=3.6\text{Hz}, 2\text{H}$)

Mass spectrum (ESI) m/z : 461 ($M+H$)⁺

[0232] (10e) (R) and (S)-4-[[[(3-methoxy-5-methoxymethylphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidinium acetate [0233] [Chemical Formula 64]



تم استخدام عمود سوميسيرال ٢٥٠٠ -A SUMICHIRAL OA-2500 - لعمل تحليل

بصري لأجل ٥٨.٤ مللى جم لأجل ٤- [(- ميثوكسى - ٥ - ميثوكسى ميثيل فينيل) -

(٥ - أوكسو - ١ - بيرميدين - ٢ - يل - ٥.٤ - ثنائى هيدرو 1H - [٤.٢.١] تريازول - ٣ -

١٠ يل ٩ ميثيل { أسيتات بنزاميدين - (5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4-[[[(3-methoxy-5-methoxymethylphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidinium acetate

وتم الحصول على جزء أول (٢٤.٥٧ مللى جم) من مركب العنوان كصلب أبيض .

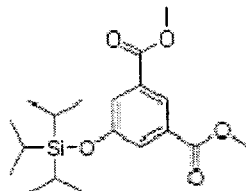
رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٦٥]

[0234] Example 11: 4-[[[(3-fluoromethyl-5-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidinium acetate

[0235] (11a) 5-triisopropylsilanyloxyisophthalic acid dimethyl ester

[0236] [Chemical Formula 65]



٢٠ بعد إضافة ٥.١ جم إيميدازول imidazole و ١٢.٩ مللى لتر كلورو ثلاثى أيزو

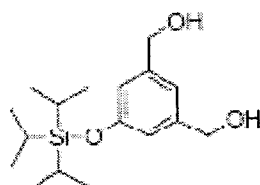
بروبيل سيلان chlorotriisopropylsilane إلى ١٠٠ مللى لتر محلول DMF محتوى على

١٠٠.٥٠ جم ١ ستم ثنائي ميثيل حمض ٥- هيدروكسي أيزو فيساليك وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ ساعة وتم إضافة الماء لخليط التفاعل وتم عمل الإستخراج بأسيئات الإيثيل ethyl acetate وتم غسل الطبقة العضوية بحمض هيدروكلوريك N1 hydrochloric acid - مبرد بالتلج والماء وماء البحر المشبع وجففت فوق سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز الراشح تحت ضغط مقلل وتم تنقية الراسب بواسطة كروموتوجراف عمود جيلاتين سيليك (أسيئات إيثيل هيبثل) silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate) لكي يعطى مركب العنوان (٢١.٥٣ جم) كزيت عديد اللون .

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٦٦]

¹H-NMR (CDCl₃)δ 1.10 (d, J=7.6Hz, 18H)1.26 (sept, J=7.6Hz, 3H)3.93 (s, 6H)7.70 (d, J=1.2Hz, 2H)8.25 (t, J=1.2Hz, 1H)
[0237] (11b) (3-hydroxymethyl-5-triisopropylsilanyloxyphenyl)methanol
[0238] [Chemical Formula 66]



إلى ١٠٠ مللى لتر محلول THF محتوى ٢١.٥٣ جم من استر ثنائي ميثيل حمض ثلاثى أيزو بروبيل سيلانيلأوكسى أيزو فيماليك 5-triisopropylsilanyloxyisophthalic acid dimethyl ester تم إضافة ٧.١ جم هيدرويد ألومينوم ليثيوم lithium aluminum hydride عند ٥ مئوية بعد التقلاب عند صفر لمدة ساعة تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتان و ٣٠ دقيقة تم إضافة الماء وهيدروكسيد صوديوم مائى ٢٠ N1 aqueous sodium hydroxide إلى خليط التفاعل والذي تم ترشيحه بعد ذلك خلال

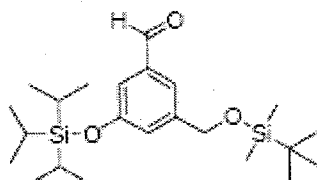
سيليت celite تم إستخراج الراشح مع أسيتات إيثيل ethyl acetate وتم غسل الطبقة العضوية بماء بحر مشبع وجففت فوق سلفات صوديوم لا مائية anhydrous sodium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز الراشح تحت ضغط مقلل تم تنقية الراسب بواسطة كروموتوجراف عمود جيلاتين سيليك (أسيتات إيثيل هيبتان) silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate) لكي يعطى مركب العنوان (١٣.٥٣ جم) كصلب عديد اللون. ٥

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٦٧]

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.10 (d, J=7.2Hz, 18H) 1.29 (sept, J=7.2Hz, 3H) 4.63 (s, 4H) 6.80 (s, 2H), 6.93 (s, 1H)

[0239] (11c) 3-(t-butyl dimethylsilanyloxymethyl)-5-triisopropylsilanyloxybenzaldehyde
[0240] [Chemical Formula 67]



١٥ إلى ٥٠ مللى لتر محلول THF محتوى على ١٣.٥٣ جم من (٣- هيدروكسى ميثيل ٥- ثلاثي أيزو برويل سيلانيلوكس فينيل) ميثانول (3-hydroxymethyl-5-triisopropylsilanyloxyphenyl)methanol تم إضافة ١.٥٧ جم هيدريد صوديوم sodium hydride (٦٠٪ معلق زيتى) عند صفر بعد التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ دقيقة تم إضافة ٦.٦ جم من كلوريد بيوتيل ثنائى ميثيل سيليل t-butyl dimethylsilyl chloride وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات و ١٥ دقيقة تم إضافة الماء إلى خليط التفاعل وعمل الاستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate تم غسل الطبقة العضوية بالماء وماء بحر مشبع وجففت على سلفات صوديوم لا مائية anhydrous sodium sulfate ٢٠

سحب العامل المجفف ورتكيز الراشح تحت ضغط مقلل تم تنقية الراسب بواسطة
silica gel column chromatography (ethyl acetate-heptane) لكى زيت عديد اللون (٩.٧٤ جم) .

إلى محلول ٩.٧٤ جم من الزيت عديد اللون المحصول عليه فى ٢٠٠ مللى لتر من
٥ ثنائى كلورو مئان dichloromethane تم إضافة ٢٨ جم ثنائى أوكسيد منجنيز
manganese dioxide وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٧ ساعة تم ترشيح
خليط التفاعل وتركيز اتراشح تحت ضغط مقلل لكى يعطى مركب العنوان (٨.٠٥ جم)
كزيت أصفر فاتح .

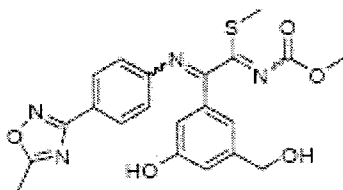
رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٦٨]

¹H-NMR (CDCl₃)δ 0.11 (s, 6H)0.95 (s, 9H)1.10 (d, J=7.6Hz, 18H)1.28 (sept, J=7.6Hz, 3H)4.74 (s, 2H)7.16 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 9.91 (s, 1H)

[0241] (11d) {2-(3-hydroxy-5-hydroxymethylphenyl)-2-[4-(5-methyl-
[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid
methyl ester

[0242] [Chemical Formula 68]



بعد إضافة ٣.٣٤ جم من ٤-٠.٥-ميثيل - [٤.٢.١] أوكاديازول -٣-يل) فينيل

أمين 4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamine ١٠ جم MS3A ١.١٨ جم من

٢٠ Yb(OFT)₃ و ٤.٨ مللى لتر من سيانيد ثلاثى ميثيل سيلايل trimethylsilyl cyanide إلى

محلول من ٨.٠٥ جم من ٣- (٢- بيوتيل ثنائى ميثيل سيلانيلوكسى ميثيل) ٢-٥ - ثلاثى

أيزو بروبيل سيلانيلوكسى بنزالدهيد 3-(t- trimethylsilyl cyanide to a solution of 8.05 g of

butyldimethylsilanyloxymethyl)-5-triisopropylsilanyloxybenzaldehyde في ١٠٠ مللى لتر ثنائى كلورو يمثان تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ أيام تم ترشيح خليط التفاعل وتركيز الراشح تحت ضغط مقلل تم تنقية الراسب كخام بواسطة كروماتوغراف عمود جيلاتين سيليك (أسيتات إيثيل هيبثان) silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate) لى يعطى صلب أصفر فاتح ٥ (٦.٩٥ جم) .

إلى محلول ٦.٩٥ جم من الصلب الأصفر الفاتح المحصول عليه ١٢٠ مللى لتر من ميثانول THF = ٢ : ١ مذيب solvent مخلوط تم إضافة ٦٠ مللى لتر نم ٢٠٪ محلول كبريتيد امونيوم ammonium sulfide مائى وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢ يوم تم إضافة الماء إلى خليط التفاعل والذى رشح ليعطى صلب أبيض (٧.٠٢ جم) . ١٠

إلى محلول ٧.٠٢ جم من الصلب الأبيض المحصول فى ١٠٠ مللى لتر من ثنائى كلورو ميثان dichloromethane تم إضافة ١.٨٦ جم من Me₃O+NF₄ وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٦ ساعة تم إضافة هيدروجين كربونات صوديوم مائية aqueous sodium hydrogencarbonate مشبعة إلى خليط التفاعل وتم عمل إستخراج بأسيتات الإيثيل ethyl acetate بعد غسل الطبقة العضوية بالماء وماء البحر المشبع تم تجفيفه فوق سلفات صوديوم لا مائية anhydrous sodium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز الراشح تحت ضغط مقلل. ١٥

بعد اضافة ١٠.٢٤ جم ايميدازول imidazole و ١.٨٣٠ جم كلوريد بيوتيل ثنائى ميثيل سليل t-butyldimethylsilyl chloride إلى محلول من الراسب فى ٥٠ مللى لتر من DMF تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ ساعة تم إضافة الماء لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات إيثيل ethyl acetate تم غسل الطبقة العضوية بالماء وماء البحر ٢٠

المشبع ثم جففت فوق سلفات صوديوم لا مائية anhydrous sodium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز الراشح تحت ضغط مقلل .

بعد إضافة ٨ جم من ثنائي أكسيد المنجنيز manganese dioxide إلى محلول الراسب في ١٠٠ مللى لتر ثنائي لكرور ميثان dichloromethane تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ ساعات - تم ترشيح خليط التفاعل وتركيز الراشح تحت ضغط مقلل . ٥

بعد إضافة ٥ مللى لتر من ٦.٤.٢ - كوليدين 2,4,6-collidine و ٢.٥ مللى لتر كلورو فورمات ميثيل methyl chloroformate إلى محلول من الراسب في ١٠٠ مللى لتر طولوين toluene تم تقليب الخليط عند ٨٠ درجة لمدة ٨ ساعات و ٤٠ دقيقة تحت جو نيتروجيني nitrogen atmosphere - تم ترشيح خليط التفاعل وتم إضافة الماء للمرشح وعمل إستخلاص بأسيئات الإيثيل ethyl acetate وتم غسل الطبقة العضوية بحمض هيدروكلوريك ١٠ N1 hydrochloric acid مبرد بالثلج والماء وماء بحر مشبع وجففت فوق سلفات صوديوم لا مائية anhydrous sodium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل تم تنقية الراسب كخام بواسطة كروموتوجراف عمود جيلاتين سيليك (أسيئات إيثيل هيبات) silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate) لى يعطى زيت أصفر ١٥ (٦.١٦ حم) .

إلى محلول ١٠٠ مللى محلول THF محتوى على ٦.١٦ جم من الزيت الأسفر المحصول عليها تم إضافة ٣٩ مللى لتر من TBAF محلول THF ، ٠.١ M) وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات تم إضافة كلوريد امونيوم مائى مشبع aqueous ammonium chloride إلى خليط التفاعل وعمل إستخلاص بأسيئات الإيثيل تم غسل الطبقة العضوية بالماء وماء البحر المشبع ثم جففت فوق سلفات صوديوم لا مائية ٢٠ anhydrous sodium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل تم تنقية الراسب بواسطة كروموتوجراف وعمود جيلاتين سيليك "أسيئات إيثيل هيبات" silica gel

column chromatography (heptane-ethyl acetate) لكي يعطى مركب العنوان (٢.٤٨ جم)
كصلب اصفر.

رنين نووى مغناطيسى

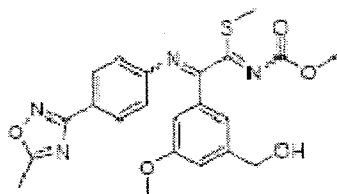
[الصيغة الكيميائية ٦٩]

[0243] (11e) {2-(3-hydroxymethyl-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-
[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid
methyl ester

[0244] [Chemical Formula 69]

[0243] (11e) {2-(3-hydroxymethyl-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-
[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid
methyl ester

[0244] [Chemical Formula 69]



إلى محلول ٣ مللى لتر DMF محتوى على ٧٠٠ مللى جرام من } -٢ - ٣-

١٥ هيدروكسى -٥- هيدروكسى ميثيل فينيل) -٢ - ٤- (-٥ ميثيل - [٤.٢.١]

او كساويازول -٣- يل) فينيل إيمينو [-١- ميثيل سالفانيل إيثيل إيدين { إستر ميثيل حمض

كارباميك {2-(3-hydroxy-5-hydroxymethylphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester إضافة

٤٤٠ مللى حرارة كربونات بوتاسيوم potassium carbonate و ٠.١٥ مللى لتر يوديد ميثيل

٢٠ methyl iodide وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٧ ساعة و ٣٠ دقيقة تم

إضافة الماء لخليط التفاعل وعمل إستخلاص بأسيئات الإيثيل ethyl acetate مركب العنوان

(٤٠٠.٥ ملل جم) كصلب أصفر .

رنين نووى مغناطيسى

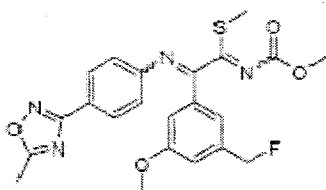
[الصيغة الكيميائية ٧٠]

¹H-NMR (CDCl₃) Main isomer:

δ 2.34 (s, 3H) 2.66 (s, 3H) 3.62 (s, 3H) 3.88 (s, 3H) 4.73 (d, J=4.4Hz, 2H) 7.12 (br.s, 1H) 7.17 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.36-7.42 (m, 2H) 8.03 (d, J=8.8Hz, 2H)

[0245] (11f) {2-(3-fluoromethyl-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester

[0246] [Chemical Formula 70]



إلى محلول ١٠٠ مللى جرام من { ٢- ٠٣ - هيدروكسي ميثيل - ٥ - ميثوكسي فينيل }

١٠ - ٢ - [٤ - ٥ ميثيل - [٤.٢.١] اوكسا ديازول - ٣ - يل ٩ فينيل إيمينو] - ١ - ميثيل

سالفانيل إيثيل أيدين { إستر ميثيل حمض كارباميك 2-(3-hydroxymethyl-5-

methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-

methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester في ١.٥ مللى لتر من ثنائي كلورو

ميثان dichloromethane تم إضافة ٠.٠٥٧ مللى لتر من [BIS (٢ - ميثوكسي إيثيل)

١٥ أمينو] ثلاثي فلوريد الكبريت bis(2-methoxyethyl)amino]sulfur trifluoride عند -٧٨

درجة بعد التقليب عند -٧٨ درجة لمدة ساعة و ٢٥ دقيقة تم تقليب الخليط عند درجة حرارة

الغرفة لمدة ١ ساعة و ٢٥ دقيقة تم إضافة كلوريد أمونيوم مائية مشبعة aqueous

ammonium chloride لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بواسطة أسيتات الإيثيل ethyl

acetate وتم غسل الطبقة العضوية بالماء وماء البحر المشبع ثم جفف خلال PRESEP "علامة

٢٠ تجارية" تم تركيز المرشح وتنقية الراسب بواسطة كروماتوجراف عمود جيلاتين سيليك

(أسيتات إيثيل - هيثان) silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate لكى

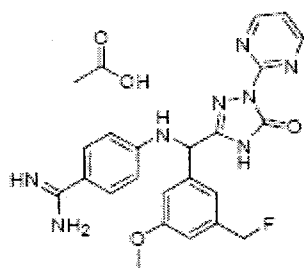
يعطى مركب العنوان (٥٩ مللى جم) كزيت أصفر .

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٧١]

[0247] (11g) 4-[[[(3-fluoromethyl-5-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0248] [Chemical Formula 71]



- بعد إضافة ١٤ مللى جرام من ٠.٢ هيدرازينو بيريميدين 2-triethylamine و ٠.٠١٥ مللى لتر من ثلاثى إيثيل أمين triethylamine إلى ١ مللى لتر محلول DMF محتوى على ٥٩ مللى جرام من { ٢- (٣- فلورو ميثيل - ٥- ميثوكسى فينيل) ٢- [٤- (٥- ميثيل - ١٠ [٤.٢.١] اوكسا ديازول - ٣- يل) فينيل إيمينو] - ١- ميثيل سلفاينيل إيثيل أيدين } إستر ميثيل حمض كارباميك 2-(3-fluoromethyl-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl- [1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester تم تقليب الخليط عند ٨٥ درجة لمدة ٢٢ ساعة و ٣٠ دقيقة تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere تم تركيز خليط التفاعل وإذابة الراسب في ٠.٧٥ مللى لتر ميثانول methanol و ٠.٧٥ مللى لتر THF و ٠.٠٥ مللى لتر حمض أسيتيك acetic acid ١٥ بعد إضافة ١٠٠ مللى جم سيانو ثلاثى هيدرو بورات الصوديوم sodium cyanotrihydroborate للمحلول تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ ساعة و ٤ : دقيقة تم تنقية خليط التفاعل بواسطة كروموجراف سائل liquid chromatography عكسى الطور على الأداء (أسيتو نيتريل acetonitrile ماء و ٠.١ ٢٠ حمض أسيتيك acetic acid) لكى يعطى منتج خام .

على محلول المنتج الخام المحصول عليه في ٢.٤ مللى لتر من ميثانول methanol :
 ماء : حمض أسيتيك acetic acid = ١ : ١ : ١ مذيب مخلوط تم إضافته ١٠٠ مللى جم من
 بودرة حديد وتم تقليب التفاعل عند ٦٥ م لمدة ١٥ ساعة تحت جو نيتروجينى nitrogen
 atmosphere بعد ترشيح خليط التفاعل تم تنقيته بواسطة كروماتوجراف فى سائل عكسى
 ٥ الطور على الأداء (أسيتو نيتريل acetonitrile - ماء ٠.١٪ حمض أسيتيك acetic acid) لكى
 يعطى مركب العنوان (١٤.١٦ مللى جرام) كصلب اصفر فاتح

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٧٢]

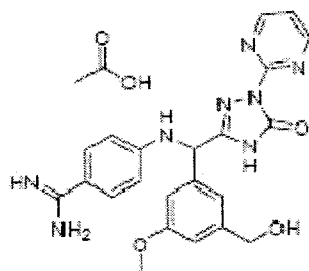
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.93 (s, 3H) 3.78 (s, 3H) 5.31 (d, J=47.6Hz, 2H) 5.68 (s, 1H) 6.86 (d, J=8.4Hz, 2H) 6.90 (s, 1H) 7.12 (s, 1H) 7.15 (s, 1H) 7.31 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.60 (d, J=8.4Hz, 2H) 8.77 (d, J=4.8Hz, 2H)

Mass spectrum (ESI) m/z: 449 (M+H)⁺

[0249] Example 12: (R) and (S)-4-[[[3-hydroxymethyl-5-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium trifluoroacetate

[0250] (12a) 4-[[[3-hydroxymethyl-5-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0251] [Chemical Formula 72]



٢٠ بعد إضافة ٢٤ مللى جم من ٢- هيدرانينو بيريميدين 2-hydrazinopyrimidine و

٠.٣٠ مللى لتر من ثلاثى إيثيل أمين triethylamine إلى ١ مللى لتر محلول DMF محتوى

على ١٠٠ مللى جم من { ٢- (٣- هيدروكسى ميثيل -٥- ميثوكسى فينيل) -٢- [٤-

(٥- ميثيل - [٤.٢.١] أوكساوايزول -٣- يل فينيلامينو } -١- ميثيل سالفانيل إيثيل إيدين

{ ٢-(3-hydroxymethyl-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-كارباميك

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid

methyl ester (مثال ٢١١) تم تقليب خليط التفاعل عند ٨٥ درجة لمدة ١٢ ساعة و ٣٠

دقيقة تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere تم تركيز خليط التفاعل وإذابة الراسب في ١

مللى لتر ميانول و ١ مللى لتر THF و ٠.٠٥٠ مللى لتر حمض أستيك بعد إضافة ١٠٠ جم

سيانو ثلاثي هيدروبورات الصوديوم sodium cyanotrihydroborate إلى خليط التفاعل تم

تقليبه عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢١ ساعة و ٣٠ دقيقة تم تنقية خليط التفاعل كخام

بواسطة كروماتوجراف سائل liquid chromatography عكسي الطور عالي الطور عالي

الأداء (أسيونيتريل acetonitrile ماء و ٠.١٪ حمض أسيتيك acetic acid) لكي يعطى

١٠ منتج خام .

إلى محل من المنتج الخام المحصول عليه في ٣ مللى لتر ميثانول methanol : ماء :

حمض أسيتيك acetic acid ١ : ١ : ١ مذيب مخلوط تم إضافة ١٥٠ مللى جم بودرة حديد

وتم تقليب الخليط عند ٦٠ درجة لمدة ١٧ ساعة تحت نيتروجين nitrogen atmosphere وبعد

ترشيح خليط التفاعل تم تنقيته بواسطة كروماتوجراف سائل liquid chromatography على

١٥ الأداء عكس الطور (أسيونيتريل acetonitrile - ماء ٠.١٪ حمض أسيتيك acetic acid) لكي

يعطى مركب العنوان (٢٨.٥٠ مللى جم) .

رنين نووى مغناطيسى

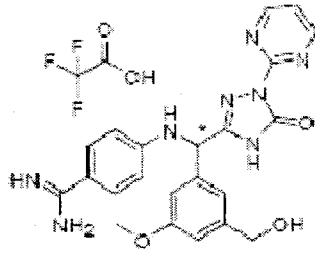
[الصيغة الكيميائية ٧٣]

¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.95 (s, 3H)3.78 (s, 3H)4.58 (s, 2H)5.68 (s, 1H)6.87 (d, J=8.8Hz, 2H)6.91 (s, 1H)7.03 (s, 1H)7.13 (s, 1H)7.35 (t, J=4.8Hz, 1H)7.61 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.78 (d, J=4.8Hz, 2H)

Mass spectrum (ESI)m/z: 447 (M+H)⁺

[0252] (12b) (R) and (S)-4-[(3-hydroxymethyl-5-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium trifluoroacetate

[0253] [Chemical Formula 73]



بعد إضافة حمض ثلاثي فلورو أستيك trifluoroacetic acid إلى معلق ٢٨.٥ مللى جرام من ٤- [(٣- هيدروكسي ميثيل - ٥ - ميثوكسي فينيل) - (٥ - اوكسو - ١ - بيريميدين - ٢ - يل ٥.٤ - ثنائي هيدرو ١H - [٤.٢.١] تريازول - ٣ - يل) ميثيل] أمينو { أسيتات بنزاميدين 4-[[(3-hydroxymethyl-5-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl- ٥ 4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate ٢.٨٥ مللى لتر نم DMSO تم تركيز الخليط تحت ضغط مقلل وتم تحليل الراسب بصرياً باستخدام عمود سوميشير إلى ٢٥٠٠ SUMICHIRAL OA-2500- وتم الحصول على الجزء الأول ثم إصابته في حمض ثلاثي فلورو أستيك trifluoroacetic acid : اسيتو نيتريل acetonitrile ماء ١٠ = ٥٠ : ٥٠ : ١ مذيب مخلوط وركز وتم الحصول على الجزء الأول (٦.٨ مللى جرام) من مركب العنوان كصلب أبيض.

رنين نووى مغناطيسى

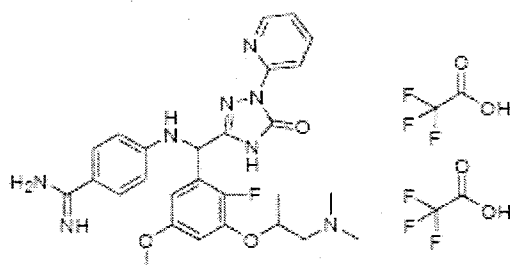
[الصيغة الكيميائية ٧٤]

¹H-NMR (CD₃OD) δ 3.81 (s, 3H) 4.59 (s, 2H) 5.70 (s, 1H) 6.88 (d, J=9.2Hz, 2H) 6.93 (s, 1H) 7.03 (s, 1H) 7.13 (s, 1H) 7.37 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.62 (d, J=9.2Hz, 2H), 8.79 (d, J=4.8Hz, 2H)

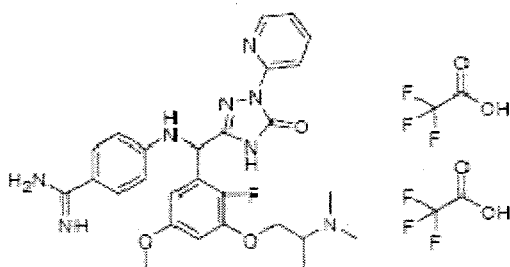
HPLC retention time: 11 min

[0254] Example 13: 4-([3-(2-dimethylamino-1-methylethoxy)-2-fluoro-5-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino)benzamidinium bistrifluoroacetate and 4-([3-(2-dimethylaminopropoxy)-2-fluoro-5-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino)benzamidinium bistrifluoroacetate

[0255] [Chemical Formula 74]



[0256] [Chemical Formula 75]



بعد إضافته ٢١٧ مللى جرام من كربونات البوتاسيوم potassium carbonate و ١٢٤

مللى جرام من (٢-كلورو بروبيل) ثنائى ميثيل أمين هيدروكلوريد

DMF محتوى على ٣ مائى محلول (2-chloropropyl)dimethylamine hydrochloride

٣٠٠ مللى جم من [٢- (٢-فلورو -٣- هيدروكسى -٥- ميثوكسى فينيل) -٢-] -٤-

(٥- ميثيل - [٤.٢.١] اوكساديازول -٣- يل) فينيل إيمينو -١- ميثيل سالفانيل إيثيل أيدين]

استر ميثيل حمض كارباميك -2-[4-(5-methyl- [2-(2-fluoro-3-hydroxy-5-methoxyphenyl)-2-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl

ester

مثال (D3) تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة خارجية ٨٠ م لمدة ٢٠ ساعة و

٣٠ دقيقة بعد ذلك تم إضافة ٢٠ مللى جم من يوديد ربانى بيوتيل أمونيوم

tetrabutylammonium iodide إلى خليط التفاعل واستمر stirring التقليل عند نفس درجة

الحرارة لمدة ٥ ساعات و ٣٠ دقيقة تم تركيز خليط التفاعل وتم تنقية الراسب المحصول عليه

بواسطة كروموتوجراف عمود جيلاتين سيليكس NAM (كلورو فورم - ميثانول) NAM silica

gel column chromatography (chloroform-methanol) لكى يعطى ٢١٠ مللى جم من منتج

خام بعد غذابة ٥٠ مللى جرام نم المنتج الخام المحصول عليه ٢١٠ مللى جرام في ٢ مللى لتر DMF و ١٥ مللى جرام من ٢- هيدرازينو بيرميدين 2-triethylamine و ٠٠٠٢٥ مللى لتر ثلاثى إيثيل أمين triethylamine تم إضافتهم للخليط وتم تقليب الخليط عند ٨٠ درجة لمدة ١٠ ساعات تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere تم تركيز خليط التفاعل بعد ذلك تم إضافة ١ مللى لتر ميثانول methanol و ٠٠٠١٤ مللى لتر حمض أستيك لإذابة الراسب المحصول عليه إلى هذا المحلول تم إضافة ٣٠ مللى جرام سيانو ثلاثى هيدروبورات الصوديوم sodium cyanotrihydroborate وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة بعد ذلك تم تركيز خليط التفاعل .

بعد ذلك تم إضافة ١.٥ مللى لتر ميثانول methanol : ماء : حمض أستيك = ١ : ١ : ١٠ : مذيب مخلوط لإذابة الراسب المحصول عليه بعد إضافة ٥٠ مللى جرام من بودرة الحديد إلى المحلول تم تقليب الخليط عند ٦٠ درجة لمدة ١٤ ساعة و ٤٥ دقيقة تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere بعد ترشيح خليط التفاعل تم تنقيته بواسطة كروماتوجراف سائل liquid chromatography عكسي الطور على الأداء ٠ أسيتونيتريل acetonitrile - ماء ٠.١٪ حمض استيك acetic acid) لى خليط من مركبى العنوان (٣.٩٨ مللى جم) كزيت بنى فاتح .

رنين نووى مغناطيسى

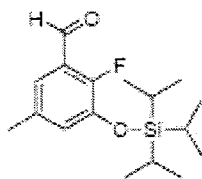
[الصيغة الكيميائية ٧٦]

Mass spectrum (ESI)m/z: 535 (M+H)⁺

[0257] Example 14: 4-((2-fluoro-3-methoxy-5-methylphenyl)-[1-(2-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]methyl)amino)benzamidinium trifluoroacetate

[0258] (14a) 2-fluoro-5-methyl-3-triisopropylsilyloxybenzaldehyde

[0259] [Chemical Formula 76]



بعد إضافة ١٠.٤ جم من إيميدازول imidazole إلى ٢٠٠ مللى لتر محلول DMF
 محتوى على ١٧.٦ جم من ٢-فلورو -٥- ميثيل فينول 2-fluoro-5-methylphenol]
 CAS رقم : ٨ - ٧٩ - ٦٣٧٦٢] تم تبريد خليط التفاعل إلى صفر بعد ذلك تم إضافة ٣٣.٥
 ٥ مللى لتر من كلورو ثلاثى أيزو بروبيل سيلان chlorotriisopropylsilane وتم تقليب خليط
 التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٣ ساعة تم إضافة الماء لخليط التفاعل وقلب عند
 درجة حرارة الغرفة لمدة ١٣ ساعة تم إضافة الماء لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص
 بواسطة إيثر ثنائى الإيثيل diethyl ether يتم غسل الطبقة العضوية بالماء وجففت فوق سلفات
 ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتم تركيز
 المرشح تحت ضغط مقلل . ١٠

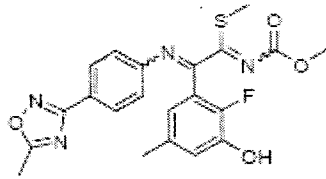
بعد إضافة ٣٠ مللى لتر من N11, N1 , N1 , N , N خماسى ميثيل ثنائى إيثيل يامين
 of N,N,N',N',N''-pentamethyldiethylenetriamine و ٣٠٠ مللى لتر THF للراسب
 المحصول عليه تم تبريد المحلول لدرجة حرارة خارجية ٧٨ مئوية بعد ذلك تم إضافة ١٠٠
 مللى لتر من N - بيوتيل ليثيوم n-butyllithium (١.٦ محلول هكسان hexane) بالتقطير
 ١٥ خلال فترة ٢٠ دقيقة بعد التقليب لمدة ٢٠ دقيقة عد ٧٨ مئة وتم إضافة ١٨.٣ مللى لتر N -
 فورميل مورفين N-formylmorpholine تم رفع درجة حرارة الخليط إلى درجة حرارة الغرفة
 وإستمر القليب لمدة ١٣ ساعة و ٢٠ دقيقة تم إضافة الثلج لخليط التفاعل والتي تم تركيزه بعد
 ذلك تحت ضغط مقلل بعد إضافة أسيتات الإيثيل ethyl acetate والماء للراسب تم عمل
 إستخلاص مرتين بأسيتات الإيثيل وتم غسل الطبقات العضوية المتحدة بماء ملح "بحر" مشبع
 ٢٠ تم تجفيف الطبقة العضوية فود سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم

سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقل تم تنقية الراسب بواسطة كروماتوجراف عمود جيلاتين سيليك (أسيات - هيتان) silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate) لكي يعطى مركب العنوان (٣٦.١ جم) كزيت عديم اللون .

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٧٧]

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.12 (d, J=7.2Hz, 18H) 1.24-1.33 (m, 3H) 2.31 (s, 3H) 6.99 (dd, J=2.4, 8.0Hz, 1H) 7.20 (dd, J=1.6, 5.6Hz, 1H) 10.30 (s, 1H) [0260] (14b) {2-(2-fluoro-3-hydroxy-5-methylphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester [0261] [Chemical Formula 77]



بعد إضافة ٥.٨ جم من ٤- (٥-ميثيل - [٤.٢.١] اوكساديازول -٣- يل) فينيل

١٥ أميد 4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamine و ١٠ جم من ٢- فلورو -٥-

ميثيل -٣- ثلاثي إيزو بروبيل سيلانوكسى بنزالدهيد 2-fluoro-5-methyl-3-

ميثيل سيليل triisopropylsilanyloxybenzaldehyde و ١٠ جم MS3A و ٨.٩ مللى لتر سيانيد ثلاثي

ميثيل سيليل trimethylsilyl cyanide إلى محلول ٤.٠ ج من Yb(otf)₃ فى ٣٠٠ مللى كلورو

ميثان تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere وتم تقليب الخليط طوال الليل عند درجة

٢٠ حرارة الغرفة وتم ترشيح خليط التفاعل خلال سيليت celite وتم غسل السيليت بأسيات

الايثيل تم تركيز الطبقة العضوية تحت ضغط مقل وتم إضافة إيثيل أسيات وهيدروجين

كربونات صوديوم مائية aqueous sodium hydrogencarbonate مشبعة إلى الراسب وتم عمل

إستخراج بأسيات الإيثيل ethyl acetate وتم غسل الطبقة العضوية بماء ملح مشبع وجفت

فوق سلفات ماغنسيوم لا مائية ثم سحب العامل المجفف وتركيز الراشح تحت ضغط مقلل وتتم تنقية الراسب بواسطة كروموتوجراف عنمود جيلاتين سيليكام (أستيك إيثيل هيتان) silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate لكي يعطى زيت أصفر (١٣.٧ جم).

٥ على ٢٠٠ مللى لتر محلول THF محتوى على ١٣.٧ جم من الزيت الأصفر المحصول عليه تم إضافة ٤٥ مللى لتر من ٢٠٪ محلول كبريتيد أمونيوم ammonium sulfide مائى وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١١ ساعة و ٣٠ دقيقة وتم إضافة الماء لخليط التفاعل تم عمل إستخلاص بأسيئات إيثيل ethyl acetate بعد غسل الطبقة العضوية بالماء وماء الملح المشبع ثم تجفيفها على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل .

بعد ذلك تم إضافة ٣٠٠ مللى لتر من الاسيتو نيتريل acetonitrile لإذابة الراسب المحلول عليه تحت ضغط مقلل .

١٥ بعد ذلك تم إضافة ٣٠٠ مللى لتر أسيتو نيتريل acetonitrile لإذابة الراسب المحصول عليه بعد إضافة ٤.٣ جم من $\text{Me}_3\text{O}+\text{BFT}_4$ للمحلول تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة ثم إضافة هيدروجين كربونات صوديوم مائية aqueous sodium hydrogencarbonate مشبعة إلى خليط التفاعل وتم عمل الإستخلاص بواسطة أسيئات الإيثيل بعد غسل الطبقة العضوية بالماء وماء البحر المشبع تم تجفيفها على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate ثم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل . ٢٠

بعد إضافة ٢٠٠ مللى لتر ثنائى كلورو ميثان dichloromethane و ٣٠ جم ثانى أوكسيد منجنيز manganese dioxide للراسب المحصول عليه تم تقليب الخليط عند درجة

حرارة الغرفة لمدة ٢ ساعة و ٣٠ دقيقة تم ترشيح خليط التفاعل وتركيز الراشح تحت ضغط مقلل .

بعد ذلك تم إضافة ٢٠٠ مللى لتر طولوين toluene لإذابة الراسب المحصول عليه
بعد إضافة ١٢.٨ مللى لتر من ٦.٤.٢- كوليدين 2,4,6-collidine و ٦.٤ مللى لتر كلورو فورمات ميثيل methyl chloroformate للمحلول تم تقليب الخليط عند ٨٠ م لمدة ٢٤ ساعة
٥ تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere تم إضافة الماء إلى خليط التفاعل وعمل إستخراج بواسطة اسيتات إيثيل ethyl acetate تم غسل الطبقة العضوية بحمض كلوريد مبرد بالتلج وهيدروجين كربونات صوديوم sodium hydrogencarbonate مبردة بالتلج مشبعة وماء ملح مشبع وجففت فوق سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate وتم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل وتم تنقية الراسب بواسطة كروماتوجراف عمود جيلاتين سيليك (أسيتات إيثيل هيبات) silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate
١٠ لى يعطى زيت اصفر (١٢.٢ جم) .

على ٢٠٠ مللى لتر محلول THF محتوى على ١٢.٢ جم من الزيت الأصفر
المحصول عليه تم إضافة ١٦.٣ مللى TBAF (محلول ١.٠ M THF) وتم تقليب الخليط عند
١٥ درجة حرارة الغرفة لمدة ١ ساعة و ٣٠ دقيقة تم إضافة كلوريد أمونيوم مائى مشبع aqueous ammonium chloride لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات الأسيل تم
غسل الطبقة العضوية بماء ملح مشبع مجففت فوق سلفات ماغنسيوم لا مائية
anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل
وتم تنقية الراسب بواسطة كروماتوجراف عمود جيلاتين سيليك (أسيتات إيثيل هيباتان)
٢٠ silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate لى يعطى مركب العنوان
(٣.٥٩ خليط أيومرى) .

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٧٨]

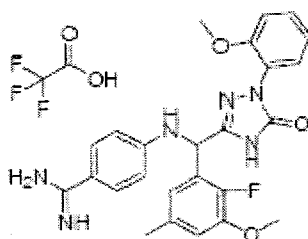
¹H-NMR (CDCl₃) Two main isomers:

δ 2.19 (s, 3H) 2.46 (s, 3H) 2.62 (s, 3H) 3.59 (s, 3H) 6.48 (dd, J=1.6, 5.2Hz, 1H) 6.77-6.80 (m, 1H) 6.81 (d, J=8.4Hz, 2H) 7.87 (d, J=8.4Hz, 2H)

δ 2.92 (s, 6H) 2.65 (s, 3H) 3.57 (s, 3H) 6.96-6.99 (m, 1H) 7.12 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.18-7.19 (m, 1H) 8.02 (d, J=8.8Hz, 2H)

[0262] (14c) 4-((2-fluoro-3-methoxy-5-methylphenyl)-[1-(2-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]methyl}amino)benzamidinium trifluoroacetate

[0263] [Chemical Formula 78]



١٠

بعد اضافة ١٤٠ مللى جم من كربونات البوتاسيوم potassium carbonate و ١٤٠

مللى جرام من يودو ميثان iodomethane إلى ٣ مللى لتر محلول DMF محتوى على ٢٢٠

مللى جرام من { ٢- (٢- فلورو -٣- هيدروكسى -٥- ميثيل فينيل) -٢- [٤- (٥- ميثيل -

ميثيل - ب ٤.٢.١) او كسا ديازول -٣- يل (فينيل أيمينو] -١- ميثيل سالفانيل إيثيل إيدين {

إستر ميثيل حمض كرباميك -4-(5-methyl-2-(2-fluoro-3-hydroxy-5-methylphenyl)-2-[4-(5-methyl-

١٥

acid [1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic

methyl ester وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٧ ساعة و ١٥ دقيقة تم

إضافة أسيتات إيثيل ethyl acetate وماء إلى خليط التفاعل وتم عمل إستخلاص مرتين

بأسيتات الإيثيل ethyl acetate وتم غسل الطبقات العضوية المتحدة مرتين بالماء وجففت

بإستخدام سلفات ماغنسيوم magnesium sulfate وتم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح

٢٠

تحت ضغط مقلل .

تم إذابة نصف الراسب المحصول عليه فى ١ مللى لتر DMF وبعد إضافة ٣٨ مللى

جرام من (٢- ميثوكسى فينيل) هيدروكلوريد هيدرازين (2-methoxyphenyl)hydrazine

hydrochloride و ٠.٠٧ - مللى لتر من ثلاثى إيثيل الأمين triethylamine إلى المحلول وتم تقليب الخليط عند ٨٥ مئوية لمدة ٧ ساعات و ١٥ دقيقة تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere ثم تم تركيز خليط التفاعل .

بعد ذلك تم إضافة ١ مللى لتر ميثانول methanol و ٠.٠٩ مللى لتر حمض أسيتيك acetic acid لتدوير الراسب المحصول عليه إلى هذا المحلول تم إضافة ١٠٠ مللى جم من سيانو ثلاثي هيدروبورات الصوديوم of sodium cyanotrihydroborate وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات ثم تم تركيز خليط التفاعل .

بعد ذلك ٣ مللى لتر من ميثانول methanol : ماء : حمض أسيتيك acetic acid = ١ : ١ مذيب مخلوط تم إضافته لإذابة الراسب المحصول عليه بعد إضافته ١٤٠ مللى جرام مسحوق حديد iron powder للمحلول تم تقليب الخليط عند ٥.٥ درجة لمدة ١٧ ساعة و ١٥ دقيقة تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere وبعد ترشيح خليط التفاعل تم تنقيته بواسطة كروماتوجراف سائل liquid chromatography على الأداء عكس الطور (اسيتو نيتريل acetone ماء ٠.١ % حمض أسيتيك acetic acid) لى يعطى مركب العنوان (٤.١٥ مللى جم) كصلب أبيض .

رنين نووى مغناطيسى ١٥

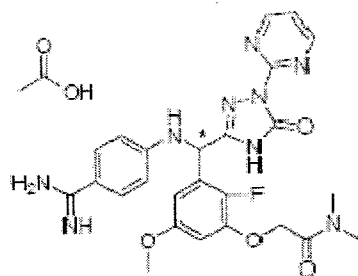
[الصيغة الكيميائية ٧٩]

¹H-NMR (CD₃OD) δ 2.31 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 3.87 (s, 3H) 5.95 (s, 1H) 6.83-6.86 (m, 3H) 6.94 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.02 (dt, J=0.8, 8.0Hz, 1H) 7.14 (dd, J=1.2, 8.4Hz, 1H) 7.30 (dd, J=1.6, 7.6Hz, 1H) 7.43 (ddd, J=1.2, 7.2, 8.4Hz, 1H) 7.62-7.65 (m, 2H)

Mass spectrum (ESI) m/z: 477 (M+H)⁺

[0264] Example 15: (R) and (S)-2-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]-2-fluoro-5-methoxyphenoxy}-N,N-dimethylacetamide acetate

[0265] [Chemical Formula 79]



بعد إضافة ٥٣ مللى جرام كربونات بوتاسيوم potassium carbonate ١٠ مللى جرام
يوديد رباعي بيوتيل أمونيوم tetrabutylammonium iodide و ٥٣ مللى جرام من ٢-كلورو
N, N - ثنائي ميثيل أسيتاميد 2-chloro-N,N-dimethylacetamide إلى ١ مللى لتر
محلول DMF محتوي على ١٠٠ مللى جرام من [٢- (٢-فلورو - ٣- هيدروكسي -
هيدروكسي - ٥- ميثوكسي فينيل ٩ - ٢- [٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١] اوكسا ديازول -
٣- يل) فينيل إيمينو - ١- ميثيل سالفانيل إيثيل ايدين) إستر ميثيل حمض كارباميل 2-(2-

fluoro-3-hydroxy-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-
yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester
تم ١٠ تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٦ ساعة و ٣٠ دقيقة تم إضافة اسيتان الإيثيل
ethyl acetate لخليط التفاعل تم استخدام PRESEP "علامة تجارية" للترشيح وتم تركيز
المرشح.

تم إذابة الراسب المحصول عليه في ١ مللى لتر DMF تم ٢٢ مللى جم من ٢-
هيدرازينو بيرميدين 2-triethylamine و ٠.٠٤٦ مللى لتر من ثلاثي إيثيل أمين
١٥ triethylamine تم إضافتهم للمحلول وتم تقليب الخليط عند ٨٥ م لمدة ١٢ ساعة تحت جو
نيتروجين nitrogen atmosphere ثم تتركز خليط التفاعل .

بعد ذلك ١ مللى لتر ميثانول methanol و ٠.٠٧٠ مللى لتر حمض أستيك تم
إضافتهم لإذابة الراسب المحصول عليه بعد ذلك إضافة ١٠٠ مللى جرام من سيانوة ثلاثي

هيدروبورات الصوديوم sodium cyanotrihydroborate للمحلول وتم تقلبيه طوال الليل عند درجة حرارة الغرفة ثم تم تركيز خليط التفاعل.

بعد ذلك ٣ مللى لتر ميثانول methanol : ماس : حمض أسيتيك = ١ : ١ : ١
 acetic acid = 1:1:1 مذيب مخلوط تم إضافته لإذابة الراسب المحصول عليه بعد ذلك إضافة
 ١٢١ مللى جرام بودرة حديد للمحلول تم تقليب خليط التفاعل عند ٦٠ درجة لمدة ١٣ ساعة
 تحت بعد ترشيح خليط التفاعل تم تنقيته بواسطة كروموتوجراف سائل عالي الأداء عكسي
 الطور (اسيتو فتريل - ماء acetonitrile-water و ٠.١٠ % حمض أسيتيك acetic acid) .
 تم تحليل المنتج الخام المحصول عليه بعد باستخدام عمود سوميستير الـ ٢٥٠٠
 SUMICHIRAL OA-2500- وتم الحصول على الجزء الأول (٧.٦٠ مللى جم) من مركب
 الننتوان كصلب أبيض ١٠

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٨٠]

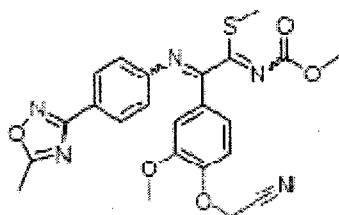
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.91 (s, 3H) 2.96 (s, 3H) 3.08 (s, 3H) 3.69 (s, 3H) 4.87 (s, 2H) 5.95 (s, 1H) 6.57 (dd, J=2.8, 6.8Hz, 1H) 6.67-6.69 (m, 1H) 6.85 (d J=8.8Hz, 2H) 7.28-7.30 (m, 1H) 7.60 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.75 (d, J=4.4Hz, 2H)

HPLC retention time: 19 min

[0266] Example 16: (R) and (S)-4-[[4-(4-cyanomethoxy-3-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0267] (16a) {2-(4-cyanomethoxy-3-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfonyl ethylidene} carbamic acid methyl ester

[0268] [Chemical Formula 80]



بعد إذابة ٥٢٠ مللى جرام من { ٢- (٤- هيدروكسى -٣- ميثوكسى فينيل) - ٢-
 [٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١] أوكساديازول -٣- يل) فينيل إيمينو] - ١- ميثيل سالفا نيل
 ايثيل أيدين } استر ميثيل حمض كارباميك 2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-[4-(5-
 methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic
 acid methyl ester (مثال D18) نفى ٥ مللى لتر DMF و ٢٦٢ جرام كربونات بوتاسيوم
 potassium carbonate و ١٠٧ ميكرو لتر من برومو أسيتو نيتريل acetonitrile تم إضافتهم
 وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٦ ساعة .

تم إضافة الماء لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate وتم
 غسل الطبقة العضوية بالماء وماء الملح المشبع ثم جففت فوق سلفات صوديوم لا مائية
 anhydrous sodium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشحي تحت ضغط مقلل تم
 تنقية الراسب بواسطة كروموتوجراف عمود جيلاتين سيليك silica gel column
 chromatography (ethyl acetate-heptane) لكى يعطى مركب العنوان ٥١٤ مللى جرام -
 خليط أيومرى - كصلب أصفر فاتح .

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٨١]

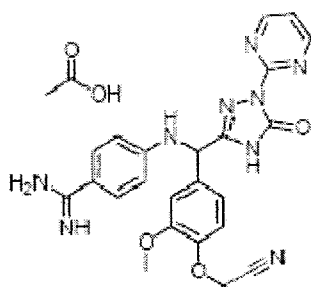
١٥

¹H-NMR (CDCl₃) Main isomer:

δ 2.34 (s, 3H) 2.66 (s, 3H) 3.63 (s, 3H) 3.97 (s, 3H) 4.90 (s, 2H) 7.06 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.18 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.32 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H) 7.68 (d, J=2.0Hz, 1H) 8.03 (d, J=8.8Hz, 2H)

[0269] (16b) 4-[[4-cyanomethoxy-3-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0270] [Chemical Formula 81]



إلى محلول ٥٣٥ مللى جرام من { ٢- ٠ ٤- سيانو ميثوكسى - ٣- ميثوكسى فينيل }
 ٢- [٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١] أوكا ديازول -٣- يل) فينيل إيمينو] -١- ميثيل
 سالفانيل إيثيل إيدين { إستر ميثيل حمض كرباميك 3-(4-cyanomethoxy-2-

methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1- ٥

methyl ester carbamic acid methyl sulfanylethylidene} في ٨ مللى لتر من DMF تم
 إضافة ١٢٣ مللى جرام ٢- هيدروازينو بيريميدين 2-hydrazinopyrimidine و ٣١٢ ميكرو
 ولتر من ثلاثي إيثيل أمين triethylamine وتم تقليب الخليط عند ٨٥ درجة لمدة ١٦ ساعة
 تحت جو نيتروجيني nitrogen atmosphere - تم تركيز خليط التفاعل وإذابة الراسب في ٦

١٠ مللى لتر ميثانول TJJF methanol = ١ : ١ مذيب solvent مخلوط بعد ذلك تم إضافة ٢٢٩

ميكرو لتر حمض أسيتيك acetic acid و ٣٥٧ مللى جم سيانو هيدرو بورات صوديوم
 sodium cyanotrihydroborate للمحلول وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة
 لمدة ٣ ساعات و ٣٠ دقيقة بعد إضافة أسيتات إيثيل ethyl acetate لخليط التفاعل تم ترشيحه
 خلال كمية صغيرة من جيلاتين سيليك NAML silica gel وتم غسل جيلاتين السيليكات

١٥ بأسيتات إيثيل ميثانول ethyl acetate-methanol تم تركيز المرشح تحت ضغط مقل وتقية

الراسب بواسطة كروموتجراف عمود جيلاتين سيليك NAM (ميثانول - أسيتات إيثيل) silica

gel column chromatography (methanol-ethyl acetate) لكي يعطى (٢- ميثوكسى -٤- }

[٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١] أوكسا ديازول -٣- يل) فينيل أمينو] - (٥- أوكسو -١-

يريميدين -٢- يل ٥.٤ - ثنائي ميدرو - IH - [٤.٢.١] تريازول -٣- يل) ميثيل {

فينوكسى أسيتو نيتريل
(2-methoxy-4-[[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}phenoxy)acetonitrile

إلى محلول من هذا المركب فى ٩ مللى لتر ميثانو ماء كحمض أسيتيك acetic acid
٥ - ١ : ١ : ١ مذيب مخلوط تم إضافة ١٠٠ مللى جرام من بدرة حديد وتم تقليب الخليط عند
٦٠ درجة لمدة ١٦ ساعة تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere بعد ترشيح خليط
التفاعل تم تنقيته بواسطة كروماتوجراف سائل liquid chromatography على الأداء وعكس
الطور (أسيتو نيتريل acetonitrile ماء و ٠.١٠٪ حمض أسيتيك acetic acid) لى يعطى
١٥٠ مللى جرام من مركب العنوان .

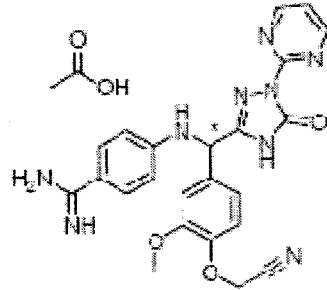
١٠ رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٨٢]

¹H-NMR (CD₃OD) δ 3.87 (s, 3H) 4.95 (s, 2H) 5.72 (s, 1H) 6.88 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.13 (m, 2H) 7.26 (br.s, 1H) 7.37 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.62 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.80 (d, J=4.8Hz, 2H)

Mass spectrum (ESI) m/z: 472 (M+H)⁺

[0271] (16c) (R) and (S)-4-[[[(4-cyanomethoxy-3-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate
[0272] [Chemical Formula 82]



٢٠ تم إستخدام عمود سوميشيرال ٢٥٠٠ - A SUMICHIRAL OA-2500 - لعمل تحليل

بصرى لأجل ١٢٠ مللى جم من ٤ - [(٤ - سيانو ميثوكسى - ٣ - ميثوكسى فينيل) -

(٥- أوكسو ١- بيرميدين ٢- يل ٥.٤- ثنائي هيدرو 1H- [٤.٢.١] تريازول ٣-)

يل (ميثيل [أمينو { أسيتات بنزاميدين (5-oxo-4-[[[4-cyanomethoxy-3-methoxyphenyl)-(1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine

1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine

acetate وتم الحصول على الجزء الأول (٤٠.٥ مللى جم) من مركب العنوان .

رنين نووى مغناطيسى

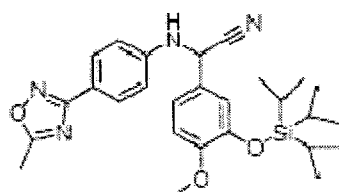
الصيغة الكيميائية ٨٣]

[0273] Example 17: (R) and (S)-4-[[[3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate

[0274] (17a) (4-methoxy-3-triisopropylsilanyloxyphenyl)-[4-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]acetonitrile

[0275] [Chemical Formula 83]



بعد إضافة ٣.١٩ جم من ٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١] اوكا ديازول ٣- يل)

فينيل أمينو 4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamine ١٠ جم من MS3A ١.٥٦

١٥ جم من Yb(OTf)₃ مللى لتر من سيانيد ثلاثي ميثيل سيليل trimethylsilyl cyanide إلى

محلول ٥.٦ جم من ٤- ميثوكسى ٣- أيزو بروبيل سيلانيلوكسى بنزالدهيد 4-methoxy-3-

triisopropylsilanyloxybenzaldehyde [A2 رقم ٦-٩٦-١٧٩٢٦٠] فى ٩٨ مللى لتر ن

ثنائي كلورو ميثان dichloromethane تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere وتم تقليب

الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة تم ترشيح الخليط التفاعل وتركيز الراشح تحت

٢٠ ضغط مقلل وتم تنقية الراسب بواسطة كروموتجراف عمود جيلاتين سيليك (أسيتات إيثيل -

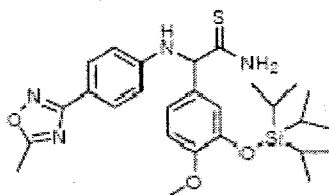
هيباتات silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate) لكى يعطى صلب

أبيض (٥.٥٩ جم) .

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٨٤]

[0276] (17b) 2-(4-methoxy-3-triisopropylsilyloxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-
[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]thioacetamide
[0277] [Chemical Formula 84]



بعد إضافة ٣٠.٨ مللى لتر من ٢٠٪ محلول كبريتيد أمونيوم ammonium sulfide

مائى إلى محلول ٨.٩٢ جم من (٤ - ميثوكسى - ٣ - ثلاثى أيزو بروبيل سيلانيلوكسى فينيل

(- ٤] - ٥ - ميثيل - [٤.٢.١] اوكساديازول - ٣ - يل) فينيل أمينو [أسيتو نيتريل 4-

methoxy-3-triisopropylsilyloxyphenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylamino]acetonitrile ٣٠٠ مللى لتر ميثانول THF = ٢ : ١ مذيب solvent

مخلوط تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ ساعة تم اضافة الماء إلى خليط

التفاعل وتم عمل الإستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate بعد غسل الطبقة العضوية بماء

ملح مشبع تم تجفيفها فوق سلفات صوديوم لا مائية anhydrous sodium sulfate تم سحب

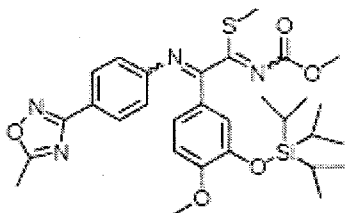
العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل لكى يعطى مركب العنوان (٨.٥٩) كمنتج

خام.

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٨٥]

[0278] (17c) {2-(4-methoxy-3-triisopropylsilyloxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-
[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid
methyl ester
[0279] [Chemical Formula 85]



بعد إضافة ٢.٣٥ جم من Meo+BF إلى محلول ٧.٢٦ جم من ٢-٠.٤-ميثوكسي
 ٣- ثلاثي أيزو بروبيل سيلانيلوكسي فينيل) ٢- [٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١] أوكا ديازول
 ٣- يل (فينيل أمينو [ثيو أسيتاميد 4- (2-(4-methoxy-3-triisopropylsilyloxyphenyl)-2-[4-
 5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]thioacetamide ١٧٩ مللى لتر ثنائي ٥
 كلورو ميثان dichloromethane تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere ثم تقليب الخليط
 عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ ساعات تم إضافة هيدروجين كربونات صوديوم مائية
 aqueous sodium hydrogencarbonate مشبعة إلى خليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بواسطة
 ثنائي كلورو ميثان dichloromethane وبعد غسل الطبقة العضوية بماء ملح مشبع تم تجفيفها
 على سلفات صوديوم لا مائية anhydrous sodium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز ١٠
 المرشح تحت ضغط مقل .

إلى محلول من المنتج الخام المحصول عليه فى ٣٠٠ مللى متر من الطولوين
 toluene تم إضافة ٦.٤ مللى لتر من ٦.٤.٢ كلويدين و ٣.٢ مللى لتر كلورو فورمات ميل
 وتم تقليب الخليط عند ٨٥ مئوية لمدة ١٦ ساعة تحت جزء نيتروجيني بعد تبريد خليط
 التفاعل تم اضافة حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid مخفض وتم عمل إستخلاص ١٥
 بواسطة اسيتات إيثيل ethyl acetate وتم غسل الطبقة العضوية بالماء وماء ملح مشبع ثم
 جففت فوق سلفات صوديوم لا مائية anhydrous sodium sulfate تم سحب العامل المجفف
 وتركيز المرشح تحت ضغط مقل - تم تنقية الراسب بواسطة كروماتوجراف عمود جيلاتين
 سيليك (أسيتات إيثيل هيبات) silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate
 ٢٠ لكى يعطى مركب العنوان (٣.٥٢ جم خليط أيسو مري isomeric) كزيت أصفر فاتح .

رنين نووى مغناطيسى

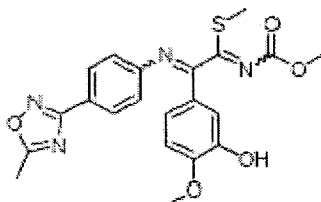
[الصيغة الكيميائية ٨٦]

¹H-NMR (CDCl₃) Main isomer:

δ 1.09 (d, J=7.2Hz, 18H) 1.24-1.27 (m, 3H) 2.30 (s, 3H) 2.65 (s, 3H) 3.60 (s, 3H) 3.87 (s, 3H) 6.87 (d, J=8.8Hz, 1H) 7.16 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.41 (m, 2H) 7.99 (d, J=8.8Hz, 2H)

[0280] (17d) {2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester

[0281] [Chemical Formula 86]



١٠ بعد إذابة ٣.٥٢ جم من { ٢- (٤- ميثوكسى - ٣- ثلاثى أيزو بروبييل

سيلانيلوكسى فنيلى) - ٢- [٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١] أوكساديازول - ٣- يل) فينيل

ايمينو - ١- يثيل سالفا نيل ايثيل ايدىن { اىستر ميثيل حمض كارباميل - 2-(4-methoxy-3-

triisopropylsilanyloxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester فى ٥٠ مللى THF ٦.٤٩ مللى

١٥ لتر من TABF (١.٠ M محلول THF) تم إضافته وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة

حرارة الغرفة لمدة ١٥ ساعة ثم إضافة كلورايد أمونيوم مائة مشبع لخليط التفاعل وتم عمل

إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate - مركب العنوان ٢.٤٨ جم كصلب أصفر .

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٨٧]

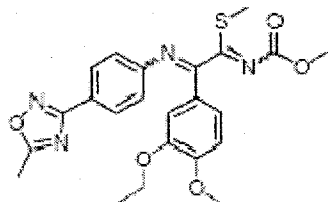
٢٠

¹H-NMR (CDCl₃) Main isomer:

δ 2.32 (s, 3H) 2.65 (s, 3H) 3.64 (s, 3H) 3.96 (s, 3H) 5.67 (s, 1H) 6.90 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.16 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.36 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H) 7.53 (d, J=2.0Hz, 1H) 8.01 (d, J=8.8Hz, 2H)

[0282] (17e) {2-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester
[0283] [Chemical Formula 87]



بعد إذابة ١.٠ جم من { ٢- (٣- هيدروكسي -٤- ميثوكسي فينيل -٢- [٤- -٥-
ميثيل - [٤.٢.١] أوكسا ديازول -٣- يل) فينيل إيمينو [١- ميثيل سالفانيل إيثيل أيدين
{ إستر ميثيل حمض كاربا ميك - 2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-
[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid
methyl ester في ١٠ مللي DMF ، ٤٧٣ مللي جم كربونات بوتاسيوم potassium
carbonate و ٢١٩ ميكرو لتر يد وإيثان تم إضافتهم وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة
الغرفة لمدة ٢١ ساعة تم اضافة الماء إلى خليط التفاعل وتم عمل استخلاص باسيتات الايثيل
ethyl acetate ومركب العنوان ٩٨٣ مللي جم خليط أيومري كصلب أصفر فاتح .

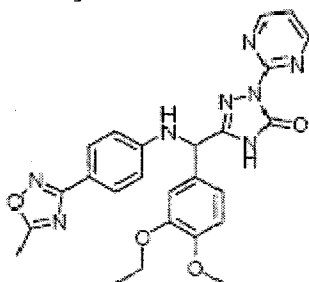
رنين نووي مغناطيسي

[الصيغة الكيميائية ٨٨]

¹H-NMR (CDCl₃) Main isomer:

δ 1.50 (t, J=6.8Hz, 3H) 2.32 (s, 3H) 2.65 (s, 3H) 3.62 (s, 3H) 3.94 (s, 3H) 4.19 (q, J=6.8Hz, 2H) 6.89 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.19 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.30 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H) 7.58 (d, J=2.4Hz, 1H) 8.02 (d, J=8.8Hz, 2H)

[0284] (17f) 5-[(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl]-2-pyrimidin-2-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-one
[0285] [Chemical Formula 88]

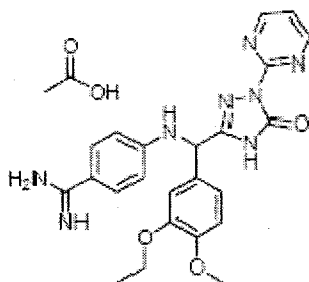


بعد إضافة ٢٣٠ مللى جم من ٢- هيدرازينو بيرميدين 2-triethylamine و ٢٩٣ ميكرو لتر من ثلاثى إيثيل أمين triethylamine إلى ٥٠ مللى لتر من محلول DMF محتوى على ٩٨٣ مللى جم من { ٢- (٣- إيثوكسى -٤- ميثوكسى فينيل) -٢- [٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١] أوكسا ديازول -٣- يل) فينيل إيمينو] -١- ميثيل سالفانيل أيثيل إيدين } إستر ميثيل حمض كاربا ميك {2-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl- [1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester وتم تقليب الخليط عند ٨٥ مئوية لمدة ١٠ ساعات تحت جونيتروجين وتم تركيز خليط التفاعل وتم إذابة الراسب فى ٣٠ مللى لتر من ميثانول THF = ١ : ١ مذيب solvent مخلوط بعد إضافة ٤٢٠ ميكرو لتر من حمض أسيتيك acetic acid و ٦٥٧ مللى جم من سيانو ثلاثي هيدروبورات الصوديوم sodium cyanotrihydroborate لخليط التفاعل تم تقليبة عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ ساعات - تم إضافة أسيتات الإيثيل ethyl acetate لخليط التفاعل والذي تم بعد ذلك ترشيحه خلال كمية صغيرة من جيلائين سيليكات وتم غسيل جيلائين السيليكات بأسيتات الإيثيل - الميثانول ethyl acetate-methanol وتم تركيز المرشح تحت ضغط مقلل وتم تنقية الراسب بواسطة كروماتوجرافى عمود جيلائين سيليكات Nam silica gel (ميثانول - أسيتات إيثيل) (chromatography (methanol-ethyl acetate) لكى يعطى العنوان (٤٠٠ مللى جرام) كصلب أصفر فاتح.

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٨٩]

¹H-NMR (CDCl₃)δ 1.32 (t, J=7.2Hz, 3H)2.58 (s, 3H)3.80 (s, 3H)3.90 (q, J=7.2Hz, 2H)5.77 (d, J=7.2Hz, 1H)6.77 (d, J=8.8Hz, 1H)6.83 (d, J=8.8Hz, 2H)7.12-7.17 (m, 3H)7.81 (d, J=8.8Hz, 2H)8.69 (d, J=4.8Hz, 2H)
[0286] (17g) 4-[(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate
[0287] [Chemical Formula 89]



إلى محلول من ٧٠ مللى جم من ٥- { (٣- إيثوكسى -٤- ميثوكسى فينيل) - ٤- }

٥- ميثيل [٤.٢.١] أوكسا ديازول -٣- يل (فينيل أمينو [ميثيل] -٢- بيرميد -٢- يل

٤.٢- ثنائى هيدرو [٤.٢.١] تريازول -٣.١- ٥- -[4-(5-ethoxy-4-methoxyphenyl)-[4-(5-

methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-2-pyrimidin-2-yl-2,4-dihydro-

1,2,4]triazol-3-one in 3 ml of a methanol:water:acetic acid

methanol - ماء حمض أستيك = ١ : ١ مذيب مخلوط ثم إضافة ٧٠ مللى جرام من بودرة

حديد وتم تقليب الخليط عند ٦٠ درجة لمدة ٢٤ ساعة تحت جو نيتروجين nitrogen

atmosphere بعد ترشيح خليط التفاعل تم تنقيته بواسطة كروماتوجراف سائل liquid

chromatography على الأداء عكس الطور (اسيتو نيتريل acetonitrile - ماء و ٠.١٠ %

حمض أستيك acetic acid) لى يعطى ٤١ مللى جرام من مركب العنوان .

رنين نووى مغناطيسى

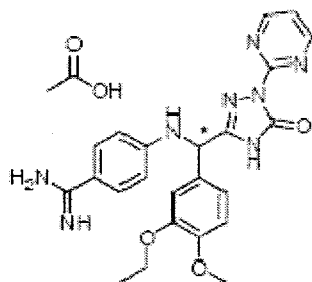
[الصيغة الكيميائية ٩٠]

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.36 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.91 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) 4.05 (q, J=7.2Hz, 2H) 5.57 (s, 1H) 6.85 (d, J=8.8Hz, 2H) 6.95 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.10 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H) 7.14 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.30 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.60 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.77 (d, J=4.8Hz, 2H)

Mass spectrum (ESI)m/z: 461 (M+H)⁺

[0288] (17h) (R) and (S)-4-[[[(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidine acetate

[0289] [Chemical Formula 90]



تم استخدام عمود سوميشيرال ٢٥٠٠ - A SUMICHIRAL OA-2500 - لعمل تحليل

بصري لأجل ٢٥٠ مللى جرام من ٤- [(٣- إيثوكسى -٤- ميثوكسى فينيل) - ٥-]

أوكسو -١- بيرميدين -٢- يل - ٥.٤ - ثنائى هيدرو IH - [٤.٢.١] تريازول -٣- يل

٥ (مثيل [أمينو { أسيتات بنزاميدين 4-[[(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-

pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate

وتم الحصول على جزء أول (١٠٣ مللى جرام) من مركب العنوان كصلب أبيض

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٩١]

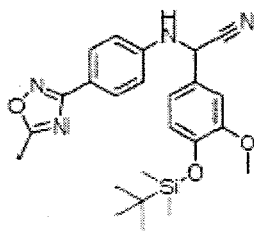
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.91 (s, 3H) 3.80 (s, 3H) 4.00 (q, J=7.2Hz, 2H) 5.60 (s, 1H) 6.85 (d, J=8.8Hz, 2H) 6.95 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.10 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H) 7.14 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.30 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.60 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.77 (d, J=4.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 12 min

[0290] Example 18: (R) and (S)-4-[[(4-ethoxy-3-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate

[0291] (18a) (4-t-butyl dimethylsilanyloxy-3-methoxyphenyl)-[4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenylamino]acetonitrile

[0292] [Chemical Formula 91]



بعد إضافة ٣.١٢ جم من ٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١] أوكسا ديازول -٣- يل)
 فينيل أمين 4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamine ٣.٣ جم من MS3A
 ١.١١ جم من Yb(OTf)₃ و ٤.٧٥ مللى لتر من سيانية ثلاثة ميثيل سليل trimethylsilyl
 cyanide إلى محلول ٥٠ جم من ٤- T - بيوتيل ثنائى ميثيل سيلانيلوكسى -٣- ميثوكسى
 ٥ بنزالدهيد 4-t-butyl dimethylsilyloxy-3-methoxybenzaldehyde [AS رقم ٠ - ٩٤ -
 ٦٩٤٠٤] فى ٩٨ مللى لتر من ثنائى كلورو ميثان dichloromethane تحت
 جو نيتروجينى nitrogen atmosphere تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة
 لمدة ٢٣ ساعة بعد ذلك تم إضافة ٥٠٠ مللى لتر من أسيتات الأيثيل ethyl acetate لخليط
 التفاعل وتم ترشيح خليط التفاعل سيليت celite وتم غسل السيليت celite بأسيتات الإيثيل
 ١٠ ethyl acetate وتم إتحاد الطبقات العضوية وغسلها بالماء وماء الملح المشبع ثم جففت فوق
 سلفات صوديوم لا مائية anhydrous sodium sulfate ثم سحب العامل الجفف وتركيز المرشح
 تحت ضغط مقلل لى يعطى مركب العنوان ٨.٤٥ جم - كمنتج خام .

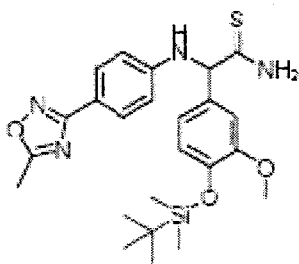
رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٩٢]

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.19 (s, 6H) 1.01 (s, 9H) 2.64 (s, 3H) 3.85 (s, 3H) 4.30 (d, J=8.0Hz, 1H) 5.40 (d, J=8.0Hz, 1H) 6.84 (d, J=8.8Hz, 2H) 6.91 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.03-7.08 (m, 2H) 7.98 (d, J=8.8Hz, 2H)

[0293] (18b) 2-(4-t-butyl dimethylsilyloxy-3-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]thioacetamide

[0294] [Chemical Formula 92]



بعد إضافة ٣٢ مللى لتر من ٢٠ محلول كبريتيد أمونيوم ammonium sulfide مائى إلى محلول من ٨.٤٥ جم من (٤-T - بيوتيل ثنائى ميثيل سيلانيلوكس - ٣ - ميثوكسى فينيل) - ٤ - [٥ - ميثيل [٤.٢.١] اوكسا ديازول - ٣ - يل (فينيل أمينو] أسيتو بنتريل

(4-t-butyltrimethylsilyloxy-3-methoxyphenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]acetone ٥
solvent ١ : ٢ = THF مللى لتر من يمتانول
مخلوط تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٣ ساعة - تم إضافة الماء إلى خليط التفاعل وتم عمل استخراج بواسطة اسيتات الإيثيل بعد غسل الطبقة العضوية بماء البحر المشبع تم تجفيفها على سلفات صوديوم لا مائية anhydrous sodium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقل ليعطى مركب العنوان ٨.٢٦٠ جم) كمنتج خام.

رنين نووى مغناطيسى

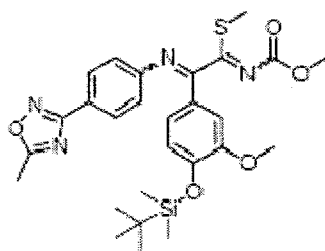
١٠

[الصيغة الكيميائية ٩٣]

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.16 (s, 6H) 0.99 (s, 9H) 2.62 (s, 3H) 3.80 (s, 3H) 4.94 (d, J=2.4Hz, 1H) 5.10 (d, J=2.4Hz, 1H) 6.72 (d, J=8.8Hz, 2H) 6.84 (d, J=8.0Hz, 1H) 6.90-6.93 (m, 2H) 7.90 (d, J=8.8Hz, 2H)

[0295] (18c) {2-(4-t-butyltrimethylsilyloxy-3-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester

[0296] [Chemical Formula 93]



٢٠ بعد إضافة ٢.٨٩ جم من Me₃O+BF₄ إلى محلول ٨.٢٦ جم من ٢ - (٤-T -

بيوتيل ثنائى ميثيل سيلانيلوكسى - ٣ - ميثوكسى فينيل ٩ - ٢ - [٤ - (٥ - ميثيل [٤.٢.١]

اوكساديازول - ٣ - يل (فينيل أمينو] ثيو أسيتاميد 3-(4-t-butyltrimethylsilyloxy-2-

methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]thioacetamide فى

٤٠٠ مللى لتر من ثنائى كلورو ميثان dichloromethane تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere وتم تقليب التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢ ساعة تم إضافة هيدروجين كربونات صوديوم مائية aqueous sodium hydrogencarbonate مشبعة لخليط التفاعل وتم عمل إستخراج بثنائى كلوريو ميثان بعد غسل الطبقة العضوية بماء البحر المشبع تم تجفيفها فوق سلفات صوديوم لا مائية anhydrous sodium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل إلى محلول من الراسب فى ٣٠٠ مللى لتر طولوب ثم إضافة ٨.٢٨ مللى لتر من ٦.٤.٢ - كوليدىن 2,4,6-collidine و ٤.١٥ مللى لتر من كلورو فورمات ميثيل methyl chloroformate وتحد تقليل خليط التفاعل عند ٨٠ درجة لمدة ١٤ ساعة تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere بعد تبريد خليط التفاعل تم إضافة حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid مخفف وتم عمل إستخلاص بأيتات الإيثيل مركب العنوان (٤.١١) جم خليط أيسومرى ٩ isomeric كزيت أصفر فاتح.

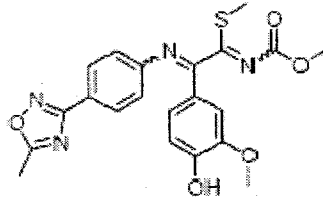
رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٩٤]

¹H-NMR (CDCl₃) Main isomer:

δ 0.19 (s, 6H) 1.00 (s, 9H) 2.31 (s, 3H) 2.65 (s, 3H) 3.59 (s, 3H) 3.87 (s, 3H) 6.86 (d, J=8.4Hz, 2H) 7.18-7.20 (m, 2H) 7.54 (d, J=2.0Hz, 1H) 8.00 (d, J=8.4Hz, 2H)

[0297] (18d) { 2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene } carbamic acid methyl ester
[0298] [Chemical Formula 94]



بعد إذابة ٢.٦٢ جم من ٢ - (٤ - بيوتيل ثنائى ميثيل سيلانيلوكسى - ٣ - ميثوكسى

فينيل) ٢ - (٤ - ميثيل - [٤.٢.١] أوكسا ديازول ٣ -) لا (فينيل أيمينو) [١ - ميثيل

سالفانيل إيثيل إيدىن { إستر ميثيل حمض كارباميد 2-(4-t-butyl)dimethylsilanyloxy-3-

methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester ٥٢ مللى لتر THF و ٤.٩٦ مللى لتر من TBAF (١.٠٠ M محلول THF) تم اضافته وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢ ساعة تم اضافة كلوريد أمونيوم مائية مشبعة لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بواسطة أسيتات إيثيل ethyl acetate مركب العنوان ١.٨٧ ٠ جم خليط أيسومري (isomeric) كزيت أصفر فاتح .

رنين نووى مغناطيسى

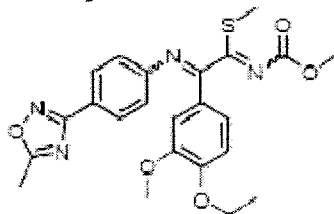
[الصيغة الكيميائية ٩٥]

¹H-NMR (CDCl₃) Main isomer:

δ 2.34 (s, 3H) 2.65 (s, 3H) 3.62 (s, 3H) 3.97 (s, 3H) 6.93 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.16 (d, J=8.4Hz, 2H) 7.23 (br.d, J=8.0Hz, 1H) 7.59 (br.s, 1H) 8.00 (d, J=8.4Hz, 2H)

[0299] (18e) {2-(4-ethoxy-3-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester

[0300] [Chemical Formula 95]



١٥

بعد إذابة ٥٠٠ مللى جرام من { ٢- (٤- هيدروكسى -٣- ميثوكي فينيل) - ٢ - }

٤- ٥٠ - ميثيل - [٤.٢.١] أوكسا ديازول -٣- يل (فينيل إيمينو) - ١- ميثيل سالفانيل

{ 2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-[4-(5- إيثيل إيدين { إستر ميثيل حمض كارباميك

methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester ١١٠ مللى لتر DMF ٣١٤ مللى جرام كربونات بوتاسيوم potassium carbonate و ١١٨ ميكرو لتر يود إيثان iodoethane تم إضافتهم وتم تقليب خليط التفاعل عند

درجة حرارة الغرفة لمدة ٦ ساعات - تم إضافة الماء بخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص

بأسيتات الأيثيل ethyl acetate - مركب العنوان " ٤٣٥ مللى جم - مركب أيسومري

(isomeric) كصلب أصفر فاتح .

رنين نووى مغناطيسى

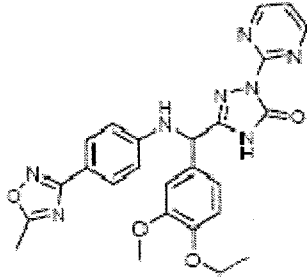
[الصيغة الكيميائية ٩٦]

¹H-NMR (CDCl₃) Main isomer:

δ 1.51 (t, J=6.8Hz, 3H) 2.32 (s, 3H) 2.65 (s, 3H) 3.62 (s, 3H) 3.95 (s, 3H) 4.15 (q, J=6.8Hz, 2H) 6.88 (d, J=8.8Hz, 1H) 7.19 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.30 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H) 7.59 (d, J=2.0Hz, 1H) 8.02 (d, J=8.8Hz, 2H)

[0301] (18f) 5-[(4-ethoxy-3-methoxyphenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl]-2-pyrimidin-2-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-one

[0302] [Chemical Formula 96]



بعد إضافة ١٠٢ مللى جم من ٢- هيدرازينو بير ميدين 2-hydrazinopyrimidine و

١٢٩ ميكرو لتر من ثانى إيثيل أمين triethylamine إلى محلول من ٤٣٥ مللى جم من { ٢-

(٤- إيثوكسى -٣- ميثوكسى فينيل) -٢- [٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١] اوكا ديازول -

٣- يل) فينيل إيمينو [١- ميثيل سالفا نيل أيثيل أيدين { أستر ميثيل حمض كارباميك 2-

(4-ethoxy-3-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-

methyl ester methanylethylidene} carbamic acid methyl ester في ١٥ مللى لتر DMF تم تقليب

الخليط عند ٨٥ درجة لمدة ٢٠ ساعة تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere - تم تركيز

٢٠ خليط التفاعل وإذابة الراسب في ٢٠ مللى لتر ميثانول THF = ١ : ١ مذيب solvent مخلوط

- بعد ذلك تم إضافة ١٨٦ ميكرو متر من حمض أستيك و ٢٩٢ مللى جم من سيانو ثلاثى

هيدرو بورات الصوديوم sodium cyanotrihydroborate للمحلول وتم تقليب الخليط عند

درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ ساعة و ٣٠ دقيقة بعد إضافة أسيتات إيثيل ethyl acetate لخليط

التفاعل تم ترشيحه خلال كمية صغيرة من جيلاتين سيليكس NAM وتم غسيل جيلاتين السيليكس silica gel بأسيتات إيثيل - ميثانول ethyl acetate-methanol وتم تركيز المرشح تحت ضغط مقلل وتنقية الراسب بواسطة كروموتجراف عمود جيلاتين سيليكس NAM (ميثانول - أسيتات إيثيل) silica gel column chromatography (methanol-ethyl acetate) لكي يغطي مركب

العنوان (١٥٢ مللى جم) . ٥

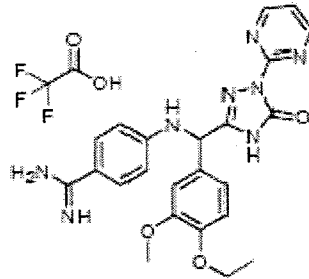
رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ٩٧]

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.37 (t, J=7.2Hz, 3H) 2.57 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 4.03 (q, J=7.2Hz, 2H) 5.58 (s, 1H) 6.82 (d, J=8.8Hz, 2H) 6.93 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.08 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H) 7.17 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.34 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.76 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.78 (d, J=4.8Hz, 2H)

[0303] (18g) 4-[[4-ethoxy-3-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium trifluoroacetate

[0304] [Chemical Formula 97]



١٥

إلى محلول ٣٥ مللى جم من ٥ - [(٤ - إيثوكس - ٣ - ميثوكسى فينيل) - ٤ - ٥ -

ميثيل - [٤.٢.١] أوكسا ديازول - ٣ - يل (فينيل أمينو [ميثيل { ٢ - بيرميدين - ٢ - يل

- ٤.٢ ثنائى هيدرو - [٤.٢.١] تريازول - ٣ - فى ٣ مللى لتر ميثانول methanol: ماء

حمض أستيك = ١ : ١ : ١ مذيب مخلوط تم إضافة ٣٠ مللى جرام 5-{{4-ethoxy-3-

methoxyphenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-2-

٢٠

pyrimidin-2-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-one بودره حديد وتم تقليب الخليط عند ٥٥م

لمدة ساعة تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere بعد ترشيح خليط التفاعل تم تنقيته

بواسطة كروماتوجراف سائل عالي الأداء عكس الطور (أسيتو نيترويل ماء - ٠.١ %
حمض ثلاثي فلورو أسيتيك) trifluoroacetic %chromatography (acetonitrile-water, 0.1
acid) لكي يعطى ١٨.٣ مللى جرام من مركب العنوان .

رنين نووى مغناطيسى

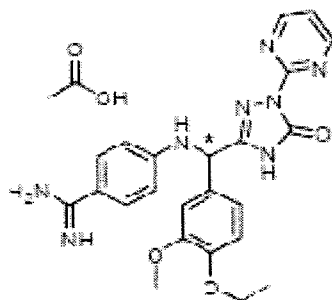
[الصيغة الكيميائية ٩٨]

¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.36 (t, J=7.2Hz, 3H)3.81 (s, 3H)4.02 (q, J=7.2Hz, 2H)5.66 (s, 1H)6.86 (d, J=7.6Hz, 1H)6.93 (d, J=8.4Hz, 2H)7.06 (br.d, J=7.6Hz, 1H)7.14 (br.s, 1H)7.37 (br.s, 1H)7.59 (d, J=8.4Hz, 2H)8.77 (br.s, 2H)

Mass spectrum (ESI)m/z: 461 (M+H)⁺

[0305] (18h) (R) and (S)-4-[[[(4-ethoxy-3-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0306] [Chemical Formula 98]



تم إستخدام عمود سوميستيرال ٢٥٠٠ -A SUMICHIRAL OA-2500 - لعمل تحليل

١٥ بصرى لأجل ٧٥ مللى جرام من ٤- [(- إيثوكسى -٣- ميثوكسى فينيل) - ٥ -

أوكسو -١- بيرميدين -٢- يل - ٥.٤ - ثنائى هيدرو - HI - [٤.٢.١] تريازول -٣ -

يل [ميثيل أمينو { أسيتات بنزاميدين 4-[[[(4-ethoxy-3-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-

pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

(منتجة بنفس الإجراء كما فى مثال (91A) بإستخدام ٠.١ % حمض أستيك بدلاً من ٠.١ %

٢٠ حمض ثلاثى فلورو أستيك trifluoroacetic acid كما فى مثال (91A) وتم الحصول على

الجزء الأول من مركب العنوان (٢٠ مللى جرام) كصلب ابيض .

رنين نووي مغناطيسي

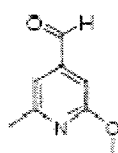
[الصيغة الكيميائية ٩٩]

HPLC retention time: 12 min

[0307] Example 19: (R) and (S)-4-([1-(3-aminopyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-
[1,2,4]triazol-3-yl]-(2-methoxy-6-methylpyridin-4-yl)methyl}amino)benzamidine
acetate

(19a) 2-methoxy-6-methylpyridine-4-carbaldehyde

[0308] [Chemical Formula 99]



١٠ إلى محلول ٥.٠ جم من ٢-كلورو -٦- حمض ميثيل أيزو نيكوتينيك [CA2 رقم

٥٠-٨٥-٢٥٤٦٢] [CAS No.25462-85-5] 2-chloro-6-methylisonicotinic acid في ٥.٠

مللي لتر نم الطولوين toluene تم إضافة ٣.٩ مللي لتر كلوريد سيونيل thionyl chloride

تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere وتم تقليب الخليط لمدة ١ ساعة تحت مرتجع بعد

تبريد خليط التفاعل إلى صفر مئوية وتم إضافة ٣.٠ مللي لتر ميثانول methanol إلى طولوين

١٥ toluene = ١ : ٢ خليط مذيب solvent إليه عند صفر مئوية خلال فترة ١٠ دقائق تم تقليب

الخليط لمدة ساعة تحت مرتجع تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere بعد تبريد خليط

التفاعل إلى صفر مئوية ثم إضافة كربونات بوتاسيوم مائية مشبعة وتم جعل إستخلاص

بواسطة أسيتات الايثيل ethyl acetate تم غسل الطبقة العضوية بماء البحر المشبع ثم جففت

فوق سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف

٢٠ وتركيز المرشح تحت ضغط مقل .

الى محلول من الراسب المحصول عليه في ١.٠ مللي لتر ديوكسان dioxane تم

إضافة ٤.٤ جم ميتوكسيد صوديوم sodium methoxide وتم تقليب الخليط لمدة ساعتان تحت

مرتجع تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere وتم تبريد خليط التفاعل إلى صفر مئوية

تمت إضافة أسيتات إيثيل ethyl acetate مبردة بالتلج إليه وتم عمل إستخراج بأسيتات الإيثيل وتم غسل الطبقة العضوية بماء الملح المشبع وجففت فوق سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate وتم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل تم تنقية الراسب بواسطة عمود كرموتوجراف جيلانين سيليك (أسيتات اينيل - هيبات) silica gel column chromatography (ethyl acetate-heptane) لكي يعطى ٢- ميثوكسي - ٥
 ٦- إستر ميثيل حمض ميثيل أيزو دينوكتيك 2-methoxy-6-methylisonicotinic acid methyl ester (٢.٥ جم كزيت اصفر فاتح)

إلى محلول من ٢.٥ جم من هذا المركب في ٣٠ مللى لتر THF تم إضافة ٠.٥٣ جم من هيدريد ألومنيوم لبيتوم lithium aluminum hydride عند صفر مئوية تحت جو نيتروجيني nitrogen atmosphere وتم تقليب الخليط عند صفر لمدة ٣٠ دقيقة بعد إضافة ٠.٥٣ مللى لتر ماء و ٠.٥٣ مللى لتر ١٥٪ هيدروكسيد صوديوم مائي aqueous sodium hydroxide و ١.٥ مللى لتر إضافي من الماء إلى خليط التفاعل وتم تقليه عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة تم ترشيح خليط التفاعل وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل لكي يعطى ٢.٤ جم من منتج خام من (٢- ميثوكسي - ٦- ميثيل بيريدين - ٤- يل) ميثانول (2-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl)methanol ١٥

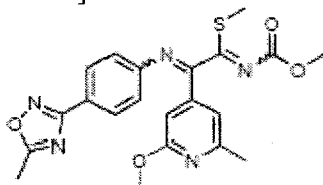
إلى ٥٠ مللى لتر ثنائي كلورو ميثان dichloromethane محتوى على ١.٦٧ مللى لتر من كلوريد أوكسالييل oxalyl chloride تم إضافة قطرات ١.٣٦ مللى لتر من DMSO عند ٧٨٠ درجة تحت جو نيتروجيني وتم تقليب الخليط عند ٧٨ درجة لمدة ٢٠ دقيقة بعد ذلك ١٠ مللى N من لتر محلول ثنائي كلورو ميثان dichloromethane محتوى على (٢- ميثوكسي - ٢٠
 ٦- ميثيل بيريميدين - ٤- يل) ميثانول (2-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl)methanol تم إضافتهم بالتقطير وتقليب الخليط عند - ٧٨ درجة لمدة ٣٠ دقيقة بعد إضافة ٦.٧ مللى لتر من ثلاثي إيثيل أمين triethylamine إلى خليط التفاعل خلال فترة ١٠ دقائق تم تقليب الخليط

لمدة ٣٠ دقيقة خلال رفع درجة الحرارة من -٧٨ مئوية إلى درجة حرارة الغرفة وتم إضافة الماء إلى خليط التفاعل وتم عمل الإستخلاص بثنائي كلورو ميثان تم غسل الطبقة العضوية بماء البحر وجففت فوق سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشحي تحت ضغط مقلل وتم تنقية الراسب بواسطة كروماتوجراف عمود جيلاتين سيليك (أسيتات إيثيل هيبتان) silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate) لكي يعطى مركب العنوان (١.٩ جم) كزيت أصفر فاتح .

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ١٠٠]

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.53 (s, 3H) 3.97 (s, 3H) 6.93 (s, 1H) 7.13 (s, 1H) 9.96 (s, 1H) [0309] (19b) {2-(2-methoxy-6-methylpyridin-4-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester [0310] [Chemical Formula 100]



بعد إضافة ١.٠٨ جم من ٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١] أوكسا ديازول -٣- يل) فينيل أمين 4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamine ٢ جم من MS3A و ١.١٥ جم من Yb(OTf)₃ و ١.٦٥ مللى لتر من سيانيد ثلاثى ميثيل سيليل trimethylsilyl cyanide إلى محلول ٠.٩٣ جم من ٢- ميثوكسى -٦- ميثيل بيريدين -٤- كاربالدهيد of 2-methoxy-6-methylpyridine-4-carbaldehyde ٢٠ مللى لتر THF تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٦ ساعة وتم إضافة أسيتات الإيثيل ethyl acetate لخليط التعامل والذي رشح بعد ذلك خلال سيليت celite وتم غسل السيليت بأسيتات الإيثيل ethyl acetate تم إتحاد الطبقات العضوية وغسلت بالماء وماء

الملح المشبع ثم جففت فوق سلفات صوديوم لا مائية anhydrous sodium sulfate وتم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل .

إلى محلول من الراسب في ٢٠ مللى لتر ميثانول THF = ١ : ١ مذيب solvent مخلوط تم إضافة ١٠.٥ مللى لتر محلول كبريتيد أمونيوم ammonium sulfide مائى وتم ٥ تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥٠ دقيقة وتم إضافة الماء لخليط التفاعل وبعد التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ دقيقة تم ترشيح الراسب وتم غسل الراسب الصلب بالماء والهيبتان لى يعطى ٢- (٢- ميثوكسى -٦- ميثيل بيريدين -٤- يل) -٢- [٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١] اوكسا ديازول -٣-) فينيل إيمينو] ثيو أسيتاميد 2-(2-methoxy-6-methylpyridin-4-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]thioacetamide ١٠ (٢.٣٠ جم) كصلب أبيض .

إلى محلول ٢.٠ جم من هذا المركب في ٤٠ مللى لتر أسينو نيتريل acetonitrile تم إضافة ٨٤١ مللى جرام Me₃O+BF₄ تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة التفاعل لمدة ١ ساعة تم إضافة هيدروجين كربونات صوديوم مائية aqueous sodium hydrogencarbonate مشبعة لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص ١٥ بأسيتات الإيثيل بعد غسل الطبقة العضوية بماء البحر المشبع تم تجفيفها على سلفات صوديوم لا مائية anhydrous sodium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز الراشح تحت ضغط مقلل.

إلى محلول من الراسب المحصول عليه في ٧٠ مللى لتر من أسيتات الإيثيل ethyl acetate تم إضافة ٧.٩٥ جم من ثانى اوكسيد المنجنيز manganese dioxide وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ ساعات وتم تركيز خليط التفاعل خلال سيليت celite ٢٠ وتم تركيز المرشح تحت ضغط مقلل .

إلى محلول من الراسب في ٥٠ مللى لتر طولوين toluene تم إضافة ٢.١٥ مللى لتر من ٦.٤.٢- كوليدين 2,4,6-collidine و ٠.٨٤ مللى كلورو فورمات ميثيل methyl chloroformate وتم تقليب الخليط عند ٨٠ درجة لمدة ٨ ساعات تحت جو نيتروجيني nitrogen atmosphere بعد تبريد خليط التفاعل تم إضافة حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid مخفف تم عمل إستخلاص بأسيئات الإيثيل ethyl acetate ومركب العنوان (١.٣٥ جم خليط أيسومري isomeric) كصلب أصفر فاتح .

رنين نووى مغناطيسى

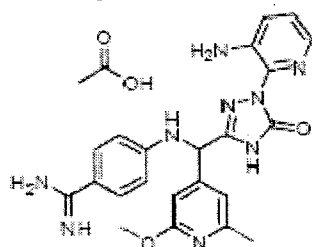
[الصيغة الكيميائية ١٠١]

¹H-NMR (CDCl₃) Main isomer:

δ 2.34 (s, 3H) 2.51 (s, 3H) 2.65 (s, 3H) 3.65 (s, 3H) 3.95 (s, 3H) 6.88 (d, J=0.8Hz, 1H) 7.13 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.21 (d, J=0.8Hz, 1H) 8.02 (d, J=8.8Hz, 2H)

[0311] (19c) 4-([1-(3-aminopyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-(2-methoxy-6-methylpyridin-4-yl)methyl)amino)benzamidinium acetate

[0312] [Chemical Formula 101]



بعد إضافة ٣٢ مللى جرام من (٣- نيترو بيريدين -٢- يل) هيدرازين [cas رقم ١٦-٥ -

١٥٣٦٧] of (3-nitropyridin-2-yl)hydrazine [CAS No.15367-16-5] و ٢٩ ميكرو لتر

من ثلاثى إيثيل الأمين triethylamine إلى محلول ٩٠ مللى جرام من { ٢- (٢- ميثوكسى -

٦- ميثيل بيريدين -٤- يل) -٢- [٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١] اوكساديازول -٣- يل) -

٢٠ فينيل إيمينو] -١- ميثيل سالفانيل إيثيل أيدين { إستر ميثيل حمض كارباميل 2-(2-methoxy-

6-methylpyridin-4-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-

methysulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester في ٣ مللى لتر من dmf تم تقليل

خليط التفاعل عند ٨٥ درجة لمدة ١٦ ساعة تحت جو نيتروجيني وتم تركيز خليط التفاعل

وإذابة الراسب في ٢ مللى لتر ميثانول : THF : ١ : ١ مذيب solvent مخلوط بعد إضافة

٢٥ ٤٢ ميكرو لتر من حمض الأسيتيك acetic acid و ٩٤ مللى جرام سيانو ثلاثى هيدرو بورات

الصوديوم sodium cyanotrihydroborate إلى خليط التفاعل وتم تقليبته عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات بعد ترشيح خليط التفاعل تم تنقيته بواسطة كروماتوجراف سائل liquid chromatography على الأداء عكس الطور (أسيتو نيتريل acetonitrile - ماء ٠.١ % حمض أسيتيك) لكي يعطى ٢- (٣- نيترو بيردين -٢- يل) ٥- { (٢- ميثوكسى -٦- ميثيل بيريدين -٤- يل [٤.٢.١] -٥- ميثيل - [٤.٢.١] اوكسا ديازول -٣- يل) فينيل أمينو [ميثيل] - ٤.٢ ثنائي هيدرو - [٤.٢.١] تريازول - ١.٣ (٣٠ مللى جرام) 2-(3-nitropyridin-2-yl)-5-{(2-methoxy-6-methylpyridin-4-yl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-one (30 mg).

١٠ إلى محلول من هذا المركب فى ٣٠ مللى لتر ميثانول methanol ماء حمض أسيتيك acetic acid = ١ : ١ : ١ مذيب مخلوط تم إضافة ٨٠ مللى جرام بودرة حديد وتم تقليب خليط التفاعل عند ٥٥ لمدة ١٤ ساعة تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere بعد ترشيح خليط التفاعل وتم تنقيته بواسطة كروماتوجراف سائل عكسى الطور عالى الداء (أسيتو نيتريل acetonitrile - ماء ٠.١ % حمض أسيتيك) لكي يعطى ٢٠ مللى جرام من مركب العنوان . ١٥

رنين نووى مغناطيسى

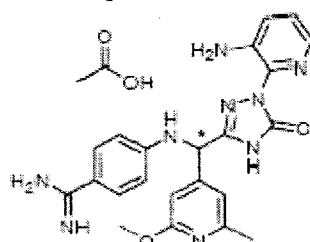
[الصيغة الكيميائية ١٠٢]

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.95 (s, 3H) 2.42 (s, 3H) 3.87 (s, 3H) 5.69 (s, 1H) 6.77 (s, 1H) 6.85 (d, J=8.8Hz, 2H) 6.98 (s, 1H) 7.23 (dd, J=8.0, 4.0Hz, 1H) 7.33 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.62 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.82 (d, J=4.0Hz, 1H)

Mass spectrum (ESI) m/z: 446 (M+H)⁺

[0313] (19d) (R) and (S)-4-({[1-(3-aminopyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-(2-methoxy-6-methylpyridin-4-yl)methyl}amino)benzamidinium acetate

[0314] [Chemical Formula 102]



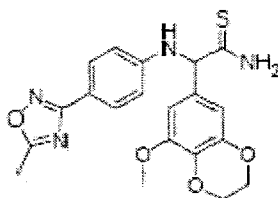
تم استخدام عمود سوميشيرال ٢٥٠٠ -A SUMICHIRAL OA-2500 لعمل تحليل
بصري لأجل ٢٠ مجم من ٤- ([٣-أمينو بيريديز -٢-يل) -٥-أوكسو - ٥.٤ -
ثنائي ميدور IH - [٤.٢.١] تريازول -٣- -يل [- ٢ -ميثوكسي -٦-ميثيل بيريدين
٤- ([١-(3-aminopyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-أسيتات بنزاميد (ميثيل {امينو }
dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-(2-methoxy-6-methylpyridin-4-
yl)methyl}amino)benzamidine acetate وتم الحصول على الجزء الأول (٧.٥ مجم) من
مركب العنوان .

رنين نووي مغناطيسي

[الصيغة الكيميائية ١٠٣]

HPLC retention time: 7 min

[0315] Example 20: (R) and (S)-4-[[[8-methoxy-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidine acetate
[0316] (20a) 2-(8-methoxy-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-2-[4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenylamino]thioacetamide
[0317] [Chemical Formula 103]



بعد إضافة ٨٩٠ جم من ٤- (٥-يثل - [٤.٢.١] أوكسا ديازول -٣-يل) فينيل
أمين 4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamine ٩٨٧ مجم من ٨-ميثوكسي -
٢.٣ - ثنائي هيدرو - بنزو [٤.١] ديوكسين -٦- كاربالدهيد [CAS رقم ٢-٥٤ -
٧٥٨٨٩] ١ جم [8-methoxy-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxine-6-carbaldehyde
[CAS No.75889-54-2] MS3A و ١.٤ مللي لتر من سيانيد ثلاثي ميثيل سيليل trimethylsilyl
cyanide إلى محلول ٣١٥ من Yb(OTf)₃ في ١٥ مللي لتر THF تحت جو نيتروجين
nitrogen atmosphere تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة وتم ترشيح الخليط خلال

سيليت celite وتم غسيل السيليت بواسطة ١٠٠ مجم أسيتات إيثيل ethyl acetate تم تركيز الطبقة العضوية تحت ضغط مقل.

بعد إضافة ٣ مللى لتر من ٢٠٪ محلول كبريتيد أمونيوم ammonium sulfide مائى إلى محلول الراسيب فى ٩ مللى لتر إيثانول THF ethanol = ٢ : ١ مذيب solvent مخلوط تم تقليب الخليط طوال الليل عند درجة حرارة الغرفة . تم إضافة الماء لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate تم تجفيف الطبقة العضوية فوق سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقل لكى يعطى مركب العنوان (١.٩٢ جم) .

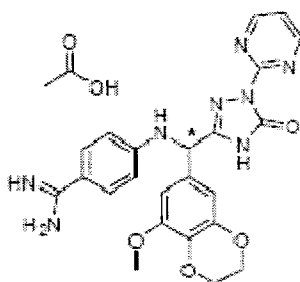
رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ١٠٤]

١٠

¹H-NMR (d₆-DMSO)δ 2.59 (s, 3H)3.28 (s, 3H)3.73 (s, 2H)4.18 (s, 2H)5.09 (d, J=6.0Hz, 1H)6.64 (d, J=6.0Hz, 1H)6.67 (d, J=2.0Hz, 1H)6.72 (d, J=8.8Hz, 2H)6.80 (d, J=1.6Hz, 1H)7.68 (d, J=8.4Hz, 2H)9.49 (br.s, 1H)9.75 (br.s, 1H)
[0318] (20b) (R) and (S)-4-[(8-methoxy-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate

[0319] [Chemical Formula 104]



بعد إضافة ٧٥٠ مجم من Me₃O+BF₄- إلى محلول ١.٩٢ جم من ٢- (مثنوكسى -

٢٠ ٣.٢ ثنائى هيدرو بنزو [٤.١] ديوكسين -٦- (يل - ٢- [٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١]

اوكسا ديازول -٣- يل) فينيل أمينو [ثيو أسيتاميد 2-(8-methoxy-2,3-

dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylamino]thioacetamide ٢٠ مللى لتر أسيتو نيتريل acetonitrile وتم تقليب

الخليط طوال الليل عند درجة حرارة الغرفة وتم إضافة هيدروجين كربونات صوديوم مائية aqueous sodium hydrogencarbonate مشبعة وتم عمل إستخلاص بواسطة أسيتات إيثيل ethyl acetate تم تجفيف الطبقة العضوية فوق سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل ٥ لكي يعطى ٢- (-) ميثوكسى - ٣.٢- ثنائى هيدرو بنزو [٤.١] ديوكسين - ٦- يل [٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١] أوكسا ديازول - ٣- يل) فينيل أمينو] إستر ميثيل حمض ثيوأسيتيميديك 2-(8-methoxy-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]thioacetimidic acid methyl ester.

بعد إضافة ١٠ جم من ثانى أوكسيد المنجنيز manganese dioxide لمحلول هذا المركب فى ١٠٠ مللى لتر أسيتات إيثيل تم تقليب الخليط طوال الليل عند درجة حرارة الغرفة ١٠ تم ترشيح خليط التفاعل خلال سيليت celite وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل . إلى محلول من الراسب فى ٤٠ مللى لتر طولوين toluene تم إضافة ٢ مللى لتر ٦.٤.٢ كولدين و ١ مللى لتر كلورو فورمات ميثيل methyl chloroformate وتم تقليب خليط التفاعل عند ٨٠ درجة لمدة ٢ ساعة تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere. بعد تبريد ١٥ خليط التفاعل تم إضافة N1 حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate تم تجفيف الطبقة العضوية فوق سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate. تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل وتم تنقية الراسب بواسطة كروماتوجراف عمود جيلاتين سيليك (إيثيل أسيتات هيبتان) silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate لكي يعطى { ٢- (٨ ميثوكسى ٣.٢ - ٢٠ - ثنائى هيدروبنزو [٤.١] ديوكسين - ٦- يل) - ٢- [٤- (٥- ميثيل [٤.٢.١] أوكساديازول - ٣- يل) فينيل إيمينو] - ١- ميثيل سالفانيل إيثيل إيبدين } إستر ميثيل حمض كارباميك 2-(8-methoxy-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-2-[4-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester (٣٤٣مجم) كصلب أصفر .

إلى محلول من ٣٤٣ مجم من هذا المركب في ٤ مللى لتر DMF تم إضافة ٦٨ مجم من ٢- هيدرازينو بيرميدين 2-triethylamine و ٠.١ مللى لتر ثلاثى إيثيل أمين triethylamine وتم تقليل خليط التفاعل طوال الليل عند ٨٥ درجة تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere تم تركيز خليط التفاعل وإذابة الراسب في ٥ مللى لتر ميثانول methanol و ٠.٥ مللى لتر حمض أستيك بعد إضافة ٠.٥ جم سيانو ثلاثى هيدروبولرات الصوديوم sodium cyanotrihydroborate لهذا المحلول تم تقليل خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١ ساعة وتم إضافة الماء لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بواسطة أسيتات الإيثيل ethyl acetate تم تجفيف الطبقة العضوية على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل تم تنقية الراسب بواسطة كروماتوجراف عمود جيلاتين سيليكام NAM (ميثانول - أسيتات إيثيل) (methanol-ethyl acetate) silica gel column chromatography لكى يعطى ٥- (٨- ميثوكسى - ٣.٢ - ثنائى هيدرونيوزو [٤.١] ديوكسيز - ٦- [٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١] أوكسا ديازول - ٣- تريازول - ٣- 5-((8-methoxy-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-

[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-2-pyrimidin-2-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-one (٩١مجم) كصلب اصفر فاتح .

إلى محلول ٩١ مللى جم من هذا المركب في ٣ مللى لتر ميثانول methanol: ماء : حمض أسيتيك acetic acid = ١ : ١ : ١ مذيب مخلوط ثم إضافة ١٠٠ مجم بودره حديد وتم تقليل الخليط طوال الليل عند ٦٠ تحت جونيتروجينى nitrogen atmosphere بعد ترشيح خليط التفاعل تم تنقيته بواسطة كروماتوجراف سائل على الأداء عكس الأداء (أسيتو نيتريل acetonitrile - ماء ٠.١% حمض أسيتك) لكى يعطى ٤- (٨- ميثوكسى - ٣.٢

ثنائي هيدرو بنزو [٤.١] ديوكسين -٦- يل - (٥- أوكسو ١-١ بيرميدين -٢- يل - ٥.٤

ثنائي هيدرو - H1 - [٤.٢.١] تريازول -٣- يل (ميثيل [أمينو { أسيتات بتراميدين 4-

{[(8-methoxy-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-

dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate (٥٠ مللي جرام) .

رنين نووي مغناطيسي

[الصيغة الكيميائية ١٠٥]

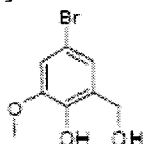
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.91 (s, 3H) 3.75 (s, 3H) 4.16-4.20 (m, 4H) 5.54 (s, 1H) 6.68 (d, J=2.0Hz, 1H) 6.74 (d, J=2.0Hz, 1H) 6.83 (d, J=9.2Hz, 2H) 7.29 (t, J=4.4Hz, 1H) 7.58 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.75 (d, J=4.8Hz, 2H)

HPDLC retention time: 26 min (Column name: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ × 25 cm, Manufacturer: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Mobile phase: 0.05 M ammonium acetate-methanol solution, Elution rate: 15 ml/min)

[0320] Example 21: (R) and (S)-4-{[(8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate

[0321] (21a) 4-bromo-2-hydroxymethyl-6-methoxyphenol

[0322] [Chemical Formula 105]



إلى محلول ٥٠ جم من ٥- برومو -٢- هيدروكسي -٣- ميثوكسي بنز الدهيد 5-

bromo-2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde في ٢٠٠ مللي لتر إيثانول THF ethanol = ٢٠

١ : ١ : مذيب solvent مخلوط تم إضافة ١٦.٤ جم من بروهيدريد الصوديوم

sodium borohydride خلال التبريد على الثلج بعد التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢

ساعة ثم إضافة N1 حمض هيدروكلوريد 1N hydrochloric acid لخليط التفاعل خلال التبريد

على الثلج - تم غسل الطبقة العضوية بأسيتات الإيثيل ethyl acetate وجففت فوق سلفات

ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح ٢٥

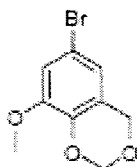
تحت ضغط مقلل ليعطى مركب العنوان (٥٠ جم) لمنتج خام .

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ١٠٦]

[0323] (21b) 6-bromo-8-methoxy-4H-benzo-[1,3]dioxine

[0324] [Chemical Formula 106]



إلى محلول ٥٠ جم من ٤ - برومو - ٢ - هيدروكسى ميثيل - ٦ - ميثوكسى فينول - ٤-
 bromo-2-hydroxymethyl-6-methoxyphenol فى ٤٥٠ مللى لتر DMF تم إضافة ٢٠ جم
 هيدرويد صوديوم (٦٠٪ معلق زيتى) بينما يتم التبريد بالتج و تم تقليب الخليط عند درجة
 حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة بعد إضافة ١٥ مللى لتر برومو كلورو ميثان
 bromochloromethane و ٣.٢ جم يوديد صوديوم sodium iodide لخليط التفاعل ثم تقليه
 عند ٨٠ درجة لمدة ٦ ساعات تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere وتم إضافة كلوريد
 أمنيوم مائى مشبع لخليط التفاعل وتم عمل استخلاص بأستات الإيثيل ethyl acetate تم
 تجفيف الطبقة العضوية على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم
 سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقل تم تنقية الراسب بواسطة
 كروموتجراف عمود جيلاتين سيليك (أستات إيثيل هيبات) silica gel column
 chromatography (heptane-ethyl acetate) لكى يعطى مركب العنوان ٣١.٢ جم) كصلب
 أبيض .

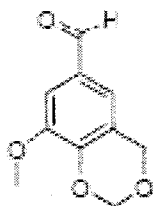
رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ١٠٧]

¹H-NMR (CDCl₃)δ 3.87 (s, 3H)4.85 (s, 2H)5.28 (s, 2H)6.73 (s, 1H)6.88 (s, 1H)

[0325] (21c) 8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxine-6-carbaldehyde

[0326] [Chemical Formula 107]



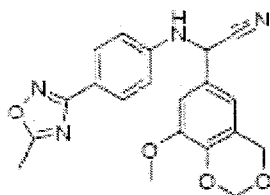
إلى محلول ٣١.٢ جم من ٦- برومو -٨- مينو كسى - H4 - بنزو [٣.١]
 ديوكسين 6-bromo-8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxine فى ٥٠٠ مللى لتر THF تم إضافة
 بالتقطير ٥٥ مللى من N بيوتيل ليثيوم n-butyllithium (M ٢.٥٥ محلول هكسان hexane)
 عند ٧٠ - درجة مئوية تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere بعد التقلاب عند -٧٢
 درجة مئوية لمدة ٣٠ دقيقة تم إضافة ٢٠ مللى لتر من N - فورميل مورفولين
 N-formylmorpholine وتم رفع درجة الحرارة من -٧٨ درجة مئوية إلى صفر مئوية خلال
 فترة ٣٠ دقيقة.

تم إضافة كلوريد أمونيوم مائى مشبع aqueous ammonium chloride إلى خليط
 التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate تم تجفيف الطبقة العضوية فوق
 سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز
 المرشح تحت ضغط مقلل تم تنقية الراسب بواسطة كروماتوجراف عمود جيلاتينى سيليكيا
 (أسيتات إيثيل هيبتان) (ethyl acetate-heptane) silica gel column chromatography لكى
 يعطى مركب العنوان (٢١.٢٨ جم) كصلب ابيض .

رنين نووى مغناطيسى ١٥

[الصيغة الكيميائية ١٠٨]

¹H-NMR (CDCl₃)δ 3.95 (s, 3H)4.95 (s, 2H)5.37 (s, 2H)7.13 (dd, J=0.8,2.0Hz, 1H)7.31 (d, J=2.0Hz, 1H), 9.82 (s, 1H)
 [0327] (21d) (8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]acetonitrile
 [0328] [Chemical Formula 108]



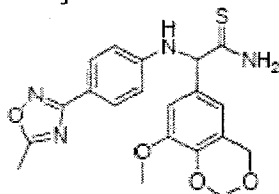
إلى محلول ٣.٥ جرام من $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ في ٢٥٠ مللى لتر THF تم إضافة ٩.٨ جم من ٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١] أوكساديازول -٣- يل) فينيل أمين 4-(5-methyl- [1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamine - ١٠.٨ جم من ٨- ميثوكسى - ٤ H - بنزو [٣.١] ديوكسين - ٦- كاربالدهيد 8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxine-6-carbaldehyde و ١٠ جرام MS3A و ١٥ مللى لتر سيانيد ثلاثي إيثيل سيليل trimethylsilyl cyanide تحت جونيتروجين nitrogen atmosphere وتم تقليب الخليط طوال الليل عند درجة حرارة الغرفة وتم ترشيح خليط التفاعل خلال سيليت celite وتم غسل السيليت مع ١٠٠٠ مللى لتر اسيتات إيثيل ethyl acetate تم تركيز الطبقة العضوية تحت ضغط مقلل لكى تعطى مركب العنوان (٢٩.٢) ١٠ جم منتج خام (طصلب أصفر فاتح.

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ١٠٩]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.64 (s, 3H) 3.92 (s, 3H) 4.28 (br.s, 1H) 4.92 (s, 2H) 5.34 (s, 2H) 5.40 (br.d, $J=6.0$ Hz, 1H) 6.80-6.90 (m, 3H) 6.94 (br.s, 1H) 7.98 (br.d, $J=7.2$ Hz, 2H) [0329] (21e) 2-(8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-2-[4-(5-methyl- [1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]thioacetamide

[0330] [Chemical Formula 109]



بعد إضافة ٩٠ مللى لتر من ٢٠٪ كبريتيد أمينو مائى aqueous solution إلى كبريت

٢٠ الأمونيوم ammonium sulfide محلول ٢٩.٢ جم من خام (٨- ميثوكسى - ٤ H - بنزو [٣.١] ديوكسين - ٦- يل) - ٤ - (٥- ميثيل - [٤.٢.١] أوكساديازول -٣- يل) فينيل أمينو [

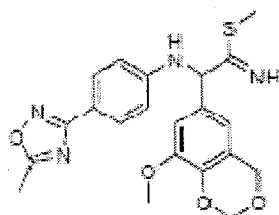
أسيتو بنزيل (8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]acetonitrile ٢٤٠ مللى لتر إيثانول THF : ethanol = ٢ : ١ مذيب solvent مخلوط ويتم تقليب الخليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٨ ساعات تم إضافة الماء لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate تم تجفيف الطبقة العضوية فوق سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل لكى يعطى مركب العنوان (٢٨.٢ جم منتج خام) كصلب أصفر فاتح.

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ١١٠]

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.62 (s, 3H) 3.89 (s, 3H) 4.89 (s, 2H) 5.11 (s, 1H) 5.30 (s, 2H) 6.69 (d, J=2.0Hz, 1H) 6.74 (d, J=8.8Hz, 2H) 6.84 (d, J=1.6Hz, 1H) 7.58 (br.d, J=4.8Hz, 1H) 7.91 (d, J=8.4Hz, 2H) 8.13 (br.d, J=4.8Hz, 1H) [0331] (21f) 2-(8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]thioacetimidic acid methyl ester

[0332] [Chemical Formula 110]



بعد إضافة ١٠.٦ جم من Me₃O+BF₄- إلى محلول ٢٨.٢ جم من منتج خام من ٢-

(٨- ميثوكسى - ٤ H - بنزو [٣.١] ديو كسين - ٦ - يل) - ٢ - ([٤ -] - ٥ - ميثيل -

[٤.٢.١] اوكسا ديازول - ٣ - يل) فينيل أمينو [ثيو أسيتيد ميك 2-(8-methoxy-4H-

benzo[1,3]dioxin-6-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3- ٢٠

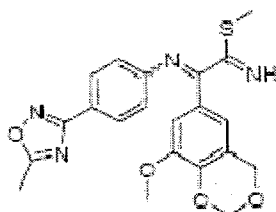
yl)phenylamino]thioacetamide ١٠٠ مللى لتر أسيتو نيتريل acetonitrile وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١ ساعة تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere

وتم إضافة هيدروجين كربونات صوديوم مائية aqueous sodium hydrogencarbonate مشبعة لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيئات الإيثيل ethyl acetate وتم تجفيف الطبقة العضوية فوق سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيب المرشح تحت ضغط مقلل لكي يعطى مركب العنوان ٢٧.٢ جم و منتج خام (كصلب أصفر فاتح . ٥

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ١١١]

¹H-NMR (CDCl₃)δ 2.35 (s, 3H)2.61 (s, 3H)3.89 (s, 3H)4.88 (s, 2H)4.98 (br.s, 1H)5.29 (s, 2H)6.64 (d, J=8.8Hz, 2H)6.69 (s, 1H)6.86 (s, 1H)7.85 (d, J=8.8Hz, 2H) [0333] (21g) 2-(8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]thioacetimidic acid methyl ester [0334] [Chemical Formula 111]



بعد إضافة ١٠٠ جرام من ثانى أوكسيد المنجنيز manganese dioxide إلى محلول ١٥ ٢٧.٢ جم من المنتج الخام من ٢- (٨- ميثوكسى - ٤ H - بنزو [٣.١] ديوكسين - ٦- يل) ٢- [٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١] اوكسا ديازول - ٣- يل) فينيل أمينو] إستر ميثل حمض نيو أسيتيد يميديك 2-(8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]thioacetimidic acid methyl ester ٢٠ سيليت celite وتم تركيز المرشح تحت ضغط مقلل لكي يعطى مركب العنوان (٢٣.٨) جم منتج خام كصلب بنى .

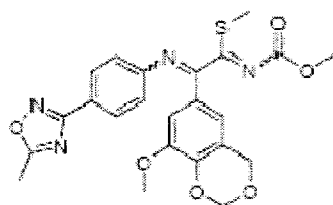
رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ١١٢]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.26 (s, 3H) 2.65 (s, 3H) 3.96 (s, 3H) 4.92 (s, 2H) 5.36 (s, 2H) 6.45 (br.s, 1H) 7.02 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.06 (br.s, 1H) 7.52 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H) 7.99 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H)^٥

[0335] (21h) [2-(8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-2-[4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester

[0336] [Chemical Formula 112]



١٠

إلى محلول ٢٣.٨ جرام من المنتج الخام ٢- (٨- ميثوكسى - H٤ بنزول [١.٣]

دايوكسون -٦- يل) -٢- [٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١] اوكايزول ١-٣ يل) أمينو مفينيلين [

استراميثيل حمض ثيو أسيتيمثيل 2-(8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-2-[4-(5-

methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]thioacetimidic acid methyl ester فى ١٠٠

١٥ مللى لتر طولوين toluene تم إضافة ٣٢ مللى لتر من ٦.٤.٢ كوليدين 2,4,6-collidine و ١٥

مللى لتر من كلورو فورمات الميثيل methyl chloroformate والخليط قلب فى ٨٠ درجة

مئوية لمدة ساعة تحت جونيتروجين nitrogen atmosphere بعد تبريد خليط التفاعل .

تم إضافة حمض هيدروكلوريك In hydrochloric acid تم عمل إستخلاص باثيثات

الإيثيل - الطبقة العضوية جفت على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium

sulfate - العامل المجفف سحب و المرشح ركز تت ضغط مقل - الراسب نقى بواسطة ٢٠

مطياف عمود جيلاتينى سيليك (أسيتات إيثيل - هيبتان) silica gel column chromatography

(ethyl acetate-heptane) يعطى مركب العنوان (١٢.٩٨) جرام كصلب أصفر .

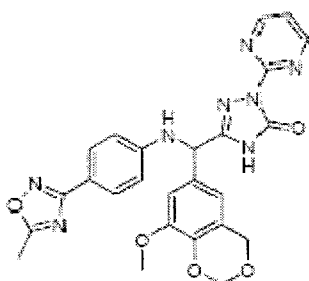
رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ١١٣]

¹H-NMR (CDCl₃)δ 2.33 (s, 3H)2.65 (s, 3H)3.65 (s, 3H)3.95 (s, 3H)4.91 (s, 2H)5.36 (s, 2H)7.00 (d, J=1.6Hz, 1H)7.17 (d, J=8.4Hz, 2H)7.46 (br.s, 1H)8.01 (d, J=8.4Hz, 2H)^٥

[0337] (21i) 5-[(8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl]-2-pyrimidin-2-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-one

[0338] [Chemical Formula 113]



١٠

إلى محلول من ٦.٠٢ جرام من [٢- (٨- ميثوكسى - ٤ H - بنزول [١.٣] دياو

كسون - ٦- يل) - ٢- ب ٤- (٥- ميثيل [٤.٢.١] اوكسا ديزول - ٣- يل) امينو فينيلين [

١- ميثيل - سالفانيل إيثيل إيدين] استرميثيل حمض الكربميك 2-(8-methoxy-4H-

benzo[1,3]dioxin-6-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-

methysulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester في ٥٠ مللى لتر من DMF مم

١٥

إضافة ١.٢٤ جرام من ٢- هيدرازينو بيريميدين 2-hydrazinopyrimidine و ١.٩ مللى لتر

من ثلاثى إيثيل أمين triethylamine والخليط قلب طوال الليل فى ٨٥ درجة مئوية تحت

جونيتروجين nitrogen atmosphere وخليط التفاعل ركز وتم إذابة الراسب فى ٥٠ مللى لتر

من ميثانول methanol و ٥ مللى لتر من حمض الاسيتك بعد ذلك يضاف ٣.٤ جرام من

سيانو ثلاثى هيدروبورات الصوديوم sodium cyanotrihydroborate إلى خليط التفاعل وتم

٢٠

تقليبه فى درجة حرارة الغرفة ثم إضافة الماء إلى خليط التفاعل وعلى إستخلاص بأسيتات

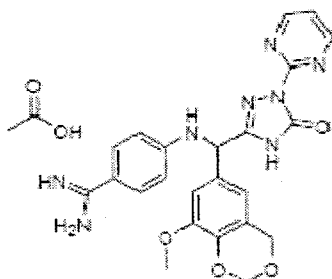
الإيثيل ethyl acetate الطبقة العضوية جفت على سلفات وصديوم لا مائية العامل المجفف

سحب والمرش حركز تحت ضغط مقلل الراسب نقى بواسطة NAM مطياف عمود جيلاتيني
سيليك (ميثانول - إيتات الإيثيل) - NAM silica gel column chromatography (methanol-
ethyl acetate) يعطى مركب العنوان ٣.٣١٧ جرام كصلب اصفر فاتح .

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ١١٤]

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.59 (s, 3H) 3.72 (s, 3H) 4.69 (q, J=14.8Hz, 2H) 5.21 (s, 2H) 5.76 (br.d, J=7.6Hz, 1H) 6.37 (br.s, 1H) 6.79 (d, J=8.4Hz, 2H) 6.84 (s, 1H) 7.07 (s, 1H) 7.19 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.79 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.68 (d, J=4.8Hz, 2H) 11.17 (br.s, 1H)
[0339] (21j) 4-[[[(8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidino]acetate
[0340] [Chemical Formula 114]



فى محلول من ٨١٤ مللى جرام من ٥- { ٨-ميثوكسى - ٤ H - بنزول [١.٣]

دايوكسون - ٦- يل) - [٤- (٥-ميثيل - [٤.٢.١] أوكسا ديزول - ٣ يل) أمينو فنيلين]

١٥ ميثيل { ٢- بيراميدين - ٢- يل ٢.٤ دياهيرو - [٤.٢.١] تريزول - ٣- (8-methoxy- 5-

4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-
2-pyrimidin-2-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-one فى ١٥ مللى لتر من ميثانول

methanol: ماء / حمض أستيك acetic acid = ١ : ١ : ١ تم إضافة مذيب solvent مخلوط

إلى ١ جرام من بودرة حديد وتم تقليب المخلوط طوال الليل فى ٦٠ درجة مئوية تحت جو

٢٠ نيتروجينى nitrogen atmosphere بعد إضافة ٧.٥ مللى لتر من ميثانول : ماء حمض أستيك

methanol:water:acetic acid = ١ : ١ : ١ مذيب مخلوط إلى خليط التفاعل وتم تقليب الخليط

فى أكثر من ٦٠ م لمدة ٥ ساعات بعد ترشيح خليط التفاعل وتم تنقيته بواسطة مطياف سائل

عكس الطور عالي الأداء (أسيتونيتريل - ماء) ٠.١٪ حمض أستيك

acetic acid ليعطى مركب العنوان (٤٧٦ مللي جرام).

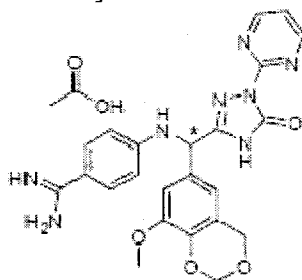
رنين نووي مغناطيسي

[الصيغة الكيميائية ١١٥]

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.93 (s, 3H) 3.79 (s, 3H) 4.82 (m, 2H) 5.21 (s, 2H) 5.60 (s, 1H) 6.80 (s, 1H) 6.85 (d, J=8.4Hz, 2H) 7.04 (s, 1H) 7.32 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.59 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.76 (d, J=4.8Hz, 2H)

Mass spectrum (ESI) m/z: 475 (M+H)⁺

[0341] (21k) (R) and (S)-4-[[[(8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate [0342] [Chemical Formula 115]



سومي شيرال A SUMICHIRAL OA-2500 - ٢٥٠٠ عمود إستخدام لتحليل بصرى

١٢٠ مللي جرام من ٤- (- ميثوكسى - ٤ H بنزو [١.٣] دايو كسون - ٦ - يل)

١٥ - (٥ - أوكسو - ١ - بيريميدين - ٢ - يل - ٤.٥ ثنائي هيدرو - ١ H - [٤.٢.١] تيرايذول

- ٣ - يل) ميثيل [أمينو أسيتات بنزاميدين - 4-[[[(8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-

(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-

yl)methyl]amino}benzamidinium acetate والجزء الأول (٤٧ مللي جرام) من مركب

العنوان المحصول عليه كصلب أبيض .

رنين نووي مغناطيسي

٢٠

[الصيغة الكيميائية ١١٦]

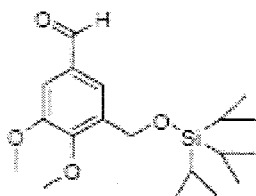
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.91 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) 4.84 (m, 2H) 5.21 (s, 2H) 5.56 (s, 1H) 6.81 (d, J=1.6Hz, 1H) 6.84 (d, J=8.4Hz, 2H) 7.05 (d, J=1.6Hz, 1H) 7.30 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.59 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.76 (d, J=4.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 17 min

[0343] Example 22: (R) and (S)-4-[[[(3,4-dimethoxy-5-methoxymethyl-phenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamide acetate

[0344] (22a) 3,4-dimethoxy-5-triisopropylsilyloxymethylbenzaldehyde

[0345] [Chemical Formula 116]



إلى محلول من ٢.٣ جرام من ٥- برومو - ٢.٣ ثنائي ميثوكسي بنزالدهيد [CAS

رقم ١-٢١-٧١٢٩٥] [CAS No.71295-21-1] 5-bromo-2,3-dimethoxybenzaldehyde في

٤٠ مللى لتر من إيثانول THF : ethanol = ١ : ١ ثم إضافة مذيب solvent مخلوط إلى ١

١٠ جرام من بورهيدريد صوديوم sodium borohydride خلال تبريد بالتلج والخليط قلب في درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعة .

بعد ذلك N1، وتم إضافة حمض الهيدروكلوريك 1N hydrochloric acid إلى خليط

التفاعل وتم عمل إستخلاص بواسطة أسيتات الإيثيل ethyl acetate الطبقة العضوية جففت

على سلفات صوديوم لا مائية anhydrous sodium sulfate - العامل المجفف سحب والمرشّح

١٥ ركز تحت ضغط مقلل - الراسب تم إذابته في ٢٠ مللى لتر من DMF ثم ١.٥ جرام

إميدازول و ٢٠٤ مللى لتر كلورو ثلاثي أيزو بروبيل سيلان chlorotriisopropylsilane تم

إضافته وتم تقليب الخليط طوال الليل في درجة حرارة الغرفة بعد ذلك و n1 حمض

هيدروكلوريك hydrochloric acid أضيف إلى خليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بواسطة

أسيتات الإيثيل - الطبقة العضوية جففت على سلفات صوديوم لا مائية anhydrous sodium

٢٠ sulfate - العامل المجفف سحب والمرشّح ركز تحت ضغط مقلل - الراسب نقى بواسطة

مطياف عمود جيلاتيني سيليك (إسيتات الإيثيل - هيتان) silica gel column chromatography

(ethyl acetate-heptane) ليعطى (٥- برومو - ٢.٣ - ثنائي ميثوكسي بنزيلوكسي) ثلاثي

أيزو بروبييل سيلان (5-bromo-2,3-dimethoxybenzyloxy)triisopropylsilane (٣.٦١٦) (جرام كزيت).

على محلول من ٣.٦١٦ جرام من (٥ برومو - ٢.٣ ثنائي ميثوكسي بنزيلوكسي) ثلاثي أيزو بروبييل سيلان (5-bromo-2,3-dimethoxybenzyloxy)triisopropylsilane في ٦٠ مللى لتر من THF تم إضافته بالتقطير ٣.٦ مللى لتر من N - بيوتيل ليثيوم n-butyllithium ٥ (٢.٦٦ m ومحلول هيكسان) في -٧٨ درجة مئوية تحت جو نيتروجيني nitrogen atmosphere بعد تقليب لمدة ١٥ دقيقة و ٢ مللى لتر من N - فورميل مورفولين N-formylmorpholine إضيف وتم تقليب الخليط في درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ دقيقة بعد ذلك و N حمض الهيدروكلوريد 1N hydrochloric acid أضيف إلى خليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بواسطة إسيئات الإيثيل ethyl acetate الطبقة العضوية جففت على سلفات صوديوم ١٠ لا مائية anhydrous magnesium sulfate . العامل المجفف سحب وتم تركيز المرشح تحت ضغط مقل ثم تنقية الراسب بواسطة مطياف عمود جيلاتيني سيليك (أسيئات الإيثيل - هيبتان) (silica gel column chromatography (ethyl acetate-heptane) لتعطى مركب العنوان (٢.٦٠٥ جرام) كزيت .

رنين نووى مغناطيسى

١٥

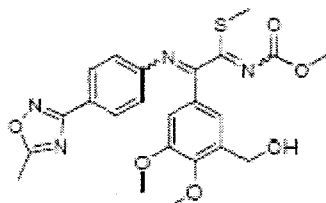
[الصيغة الكيميائية ١١٧]

¹H-NMR (CDCl₃)δ 1.12 (d, J=6.8Hz, 18H)1.17-1.26 (m, 3H)3.91 (s, 3H)3.92 (s, 3H)4.88 (s, 2H)7.37 (d, J=2.0Hz, 1H)7.69 (d, J=2.0Hz, 1H)9.89 (s, 1H)

[0346] (22b)

[2-(3-hydroxymethyl-4,5-dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester

[0347] [Chemical Formula 117]



بعد إضافة ١.٣ جرام من ٤ - (٥ - ميثيل - [٤.٢.١] أوكساديزول - ٣ - يل) فينيل أمينو 4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamine ٢.٦٠٥ جرام من ٣.٤ ثنائي ميثوكسي - ٥ - ثلاثي أيزو بروبيل سيلانيل أوكسي ميثيل بنزالدهيد 3,4-dimethoxy-5-triisopropylsilanyloxymethylbenzaldehyde ٢.٢ جرام من MS3A و ١.٥ مللى لتر من سيانيد ثلاثي ميثيل سيليل trimethylsilyl cyanide إلى محلول من ٤٦٠ مللى جرام من Yb(OFT)₃ في ١٨ مللى لتر من ثنائي كلوروميثان dichloromethane تحت جو نيتروجيني nitrogen atmosphere وتم تقليب الخليط في درجة حرارة الغرفة لمدة يومان وخليط التفاعل تم ترشيحه خلال سيدليت والسيليت celite تم غسله بواسطة إسيئات الإيثيل ethyl acetate - الطبقة العضوية ركزت تحت ضغط مقل لتعطى منتج خام من (٣.٤ - ثنائي ميثوكسي - ٥ - ثلاثي أيزو بروبيل سيلانيل أوكسي ميثيل فينيل) - ٤ - (٥ - ميثيل [٤.٢.١] أوكساديزول - ٣ - يل) فينيل أمينو [أسيٲو نيتريل 3,4-dimethoxy-5-triisopropylsilanyloxymethylphenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]acetonitrile

إلى محلول من هذا المركب في ٤٥ مللى لتر من إيثانول THF : ethanol = ٢ : ١ مذيب solvent مخلوط تم إضافته إلى ١٥ مللى لتر من ٢٠٪ محلول مائي من كبريتيد الأمونيوم ammonium sulfide وتم تقليب الخليط طوال الليل في درجة حرارة الغرفة - تم إضافة الماء إلى خليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بواسطة إسيئات الإيثيل - الطبقة العضوية جففت على سلفات صوديوم لا مائية anhydrous sodium sulfate والعامل المجفف تم سحبه وتم تركيز المرشح تحت ضغط مقل ليعطى منتج خام من ٢ - (٤ - ميثيل فينيل) - ٢ - (٥ - ميثيل [٤.٢.١] ثلاثي أيزو بروبيل سيلانيل أوكسي ميثيل فينيل) - ٢ - (٤ - ميثيل [٤.٢.١] أوكساديزول - ٣ - يل) فينيل أمينو [ثيو إسيٲاميد 2-(3,4-dimethoxy-5-triisopropylsilanyloxymethylphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylamino]thioacetamide (٣.٧٩ جرم) إلى محلول من ٢.٦٠٥ جرام من هذا المركب في ٤٠ مللى لتر من ثنائى كلورو ميثان dichloromethane - ثم إضافته على ١.٣ جرام من $\text{Me}_3\text{O}+\text{BF}_4^-$ وتم تقليب الخليط في درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة وهيدروجين كربونات صوديوم مشبعة مائية aqueous sodium hydrogencarbonate ثم إضافتها إلى خليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بواسطة إسيئات الإيثيل ethyl acetate الطبقة العضوية جففت على سلفات صوديوم لا مائية anhydrous sodium sulfate والعامل المجفف سحب وتم تركيز المرشح تحت ضغط مقل.

إلى محلول من الراسب في ١٠٠ مللى لتر من ثنائى كلورو ميثان dichloromethane تم إضافته ٦ جرام من ثنائى أكسيد المنجنيز manganese dioxide وتم تقليب الخليط في درجة حرارة الغرفة لمدة ٢ ساعة تم ترشيح خليط التفاعل خلال سيليت وتم تركيز المرشح تحت ضغط مقل .

إلى محلول من الراسب في ٥٠ مللى لتر من طولوين toluene تم إضافة ٥ مللى لتر نم ٦.٤.٢ - كوليدىن 2,4,6-collidine و ٢.٥ مللى لتر نم كلوروفورمات الميثيل methyl chloroformate وتم تقليب المخلوط طوال الليل في ٨٥ درجة مئوية تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere بعد تبريد خليط التفاعل تم إضافة IN حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid وتم عمل إستخلاص بأثيئات الإيثيل - الطبقة العضوية جففت على سلفات صوديوم لا مائية anhydrous sodium sulfate تم سحب العامل المجفف وتم تركيز المرشح تحت ضغط مقل - الراسب نقى بواسطة مطياف عمود جيلاتينى سيليك (إسيئات إيثيل هيبتان) (ethyl acetate-heptane) silica gel column chromatography ليعطى [٤ - (٤.٣) -

ثنائى ميثوكسى -٥- ثلاثى أيزو بروبيل سيلانيل أوكسى ميثيل - فنيل) -٢- [٤ - (٤.٥) -

ميثيل - (٤.٢.١) اوكا ديزول -٣- يل) - فينيل أمينو [١ - ميثيل سيلفانيل إيثيل إيدىن]

استرايثيل حمض الكرباميك -[2-(3,4-dimethoxy-5-triisopropylsilanyloxymethyl-phenyl)-

2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenylimino]-1-

methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester (٢٠٠٣ جرام ، مخلوط أيزو ميرى ٩ طصلاب أصفر .

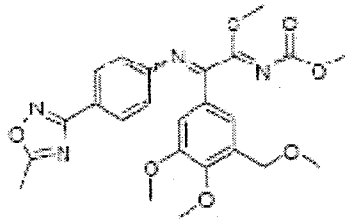
بعد إذابة ٢٠٠٣ جرام من هذا المركب في ٥٠ مليلتر من THF ، ٣.٧ مللى لتر نم TBAF (٠.١ M و THF محلول) تم إضافته وتم تقليب الخليط في درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ دقيقة وتم إضافة كلوريد أمونيوم ammonium chloride مشبعة مائية إلى خليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate - الطبقة العضوية تم تجفيفها على سلفات صوديوم لا مائية anhydrous sodium sulfate - العامل المجفف تم سحبه وتم تركيز المرشح تحت ضغط مقلل وتم تنقية الراسب بواسطة مطياف عمود جيلاتينى سيليك (إسيتات إيثيل - هيبتان) لتعطى مركب العنوان (١.٤١ جرام ، خليط أيزوميرى isomeric) كصلب أصفر فاتح.

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ١١٨]

Mass spectrum (ESI)m/z: 485 (M+H)⁺

[0348] (22c) [2-(3,4-dimethoxy-5-methoxymethylphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester
[0349] [Chemical Formula 118]



بعد إذابة ٢٢٣ مللى جرام من [٢ - (٣ - هيدروكسى ميثيل - ٥.٤ ثنائى ميثوكسى

فينيل) - ٢ - [٤ - (٥ - ميثيل - ب ٤.٢.١) أوكسا ديزول - ٣ - يل) فينيل أمونيوم - ١ -

ميثيل سلفانيل إيثيل إيدىن] إستر ميثيل حمض كرباميك 2-(3-hydroxymethyl-4,5-

dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester في ٥ مللى لتر من ثنائي كلورو ميثان dichloromethane و ٣٦٤ مللى جرام من ١.٨ - BIS (ثنائي ميثيل أمينو) تفتالين (dimethylamino)naphthalene و ٢٤٠ مللى جرام من $\text{Me}_3\text{O}_3 + \text{BF}_4^-$ تم إضافتها وقلب المخلوط في درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ ساعات تم إضافة هيدروجين كربونات صوديوم مشبعة مائية aqueous sodium hydrogencarbonate إلى خليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate - الطبقة العضوية جففت على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate - العامل المجفف سحب وتم تركيز المرشّيح تحت ضغط مقلل - تم تنقية الراسب بواسطة مطياف عمود جيلاتيني سيليك (إسيتات إيثيل - هيثان) silica gel column chromatography (ethyl acetate-heptane) لتعطى مركب العنوان (١٦٩) ١٠

مللى جرام وخليط إيزو ميرى isomeric كصلب أصفر فاتح.

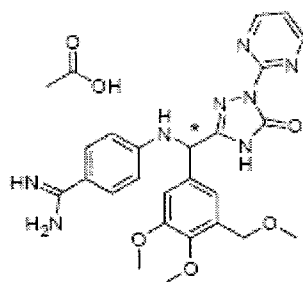
رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ١١٩]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.33 (s, 3H) 2.65 (s, 3H) 3.40 (s, 3H) 3.62 (s, 3H) 3.91 (s, 3H) 3.93 (s, 3H) 4.51 (s, 2H) 7.17 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H) 7.36 (br.d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) 7.56 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H) 8.10 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H)

[0350] (22d) (R) and (S)-4-{[(3,4-dimethoxy-5-methoxymethylphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0351] [Chemical Formula 119]



إلى محلول من ١٦٩ مللي جرام من [٢- (٤.٣ - ثنائي ميثوكسي - ٥- ميثوكسي ميثيل فنييل) - ٤ - (٥- ميثيل - [٤.٢.١] أوكسا ديزول - ٣-) فنييل أمينو] - ١- ميثيل سلفانيل إيثيل إيدين] إستر ميثيل حمض كزبامك 2-(3,4-dimethoxy-5-

methoxymethylphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-

٥ methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester في ٢ مللي لتر من DMF ثم

إضافة ٤٠ مللي جرام م ٢- هيدرازينو بيرميدين 2-triethylamine و ٥٠ ميكرو لتر من

ثلاثي إيثيل أمين triethylamine وتم تقليب الخليط طوال الليل في ٨٥ درجة مئوية تحت جو

نيتروجين nitrogen atmosphere تم تركيز خليط التفاعل والراسب أذيب في ٣٠ مللي لتر من

ميثانول methanol و ٠.٣ مللي لتر من حمض أسيتيك acetic acid بعد إضافة ١٠٠ مللي

١٠ جرام من سيانو ثلاثي هيدرو بورات الصوديوم sodium cyanotrihydroborate إلى المحلول

- قلب الخليط في درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة ثم إضافة الماء إلى خليط التفاعل وتم عمل

إستخلاص بأسيتات الإيثل ethyl acetate الطبقة العضوية جففت على سلفات ماغنسيوم لا مائية

anhydrous magnesium sulfate العامل المجفف سحب وتم تركيز المرشح تحت ضغط مقل

تم تنقية الراسب بواسطة NAM مطياف عمود جيلاتيني سيليك (ميثانول - أسيتات إيثل)

١٥ silica gel column chromatography (methanol-ethyl acetate) ليعطي ٥- { (٤.٣ - ثنائي

ميثوكسي - ٥- ميثوكسي ميثيل فنييل) - [٤ - ٥.٥ - ميثيل - [٤.٢.١] أوكسا ديزول - ٣-

يل فنييل أمينو] ميثيل { - ٣- بيراميدين - ٢- يل - ٤.٢ ثنائي هيدرو - [٤.٢.١] ثلاثي

أول ١-٣- 5-[(3,4-dimethoxy-5-methoxymethylphenyl)-[4-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-2-pyrimidin-2-yl-2,4-dihydro-

٢٠ [1,2,4]triazol-3-one (٨٩ مللي جرام) كصلب بني فاتح .

إلى محلول من ٩ مللي جرام من هذا المركب في ٥.٤ مللي لتر من ميثانول

methanol : ماء ك حمض أسيتيك acetic acid = ١ : ١ : ١ مذيب مخلوط تم إضافة ١٠٠

مللى جرام من بودرة الحديد وقلب الخليط طوال الليل فى ٦٠ درجة تحت جونيتروجينى nitrogen atmosphere بعد إضافة ١٥٠ مللى جرام من بودرة الحديد وقلب الخليط فى ٦٠ لمدة ٦ ساعات بعد ترشيح خليط التفاعل تم تنقيته بواسطة كروموتوجراف سائل عكسي الطور عالى الأداء (اسيتونيتريل acetone - ماء) (٠.١ حمض أسيتك) ليعطى ٤- { ب ٥.٣ - ثنائى ميثوكسى - ٥- ميثوكسى ميثيل فينيل) - (٥- أوكسو - ١- بيريميدين - ٢- يل - ٥.٤ - ثنائى هيدرو - ١ H [٤.٢.١] ثلاثي أزول - ٣- يل) ميثيل [أمينو { أسيتات بنزاميدين 4-[[(3,4-dimethoxy-5-methoxymethylphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate (٣٨ مللى جرام) .

٣٨ مللى جرام من هذا المركب تم تحليله بصرياً باستخدام عمود سوميشيرال

١٠. ٢٥٠٠ - SUMICHIRAL OA-2500 - والجزء الأول (١٦.٩ مللى جرام) من مركب العنوان

تم الحصول عليه كصلب أبيض .

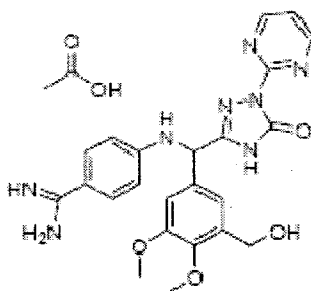
رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ١٢٠]

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.91 (s, 3H) 3.35 (s, 3H) 3.77 (s, 3H) 3.84 (s, 3H) 4.45 (s, 2H) 5.62 (s, 1H) 6.86 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.16 (d, J=1.6Hz, 1H) 7.20 (d, J=1.6Hz, 1H) 7.30 (t, J=4.4Hz, 1H) 7.59 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.77 (d, J=5.2Hz, 2H)

HPLC retention time: 13 min

[0352] Example 23: 4-[[(5-hydroxymethyl-3,4-dimethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate [0353] [Chemical Formula 120]



- إلى محلول من ١١٤ مللى جرام من [٢- (٣- هيدروكسى ميثيل - ٥.٤ ثنائى ميثوكسى فينيل) - ٢- [٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١] اوكسا ديزول - ٣- يل) فينيل أمينو - ١- ميثيل سلفانيل إيثيل أيدين] إستر إيثيل حمض كرباميك -4,5-(3-hydroxymethyl-2-dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester (مثال B ٢٢) فى ٢ مللى لتر من DMF تم إضافة ٢٥ مللى جرام من ٢- هيدراترينو بيريميدن 2-hydrazinopyrimidine و ٣٥ ميكرو لتر من ثلاثى إيثيل أمين triethylamine - وقلب الخليط طول الليل فى ٨٥ م تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere وتم تركيز خليط التفاعل - وتم إذابة الراسب فى ٣ مللى لتر ميثانول methanol و ٠.٣ مللى لتر من حمض أسيتك بعد إضافة ٢٠٠ مللى جرام من سيانو ثلاثى هيدروبورات الصوديوم sodium cyanotrihydroborate إلى المحلول - تم تقليب المحلول فى درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة ثم اضافة الماء إلى خليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بواسطة إسيئات الإيثيل ethyl acetate - الطبقة العضوية جففت على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate - تم سحب العامل المجفف وتم تركيز المرشح تحت ضغط مقلل - تم تنقية الراسب بواسطة NAM كرومو توجراف عمود جحيلاتينى سيليك (ميانول - أسيتات إيثيل) NAM silica gel column ١٥ chromatography (methanol-ethyl acetate) ليعطى ٥- { (٥- هيدروكسى ميثيل ٤.٣.١ ثنائى ميثوكسى فينيل) - ٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١] اوكسا ديزوا ١- ٣ يل) فينيل أمينو [ميثيل { ٢- بيريميدن - ٢- يل - ٤.٢ ثنائى هيدرو [٤.٢.١] ثلاثى أزل - ٣- ١- 5- hydroxymethyl-3,4-dimethoxyphenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-2-pyrimidin-2-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-one ٢٠ (جرام) كصلب بنى فاتح .

إلى محلول من ٥١ مللى جرام من هذا المركب فى ٣ مللى لتر من ميثانول methanol إماء : حمض أتيك = ١ : ١ : ١ مذيب مخلوط تم إضافة ٥٠ مللى جرام من بودرة حديد وتتم تقليب الخليط طوال الليل فى ٦٠ درجة جونيتروجين nitrogen atmosphere بعد ترشيح خليط التفاعل - تم تتفتيت بواسطة مطياف سائل عكسى الطور عالى الأداء (اسيتونيتريل acetone nitrile - ماء ٠.١٪ حمض أتيك acetic acid) ليعطى مركب العنوان ٥ (١٣.٥ مللى جرام) .

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ١٢١]

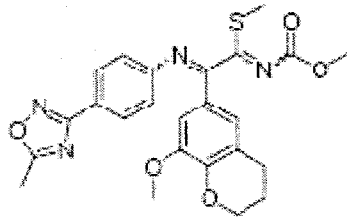
¹H-NMR (d₆-DMSO)δ 1.82 (s, 3H)3.65 (s, 3H)3.76 (s, 3H)4.45 (s, 2H)5.15 (br.s, 1H)5.36 (d, J=6.8Hz, 1H)6.82 (d, J=8.4Hz, 2H)7.10 (t, J=4.8Hz, 1H)7.15 (s, 1H)7.26 (d, J=7.2Hz, 1H)7.53 (d, J=8.8Hz, 2H)8.62 (d, J=4.8Hz, 2H)

Mass spectrum (ESI)m/z: 477 (M+H)⁺

[0354] Example 24: (R) and (S)-4-[[[(8-methoxychroman-6-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0355] (24a) {2-(8-methoxychroman-6-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester

[0356] [Chemical Formula 121]



بعد إضافة ٧٠٠ مللى جرام من ٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١] أوكساديزول -٣- يل)

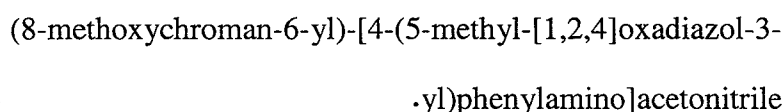
٢٠ فينيل أمين 4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamine ٧٧٠ مللى جرام من

٨- ميثوكسى كرومان -٦- كاربالدهيد [CAS رقم ٨٥٢١٨ -٢٣ -٣]

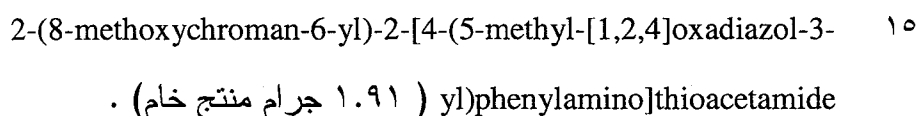
8-methoxychromane-6-carbaldehyde [CAS No.81258-23-3] ا جرام من MS3A و ١.١

ملى لتر نم سيانيد ثلاثى ميثيل سيليل trimethylsilyl cyanide إلى محلول من ٢٥٠ مللى

جرام من Yb(OTf)_3 في ٥ مللى لتر من ثنائي كلورميثان dichlormethan تحت جو نيتروجين— nitrogen atmosphere تم تقليب الخليط طوال الليل في درجة حرارة الغرفة تم ترشيح خليط التفاعل خلال سيليت celite و تم غسيل السيليت بـ ١٠٠ مللى لتر من أسيتات إيثيل تم تركيز الطبقة العضوية تحت ضغط مقلل لتعطى منتج خام من (٨- ميثوكسى كرومات ٥ -٦- يل) - [٤-٥- ميثيل - [٤.٢.١] أوكا ديزول -٣- يل) فينيل أمينو [أسيتو نيتريل



إلى محلول من هذا المركب في ١٢ مللى لتر من إيثانول : THF = ٤ : ١ مذيب solvent مخلوط تم إضافة ٦ مللى لتر من ٢٠٪ محلول مائى من كبريتيد الأمونيوم ammonium sulfide وتم تقليب الخليط في ٥٠ درجة مئوية لمدة ٤ ساعات تم إضافة الماء ١٠ خليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بواسطة أسيتات إيثيل ethyl acetate الطبقة العضوية جففت على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate - العامل المجفف سحب وتم تركيز المرشح تحت ضغط مقلل ليعطى ٢- (٨- ميثوكسى كرومان -٦- يل) ٢- [٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١] أوكا يديزول -٣- يل) فينيل أمينو [ثيو أسيتاميد



إلى محلول ١.٩١ جرام من هذا المركب في ١٠ مللى لتر من ثنائي كلورو ميثان dichloromethane تم إضافة ٧١٩ مللى جرام من $\text{Me}_3\text{O}+\text{BF}_4$ وتم تقليب الخليط في درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة - تم إضافة هيدروجين كربونات صوديوم مشبعة مائية ٢٠ aqueous sodium hydrogencarbonate على خليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بواسطة إيثيل الإيثيل ethyl acetate الطبقة العضوية جففت على سلفات ماغنسيوم لا مائية

anhydrous magnesium sulfate العامل المجفف سحب وتم تركيز المرشح تحت ضغط مقلل .

بعد إضافة ١٠ جرام جرام من ثاني أكسيد المنجنيز manganese dioxide إلى محلول من الراسب في ١٠ مللى لتر من أسيتات إيثيل ethyl acetate - تم تقليب الخليط في درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة تم سحب خليط التفاعل وتم تركيز المرشح تحت ضغط مقلل .

إلى محلول من الراسب في ٣٠ مللى لتر من طولوين toluene ثم إضافة ٢.٤ مللى لتر من ٦.٤.٢ كلوليدين 2,4,6-collidine و ١.٢ مللى لتر من كلوروفورمات ميثيل methyl chloroformate وتم تقليب الخليط في ٨٠ درجة مئوية لمدة ساعة تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere بعد تبريد خليط التفاعل - ثم إضافة حمض هيدرو كلوريك 1N - 1N hydrochloric acid وتم عمل إستخلاص بواسطة أسيتات إيثيل ethyl acetate الطبقة العضوية جففت على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate - العامل المجفف سحب وتم تركيز المرشح تحت ضغط مقلل وتم تنقية الراسب بواسطة كروموتوجراف عمود جيلاتيني سيليكات ١٠ أسيتات إيثيل - هيبتان) silica gel column chromatography (ethyl acetate-heptane) ليعطى مركب العنوان (٩٦٠ مللى جرام وخليط أزيميري) كصلب أصفر .

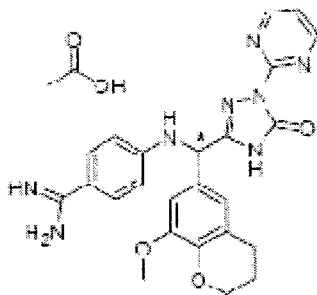
رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ١٢٢]

Mass spectrum (ESI)m/z: 481 (M+H)⁺

[0357] (24b) (R) and (S)-4-[[[8-methoxychroman-6-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0358] [Chemical Formula 122]



- إلى محلول من ٢٨١ مللى جرام من { ٢- (٨- ميثوكسى كرومان ٦- يل) -٢- }
 ٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١] أوكساديزول ٣- يل) فينيل أمينو [١- ميثيل سلفانيل -
 إيثيل إيدين إسترميثيل حمض الكرباميك 2-(8-methoxychroman-6-yl)-2-[4-(5-methyl-
 [1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanyl-ethylidene} carbamic acid ٥
 methyl ester فى ٢ مللى لتر من DMF تم إضافة ٥٨ مللى جرام من هيدرازينو بيرميدين
 triethylamine و ١٣٠ ميكرو لتر من ثلاثى إيثيل أمين triethylamine - وتم تقليب
 الخليط طوال الليل فى ٨٥ درجة تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere - تم
 تركيز خليط التفاعل - ثم إذابة الراسب فى ٨.٧٥ مللى لتر نم ميثانول methanol -
 ١٠ حمض أستيك = ١ : ١٠ مذيب مخلوط بعد إضافة ٢٦٥ مللى جرام من سيانو ثلاثى هيدرو
 بوريد الصوديوم sodium cyanotrihydroborate إلى خليط التفاعل - تم تقليب خليط التفاعل
 فى درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة - ثم إضافة ماء الخليط التفاعل وعمل إستخراج بواسطة
 إيثيل إيثيل acetate - الطبقة العضوة جففت على سلفات ماغنسيوم لأمائية
 anhydrous magnesium sulfate - العامل المجفف سحب وتمركز المرشح تحت ضغط مقلل
 ١٥ وتم تنقية الراسب بواسطة NAM كروماتوجراف عمود جيلاتينى سيليك ٠ ميثانول -إيثيل
 إيثيل) (إيثيل) (methanol-ethyl acetate) NAM silica gel column chromatography لتعطى ٥- }
 (٨- ميثوكسى كرومان ٦- يل) - [٤.٢.١] أوكساديزول ٣- يل) - ٥ - ٤ - ٥ - ميثيل [٤.٢.١]
 فينيل أمينو [ميثيل] { ٢- بيرميدين ٢- يل - ٤.٢ - ثنائى هيدرو - [٤.٢.١] ثلاثى
 أزول - ١-٣ - 5-((8-methoxychroman-6-yl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

إلى yl)phenylamino)methyl}-2-pyrimidin-2-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-one
 محلول إضافة ٢٦٥ مللى جرام من بؤرة حديد وتم تقليب الخليط طوال الليل في ٦٠
 درجة مئوية تحت جو ينتروجين nitrogen atmosphere بعد ترشيح خليط التفاعل تم
 تنقية بواسطة مطياف سائل عكسي الطور عالي الأداء (أستيو نيتريل acetonitrile - ماء
 و ٠.١٪ حمض أستيك acetic acid) ليعطي ٤ - { ٨ - ميثوكسي كرومات - ٦ - يل) -
 (٥ - أوكسو - ١ - بيريميدين - ٢ - يل - ٥.٤ ثنائي هيدرو H1 - [٤.٢.١ ثلاثا أزول -
 ٣ - يل) ميثيل [أمينو { أسيتات بنزاميدين - ١ - (5-oxo-1-(8-methoxychroman-6-yl)-
 pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino}benzamidinium acetate
 (٨٨ مللى جرام)

رنين نووي مغناطيسي

١٠

[الصيغة الكيميائية ١٢٣]

Mass spectrum (ESI)m/z: 473 (M+H)⁺

88 mg of this compound was optically resolved using a SUMICHIRAL OA-2500 column, and the first fraction (44 mg) of the title compound was obtained as a white solid.^٥

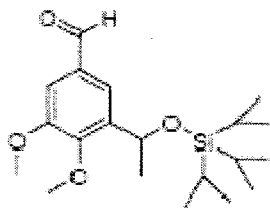
¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.90 (s, 3H)1.95-1.99 (m, 2H)2.75 (t, J=6.4Hz, 2H)3.78 (s, 3H)4.16 (t, J=5.2Hz, 2H)5.46 (s, 1H)6.83 (d, J=8.8Hz, 2H)6.85 (d, J=1.2Hz, 1H)6.97 (d, J=2.4Hz, 1H)7.25 (t, J=5.2Hz, 1H)7.57 (d, J=9.2Hz, 2H)8.74 (d, J=5.2Hz, 2H)

HPLC retention time: 15 min

[0359] Example 25: 4-({[3-(1-hydroxyethyl)-4,5-dimethoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino)benzamidinium acetate

[0360] (25a) 3,4-dimethoxy-5-(1-triisopropylsilanyloxyethyl)benzaldehyde

[0361] [Chemical Formula 123]



إلى محلول من ٤ جرام - ٥ - برومو - ٣.٢ - ثنائي ميثوكسي الدهيد 5-bromo-2,3-dimethoxybenzaldehyde في ٧٥ مللى لتر من THF - أضيف بالتقطير ٢٠ مللى لتر من بروميد ميثيل ماغنسيوم methylmagnesium bromide (M ٠.٩٣ محلول THF) تحت جو نيتروجيني nitrogen atmosphere بعد التقليب في درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة - ثم إضافة ٥ IN حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid إلى خليط التفاعل وتم عمل إستخراج بأسيئات إيثيل - الطبقة العضوية جفت على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate - العامل المجفف سحب وتم تركيز المرشح تحت ضغط مقلل الراسب تم إصابته في DMF وبعد ذلك تم إضافة إيميدازول imidazole وكـلورو ثلاثي أيزو بروبييل سيلان chlorotriisopropylsilane وقلب الخليط في درجة حرارة الغرفة طوال الليل وفي ٦٠ درجة مئوية لمدة ٣ ساعات - بعد ذلك تم إضافة N1 حمض الهيدروكلوريك hydrochloric acid إلى خليط التفاعل وتم عمل إستخراج بواسطة أسيئات الإيثيل ethyl acetate - الطبقة العضوية جفت على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate العامل المجفف سحب وتم تركيز المرشح تحت ضغط مقلل وتم تنقية الراسب وبواسطة كروموتوجراف عمود جيلاتيني سيليكا اسيتات إيثيل - هيبتان) silica gel column chromatography (ethyl acetate-heptane) ١٥ ليعطي [١-(٥-برومو - ٣.٢ - ثنائي ميثوكسي فينيل) إيثوكسي] ثلاثي أيزو بروبييل سيلان [1-(5-bromo-2,3-dimethoxyphenyl)ethoxy]triisopropylsilane (٣٢٤.٥ جرام) كزيت .

إلى محلول من ٣٢٤.٥ جرام من هذا المركب في ٦٠ مللى لتر من THF أضيف بالتقطير ٢٠ مللى لتر من N - بيوتيل ليثيم 1N hydrochloric acid (M ٦٦.٢ محلول هيكسان) في ٧٨ درجة مئوية تحت جو نيتروجيني بعد تقليب لمدة ١٥ دقيقة و ٢ مللى لتر من N - فورميل مورفولين تم إضافته وقلب الخليط في درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ دقيقة

بعد ذلك تم إضافة 1N حمض هيدروكلوريك على خليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate - الطبقة العضوية جففت على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate - العنصر المجفف سحب وتم تركيز المرشح تحت ضغط مقل - وتم تنقية الراسب بواسطة كروماتوجراف عمود جيلاتيني سيليك (أسيتات الإيثيل - هيبتان) silica gel column chromatography (ethyl acetate-heptane) لتعطى مركب العنون ٥ (٨٤٣.٤ جرام) كزيت .

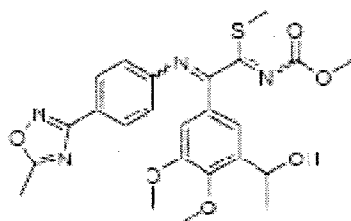
رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ١٢٤]

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.01 (d, J=7.2Hz, 9H) 1.05 (d, J=6.4Hz, 9H) 1.06-1.16 (m, 3H) 1.41 (d, J=6.0Hz, 3H) 3.92 (s, 6H) 5.32 (dd, J=6.4, 12.4Hz, 1H) 7.34 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.74 (d, J=2.0Hz, 1H) 9.88 (s, 1H)

[0362] (25b) {2-[3-(1-hydroxyethyl)-4,5-dimethoxyphenyl]-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester

[0363] [Chemical Formula 124]



بعد إضافة ٠.٩٩ جرام من ٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١] أوكساديزول -٣-يل)

فينيل أمين 4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamine ٢.٦٠٧ جرام من ٤.٣

٢٠ ثنائى ميثوكسى -٥- (١- ثلاثى أيزو بروبيل سيلانيل أوكسى إيثيل) بنزالدهيد

3,4-dimethoxy-5-(1-triisopropylsilyloxyethyl)benzaldehyde ١.٧ جرام من MS3A و

١.٦ مللى لتر من سيانيد ثلاثى ميثيل سيليل trimethylsilyl cyanide إلى محلول من

٣٥٠ مللى جرام من $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ فى ١٤ مللى لتر من ثنائى كلورو ميثان dichloromethane تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere تم تقليب الخليط فى درجة حرارة الغرفة لمدة ٢ يوم - تم ترشيح خليط التفاعل خلال سيليت celite وتم غسل السيليت بواسطة أسيتات الأيثيل ethyl acetate - الطبقة العضوية تم تركيزها تحت ضغط مقل لتعطي منتج خام من [٤.٣ - ثنائى ميثوكسى - ٥ - (١ - ثلاثى أيزو بربيل سيلانيل أوكسى إيثيل) فينيل] - ٤ - (٥ - ميثيل - [٤.٢.١] أوكسا ديزول - ٣ - يل) فينيل أمينو [أسيتو نيتريل 3,4-dimethoxy-5-(1-triisopropylsilanyloxyethyl)phenyl]-[4-(5-methyl- [1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]acetonitrile .

١٠ إلى محلول من هذا المركب فى ٤٥ مللى لتر من إيثانول THF : ethanol = ٢ : ١ مذيب solvent مخلوط تم إضافة ١٥ مللى لتر من ٢٠٪ محلول مائى من كبريتيد أمينوم ammonium sulfide وقلب الخليط طوال الليل فى درجة حرارة الغرفة - ثم إضافة ماء إلى خليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate - الطبقة العضوية جففت على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate - العامل المجفف سحب وتم تركيز المرشح تحت ضغط مقل ليعطى ٢ - ب ٤.٣ - ثنائى ميثوكسى - ٥ - ٠.١ - ثلاثى أيزو بروبيل سيلانيل أوكسى إيثيل) فينيل [٢ - ٤.٣ - ثنائى ميثوكسى - ٥ - (١ - ثلاثى أيزو بروبيل سيلانيل أوكسى إيثيل ٩ فينيل [٢ - ٤] - ٥ - ميثيل - [٤.٢.١] أوكسا ديزول - ٣ - يل) فينيل أمينو [ثيو أسيتاميد

2-[3,4-dimethoxy-5-(1-triisopropylsilanyloxyethyl)phenyl]-2-[4-(5-methyl- [1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]thioacetamide (٨.٤ جرام منتج خام) .

٢٠ إلى محلول من ٤.٨ جرام من هذا المركب فى ٤٠ مللى لتر من ثنائى كلورو ميثان dichloromethane تم إضافة ١ جرام من $\text{Me}_3\text{O}+\text{BF}_4$ وقلب الخليط فى درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة هيدروجين كربونات صوديوم مشبعة مائية

aqueous sodium hydrogencarbonate أضيفت على خليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات إيثيل ethyl acetate - الطبقة العضوية جففت على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate العامل المجفف سحب وتم تركيز المرشح تحت ضغط مقل .

٥ إلى محلول من الراسب في ١٥٤ مللى لتر من ثنائى كلورو ميثان dichloromethane تم إضافة ٧ جرام من ثنائى أكسيد المنجنيز manganese dioxide - وقلب الخليط فى درجة حرارة الغرفة لمدة ٢ ساعة تم ترشيح خليط التفاعل خلال سيليت celite وتم تركيز المرشح تحت ضغط مقل .

١٠ إلى محلول من الراسب فى ٤٠ مللى لتر من طولوين toluene تم إضافة ٢.٢ مللى لتر نم ٦.٤.٢ كولدين و ١.١ مللى لتر كلورو فورمات ميثيل methyl chloroformate وقلب الخليط طوال الليل فى ٨٥ درجة مئوية تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere بعد تبريد خليط التفاعل - ثم إضافة IN حمض هيدرو كلوريك 1N hydrochloric acid وتم عمل إستخلاص بأسيتات إيثيل ethyl acetate - الطبقة العضوية جففت على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate - العامل المجفف سحب وتم تركيز المرشح تحت ضغط مقل - تم تنقية الراسب بواسطة كروماتوجرافى عمود جيلاتينى سيليك (إسيتات - إيثيل - هيبتان) silica gel column chromatography (ethyl acetate-heptane) ليعطى { ٢- [٤.٣ - ثنائى ميثوكسى - ٥ - (١ - ثلاثى أيزو بروبييل سيلانيل اوكسى إيثيل) فينيل] - ٢ - [٤ - (٥ - ميثيل - [٤.٢.١] أوكساديزول - ٣ - يل) فينيل أمينو] - ١ - ميليل سلفانيل إيثيل أيدىن { إستر ميثيل حمض كرباميك 1-[3,4-dimethoxy-5-(2-}

٢٠ triisopropylsilanyloxyethyl)phenyl]-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester
جرام خليط أيزو ميرى (كصلب أصفر . ٣٣٦ مللى جرام من هذا المررب تم إذابته فى ٨

مللى لتر من THF ثم ٠.٦٥ مللى لتر من TBAF (٠.١ M محلول THF) تم اضافته وقلب الخليط فى درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ دقيقة كلوريد أمونيوم مشبعة مائية Saturated aqueous ammonium chloride أضيفت إلى خليط التفاعل وتم عمل استخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate الطبقة العضوية جفت على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتم تركيز المرشح تحت ضغط مقلل - تم تنقية الراسب بواسطة كروماتوجراف عمود جيلاتينى سيليكيا (اسيتات إيثيل - هيبتان) (ethyl acetate-heptane) silica gel column chromatography لتعطى كمية مركب العنوان (١٣٢ مللى جرام خليط أيزو ميرى isomeric) كصلب أصفر فاتح .

رنين نووى مغناطيسى

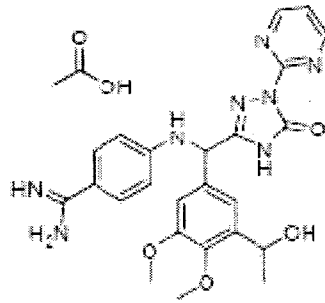
[الصيغة الكيميائية ١٢٥]

١٠

Mass spectrum (ESI)m/z: 499 (M+H)⁺

[0364] (25c) 4-([3-(1-hydroxyethyl)-4,5-dimethoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino)benzamidinium acetate

[0365] [Chemical Formula 125]



١٥

بعد إضافة ٢٢ مللى جرام من ٢- هيدرازينو بيريميدين 2-hydrazinopyrimidine

و ٥٠ ميكرو لتر من ثلاثي إيثيل أمين triethylamine إلى محلول من ١١٢ مللى جرام من }

٢- [٣- (١- هيدروكسى إيثيل) - ٥.٤ - ثنائى ميثوكسى فينيل] - ٢- [٤- ٠.٥ - ميثيل -

[٤.٢.١] أوكا سديزول - ٣- يل) فينيل أمينو [١- ميثيل سلفانيل إيثيل إيدين { أستر

٢٠ ميثيل حمض كرباميك - 2-[4-(5-methyl- 2-[3-(1-hydroxyethyl)-4,5-dimethoxyphenyl]

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid

methyl ester في ٢ مللى لتر من DMF وتم تقليب الخليط طوال الليل في ٨٥ درجة تحت

جو نيتروجيني nitrogen atmosphere - تم تركيز خليط التفاعل وتم إذابة الراسب في ٣

مللى لتر نم ميثانول methanol و ٠.٣ مللى لتر من حمض أسيتيك acetic acid بعد

إضافة ١٠٠ مللى جرام من سيانو ثلاثي هيدروبوريت صوديوم إلى المحلول - وقلب ٥

الخليط في درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة - ثم إضافة ماء إلى خليط التفاعل وتم عمل

إستخراج بأسيتات إيثيل ethyl acetate - الطبقة العضوية جففت على سلفات

ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate - العامل المجفف سحب وتم

تركيز المرشح تحت ضغط مقلل تم تنقية الراسب بواسطة NAM كروماتوجرافى

عمود جيلاتيني سيليك (ميثانول - إسيتات إيثيل) NAM silica gel column ١٠

chromatography (methanol-ethyl acetate) ليعطى ٥- [٣- (١- هيدروكسى إيثيل)

- ٥.٤ - ثنائى ميثوكسى فينيل] - [٤- (٥- ثنائى هيدرو - H1 - [٤.٢.١] ثلاثى أول

- ١-٣ - 5-{[3-(1-hydroxyethyl)-4,5-dimethoxyphenyl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-

3-yl)phenylamino]methyl}-2-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-one ٩٣

١٥ مللى جرام) كصلب بنى فاتح .

إلى محلول من ٩٣ مللى جرام من هذا المركب في ٣ مللى لتر من ميثانول

methanol: ماء : حمض أستيك = ١ : ١ : ١ مذيب مخلوط تم ضافة ١٠٠ مللى جرام من

بودرة حديد وقلب الخليط طوال الليل في ٦٠ درجة مئوية تحت جو نيتروجيني

nitrogen atmosphere بعد ترشيح خليط التفاعل - تم تنقيته بواسطة مطياف سائل عكسى

الطور عالى الداء (أسيتو نيتريل acetonitrile - ماء و ٠.١٪ حمض أستيك) ليعطى مركب ٢٠

العنوان (٧.٥٣ مللى جرام) .

رنين نووى مغناطيسى

Mass spectrum (ESI)m/z: 491 (M+H)⁺

[0367] (26a) {2-(3-cyanomethyl-4,5-dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-
[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid
methyl ester

COC(=O)N=C(S)C1=CC=C(C=C1C2=CC=C(C=C2)C3=CC(=CC=C3)N4C(=O)OC4)C#N

١- ميثيل سلفانيل إيثيل إيدين] إستر ميثيل حمض الكراميك [2-(3-hydroxymethyl-4,5-

dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-

methyIsulfanyIethyIIdene]carbamic acid methyl ester (مثال B ٢٢) و ٣١٥ مللی جرام

٢٠ ثلاثی فینیل فوسفین triphenylphosphine و ٠.١١ ملی لتر من سیانو ھیدزین اُسیتون فی ٤

ملى لتر من THF تحت جو نيتروجينى - nitrogen atmosphere - المحلول تم تبريده إلى

- ٧٨ درجة مئوية بعد ذلك ٠.٢٣ مللي لتر من أو ديكاربوكسيلات ثنائي أيزو

بروبيل diisopropyl azodicarboxylate - فيما يلي DIAD تم إضافته وقلب الخليط

في درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة تم تركيز خليط التفاعل تحت ضغط مقلل - وتم

تتقية الراسب بواسطة كروماتوجرافى عمود جيلائينى سيليك (أسيتات إيثيل - هيبتان)

silica gel column chromatography (ethyl acetate-heptane) لتعطى مركب العنوان (١٩٧)

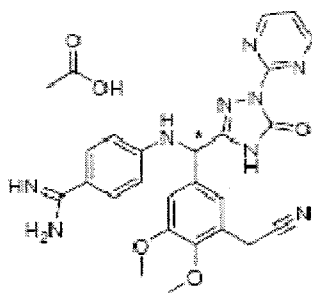
مللى جرام وخليط أيزو ميرى) كصلب اصفر فاتح .

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ١٢٧]

Mass spectrum (ESI)m/z: 494 (M+H)⁺

[0369] (26b) (R) and (S)-4-[[[(3-cyanomethyl-4,5-dimethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate [0370] [Chemical Formula 127]



بعد آفة ٣٠ مللى جرام من ٢- هيدرازينو بيريميدين 2-hydrazinopyrimidine و ٥٠

ميكرو لتر من ثلاثى إيثيل أمين triethylamine إلى محلول من ١٥٢ مللى جرام من { ٢-

سيانو ميثيل - ٥.٤ - ثنائى ميثوكسى فينيل) - ٢- [٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١] أوكا

ديزول - ٣- يل) فينيل أمين) - ١- ميثيل سيلفانيل إيثيل إيبدين { إستر ميثيل حمض كرباميك

{2-(cyanomethyl-4,5-dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester

لتر من DMF وقلب الخليط طوال الليل فى ٨٥ درجة مئوية تحت جو نيتروجين

nitrogen atmosphere - تم تركيز خليط التفاعل ثم إصابة الراسب فى ٣ مللى لتر من

ميثانول methanol و ٠.٣ مللى لتر من حمض استيك ethyl acetate . بعد إضافة ١٠٠ مللى

٢٠ جرام من سيانو ثلاثى هيدرو بوريد صوديوم sodium cyanotrihydroborate إلى المحلول

وقلب الخليط فى درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة تم إضافة الماء إلى خليط التفاعل وزتم عمل

إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate الطبقة العضوية جففت على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate العامل المجفف سحب وتم تركيز المرشح تحت ضغط مقلل وتم تنقية الراسب بواسطة NAM كروماتوجرافى عمود جيلاتينى سيليك (ميثانول - أسيتات الإيثيل) (NAM silica gel column chromatography (methanol-ethyl acetate) لتعطى (٣.٢- ثنائى ميثوكسى -٥- [٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١] أوكا ديزول -٣- يل) ٥

فينيل أمينو [- (٥- أوكسو -١- بيريميدين -٢- يل - ٥.٤ - ثنائى هيدرو -H1- [٤.٢.١ ثلاثى أزل -٣- يل (ميثيل { فينيل (أسيتو نيتريل 5-4-2,3-dimethoxy-5- methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H- [1,2,4]triazol-3-yl)methyl}phenyl)acetonitrile (٧٢ مللى جرام) كصلب بنى فاتح

إلى محلول من ٧٢ مللى جرام من هذا المركب فى ٣ مللى لتر من ميثانول ١٠

methanol ماء حمض أستيك = ١ : ١ : ١ مذيب مخلوط تم إضافة ١٠٠ مللى جرام من بودرة حديد وقلب الخليط طوال الليل فى ٦٠ درجة تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere بعد ترشيح خليط التفاعل تم تنقيته بواسطة مطياف سائل عكسى الطور

على الأداء (أسيتو نيتريل acetonitrile - ماء ٠.١ % حمض أستيك) ليعطى - ٤ - [] (٣- سيانو مييل - ٥.٤ ثنائى ميثوكسى فينيل) - (٥- أوكسو -١- بيريميدين -٢- يل - ٥.٤ ١٥

ثنائى هيدرو -H1- [٤.٢.١] ثلاثى أزل -٣- يل ميثيل [أمينو { أسيتات بنزاميدين 4-4,5-dimethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5- benzamidine acetate dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino (٤٨ مللى جرام) .

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ١٢٨]

٢٠

Mass spectrum (ESI)m/z: 486 (M+H)⁺

48 mg of this compound was optically resolved using a SUMICHIRAL OA-2500 column, and the first fraction (19.3 mg) of the title compound was obtained as a white

solid.

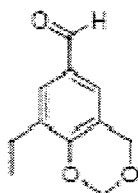
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.92 (s, 3H) 3.77 (s, 2H) 3.86 (s, 6H) 5.60 (s, 1H) 6.85 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.13 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.24 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.28 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.59 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.75 (d, J=4.4Hz, 2H)

HPLC retention time: 12 min

[0371] Example 27: (R) and (S)-4-[[[(8-ethyl-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0372] (27a) 8-ethyl-4H-benzo[1,3]dioxine-6-carbaldehyde

[0373] [Chemical Formula 128]



١٠

إلى محلول من ١.٨٨ جرام من برومو -٣- إيثيل -٢- هيدروكسي بنزالدهيد 5-

bromo-3-ethyl-2-hydroxybenzaldehyde في ٤٠ مللى لتر من إيثانول THF : ethanol =

١ : ١ مذيب solvent مخلوط تم إضافة ١ جرام من بورهيدريد صوديوم

sodium borohydride أثناء التبريد على الثلج بعد التقليب في درجة حرارة الغرفة لمدة ٢

ساعة - تم إضافة حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid إلى خليط التفاعل أثناء التبريد

١٥

على الثلج ثم إستخلاص خليط التفاعل بأسيتات إيثيل ethyl acetate وجففت على سلفات

ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate - العامل المجفف سحب وتم تركيز

المرشح تحت ضغط مقلل ليعطى ٤- برومو -٨- إيثيل -٦- هيدروكسي ميثيل

فينول 4-bromo-8-ethyl-6-hydroxymethylphenol كصلب أبيض.

بعد إضافة ٨٣ جرام من هيدريد صوديوم sodium hydride (٦٠ معلق زيتي ١٥٣)

٢٠

إلى محلول من ١.٩١ جرام من هذا المركب في ٣٠ مللى لتر من DMF أثناء التبريد على

الثلج وقلب الخليط في درجى حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة بعد ذلك إضافة ٠.٦٧ مللى لتر

من بروموكلوروميثان bromochloromethane و ٠.٢٥ جرام من أيوديد صوديوم

sodium iodide إلى خليط التفاعل وتم التقليب في ٨٠ درجة مئوية لمدة ٦ ساعة تحت جو

نيتروجيني nitrogen atmosphere.

تم إضافة كلوريد أمونيوم مشبعة مائية aqueous ammonium chloride إلى خليط

التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات إيثيل ethyl acetate الطبقة العضوية جففت على سلفات

ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate العامل المجفف سحب وتم تركيز المرشح ٥

تحت ضغط مقل تم تنقية الراسب بواسطة كروماتوجرافى عمود جيلائينى سيليك (أسيتات

إيثيل - هيبتان) silica gel column chromatography (ethyl acetate-heptane) to give 6-

bromo-8-ethyl-4H-benzo[1,3]dioxine لتعطى ٦- برومو ٨- إيثيل H٤ - بنزو [١.٣]

ثنائى أوكسين (١.٥٠ جرام) .

١٠ إلى محلول من ١.٥٠ جرام من هذا المركب فى ٣٠ مللى لتر من THF تم

إضافة ٤.٥ مللى جرام بالنقطير من N - بيوتيليثيم (١.٥٨ M محلول

هيكسان) n-butyllithium (1.58 M, hexane solution) فى ٧٠ درجة تحت جو

نيتروجين nitrogen atmosphere بعد تقليب فى ٧٠ درجة لمدة ٣٠ دقيقة ١٠ مللى لتر

من N - فورميل مورفيلين N-formylmorpholine تم إضافتها وتم خفض درجة الحرارة

١٥ من ٧٠ درجة إلى صفر مئوية لفترة زمنية أعلى من ٣٠ دقيقة تم إضافة كلوريد أمونيوم

مشبعة مائية aqueous ammonium chloride إلى خليط التفاعل وتم عمل إستخلاص

بأسيتات إيثيل ethyl acetate الطبقة العضوية جففت على سلفات ماغنسيوم لا

مائية anhydrous magnesium sulfate - العامل المجفف سحب وتم تركيز المرشح تحت

ضغط مقل وتم تنقية الراسب بواسطة كروماتوجرافى عمود جيلائينى سيليك (أسيتات إيثيل -

٢٠ هيبتان) silica gel column chromatography (ethyl acetate-heptane) لتعطى مركب

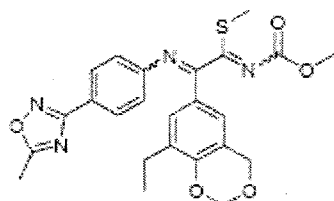
العنوان (٨٧١ مللى جرام).

رنين نووى مغناطيسى

[الصيغة الكيميائية ١٢٩]

[0374] (27b) [2-(8-ethyl-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester

[0375] [Chemical Formula 129]



٥

بعد إضافة ٧٩٤ مللى جرام من ٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١] أوكساديزول -٣- يل)
 فينيل أمين ٨٧١ مللى جرام من ٨- إيثيل - H٤ - بنزو [١.٣] ثنائى أوكسين -٦-
 كربالدهيد 8-ethyl-4H- 4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamine, 871 mg of benzo[1,3]dioxine-6-carbaldehyde و ١ جرام من MS3A و ١ مللى لتر من سيانيد ثلاثى
 ميثيل سيليل trimethylsilyl cyanide إلى محلول من ٢٨١ مللى جرام من Yb(OTf)₃ فى ٢٠
 مللى لتر من ثنائى كلوروميثان تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere تم تقليب الخليط
 فى درجة حرارة الغرفة لمدة يومان - تم ترشيح خليط التفاعل خلال سيليت celite والسيليت
 غسل بـ ١٠٠ مللى لتر من أسيتات إيثيل ethyl acetate . الطبقة العضوية ركزت تحت
 ضغط مقلل لتعطى (٨- إيثيل - H٤ - بنزو [١.٣] ثنائى أوكسين -٦- يل) - [٤- (٥-
 ميثيل - [٤.٢.١] أوكساديزول -٣- يل) فينيل أمينو] أسيتو نيتريل 8-ethyl-4H- ١٥
 benzo[1,3]dioxin-6-yl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]acetonitrile
 (منتج خام) كصلب أصفر فاتح .

إلى محلول من هذا المركب فى ٤٥ مللى لتر من إيثانول ethanol : THF =
 ٢ : ١ مذيب مخلوط تم إضافة ١٥ مللى لتر من ٢٠٪ محلول مائى من كبريتيد
 أمونيوم ammonium sulfide وقلب الخليط طوال الليل فى درجة حرارة ٢٠

الغرفة تم إضافة ماء إلى خليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل
ethyl acetate.

تم تجفيف الطبقة العضوية على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate وتم سحب العامل المجفف وتركيز الراسب تحت ضغط مقلل لكي يعطى منتج خام من
٥ (٢- (٨- إيثيل -H٤- بنزو [٣.١] ديوكسين -٦- يل) -٢- [٤- ميثيل - [٤.٢.١]
اوكا ديازول -٣- يل) فينيل أمينو [نيو أسيتاميد 2-(8-ethyl-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-2-

[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]thioacetamide.

بعد إضافة ٠.٨ جم من Me3O+BF4- إلى محلول المركب في ٣٠ مللى لتر من
ثنائي كلورو ميثان dichloromethane تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere تم تقليب
١٠ الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة عند إضافة هيدروجين كربونات صوديوم
مائية aqueous sodium hydrogencarbonate مشبعة لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص
بواسطة اسيتات الإيثيل ethyl acetate جففت الطبقة العضوية فوق سلفات ماغنسيوم لا مائية
anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط
مقلل .

١٥ بعد إضافة ٤ جم من ثاني أوكسيد المنجنيز manganese dioxide لمحلول الراسب في
أسيتات إيثيل تم تقليب خليط التفاعل لمدة ١ ساعة عند درجة حرارة الغرفة بعد ذلك تم إضافة
٨ جم من ثاني أكسيد المنجنيز manganese dioxide وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة
الغرفة لمدة ٢ ساعة تم ترشيح خليط التفاعل خلال سيليت celite وتم تركيز المرشح تحت
ضغط مقلل .

٢٠ إلى محلول الراسب في ٣٠ مللى لتر طولوين toluene تم إضافة ٢ مللى
لتر من ٦.٤.٢ كوليدين 2,4,6-collidine و ١ مللى لتر كلوروفورمات الميثيل
methyl chloroformate وتم تقليب الخليط عند ٨٠ درجة لمدة ٢ ساعة تحت جو

نيتروجيني nitrogen atmosphere بعد تبريد خليط التفاعل تم إضافة N1 حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid وتم عمل إستخلاص بأستيات الإيثيل ethyl acetate جففت الطبقة العضوية فوق سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقل تم تنقية الراسب بواسطة كروموتجراف عمود جيلاتين سيليك (أستيات إيثيل - هيتان) silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate) ليعطى مركب العنوان (٧٧٣ مجم) كصلب أصفر.

رنين نووى مغناطيسى

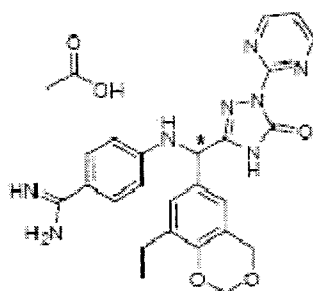
[الصيغة الكيميائية ١٣٠]

١٠

Mass spectrum (ESI)m/z: 481 (M+H)⁺

[0376] (27c) (R) and (S)-4-[[[(8-ethyl-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidino}benzamidino acetate

[0377] [Chemical Formula 130]



١٥

إلى محلول من ١٠١ مللى جرام من مركب -[2-(8-ethyl-4H-benzo[1,3]dioxin-6-

yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-

methyldisulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester في ٢ مللى من DMF تم إضافة

٢١ ملجم من ٢- هيدرازينو بيراميدين 2-hydrazinopyrimidine و ٥ ميكرو لتر من ثلاثى

إيثيل أمين triethylamine وتحد تقليب الخليط طوال الليل عند ٨٥ درجة مئوية تحت جو

٢٠

نيتروجيني nitrogen atmosphere وتم تركيز الخليط وإذابة الراسب في ٣ مللى لتر ميثانول methanol و ٠.٣ مللى لتر حمض أستيك acetic acid. بعد إضافة ٢٠٠ ملجم من سيانو ثلاثي هيدرو بورات الصوديوم sodium cyanotrihydroborate للمحلول وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١ ساعة - تم اضافة الماء لخليط التفاعل وتم عمل الإستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate - تم تجفيف الطبقة العضوية على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate - تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مفاعل تم تنقية الراسب بواسطة كروماتوجراف عمود جيلاتيني سيليكام NAM (ميثانول - أسيتات إيثيل) (methanol-ethyl acetate) NAM silica gel column chromatography لكى يعطى مركب 5-[(8-ethyl-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylamino]methyl}-2-pyrimidin-2-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-one.

إلى محلول من هذا المركب في ٣ مللى لتر ميثانول methanol : ماء : حمض أستيك = ١ : ١ : ١ مذيب مخلوط تم إضافة ٧٠ مللى جرام بودرة حديد وتم تقليب خليط التفاعل طوال الليل عند ٦٠ درجة مئوية تحت جو نيتروجيني nitrogen atmosphere بعد ترشيح خليط التفاعل تم تنقية بواسطة كروماتوجراف سائل عالى الأداء عكسي الأداء (أسيانو نيتريل acetonitrile - ماء ٠.١٪ حمض أستيك acetic acid) لكى يعطى مركب 4-[(8-ethyl-4H-

benzo[1,3]dioxin-6-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-

yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

- طيف الكتلة : ٤٧٣ .

- تم تحليل ٢٦ مللى جم بصرياً من هذا المحلول بإستخدام عمود سوميشير إلى ٢٥٠٠

وتم الحصول على جزء أول من مركب العنوان (٩.٧ مللى جرام) كصلب أبيض.

- الرنين النووي المغناطيسى .

- زمن بقاء HPLC : ١٢ دقيقة .

- [٠٣٧٨] مثال رقم ٢٨ .

- [٠٣٧٩ : ٢٨ أ .

- [٠٣٨٠] الصيغة الكيميائية ١٣١

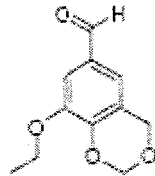
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.13 (t, J=7.6Hz, 3H) 1.89 (s, 3H) 2.57 (q, J=7.6Hz, 2H) 4.82-4.90 (m, 2H) 5.22 (s, 2H) 5.49 (s, 1H) 6.83 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.03 (br.s, 1H) 7.21 (br.s, 1H) 7.25 (t, J=5.2Hz, 1H) 7.58 (d, J=9.2Hz, 2H) 8.74 (d, J=4.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 12 min

[0378] Example 28: (R) and (S)-4-[[[(8-ethoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0379] (28a) 8-ethoxy-4H-benzo[1,3]dioxine-6-carbaldehyde

[0380] [Chemical Formula 131]



عد إضافة ٥.٥٩ جم من N - بروموساكنيميد N-bromosuccinimide إلى محلول

٥.١١ جم من ٠.٣ ايثوكسي -٢- هيدروكسي بنزالدهيد 3-ethoxy-2-hydroxybenzaldehyde

١٥ في ١٠٠ مللى لتر أسيتو نيتريل acetonitrile وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات .

تم تركيز خليط التفاعل وإضافة الماء للراسب وتم عمل إستخلاص بأسيئات الإيثيل

ethyl acetate - تم تجفيف الطبقة العضوية بأسيئات الإيثيل ethyl acetate على سلفات

ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate - تم سحب العامل المجفف وتركيز

٢٠ المرشح تحت ضغط مقل .

تم إعادة تبلور الراسب بإستخدام T - بيوتيل ميثيل إثيرميثان

t-butyl methyl ether-heptane لكى يعطى ٥- برومو ٣- إيثوكسي ٢- هيدروكسي

بنزالدهيد 5-bromo-3-ethoxy-2-hydroxybenzaldehyde (٢.٥٣ جم) .

رنين نووى مغناطيسى

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.49 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H) 4.11 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H) 7.16 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H) 7.29 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) 9.84 (s, 1H) 10.91 (s, 1H)

إلى محلول ٢.٥٣ جم من هذا المركب فى ٤٠ مللى من إيثانول THF : ethanol

٥ = ١ : ١ مذيب solvent مخلوط تم إضافة ١ جم بروهيدريد صوديوم sodium hydride

خلال التبريد على الثلج - بعد التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات -
تم إضافة حمض هيدروكلوريك 1N hydrochloric acid لمخلوط التفاعل خلال التبريد على الثلج .

تم غسل الطبقة العضوية بواسطة أسيتات الإيثيل ethyl acetate وجففت فوق سلفات
١٠ ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح
تحت ضغط مقلل لكى يعطى ٤- برومو - ٨- إيثوكسى - ٦- هيدروكسى ميثيل فينول 6-
bromo-8-ethoxy-4H-benzo[1,3]dioxine .

إلى محلول من هذا المركب فى ٤٠ مللى لتر DMF تم إضافة ١ جم من هيدريد
الصوديوم (٦٠٪ معلق رنين) خلال التبريد على الثلج وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة
١٥ حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة .

بعد ذلك تم إضافة ١ مللى لتر برومو كلوروميثان bromochloromethane و ٠.٢٥
جم يوديد الصوديوم sodium iodide لخليط التفاعل - تم التقليب عند ٨٠ درجة مئوية
لمدة ٦ ساعات تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere وتم إضافة كلوريد
أمنيوم مائى مشبع aqueous ammonium chloride لخليط التفاعل وتم عمل
٢٠ إستخلاص بواسطة أسيتات الإيثيل - ٦- برومو - ٨- إيثوكسى - ٤- بنزو [٣.١]
ديوكسين 6-bromo-8-ethoxy-4H-benzo[1,3]dioxine (١.٦٢ جم).

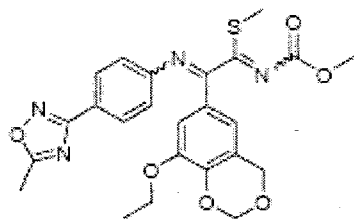
إلى محلول ١.٦٢ جم من هذا المركب في ٣٠ مللى لتر THF تم إضافة قطرات ٢.٨ مللى لتر N - بيوتيل ليثيوم n-butyllithium (٢.٦٢ M محلول هكسان hexane) عند ٧٠ درجة مئوية تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere بعد التقليب عند - ٧٠ درجة مئوية لمدة ٣٠ دقيقة وتم إضافة ١ مللى لتر من N - فورميل مورفولين - وتم رفع درجة الحرارة من - ٧٠ درجة مئوية إلى ٥ درجة مئوية خلال فترة ٣٠ دقيقة - تم إضافة كلوريد أمونيوم مائية مشبعة aqueous ammonium chloride لخليط التفاعل وتم عمل استخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate (ethyl acetate-heptane) silica gel column chromatography مركب العنوان (٧٧٣ مللى جم) .

[٠.٣٨١] ٢٨ ب .

[٠.٣٨٢] الصيغة الكيميائية ١٣٢ . ١٠

[0381] (28b) {2-(8-ethoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester

[0382] [Chemical Formula 132]



١٥

إلى محلول ٢٣٠ مللى جم من Yb(OTf)₃ في ٢٠ مللى لتر ثنائي كلورو ميثان dichloromethane تم إضافة ٦٥٠ مللى جم من ٤ - (٥-م يثيل - [٤.٢.١] أوكساديازول - ٣ - يل) فينيل أمين 4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamine ٧٧٣ مللى جم ٨ - إيثيل -H4- بنزو [٣.١ ديوكسين - ٦ - كاربالدهيد 8-ethyl-4H-benzo[1,3]dioxine-6- carbaldehyde و ١ جم من MS3A و ٨ مللى لتر سيانيد ثلاثي ميثيل سيليل ٢٠

trimethylsilyl cyanide تحت جو نيتروجينى وتم تقليب الخليط طوال الليل عند درجة حرارة الغرفة .

تم ترشيح خليط التفاعل خلال سيليت celite وتم غسيل السيليت بواسطة ١٠٠ مللى لتر أسيتات إيثيل ethyl acetate تم تركيز الطبقة العضوية تحت ضغط مقلل لكى يعطى مركبات ..(منتج خام)

إلى محلول من هذا المركب فى إيثانول THF ethanol = ٢ : ١ مذيب مخلوط تم إضافة ٢٠٪ كبريتيد أمونيوم ammonium sulfide محلول مائى وتم تقليب خليط التفاعل طوال الليل عند درجة حرارة الغرفة - تم إضافة الماء لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص من أسيتات الإيثيل ethyl acetate - تم تجفيف الطبقة العضوية - سلفات ماغنسيوم / لا مائية تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل لكى يعطى 2-(8-ethoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]thioacetamide (١.٧٤ جم منتج خام) .

بعد إضافة ٦٥٠ مللى جم من $Me_3 O^+ BF_4^-$ إلى محلول ١.٧ جم من هذا المركب فى ٤٠٠ مللى لتر ثنائى كلورو ميثان dichloromethane تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١ ساعة .

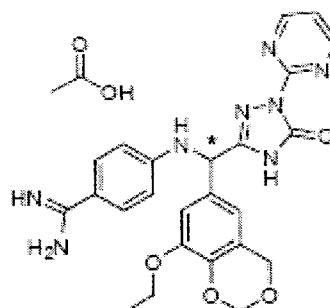
تم إضافة هيدروجين كربونات صوديوم مائية aqueous sodium hydrogencarbonate مشبعة لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate تم تجفيف الطبقة العضوية على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل .

بعد إضافة ثاني أكسيد المنجنيز manganese dioxide لمحلول من الراسب في أسيتات الإيثيل وتم تقليب خليط التفاعل لمدة ١ ساعة تم ترشيح خليط التفاعل وتركيز المرشح تحت ضغط مقل.

إلى محلول من الراسب في طولوين toluene تم إضافة ٦.٤.٢ كلوليدين 2,4,6-collidine وكلورو فورمات ميثيل methyl chloroformate وتم تقليب خليط التفاعل عند ٨٠ درجة تحت جو نيتروجيني nitrogen atmosphere بعد تبريد خليط التفاعل تم إضافة حمض هيدروكلوريك 1N hydrochloric acid وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate مركب العنوان (١.٧ جم) كصلب أصفر .

Mass spectrum (ESI)m/z: 497 (M+H)⁺

[0383] (28c) (R) and (S)-4-[[[(8-ethoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate [0384] [Chemical Formula 133]



إلى محلول ١٠٥ مللى جم من 2-(8-ethoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-2-[4-(5-

methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic ١٥

acid methyl ester في ٢ مللى لتر DMF تم إضافة ٢٠.٩ مللى جم من ٢- هيدرازينو

بيرميدين 2-triethylamine و ٥٠ ميكرو لتر من ثلاثي إيثيل أمين triethylamine وتم تقليب

خليط التفاعل طوال الليل عند ٨٥ درجة مئوية تحت جو نيتروجيني nitrogen atmosphere -

تم تركيز خليط التفاعل وإذابة الراسب في ٣ مللى لتر ميثانول methanol و ٠.٣ لتر

حمض أسيتيك acetic acid - بعد إضافة ١٠٠ مللى جم سيانو ثلاثي هيدروبورات الصوديوم ٢٠

sodium cyanotrihydroborate إلى المحلول تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١ ساعة - تم إضافة الماء لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل
 ethyl acetate to ، ethyl acetate
 give 5-{(8-ethoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-2-pyrimidin-2-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-one
 (٤٦ مللى جرام) .

إلى محلول ٤٦ مللى جم من هذا المركب فى ٣ مللى لتر ميثانول methanol : ماء :
 حمض أستيك = ١ : ١ : ١ مذيب مخلوط تم إضافة ٦٥ مللى جم بودرة حديد وتم تقليب
 الخليط طوال الليل عند ٦٠ درجة مئوية تحت نيتروجين بعد ترشيخ خليط التفاعل تم تنقيته
 بواسطة كروموتجراف سائل عكسى الطور على الأداء (أسيتو بنزيل - ماء و ٠.١ %
 حمض أستيك) لى يعطى 4-[(8-ethoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-(5-oxo-1-
 pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate
 (٢٦ مللى جم) .

- طيف الكتلة = ٤٨٩ .

١٥ - تم تحليل ٢٦ مللى جرام من هذا المركب بصرياً باستخدام عمود سومينيرال ٢٥٠٠
 وتم الحصول على بنزواول (٩.٧ مللى جم) من مركب العنوان كصلب ابيض .

- الرنين النووي المغناطيسى

- زمن إبقاء HPLC : ١٦ دقيقة

مثال (٢٩) :

٢٠ التركيبية الكيميائية ١٣٤

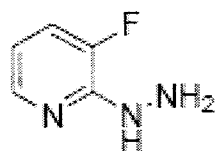
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.34 (t, J=6.8Hz, 3H) 1.91 (s, 3H) 3.97-4.07 (m, 2H) 4.79-4.90 (m, 2H) 5.22 (s, 2H) 5.54 (s, 1H) 6.80 (s, 1H) 6.84 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.03 (s, 1H) 7.30 (t, J=5.2Hz, 1H) 7.59 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.77 (d, J=4.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 16 min

[0385] Example 29: (R) and (S)-4-({[1-(3-fluoropyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4]triazol-3-yl}-(8-methoxychroman-6-yl)methyl}amino)benzamidinium acetate

[0386] (29a) (3-fluoropyridin-2-yl)hydrazine

[0387] [Chemical Formula 134]



إلى محلول ٦.٥٩ جم من ٢-كلورو-٣-فلورو بيريدين
2-chloro-3-fluoropyridine في ٦ مللى لتر إيثانول ethanol تم إضافة ٦ مللى لتر
أحادي هيدرات هيدرازين hydrazine monohydrate وتم تقليب خليط التفاعل عند ٦٠
درجة مئوية لمدة ٣ أيام تم إدمصاص المحلول على ٥٠ جم من جيلاتين سيالكا NH
ونقى بواسطة كروماتوجراف عمود جيلاتين سيالكا NH (إيثيل أسيتات - هيبان)
silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate) لى يعطى مركب العنوان
(٤٠٣ مللى جم) كصلب أصفر .

الرنين النووي المغناطيسى .

[٠.٣٨٨] (٢٩ ب)

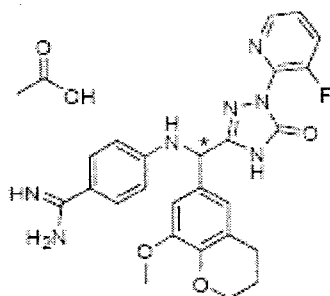
١٥

التركيب الكيميائي ١٣٥

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 4.10 (s, 2H) 6.54-6.58 (m, 1H) 7.27-7.32 (m, 1H) 7.72 (s, 1H) 7.86 (d, J=5.2Hz, 1H)

[0388] (29b) (R) and (S)-4-({[1-(3-fluoropyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4]triazol-3-yl}-(8-methoxychroman-6-yl)methyl}amino)benzamidinium acetate

[0389] [Chemical Formula 135]



بعد إضافة ٢٥ مللى جرام من (3-fluoropyridin-2-yl)hydrazine (مثال [٢٤ أ])
 في ٢ مللى لتر DMF تم تقليب الخليط طوال الليل عند ٨٥ درجة تحت جو نيتروجيني
 nitrogen atmosphere وتم تركيز خليط التفاعل وإذابة الراسب في ٣ مللى لتر ميثانول
 methanol و ٠.٣ مللى لتر حمض أسيتيك acetic acid - بعد إضافة ١٠٠ مللى جرام من
 سيانو ثلاثي هيدروبورات الصوديوم sodium cyanotrihydroborate إلى خليط التفاعل تم
 تقليبها عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢ ساعة وتم إضافة الماء لخليط التفاعل وتم عمل
 إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate NAM silica gel column chromatography
 (methanol-ethyl acetate) ، ويعطى ذلك 2-(3-fluoro-pyridin-2-yl)-5-{{(8-
 methoxychroman-6-yl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}}-2,4-
 dihydro-[1,2,4]triazol-3-one (60 mg) (٦٠ مللى جرام) .

إلى محلول ٦٠ مللى جرام من هذا المركب في ٣ مللى لتر ميثانول methanol :
 ماء : حمض أسيتيك acetic acid = ١ : ١ : ١ مذيب مخلوط تم إضافة ٧٠ مللى جرام
 بودرة حديد وتم تقليب الخليط طوال الليل عند ٦٠ درجة مئوية تحت جو نيتروجيني
 nitrogen atmosphere - بعد ترشيح خليط التفاعل تم تنقيته بواسطة كروماتوغراف سائل
 على الطور عكسي الأداء (أسيتو بنزيل - ماء ٠.١ % حمض أسيتيك acetic acid) liquid
 chromatography (acetonitrile-water, 0.1 % acetic acid) لكي يعطى 4-(((1-(3-

fluoropyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-(8-methoxychroman-6-

yl)methyl}amino)benzamidine acetate . (٢٩ مللى جرام) .

طيف الكتلة : ٤٩٠ .

تم تحليل ٢٩ مللى جرام من هذا المركب بصرياً باستخدام عمود سوميشيرال ٢٥٠٠

٥ - SUMICHIRAL OA-2500 وتم الحصول على جزء اول (١٠.١ مللى جرام) من مركب

العنوان كصلب أبيض .

الرنين النووى المغناطيسى

زمن ابقاء HPLC : ٨٠ دقيقة .

مثال (٣٠) : (٣٠) أ

التركيبه الكيميائيه ١٣٦

١٠

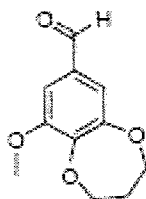
¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.92 (s, 3H)1.94-2.01 (m, 2H)2.78 (t, J=6.4Hz, 2H)3.80 (s, 3H)4.18 (t, J=5.2Hz, 2H)5.53 (s, 1H)6.83-6.87 (m, 3H)6.95 (d, J=2.0Hz, 1H)7.53 (sept, J=4.8Hz, 1H)7.60 (d, J=9.2Hz, 2H)7.81 (dt, J=1.2, 8.4Hz, 1H)8.37 (d, J=4.4Hz, 1H)

HPD[®] retention time: 8 min

[0390] Example 30: (R) and (S)-4-({[1-(3-fluoropyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-(9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)methyl}amino)benzamidine acetate

[0391] (30a) 9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-carbaldehyde

[0392] [Chemical Formula 136]



بعد إضافة ١.٥ جم كربونات بوتاسيوم potassium carbonate و ١.٢ جم من ٣.١-

ثنائى برومو بروبان 1,3-dibromopropane إلى محلول ٩٢٠ مللى جرام من ٤.٣ - ثنائى

هيدروكسى -٥- ميثوكسى بنزالدهيد 3-hydroxy-5-methoxybenzaldehyde [AS] رقم

٧١ - ٨٥٩٧٨٥ [في ١٠ مللى لتر DMF وتم تقليب الخليط عند ٦٠ درجة مئوية لمدة ٣ ساعات . تم إضافة الماء لخليط التفاعل وتم إجراء الإستخلاص بأسيتات الإيثيل . ethyl acetate The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate.

The desiccating agent was filtered off and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate-heptane) .

لكي يعطي مركب العنوان (٦٠٤ مللى جرام) كزيت .

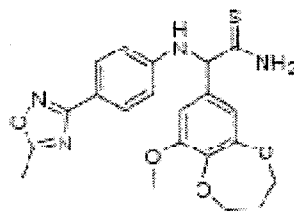
الرنين النووي المغناطيسى

[٠٣٩٣] (٣٠ ب)

[٠٣٩٤] الصيغة الكيميائية ١٣٧

١٠

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.29 (quint, J=6.0Hz, 2H) 3.92 (s, 3H) 4.33 (t, J=5.6Hz, 2H) 4.45 (t, J=5.6Hz, 2H) 7.10-7.11 (m, 1H) 7.12 (br.s, 1H) 9.78 (d, J=1.6Hz, 1H)
[0393] (30b) 2-(9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]thioacetamide
[0394] [Chemical Formula 137]



إلى محلول ٦٢٦ مللى جرام من Yb (OTf)₃ في ٣٠ لتر ثنائى كلورو ميثان

dichloromethane تم إضافة ١.٧٧ جم من ٤- (٥- ميثيل - [٤.٢.١] أو كساديازول -

٣- يل) فينيل أمين ٢.١١ ج من ٦- ميثوكسى - ٤.٣- ثنائى هيدرو -H₂- بنزو [B]

٢٠ [٤.١] ديوكسيين -٧- كاربالدهيد 2.11 4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamine,

g of 9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-carbaldehyde و ٢ جم من

MS3A و ٢.٦ مللى لتر من سيانيد ثلاثة ميثيل سيليل trimethylsilyl cyanide تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere وتم تقليب خليط التفاعل طوال الليل عند درجة حرارة الغرفة وتم ترشيح خليط التفاعل خلال سيليت celite وتم غسل السيليت بواسطة ١٠٠ مللى لتر أسيتات إيثل ethyl acetate وتم تركيز الطبقة العضوية تحت ضغط مقلل . ٥

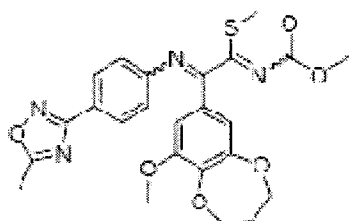
إلى محلول من الراسب فى ١٠٠ مللى لتر من إيثانول THF : ethanol = ٦ : ٤ مذيب مخلوط وتم إضافة ٥٠ مللى لتر من ٢٠٪ محلول كبريتيد أمونيوم ammonium sulfide مائى وتم تقليب الخليط عند ٤٠ درجة مئوية لمدة ٢ ساعة - تم إضافة الماء لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بواسطة أسيتات الإيثل ethyl acetate وتم تجفيف الطبقة العضوية على سلفان ماغنسيوم مائية تم سحب العامل المجفف تحت ضغط مقلل لكى يعطى مركب العنوان ١٠ (٤.٧ جم منتج خام) كصلب أصفر فاتح .

الرنين النووى المغناطيسى

[٠.٣٩٥] ٣٠ ث

[٠.٣٩٦] الصيغة الكيميائية ١٣٨ .

¹H-NMR (d₆-DMSO)δ 2.02-2.11 (m, 2H)2.58 (s, 3H)3.73 (s, 3H)4.01-4.12 (m, 4H)5.12 (d, J=6.0Hz, 1H)6.67 (d, J=5.6Hz, 1H)6.73 (d, J=8.8Hz, 2H)6.76 (d, J=2.0Hz, 1H)6.92 (s, 1H)7.69 (d, J=8.8Hz, 2H)9.50 (br.s, 1H)9.77 (br.s, 1H)
[0395] (30c) {2-(9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester
[0396] [Chemical Formula 138]



تم إضافة ١.٦٣ جم من $\text{Me O} + \text{BF}_4$ إلى محلول ٤.٧ جم من 2-(9-methoxy-3,4-

3-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]thioacetamide
٥٠ مللى لتر أسيتو نيتريل acetonitrile وتم تقليب
خليط التفاعل عند درجة الغرفة .

٥ تم إضافة هيدروجين كربونات صوديوم مائية aqueous sodium hydrogencarbonate
مشبعة لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate وتم تجفيف
الطبقة العضوية فوق سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate
وتم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقل لكى يعطى

2-(9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-2-[4-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]thioacetimidic acid methyl ester. ١٠

إلى محلول من هذا المركب فى ٦٠ مللى لتر أسيتات إيثيل ethyl acetate تم إضافة
١٦ جم من ثانى أكسيد المنجنيز manganese dioxide وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة
حرارة الغرفة - تم ترشيح خليط التفاعل خلال سيليت celite وتم تركيز المرشح تحت ضغط
مقل .

١٥ إلى محلول من الراسب فى ٥٠ مللى لتر طولوين toluene تم إضافة ٤ مللى
لتر ٦.٤.٢ - كوليدين 2,4,6-collidine و ٢ مللى لتر كلورو فورمات ميثيل
methyl chloroformate وتم تقليب خليط التفاعل عند ٨٠ درجة مئوية تحت جو نيتروجين
nitrogen atmosphere وبعد تبريد خليط التفاعل تم إضافة حمض هيدروكلوريك
1N hydrochloric acid وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate مركب العنوان
٢٠ (١.٩٩٧ جم) كصلب أصفر.

الرنين النووي المغناطيسى

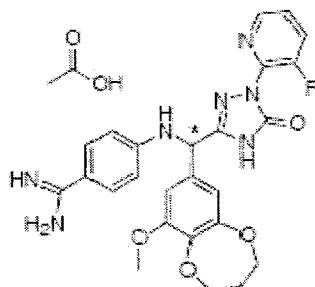
[٠.٣٩٧] ٣٠ د

[٠٣٩٨] الصيغة الكيميائية ١٣٩ .

¹H-NMR (CDCl₃)δ 2.26-2.50 (m, 2H)2.32 (s, 3H)2.65 (s, 3H)3.65 (s, 3H)3.92 (s, 3H)4.29 (t, J=5.6Hz, 2H)4.40 (t, J=6.0Hz, 2H)7.01 (d, J=2.0Hz, 1H)7.15 (d, J=8.0Hz, 2H)7.27 (d, J=1.6Hz, 1H)8.00 (d, J=8.0Hz, 2H)

[0397] (30d) (R) and (S)-4-({[1-(3-fluoropyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-(9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)methyl}amino)benzamidinium acetate

[0398] [Chemical Formula 139]



١٠ بعد إضافة ٢٨ مللى جرام من (3-fluoropyridin-2-yl)hydrazine ، triethylamine

to a solution of 119 mg of {2-(9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-

methyl ester methanolsulfanylidene}carbamic acid methyl ester في ٢ مللى لتر DMF تم تقليب

خليط التفاعل طوال الليل عند ٨٥ درجة مئوية تحت نيتروجيني nitrogen atmosphere وتم

١٥ تركيز خليط التفاعل وإذابة الراسب في ٣ مللى لتر ميثانول methanol و ٠.٣ مللى لتر

حمض أسيتيك acetic acid بعد إضافة ١٠٠ مللى جم سيانو ثلاثي هيدروبورات الصوديوم

sodium cyanotrihydroborate إلى خليط التفاعل تم تقليه عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١

ساعة .

تم إضافة الماء لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate

٢٠ إلى محلول من هذا المركب في ٣ مللى لتر ميثانول methanol : ماء : حمض أسيتك = ١:

١ : ١ مذب مخلوط - تم إضافة ١٠٠ مللى جرام بودرة حديد وتم تقليب خليط التفاعل طوال

الليل عند ٦٠ درجة تحت جو نيتروجيني nitrogen atmosphere - بعد ترشيح خليط التفاعل
تم تنقيته بواسطة كروموتوجراف سائل عالي الطور عكسي الداء (أسيتو نيتريل acetonitrile
- ماء و ٠.١ % حمض أسيتك) methanol- NAM silica gel column chromatography (ethyl acetate) لكي يعطى
- (4-({[1-(3-fluoropyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-

[1,2,4]triazol-3-yl]-(9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7- ٥

yl)methyl}amino)benzamidine acetate (60 mg).

- طيف الكتلة : ٥٠٦ .

- تم تحليل ٦٠ مللى جم من هذا المركب بصرياً باستخدام عمود سوميشيرال ٢٥٠٠-

SUMICHIRAL OA-2500 وتم الحصول على جزء أول (٢١ ملجم) من مركب

العنوان . ١٠

- الرنين النووي المغناطيسي .

- زمن إبقاء HPLC : ٩ دقائق .

مثال (٣١)

[٠.٣٩٥] ٣١ أ

[٠.٤٠١] الصيغة الكيميائية ١٤٠ ١٥

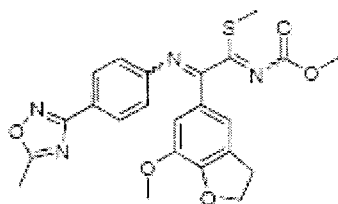
¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.90 (s, 3H)2.13 (t, J=5.2Hz, 2H)3.77 (s, 3H)4.05-4.15 (m, 4H)5.54 (s, 1H)6.79 (d, J=2.4Hz, 1H)6.84 (d, J=8.8Hz, 2H)6.89 (d, J=1.6Hz, 1H)7.51 (sept, J=4.0Hz, 1H)7.59 (d, J=8.8Hz, 2H)7.80 (dt, J=1.2, 9.6Hz, 1H)8.36 (d, J=4.4Hz, 1H)

HPLC retention time: 9 min

[0399] Example 31: (R) and (S)-4-{{[7-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino}benzamidine acetate

[0400] (31a) {2-(7-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester

[0401] [Chemical Formula 140]



إلى محلول ٤٢٦ مللى جرام من 3 Yb (OTF) فى ٣٠ مللى لتر THF تم إضافة ١.٢ من 4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamine, 1.22 g of 7-methoxy-2,3-
 ٥ dihydrobenzofuran-5-carbaldehyde [CAS No.363185-46-0] CA2 رقم ٠ - ٤٦ -
 ٣٦٣١٨٥ [و ١ جم من MS3A و ١.٩ من سيانيد ثلاثى ميثيل سيليل trimethylsilyl
 cyanide تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة
 الغرفة وتم ترشيح خليط التفاعل خلال سيليت celite وتم غسل السيليت بواسطة ١٠٠ مللى
 لتر أسيتات إيثيل ethyl acetate وتم تركيز الطبقة العضوية تحت ضغط مقلل لكى تعطى منتج
 ١٠ خام من (7-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-
 yl)phenylamino]acetonitrile

إلى محلول من هذا المركب فى ٤٥ مللى لتر إيثانول ethanol : THF = ٢ : ١
 مذيب مخلوط تم إضافة ١٥ مللى لتر من ٢٠٪ محلول كبريتيد أمونيوم
 ammonium sulfide مائى وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة وتم إضافة الماء
 ١٥ لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بواسطة أسيتات الإيثيل ethyl acetate وتم تجفيف الطبقة
 العضوية على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate وتم سحب العامل
 المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل ليعطى منتج خام من 2-(7-methoxy-2,3-

dihydrobenzofuran-5-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-
 yl)phenylamino]thioacetamide

إلى محلول من هذا المركب في ٥٠ مللى لتر أسيتو نيتريل acetonitrile تم إضافة ١.١٢ جم من Me₃ O+ FV7- وتم تقليب خليط التفاعل عند R.T لمدة ١ ساعة وتم إضافة هيدروجين كربونات صوديوم مائية aqueous sodium hydrogencarbonate مشبعة لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate وتم تجفيف الطبقة العضوية على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate وتم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل .

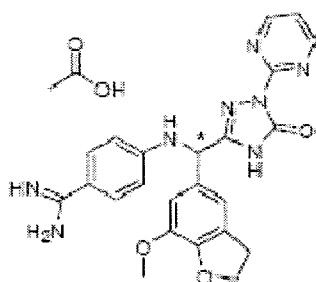
إلى محلول من الراسب في ٥٠ مللى لتر من الطولوين toluene تم إضافة ٢ مللى لتر من ٦.٤.٢ - كلوليدين 2,4,6-collidine و ١ مللى لتر كلورو فورمات ميثيل methyl chloroformate وتم تقليب الخليط عند ٨٠ درجة لمدة ساعة تحت جو نيتروجيني nitrogen atmosphere بعد تبريد خليط التفاعل وتم إضافة 1N حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل (31b) (R) and (S)-4-[[7-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate (٣٦٩ مللى جرام خليط أيو مري) كصلب أبيض .

١٥ طبقة الكتلة ٤٦٧

[٠.٤٠٢] ٣١ ب

[٠.٤٠٣] (التركيبية الكيميائية ١٤١)

[Chemical Formula 141] [0403]



بعد إضافة ٢٧ مللى جازم من ٢- هيدرازو نيو بيريميدين 2-hydrazinopyrimidine و ٥٠ ميكرو لتر ثلاثى إيثيل أمين triethylamine إلى محلول ١٢٨ مللى جرام من 2-(7-

methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester في ٢

مللى لتر DMF وتم تقليب خليط التفاعل طوال الليل عند ٨٥ درجة مئوية تحت

جو نيتروجينى nitrogen atmosphere وتم تركيز خليط التفاعل وإذابة الراسب في ٣

مللى لتر ميثانول methanol و ٠.٣ مللى لتر حمض أسيتيك acetic acid بعد إضافة ١٠٠

مللى جرام من سيانو هيدروبورات الصوديوم sodium cyanotrihydroborate لخليط

التفاعل .

١٠ تم تقليب خليط التفاعل في R.T لمدة ساعة - تم إضافة الماء لخليط التفاعل وتم عمل

إستخلاص بأسيئات الإيثيل ethyl acetate NAM silica gel column chromatography

(methanol-ethyl acetate) to give 5-{{(7-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-[4-(5-

methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-2-pyrimidin-2-yl-2,4-dihydro-

[1,2,4]triazol-3-one

١٥ إلى محلول من هذا المركب في ٣ مللى لتر ميثانول methanol : ماء : حمض

أسيتيك acetic acid - ١ : ١ : ١ مذب مخلوط تم إضافة ١٠٠ مللى جرام من رودة

حديد وتم تقليب الخليط طوال الليل عند ٦٠ درجة مئوية تحت جو نيتروجينى

nitrogen atmosphere بعد ترشيح خليط التفاعل وتم تنقيته بواسطة كروماتوجراف سائل

على الطور عكسى الأداء (أسيتو بنتريل ماء و ٠.١٪ حمض أسيتيك acetic acid) liquid

٢٠ 4-{{(7-methoxy-2,3- يعطى acetic acid) %chromatography (acetonitrile-water, 0.1

dihydrobenzofuran-5-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-

yl)methyl]amino}benzamidine acetate (١٨.١ مللى جرام) .

طيف الكتلة : ٤٥٩ .

تم تحليل ١٨.١ مللى جرام من هذا المركب بصرياً باستخدام عمود سوميشيرال
SUMICHIRAL OA-2500 وتم الحصول على جزء اول (٧.٦ مللى جرام) من

مركب العنوان كصلب أبيض .

الرنين النووى المغناطيسى

زمن إبقاء HPLC : ١٧ دقيقة .

مثال (٣٢) :

: ٣٢ [٠.٤٠٥]

التركيبية الكيميائية ١٤٢ .

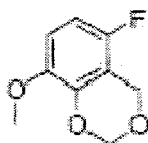
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.91 (s, 3H) 3.19 (t, J=8.4Hz, 2H) 3.82 (s, 3H) 4.56 (t, J=8.8Hz, 2H) 5.54 (s, 1H) 6.85 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.01 (s, 1H) 7.03 (s, 1H) 7.29 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.59 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.76 (d, J=4.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 17 min

[0404] Example 32: (R) and (S)-4-[[[(5-fluoro-8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidinium acetate

[0405] (32a) 5-fluoro-8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxine

[0406] [Chemical Formula 142]



إلى محلول ٦.٨٥ من ٦- فلورو -٢- هيدروكسى -٣- ميثوكسى بنزالدهيد

٢٠

6-fluoro-2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde [CAS No.457628-15-8] [AS] رقم ٨-

١٥ - ٤٥٧٦٢٨ [فى ٢٠ مللى لتر إيثانول ethanol : THF = ١ : ١ مذيب مخلوط تم

إضافة ١.٥٢ جم بوروهيدريد صوديوم sodium hydride خلال التبريد على الثلج وبعد

التقليب عند R.T لمدة ٣٠ دقيقة - تم إضافة حمض هيدروكلوريك 1N hydrochloric acid

لخليط التفاعل خلال التبريد على الثلج وتم إستخلاص خليط التفاعل بأسيتات الإيثيل ethyl acetate وجفف فوق سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate وتم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل لكى يعطى ٣- فلورو - ٣- هيدروكسى ميثيل - ٦- ميثوكسى فينول 3-fluoro-2-hydroxymethyl-6-methoxyphenol (٦.١ جم و منتج خام) . ٥

إلى محلول ٦.١ جم من ٣- فلورو - ٢- هيدروكسى ميثيل - ٦- ميثوكسى فينول 3-fluoro-2-hydroxymethyl-6-methoxyphenol فى ٩٠ مللى لتر DMF تم إضافة ٣ جم هيدريد صوديوم sodium hydride (٦٠٪ معلق زيتى خلال التبريد على الزيت وتم تقليب الخليط عند R.T لمدة ٣٠ دقيقة وبعد إضافة ٢.٥٥ مللى لتر من بروموكلوروميثان bromochloromethane و ٥١٠ مللى جم يوديد صوديوم sodium iodide لخليط التفاعل تم تقليب عند ٨٠ درجة لمدة ٦ ساعات تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere تم إضافة أمونيوم صوديوم مائى مشبع aqueous ammonium chloride لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate ، ethyl acetate silica gel column chromatography (acetate-heptane) . ١٠

مركب العنوان (١.٠٨٦ جم) . ١٥

الرنين النووى المغناطيسى

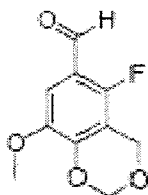
[٠.٤٠٧] ٣٢ ب

[٠.٤٠٨] الصيغة الكيميائية ١٤٣ .

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.85 (s, 3H) 4.91 (s, 2H) 5.29 (s, 2H) 6.59 (t, J=9.2Hz, 1H) 6.70 (dd, J=5.2; 9.2Hz, 1H)

[0407] (32b) 5-fluoro-8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxine-6-carbaldehyde

[0408] [Chemical Formula 143]



إلى محلول من ١.٠٨٦ جم من 5-fluoro-8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxine and
 1.28 ml of N,N,N',N',N''-pentamethyldiethylenetriamine in 10 ml of THF في ١٠
 مللى لتر من THF تم إضافة قطرات ٢.٤ مللى لتر من N - بيوتيل ليثيوم
 n-butyllithium (M ٢.٥٥ - محلول هكسان hexane) عند -٧٤ درجة مئوية .
 تم تقليب الخليط عند -٧٤ درجة مئوية لمدة ساعة ثم تم إضافة ٠.٧
 مللى لتر من N - فورميل مورفولين N-formylmorpholine بعد التقليب عند
 R.T لمدة ساعة ثم إضافة حمض هيدروكلوريك 1N hydrochloric acid وتم
 إستخلاص الخليط بواسطة أسيتات الإيثيل ethyl acetate وجفف على سلفات مانسيوم لا مائية
 - تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل تم تنقية الراسب بواسطة
 كروماتوجراف عمود جيلاتين سيليك (أسيتات إيثيل - هيثان) silica gel column
 chromatography (heptane-ethyl acetate) لكى يعطى مركب العنوان (١٥٣ مللى جرام)
 كزيت .

الزنين النووى

[٠٤٠٩] ٣٢ ث

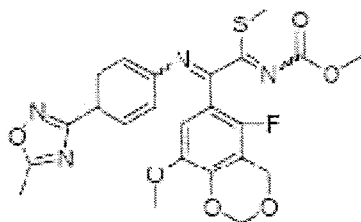
١٥

[٠٤١٠] التركيبه الكيميائيه ١٤٤ .

¹H-NMR (CDCl₃)δ 3.91 (s, 3H)4.95 (s, 2H)5.36 (s, 2H)7.22 (d, J=6.4Hz, 1H)10.21 (s, 1H)

[0409] (32c) {2-(5-fluoro-8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-2-[4-(5-methyl-
 [1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid
 methyl ester

[0410] [Chemical Formula 144]



إلى محلول من ٤٥ مللى جرام من $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ فى ٣ مللى لتر THF تم إضافة ١٢٦
 مللى جم من 4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamine, 153 mg of 5-fluoro-8-
 methoxy-4H-benzo[1,3]dioxine-6-carbaldehyde و ٠.٢ جم MSRA و ١٦٢ ميكرو لتر
 سيانيد ثلاثة ميثيل سيليل trimethylsilyl cyanide تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere
 وتم تقليب خليط التفاعل طوال الليل عند R.T تم ترشيح خليط التفاعل خلال سيليت celite وتم
 غسيل السيليت بواسطة THF - تم تركيز الطبقة العضوية تحت ضغط مقلل لى يعطى منتج
 خام 4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-2-(5-fluoro-8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-
 phenylamino]acetonitrile (crude product).

إلى محلول من هذا المركب فى ٩ مللى لتر إيثانول THF : ethanol = ٢ : ١ مذيب
 مخلوط تم إضافة ٣ مللى لتر من ٢٠ % محلول كبريتيد أمونيوم ammonium sulfide مائى
 وتم تقليب الخليط عند ٥٠ درجة لمدة ٦ ساعات وتم إضافة الماء لخليط التفاعل وتم عمل
 إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate تم تجفيف الطبقة العضوية على سلفات ماغنسيوم لا
 مائية anhydrous magnesium sulfate وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل لى يعطى
 2-(5-fluoro-8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-
 phenylamino]thioacetamide (٣١٠ ملليجرام منتج خام).

إلى محلول من ٣١٠ مللى جرام من هذا المركب فى ٤ مللى لتر أسيتو نيتريل acetonitrile
 تم إضافة ١٢٠ مللى جم من $\text{Me O}^+ \text{BF}_4^-$ وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة
 الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة تم إضافة هيدروجين كربونات صوديوم مائية مشبعة

aqueous sodium hydrogencarbonate لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيئات الإيثيل تم تجفيف الطبقة العضوية على سلفات ماغنسيوم لامائية anhydrous magnesium sulfate. تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشحتحت ضغط مقل.

٥ إلى محلول من الراسب في ٢ مللى لتر أسيئات إيثيل ethyl acetate تم إضافة ١.٥ جم ثانى أكسيد المنجنيز manganese dioxide وتم تقليب خليط التفاعل عند R.T لمدة ساعة وتم ترشيح خليط التفاعل وتركيز المرشح تحت ضغط مقل .

١٠ إلى محلول من الراسب في ٤ مللى لتر تم إضافة ٠.٨ مللى لتر من ٦.٤.٢ - كوليدين 2,4,6-collidine و ٠.٤ مللى لتر كلورو فورمات ميثيل methyl chloroformate وتم تقليب الخليط عند ٨٠ درجة مئوية لمدة ١ ساعة تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere بعد تبريد خليط التفاعل تم إضافة حمض هيدروكلوريك 1N وتم عمل إستخلاص بأسيئات الإيثيل ethyl acetate (ethyl acetate-heptane) silica gel column chromatography ، مركب العنوان (٢١٣ مللى جم وخليط أيسومرى isomeric) كصلب أصفر .

الزنين النووى

[٠٤١١] ٣٢ د

١٥ [٠٤١٢] التركيبية الكيميائية ١٤٥ .

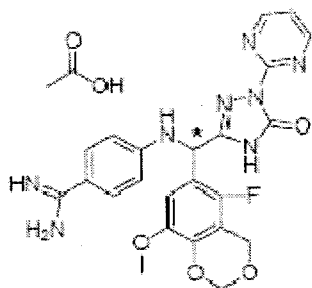
¹H-NMR (CDCl₃) Two main isomers:

δ 2.32 (s, 3H) 2.65 (s, 3H) 3.63 (s, 3H) 3.93 (s, 3H) 4.92 (s, 2H) 5.34 (s, 2H) 7.08 (d, J=8.4Hz, 2H) 7.39 (d, J=6.4Hz, 1H) 8.01 (d, J=8.8Hz, 2H)

δ 2.48 (s, 3H) 2.63 (s, 3H) 3.61 (s, 3H) 3.63 (s, 3H) 4.77 (s, 2H) 5.25 (s, 2H) 6.42 (d, J=6.4Hz, 1H) 6.83 (d, J=8.4Hz, 2H) 7.91 (d, J=8.8Hz, 2H)

[0411] (32d) (R) and (S)-4-[[5-fluoro-8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate

[0412] [Chemical Formula 145]



بعد إضافة ٢١ مللى جرام من ٢- هيدرازينو بيريميدين 2-triethylamine و ٥٠ ميكرو لتر ثلاثى إيثيل أمين triethylamine إلى محلول من ١٠٥ مللى جرام من 2-(5-fluoro-8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester في ٢ مللى DMF تم تقليب الخليط التفاعل طوال الليل عند ٨٥ درجة مئوية تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere وتم تركيز خليط التفاعل وإذابة الراسب في ٣ مللى لتر ميثانول methanol و ٠.٣ مللى لتر حمض أسيتيك acetic acid.

بعد إضافة ١٠٠ مللى جرام من سيانو ثلاثى هيدروبروات الصوديوم sodium cyanotrihydroborate إلى خليط التفاعل تم تقليه عند R.T لمدة ١ ساعة ثم إضافة الماء لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate NAM silica gel column chromatography (methanol-ethyl acetate) لكي يعطى 5-((5-fluoro-8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-2-pyrimidin-2-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-one (٧٤ مللى جرام) كصلب بنى فاتح .

إلى محلول ٧٤ مللى جرام من هذا المركب في ٣.٥ مللى لتر من ميثانول methanol ماء : حمض أسيتيك ١ : ١ : ١.٥ مذيب مخلوط تم إضافة ١٠٠ مللى جرام من بودرة الحديد وتم تقليب الخليط طوال الليل عند ٦٠ درجة تحت جو نيتروجينى

nitrogen atmosphere بعد ترشيح خليط التفاعل تم تنقيته بواسطة كروماتوجراف سائل liquid chromatography على الأداء عكسي الطور (أسيتو نيتريل acetonitrile - ماء ٠.١٪ حمض أستيك acetic acid) لكي يعطى 4-[(5-fluoro-8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate (٤٧ مللي جرام) .

طيف الكتلة : ٤٩٣

تم تحليل ٤٧ مللي جرام من هذا المركب بصرياً باستخدام عمود سوميشيرال SUMICHIRAL OA-2500 وتم الحصول على جزء أول (١٦.٥ مللي جرام) من مركب العنوان كصلب أبيض .

الزنين النووي ١٠

زمن إبقاء HPLC : ١٧ دقيقة

مثال ٣٣ :

[٠.٤١٤] ٣٢ أ

[٠.٤١٥] التركيب الكيميائي ١٤٦ .

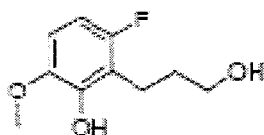
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.92 (s, 3H) 3.75 (s, 3H) 4.92 (m, 2H) 5.23 (d, J=1.6Hz, 2H) 5.87 (s, 1H) 6.84 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.03 (d, J=7.2Hz, 1H) 7.29 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.60 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.75 (d, J=4.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 17 min

[0413] Example 33: (R) and (S)-4-[(5-fluoro-8-methoxychroman-6-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0414] (33a) 3-fluoro-2-(3-hydroxypropyl)-6-methoxyphenol

[0415] [Chemical Formula 146]



إلى محلول ٤.٤٦ جم من ٦-فلورو - ٢-هيدروكسي - ٣-ميثوكسي بنزالدهيد - 6-
fluoro-2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde في ٥٠ مللى لتر من ثنائي كلورو ميثان
dichloromethane تم إضافة ١٠ جم من (فسفورانيلايدين) إستر اثيل حمض أستيك
tri(phenyl phosphoranilidene)acetic acid ethyl ester خلال التبريد على الثلج - بعد
التقليب عند R.T لمدة ٣٠ دقيقة تم صب خليط التفاعل في عمود جيلاتين سيليكات silica gel
وتم عمل فصل إستشرابي بواسطة هيبتان - أسيتات إيثيل ethyl acetate = ٣ : ١ . تم تركيز
المفصول تحت ضغط مقل - تم إذابة الراسب في ١٠٠ مللى لتر أسيتات إيثيل ١ جم من
١٠ % بلاديوم كربون palladium-carbon - تم إضافة وتم تقليب خليط التفاعل عند R.T لمدة
٧ ساعات تحت جو هيدروجيني hydrogen وتم ترشيح خليط التفاعل خلال سيليت celite
وتركيز المرشح تحت ضغط مقل . تم إذابة الراسب في ١٠٠ مللى لتر THF ثم تم إضافة ٢
مللى لتر بورو هيدريد الليثيوم lithium borohydride خلال التبريد على الثلج وتم تقليب الخليط
طوال الليل عند R.T بعد إضافة 1N حمض هيدرو كلوريك 1N hydrochloric acid إلى
خليط التفاعل خلال التبريد على الثلج وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate
silica gel column chromatography (ethyl acetate-heptane) ، مركب العنوان (٤.٧٨ جم)
١٥ كصالب .

الزنين النووي

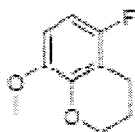
[٠٤١٦] ٣٢ ب

[٠٤١٧] التركيب الكيميائية ١٤٧ .

¹H-NMR (CDCl₃)δ 1.85 (sept, J=6.8Hz, 2H)2.80 (dt, J=1.6, 6.8Hz, 2H)3.59 (t, J=6.0Hz, 2H)3.86 (s, 3H)6.54 (t, J=9.2Hz, 1H)6.64 (dd, J=4.8, 8.8Hz, 1H)

[0416] (33b) 5-fluoro-8-methoxychromane

[0417] [Chemical Formula 147]



بعد إذابة ٤.٧٨ جم من ٣-فلورو -٢- (٣- هيدروكسي بروبيل) -٦- ميثوكسي فينول 3-fluoro-2-(3-hydroxypropyl)-6-methoxyphenol و ٩.٤ جم من ثلاثة فينيل فوسفيني triphenylphosphine في ٧٠ مللى لتر THF تحت جو نيتروجيني nitrogen atmosphere تم تبريد الخليط إلى -٧٤ درجة مئوية بعد ذلك تم إضافة ٧ مللى لتر DIAD ٥ لخليط التفاعل وتم رفع درجة الحرارة إلى R.T قبل القليب طوال الليل .

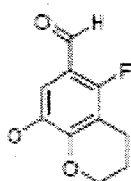
تم تركيز خليط التفاعل وتنقية الراسب بواسطة كروماتوجراف عمود جيلاتين سيليك (أسياتات أيثيل - هيبتان) silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate) لكى يعطى مركب العنوان (٣.٦) كزيت.

١٠ [٠.٤١٨] ٣٢ ث

[٠.٤١٩] التركيب الكيميائية ١٤٨ .

[0418] (33c) 5-fluoro-8-methoxychromane-6-carbaldehyde

[0419] [Chemical Formula 148]



١٥ إلى محلول ٣.٦ جم من ٥-فلورو -٨- ميثوكسي كرومــــــــــــــــان 5-fluoro-8-methoxychromane و ٤.٢ مللى نتر من N11, N1 , N1 , N , N - خماسي ميثيل ثنائي إيثيل إينتريامين N,N,N',N',N''-pentamethyldiethylenetriamine في ١٣٠ مللى لتر THF تم إضافة قطرات ٨ مللى لتر من N - بيوتيل ليثيوم n-butyllithium (٢.٥٥ M محلول هكسان hexane) عند -٧٤ درجة مئوية بعد التقليل عند -٧٤ درجة مئوية لمدة

ساعة تم إضافة N - فورميل مورفولين N-formylmorpholine بعد التقليب مرة أخرى عند R.T لمدة ساعة تم إضافة 1N حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid لخليط التفاعل خلال التبريد على الثلج وتم إستخلاص الخليط بأسيتات الإيثيل ethyl acetate silica gel column chromatography (ethyl acetate-heptane) ، لكى يعطى مركب العنوان (١.٥٠ جم) كصلب أبيض . ٥

الرنين النووي

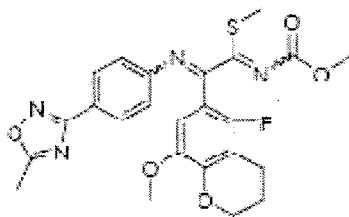
[٠٤٢٠] ٣٢ د

[٠٤٢١] التركيبية الكيميائية ١٤٩ .

¹H-NMR (CDCl₃)δ 2.03-2.10 (m, 2H)2.80 (t, J=6.4Hz, 2H)3.90 (s, 3H)4.36 (t, J=5.2Hz, 2H)7.16 (d, J=6.4Hz, 1H)10.24 (s, 1H)

[0420] (33d) [2-(5-fluoro-8-methoxychroman-6-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester

[0421] [Chemical Formula 149]



بعد إضافة ٩٤٠ مللى جرام من 4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamine ١٥

، 1.125 g of 5-fluoro-8-methoxychromane-6-carbaldehyde ، ١ جم MS3A و ١.٤٣

مللى لتر من سيانيد ثلاثة ميثيل سيليل trimethylsilyl cyanide إلى محلول ٣٣٠ مللى جرام

من 3 Yb (OTf) فى ٢٠ مللى لتر THF تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere وتم

تقليب خليط التفاعل طوال الليل عند R.T تم ترشيح خليط التفاعل خلال سيليت celite وتم

٢٠ غسل السيليت بأسيتات الإيثيل ethyl acetate - تم تركيز الطبقة العضوية تحت ضغط مقل

لكي تعطى (5-fluoro-8-methoxychroman-6-yl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]acetonitrile منتج خام .

الرنين النووي

إلى محلول من هذا المركب في ٤٥ لتر من ميثانول : THF = ٢ : ١ مذيب
 ٥ مخلوط تم إضافة ١٥ مللى لتر من ٢٠ محلول كبريتيد أمونيوم ammonium sulfide مائى
 وتم تقليب الخليط طوال الليل عند R.T تم إضافة الماء لخليط التفاعل وتم عمل
 إستخلاص بأسيتات الإيثيل - تم تجفيف الطبقة العضوية على سلفات ماغنسيوم لا مائية
 anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل
 لكي يعطى 2-(5-fluoro-8-methoxychroman-6-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-2-phenylamino]thioacetamide acid methyl ester
 ١٠ منتج خام .

الرنين النووي

¹H-NMR (d₆-DMSO)δ 1.85-1.93 (m, 2H)2.59 (s, 3H)2.66 (t, J=6.0Hz, 2H)3.69 (s, 3H)4.12 (t, J=6.0Hz, 2H)5.38 (d, J=6.4Hz, 1H)6.70-6.81 (m, 3H)6.95 (d, J=6.8Hz, 1H)7.73 (d, J=8.4Hz, 2H)9.50 (s, 1H)9.89 (s, 1H)

١٥ إلى محلول من هذا المركب في ٤٠ مللى لتر أسيتونيتريل acetonitrile تم
 إضافة ٩٠٠ مللى جرام من Me₃ O+ BF₄- وتم تقليب الخليط عند R.T لمدة ١
 ساعة تم إضافة هيدروجين كربونات صوديوم sodium hydrogencarbonate لخليط
 التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل تم تجفيف الطبقة العضوية على سلفات
 ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate - تم سحب العامل المخفف
 وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل ليعطى 2-(5-fluoro-8-methoxychroman-6-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-2-phenylamino]thioacetamide acid methyl ester
 ٢٠ منتج خام .

الرنين النووي

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.90-2.06 (m, 2H) 2.35 (s, 3H) 2.61 (s, 3H) 2.79 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H) 3.80 (s, 3H) 4.26 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H) 5.36 (br.s, 2H) 6.64-6.70 (m, 3H) 6.86 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.98 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H)

إلى محلول من هذا المركب في ٥٠ مللى لتر أسيتات إيثيل ethyl acetate ثم إضافة

١٠ جم ثانى أكسيد منجنيز manganese dioxide وتم تقليب الخليط عند R.T لمدة ١ ساعة ثم

ترشيح خليط التفاعل وتركيز المرشح تحت ضغط مقل .

إلى محلول من الراسب في ٤٠ مللى لتر طولوين toluene ثم إضافة ٤ مللى لتر نم

٦.٤.٢ كوليدين 2,4,6-collidine و ٢ مللى لتر كلورو فورمات ميثيل methyl chloroformate

وتم تقليب خليط التفاعل عند ٨٠ درجة مئوية لمدة ١ ساعة تحت جو نيتروجين

١٠ nitrogen atmosphere وبعد تبريد خليط التفاعل تم إضافة 1N حمض هيدروكلوريك

hydrochloric acid وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate ، silica gel column

chromatography (ethyl acetate-heptane) ، مركب العنوان (١.٠٩ جم ومركب أيسومري

(isomeric) كصلب أصفر .

الرنين النووي

[٠.٤٢٢] ٣٢ ذ

١٥

[٠.٤٢٣] التركيبية الكيميائية ١٥٠ .

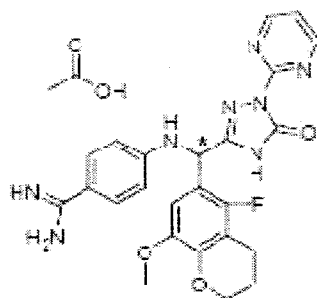
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) Two main isomers:

δ 2.01-2.06 (m, 2H) 2.33 (s, 3H) 2.65 (s, 3H) 2.76 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H) 3.58 (s, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.32 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H) 7.30 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H) 7.09 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H) 8.00 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H)

δ 1.93-2.00 (m, 2H) 2.48 (s, 3H) 2.63 (s, 3H) 2.61-2.64 (m, 2H) 3.58 (s, 3H) 3.62 (s, 3H) 4.23 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H) 6.30 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H) 6.84 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H) 7.90 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H)

[0422] (33e) (R) and (S)-4-[[[5-fluoro-8-methoxychroman-6-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0423] [Chemical Formula 150]



بعد إضافة ٢٣ مللى جرام من ٢- هيدرازينو بيرميدين triethylamine و ٣٥ يكترو لتر ثلاثة إيثيل أمين triethylamine إلى محلول ١١٣ مللى جم من 2-(5-fluoro-8-

methoxychroman-6-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1- methyl ester في ٢ مللى لتر DMF تم تقليب

الخليط طوال الليل عند ٨٥ تحت جو نيتروجيني nitrogen atmosphere وتم تركيز خليط التفاعل وإذابة الراسب في ٥ مللى لتر ميثانول methanol و ٠.٥ مللى لتر حمض أستيك acetic acid بعد إضافة ١٠٠ مللى جرام سيانو ثلاثة هيدروبوراتالصوديوم sodium cyanotrihydroborate لخليط التفاعل تم تقليه عند R.T لمدة ١ ساعة تم إضافة الماء لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate ، 5- (5-fluoro-8-

methoxychroman-6-yl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-2- pyrimidin-2-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-one ، ٨٢ مللى جرام - كصلب بنى فاتح .

الرنين النووي

¹H-NMR (CDCl₃)δ 1.94-2.00 (m, 2H)2.58 (s, 3H)2.71 (t, J=6.4Hz, 2H)3.60 (s, 3H)4.21 (t, J=4.4Hz, 2H)6.00 (br.s, 2H)6.78 (d, J=8.8Hz, 2H)6.94 (d, J=6.8Hz, 1H)7.15 (t, J=4.4Hz, 1H)7.80 (d, J=8.8Hz, 2H)8.70 (d, J=4.8Hz, 2H)10.57 (br.s, 1H)

إلى محلول ٨٢ مللى جرام من هذا المركب في ٣.٥ مللى لتر ميثانول

methanol : ماء : حمض أستيك acetic acid = ١ : ١ : ١.٥ تم إضافة ١٠٠ مللى جرام

بودرة حديد وتم تقليب خليط التفاعل طوال الليل عند ٦٠ درجة تحت جو نيتروجين

nitrogen atmosphere وبعد ترشيح خليط التفاعل تم تنقيته بواسطة كروموتوجرافى

سائل عكسي الطور عالي الأداء (أسيتو بنزيل acetonitrile - ماء ٠.١٪ حمض أسيتيك
 4-{{[(5-fluoro-8-methoxychroman-6-yl)-(5-oxo-1- يعطى (acetic acid
 pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino}benzamidine acetate
 ٤٧ مللي جرام .

طيف الكتلة : ٤٩١ .

تم تحليل ٤٧ مللي جم من هذا المركب بصرياً باستخدام عمود سوميشيرال ٢٥٠٠-
 SUMICHIRAL OA-2500 وتم الحصول على جزء أول (١٧.٠ مللي جم) من مركب
 العنوان كصلب أبيض.

الرنين النووي

زمن إبقاء HPLC : ١٥ دقيقة

مثال ٣٤ (٣٤ أ)

[٠٤٢٦] التركيبية الكيميائية ١٥١ .

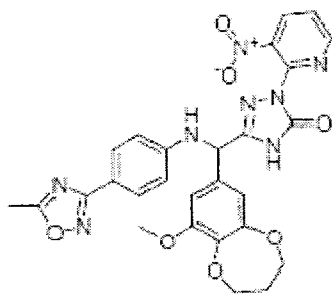
¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.92 (s, 3H)1.96-2.00 (m, 2H)2.76 (t, J=6.4Hz, 2H)3.72 (s, 3H)4.18 (t, J=5.6Hz, 2H)5.88 (s, 1H)6.85 (d, J=9.2Hz, 2H)6.93 (d, J=7.2Hz, 1H)7.30 (t, J=4.8Hz, 1H)7.60 (d, J=9.2Hz, 2H)8.75 (d, J=4.4Hz, 2H)

HPLC retention time: 15 min

[0424] Example 34: (R) and (S)-4-({[1-(3-aminopyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-(9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxepin-7-yl)methyl}amino)benzamidine acetate

[0425] (34a) 5-{{(9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-2-(3-nitropyridin-2-yl)-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-one

[0426] [Chemical Formula 151]



بعد إضافة ٣٧.٣ مللى جرام من (٣- نيتروبييردين -٢- يل) هيدرازين
 (3-nitropyridin-2-yl)hydrazine و ٣٧ ميكرو لتر ثلاثة إيثيل أمين triethylamine إلى محلول
 ١٠.٩ مللى جرام من 2-(9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-2-[4-

(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfonyl-2-ethylidene]carbamic
 acid methyl ester مثال (٣٠ ث) في ٥ مللى لتر DMF تحت جو نيتروجيني
 nitrogen atmosphere وتم تسخين الخليط عند ٨٥ لمدة ٢٠ ساعة تم تركيز خليط التفاعل
 تحت ضغط مقلل وتم إذابة الراسب في ٢٠ مللى لتر ميثانول : ١ : ١ THF مذيب مخلوط
 ٨٣ مللى جرام سيانو ثلاثي هيدرو بورات الصوديوم sodium cyanotrihydroborate و ٣٢
 ميكرو لتر حمض أسيتيك acetic acid تم إضافتهم وتم تقليب خليط التفاعل عند R.T لمدة
 ٢٤ ساعة بعد إضافة ١٠٠ مللى لتر - أسيتات إيثيل ethyl acetate ٥٠ مللى لتر ماء تم
 عمل الترشيح بالسيليت celite - تم إستخلاص الطبقة المائية بواسطة ٥٠ مللى لتر
 أسيتات إيثيل وبعد ذلك methanol-ethyl acetate column chromatography (methanol-ethyl acetate
 NAM silica gel column chromatography) لى يعطى مركب العنوان (٥٩ مللى جرام) كصلب أصفر فاتح .

الرنين النووي

[٠.٤٢٧] ٣٤ ب

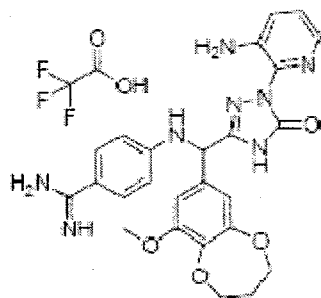
[٠.٤٢٨] التركيبية الكيميائية ١٥٢ .

¹H-NMR (CDCl₃)δ 2.18 (quint, J=5.9Hz, 2H)2.60 (s,3H)3.58 (s, 3H)4.44 (t, J=5.9Hz, 2H)4.57 (t, J=5.9Hz, 2H)5.52 (s,1H)6.72 (d, J=2.3Hz, 1H)6.75 (d, J=2.3Hz, 1H)6.75 (d, J=8.2Hz, 2H)7.53 (dd, J=7.6,5.3Hz, 1H)7.75 (d, J=8.2Hz, 2H)8.36 (dd,

J=7.6,0.9Hz, 1H)8.52 (dd, J=5.3,0.9Hz, 1H)

[0427] (34b) 4-([1-(3-aminopyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-
(9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)methyl) amino)benzamidine
trifluoroacetate

[0428] [Chemical Formula 152]



إلى محلول ٥٩ مللى جرام من 5-((9-methoxy-3,4-dihydro-2H-

benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylamino]methyl]-2-(3-nitropyridin-2-yl)-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-one

في ٤.٥ مللى لتر ميثانول methanol ماء : حمض أسيتيك acetic acid = ١ : ١ : ١ مذيب

مخلوط تم إضافة ٦٩ مللى جرام بودرة حديد وتم تقليب الخليط عند ٥٥ جرام لمدة ١٥ ساعة

تحت جو نيتروجيني nitrogen atmosphere - بعد ترشيح خليط التفاعل تم تنقية بواسطة

كروماتوجراف سائل عكسي الطور على الأداء (أسيتو نيتريل acetonitrile - ماء ٠.١٪

حمض ثلاثي فلورو أستيك trifluoroacetic acid لكلا يعطى مركب العنوان (٢) مللى جرام)

١٥ كصلب أبيض .

الرنين النووي

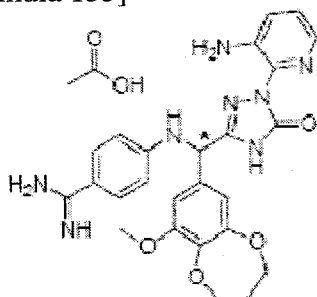
[٠.٤٢٩] ٣٤ ث

[٠.٤٣٠] التركيبية الكيميائية ١٥٣ .

¹H-NMR (CD₃OD)δ 2.16 (quint, J=5.8Hz, 2H)3.83 (s, 3H)4.15 (q, J=5.8Hz,4H)5.65 (s, 1H)6.80 (d, J=2.1Hz, 1H)6.87 (d, J=8.8Hz, 2H)6.88 (d, J=2.1Hz, 1H)7.31 (dd, J=8.0,5.5Hz, 1H)7.44 (d, J=8.0Hz, 1H)7.64 (d, J=8.8Hz, 2H)7.84 (d, J=5.5Hz, 1H)

[0429] (34c) (R) and (S)-4-([1-(3-aminopyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-

[1,2,4]triazol-3-yl)-(9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)methyl}amino)benzamidinium acetate
[0430] [Chemical Formula 153]



تم استخدام عمود سوميشيرال ٢٥٠٠ - A SUMICHIRAL OA-2500 ٥

لعمل تحليل بصرى لأجل ٢٢ مللى جم من 4-((1-(3-aminopyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-(9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)methyl}amino)benzamidinium trifluoroacetate (٥.٩ مللى جرام) من مركب العنوان كصلب أبيض .

الرنين النووى ١٠

زمن إبقاء HPLC : ٨ دقائق

مثال ٣٥ : (١٣٥)

[٠٤٣٠] التركيبية الكيميائية ١٥٤ .

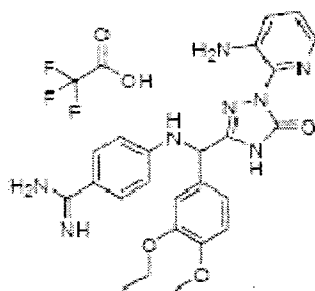
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.93 (s, 3H) 2.16 (quint, J=5.8Hz, 2H) 3.82 (s, 3H) 4.15 (q, J=5.8Hz, 4H) 5.59 (s, 1H) 6.81 (d, J=2.3Hz, 1H) 6.86 (d, J=8.8Hz, 2H) 6.89 (d, J=2.3Hz, 1H) 7.22 (dd, J=8.4, 4.9Hz, 1H) 7.33 (dd, J=8.4, 1.9Hz, 1H) 7.61 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.83 (dd, J=4.9, 1.9Hz, 1H)

HPLC retention time: 8 min

[0431] Example 35: (R) and (S)-4-((1-(3-aminopyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)methyl)amino)benzamidinium acetate

[0432] (35a) 4-((1-(3-aminopyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)methyl)amino)benzamidinium trifluoroacetate

[0433] [Chemical Formula 154]



بعد إضافة ٢٨ مللى جرام من (3-nitropyridin-2-yl)hydrazine مثال (١٧ ذ) فى ٣ مللى لتر DMF تم تقليب خليط التفاعل عند ٨٥ درجة مئوية لمدة ١٦ ساعة تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere وتم تركيز خليط التفاعل وإذابة الراسب فى ٤ مللى لتر ميثانول : THF = ١ : ١ مذيب مخلوط بعد إضافة ٤٦ ميكرو لتر حمض أسيتيك acetic acid ٥ و ٧١ مللى جرام سيانو ثلاثى هيدروبورات صوديوم sodium cyanotrihydroborate للمحلول وتم تقليب خليط التفاعل عند R.T لمدة ٦ ساعات بعد ترشيح خليط التفاعل تم تنقيته بواسطة كروماتوجراف سائل عكسى الطور على الأداء (أسينو نيتريل acetonitrile - ماء و ٠.١٪ حمض أسيتيك acetic acid) لكى يعطى ٥٩ مللى جرام 5-[(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl]-2-(3-nitropyridin-2-yl)-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-one ١٠

إلى محلول من هذا المركب فى ٣ مللى لتر ميثانول methanol : ماء : حمض أسيتيك acetic acid = ١ : ١ : ١ مذيب مخلوط تم إضافة ٣٠ مللى جرام بودرة حديد وتم تقليب الخليط عند ٥٥ درجة لمدة ٢٠ ساعة تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere بعد ترشيح خليط التفاعل تم تنقيته بواسطة كروماتوجراف سائل عكسى الطور على الأداء ١٥ (أسينو نيتريل acetonitrile - ماء ، ٠.١٪ حمض ثلاثى فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid) لكى يعطى مرطب العنوان (١٣ مللى جرام) كصلب أبيض.

الرنين النووى

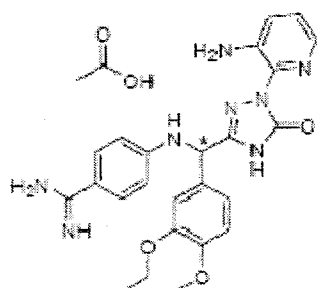
[٠٤٣٤] ٣٥ ب

[٠٤٣٥] التركيبية الكيميائية ١٥٥ .

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.38 (t, J=7.8Hz, 3H) 3.83 (s, 3H) 4.03-4.10 (m, 2H) 5.66 (s, 1H) 6.88 (d, J=8.4Hz, 2H) 6.99 (d, J=8.2Hz, 1H) 7.09 (dd, J=8.2, 1.3Hz, 1H) 7.12 (d, J=1.3Hz, 1H) 7.27 (dd, J=8.4, 4.7Hz, 1H) 7.39 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H) 7.62 (d, J=8.4Hz, 2H) 7.83 (dd, J=4.7, 1.6Hz, 1H)

[0434] (35b) (R) and (S)-4-({[1-(3-aminopyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)methyl}amino)benzamidinium acetate

[0435] [Chemical Formula 155]



١٠ تم استخدام عمود سوميشيرال ٢٥٠٠ - A SUMICHIRAL OA-2500 لعمل تحليل

بصري لأجل ١٣ مللى جرام من 4-({[1-(3-aminopyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-

[1,2,4]triazol-3-yl]-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)methyl}amino))benzamidinium

trifluoroacetate وتم الحصول على جزء أول (٢.٢ مللى جم) من مركب العنوان كصلب

أبيض .

١٥ الرنين النووي

زمن إبقاء HPLC : ٧ دقائق .

مثال ٣٦

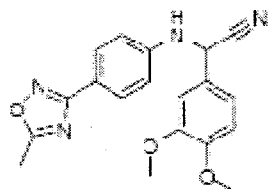
[٠٤٣٧] ٣٦ أ

[٠٤٣٨] التركيبية الكيميائية ١٥٦ .

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.37 (t, J=7.8Hz, 3H) 1.91 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 4.03-4.10 (m, 2H) 5.58 (s, 1H) 6.85 (d, J=8.8Hz, 2H) 6.95 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.09 (dd, J=8.4, 1.3Hz, 1H) 7.13 (d, J=1.3Hz, 1H) 7.21 (dd, J=8.3, 4.4Hz, 1H) 7.33 (dd, J=8.3, 1.6Hz, 1H) 7.63 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.83 (dd, J=4.4, 1.6Hz, 1H)

HPLC retention time: 7 min

[0436] Example 36: (R) and (S)-2-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}benzoic acid acetate
 [0437] (36a) (3,4-dimethoxyphenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]acetonitrile
 [0438] [Chemical Formula 156]



بعد إضافة ٠.٨٨٧ جم من ٤- (٥-ميثيل - [٤.٢.١] أوكساديازول -٣- يل)
 فينيل أمين 4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamine, 0.831 g of 3,4-
 dimethoxybenzaldehyde و ٠.٨٣ جم من ٤.٣- ثنائي ميثوكسي بنزالدهيد و ١ جم من
 MS3A و ١ مللى لتر من سيانيد ثلاثي إيثيل سيليل trimethylsilyl cyanide إلى محلول
 ٠.٣١ جم Yb (OTF)₃ فى ٢٠ مللى لتر ثنائي كلورو ميثان dichloromethane تحت
 جوئيتروجينى nitrogen atmosphere وتم تقليب خليط التفاعل عند R.T لمدة ٢٢ ساعة بعد
 ذلك تم إضافة ٢٠٠ مللى لتر أسيتات إيثيل ethyl acetate لخليط التفاعل وتم ترشيحه
 خلال سيليت celite وتم غسل السيليت بواسطة ٢٠٠ مللى لتر أسيتات إيثيل - تم إتحاد
 الطبقات العضوية وغسلت بالماء وماء بحر مشبع ثم جففت على سلفات ماغنسيوم لا مائية
 anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز الراشح تحت ضغط مقلل
 تم تنقية الراسب بواسطة كروموتوجراف عمود جيلاتين سيليك (أسيتات إيثيل - هيبنتان)
 silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate) لى تعطة مركب العنوان
 (١.٧٥ جم) كصلب أصفر فاتح).

الرنين النووي

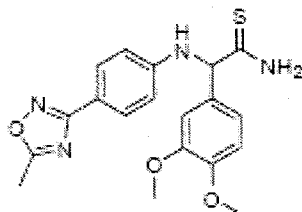
[٠.٤٣٩] ٣٤ ب

[٠.٤٤٠] التركيبية الكيميائية ١٥٧ .

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.63 (s, 3H) 3.91 (s, 3H) 3.92 (s, 3H) 4.30 (d, J=5.5Hz, 1H) 5.44 (d, J=5.5Hz, 1H) 6.84 (d, J=8.8Hz, 2H) 6.93 (d, J=7.8Hz, 1H) 7.06 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.18 (dd, J=7.8, 2.0Hz, 1H) 7.98 (d, J=8.8Hz, 2H)

[0439] (36b) 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]thioacetamide

[0440] [Chemical Formula 157]



إلى محلول من ١.٢٥ جم من (٤.٣- ثنائي ميثوكسي فينيل) - [٤ - ٥ - ميثيل -

[٤.٢.١] [او كساديازول - ٣ - يل] فينيل أمينوع أسيتو نيتريل (3,4-dimethoxyphenyl)-[4-

(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]acetonitrile في ١٢٠ مللى لتر من إيثانول ١٠

THF : ethanol = ٢ : ١ مذيب مخلوط تم إضافة ١٠ مللى لتر من ٢٠ % محلول كبريتيد

أمونيوم ammonium sulfide مائي وتم تقليب الخليط عند ٠.٢ X لمدة ٦٠ ساعة بعد ذلك تم

إضافة ٥٠٠ مللى لتر أسيتات إيثيل ethyl acetate و ٤٠٠ مللى لتر ماء لمحلول التفاعل وتم

غسل الطبقة العضوية مرتين بواسطة ٣٠٠ مللى لتر ماء ومرة بواسطة ٣٠٠ مللى لتر ماء

بحر مشبع ثم جففت على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم سحب ١٥

العامل المجفف وبعد تركيز المرشح تحت ضغط مقلل تم إضافة ١٠ مللى لتر T - بيوتيل

ميثيل إثير t-butyl methyl ether إلى الراسب قبل الترشيح تم غسل الصلب بواسطة ١٠ مللى

لتر T بيوتيل ميثيل إثير t-butyl methyl ether ليعطى مركب العنوان (١.٣٤ جم) كصلب

أبيض.

الرنين النووي

٢٠

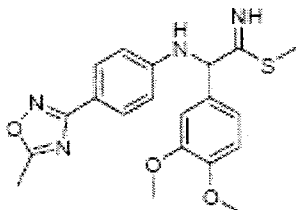
[٠.٤٤١] ٣٦ ث

[٠.٤٤٢] التركيب الكيميائية ١٥٨ .

¹H-NMR (CDCl₃)δ 2.63 (s, 3H)3.88 (s, 3H)3.89 (s, 3H)4.95 (br.s, 1H)5.15 (s, 1H)6.72 (d, J=8.8Hz, 2H)6.88 (d, J=7.8Hz, 1H)6.96 (d, J=2.0Hz, 1H)7.04 (dd, J=7.8,2.0Hz, 1H)7.57 (br.s, 1H)7.90 (d, J=8.8Hz, 2H)8.10 (br.s, 1H)

[0441] (36c) 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]thioacetimidic acid methyl ester

[0442] [Chemical Formula 158]



بعد إضافة ١٧٠ مللى جرام من Me O⁺ BF₄⁻ إلى محلول ٣٨٥ مللى

جرام من 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylamino]thioacetamide ١٠ ٣٠٠ مللى لتر ثنائى كلورو ميثان

dichloromethane تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere تم تقليب الخليط عند RT

لمدة ١٨ ساعة بعد ذلك تم إضافة ٢٠٠ مللى لترى أسيتات إيثيل ethyl acetate و ١٠٠

مللى لتر من ٥٪ محلول هيدروجين كربونات صوديوم مائي

aqueous sodium hydrogencarbonate لخليط التفاعل وتم غسل الطبقة العضوية

بواسطة ١٠٠ مللى لتر ماء بحر مشبع وجفت على سلفات ماغنسيوم لا مائية ١٥

anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط

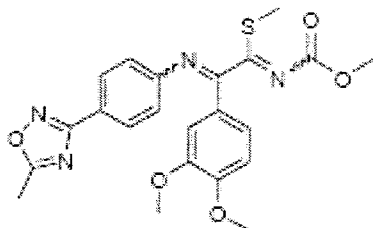
مقلل لى يعطى مركب العنوان (٣٧١ مللى جرام ومنتج خام) .

الرنين النووى

[٠.٤٤٣] ٣٦ د

¹H-NMR (CDCl₃)δ 2.30 (br.s, 3H)2.61 (s, 3H)3.88 (s, 6H)5.1 (br.s, 1H)6.66 (d, J=8.8Hz, 2H)6.87 (d, J=7.8Hz, 1H)6.90-7.05 (br.s, 2H)7.86 (d, J=8.8Hz, 2H)

[0443] (36d) [2-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester



إلى محلول ٠.٧٤ جم من 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-
[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]thioacetimidic acid methyl ester
٢١.١ مللى
لتر طولوين toluene تم إضافة ٠.٣٩٣ مللى لتر من ٦.٤.٢ كوليدين 2,4,6-collidine
و ٠.٣٠٤ مللى لتر كلورو فورمات ميثيل methyl chloroformate تحت جو نيتروجينى وتم
تقليب خليط التفاعل عند ٨٠ درجة لمدة ١٥ ساعة بعد تبريد خليط التفاعل تم إضافة ١٥٠
مللى لتر أسيتات إيثيل ethyl acetate و ٥٠ مللى لتر ماء وتم ضبط PH على ٤ مع قطرات
قليلة من حمض الكبريتيك sulfuric acid.
تم غسل الطبقة العضوية بواسطة ٥٠ مللى لتر ماء و ٥٠ مللى لتر ماء بحر مشبع
وجففت على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate - تم سحب العامل
المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل وتم تنقية الراسب بواسطة كروماتوجراف عمود
جيلاتين سيليك (أسيتات إيثيل هيبتان) silica gel column chromatography (heptane-ethyl
acetate لكى يعطى مركب العنوان (٠.٤٣٦ جم) كصلب أصفر فاتح .

الرنين النووي

[٠.٤٤٤] ٣٦ ذ

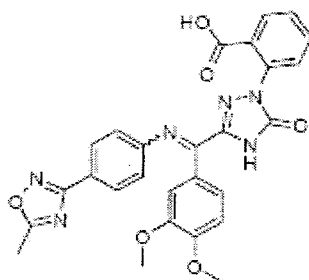
١٥

[٠.٤٤٥] التركيبية الكيميائية ١٥٩ .

¹H-NMR (CDCl₃)δ 2.35 (s, 3H)2.66 (s, 3H)3.64 (s, 3H)3.95 (s, 3H)3.96 (s, 3H)6.90
(d, J=7.8Hz, 1H)7.09 (dd, J=8.8Hz, 2H)7.31 (dd, J=7.8,2.0Hz, 1H)7.61 (d, J=2.0Hz,
1H)8.03 (d, J=8.8Hz, 2H)

[0444] (36e) 2-(3-((3,4-dimethoxyphenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]methyl)-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)benzoic acid

[0445] [Chemical Formula 159]



بعد إضافة ٣٨ مللى جرام من 2-hydrazinobenzoic acid hydrochloride و
٠.٠٥٦ مللى لتر من ثلاثى إيثيل أمين triethylamine إلى محلول ٩١ مللى جرام نم [٢-
(٤.٣ -ثنائى ميثوكسى فينيل) -٢- [٤- (٥- ميثيل [٤.٢.١] اكساديازول -٣- يل)
٥ فينيل إيمينو] - ١- ميثيل سلفاثيل إيثيل إيدين] إستر اميثيل حمض كارباميك

[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-
methysulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester فى ٥ مللى لتر DMF وتم
تقاييب خليط التفاعل عند ٩٠ درجة مئوية لمدة ٢٠ ساعة تحت جو نيتروجينى
nitrogen atmosphere بعد تبريط خليط التفاعل إلى R.T تم آفة ٣٠ مللى لتر ماء وتم إضافة
١٠ حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid (لضبط H م إلى ٣-٤) وتم عمل إستخلاص
بواسطة ٥٠ مللى لتر إيسيتات إيثيل ethyl acetate تم غسل الطبقة العضوية مرتين بواسطة
٣٠ مللى لتر ماء ومرة بواسطة ٣٠ مللى لتر ماء بحر مشبع ثم جففت على سلفات ماغنسيوم
لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت
ضغط مقلل - تم تنقية الراسب بواسطة كروموتوجراف عمود جيلاتين سيليكام NAM (ميثانول
١٥ methanol -ثنائى كلورو ميثان dichloromethane) لكى يعطى مركب العنوان (٣٤ مللى جم)

كصاب أصفر فاتح .

الرنين النووى

طيف الكتلة : ٥٢٧

[٠.٤٤٦] ٣٦ F .

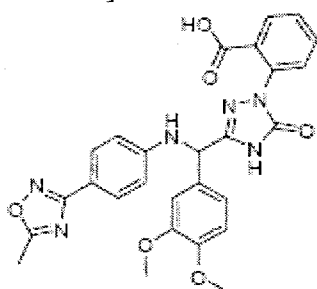
[٠٤٤٧] التركيبية الكيميائية ١٦٠ .

¹H-NMR (CD₃OD) δ 2.63 (s, 3H) 3.58 (s, 3H) 3.79 (s, 3H) 6.85-6.88 (m, 2H) 6.92 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.03 (dd, J=7.8, 2.0Hz, 1H) 7.54 (t, J=7.5Hz, 1H) 7.59 (d, J=7.5Hz, 1H) 7.68 (t, J=7.5Hz, 1H) 7.90 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.99 (d, J=7.5Hz, 1H)

Mass spectrum (ESI) m/z: 527 (M+H)⁺

[0446] (36f) 2-(3-((3,4-dimethoxyphenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl)-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)benzoic acid

[0447] [Chemical Formula 160]



١٠ بعد إضافة ١٦.٣ مللى جرام من سيانو ثلاثى هيدرو بورات الصوديوم

sodium cyanotrihydroborate و ٠.٠٠٠٤٧ مللى لتر حمض أسيتيك acetic acid إلى محلول

٣٤ جرام من 2-(3-((3,4-dimethoxyphenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylimino]methyl)-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)benzoic acid فى ٦

مللى لتر ميثانول : THF = ٢ : ١ مذيب مخلوط وتم تقليب الخليط التفاعل عند درجة حرارة

١٥ الغرفة لمدة ٢٠ ساعة وبعد ذلك تم إضافة ٠.١ مللى لتر من NO حمض هيدروكلوريك

hydrochloric acid لخليط التفاعل وتم تقليب الخليط عند R.T لمدة ١٠ دقائق ثم تم إضافة ١٠

مللى لتر أسيتات إيثيل ethyl acetate و ٥ مللى لتر ماء وتم عمل الترشيح بالسبليت - تم

إستخلاص الطبقة المائية بواسطة ١٠ مللى لتر أسيتات إيثيل وتم إتحاد الطبقات العضوية

وجففت على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل

٢٠ المجفف ووتركيز المرشح تحت ضغط مقلل وتم تنقية الراسب بواسطة كروماتوجراف عمود

جيلاتين سيليكام NAM (ميثانول - ثنائى كلورو ميثان) NAM silica gel column

chromatography (methanol-dichloromethane) لكى يعطى مركب العنوان (٢٥ مللى

جرام) كصلب أبيض.

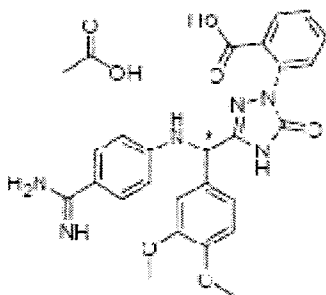
الرنين النووى

[٠٤٤٨] ٣٦ و .

[٠٤٤٩] التركيبية الكيميائية ١٦١ .

¹H-NMR (CD₃OD) δ 2.59 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 3.86 (s, 3H) 5.58 (s, 1H) 6.84 (d, J=8.8Hz, 2H) 6.98 (d, J=7.8Hz, 1H) 7.09 (dd, J=7.8, 2.0Hz, 1H) 7.15 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.52 (t, J=7.5Hz, 1H) 7.53 (d, J=7.5Hz, 1H) 7.65 (t, J=7.5Hz, 1H) 7.80 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.96 (d, J=7.5Hz, 1H)

[0448] (36g) (R) and (S)-2-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}benzoic acid acetate [0449] [Chemical Formula 161]



إلى محلول ٢٥ مللى جرام من 2-(3-{(3,4-dimethoxyphenyl)-[4-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1- ١٥

yl)benzoic acid ٦ مللى لتر ميثانول methanol : ماء : حمض : أسيتك = ١ : ١ : ١

مذيب مخلوط تم إضافة ٢٦ مللى جرام بوردرة حديد تحت جو نيتروجينى

nitrogen atmosphere وتم تقليب الخليط عند ٤٥ درجة مئوية لمدة ١٥ ساعة وعند ٥٥

درجة مئوية لمدة ٦ ساعات وبعد ترشيح خليط التفاعل تم تنقيته بواسطة

كروموتوجراف سائل عكسى الطور على الأداء (أسيتو نيتريل acetonitrile - ماء - ٢٠

٠.١ % خض ثلاثى فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid) لكى يعطى ١٤ مللى جرام من

2-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}benzoic acid trifluoroacetate

طيف الكتلة : ٥٢٧ .

تم تحليل ١٠ مللى جرام منت هذا المركب بصرياً باستخدام عمود سوميشيرال ٢٥٠٠ - SUMICHIRAL OA-2500 وتم الحصول على جزء أول (١.٣ مللى جرام) من مركب العنوان كصلب أبيض.

الرنين النووي

زمن بقاء HPLC : ١٤ دقيقة

مثال ٣٧ : (٣٧ أ) :

١٠ [٠٤٥٢] التركيبية الكيميائية ١٦٢ .

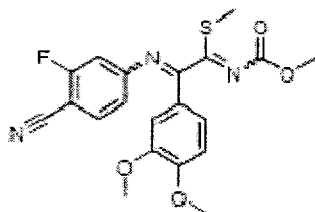
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.95 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 3.85 (s, 3H) 5.57 (s, 1H) 6.88 (d, J=9.0Hz, 2H) 6.98 (d, J=8.2Hz, 1H) 7.10 (dd, J=8.2, 2.1Hz, 1H) 7.16 (d, J=2.1Hz, 1H) 7.35-7.45 (m, 3H) 7.61 (d, J=9.0Hz, 2H) 7.71 (dd, J=7.7, 2.0Hz, 1H)

HPLC retention time: 14 min

[0450] Example 37: (R) and (S)-2-{3-[(4-carbamimidoyl-3-fluorophenylamino)-(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}benzoic acid acetate

[0451] (37a) [2-(4-cyano-3-fluorophenylimino)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester

[0452] [Chemical Formula 162]



٢٠

ر بعد إضافة ٥٤١ مللى جرام نم ٢ - فلورو ٤ - أمينو بنزونيتريل 4-

aminobenzonitrile [CAS رقم ٤ - ٨٠ - ٥٣٣١٢] و ٥٠٠ مللى جرام من MS3A و ٤٩٣

مللى جرام من Yb (OTf)₄ و ١.١ مللى لتر من سيانيدا ثلاثي ميثيل سيليل إلى محلول ٧٩٥

مللى جرام من ٤.٣ - ثنائى ميثوكسى بنزالدهيد 3,4-dimethoxybenzaldehyde فى ٢٠ مللى لتر THF تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere تم تقليب الخليط عند R.T لمدة ١٤ ساعة تم ترشيح خليط التفاعل خلال سيليت celite وتم غسل السيليت بأسيتات الإيثيل ethyl acetate تم تركيز الطبقة العضوية تحت ضغط مقلل لى تعطى منتج خام من 4-[[cyano-(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]amino]-2-fluorobenzonitrile ٥

إلى محلول من هذا المركب فى ٤٠ مللى لتر ميثانول : THF = ١ : ١ مذيب مخلوط تم إضافة ٦.٨ مللى لتر من ٢٠٪ محلول مائى من كبريتيد الأمونيوم ammonium sulfide وتم تقليب الخليط عند R.T لمدة ٦ ساعات - تم إضافة الماء لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل .

١٠ بعد غسل الطبقة العضوية بالماء وماء بحر مشبع تم تجفيفها على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل لى يعطى منتج خام من 2-(4-cyano-3-fluorophenylamino)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)thioacetamide

١٥ إلى محلول من هذا المركب فى ٢٠ مللى لتر أسيتو نيتريل acetonitrile تم غضافة ٦١٨ مللى جرام من Me O+ BF4- وتم تقليب الخليط عند R.T لمدة ٣٠ دقيقة تم إضافة هيدروجين كربونات صوديوم مائية aqueous sodium hydrogencarbonate مشبعة لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل تم غسل الطبقة العضوية بالماء وماء الملح المشبع وجففت فوق سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل .

٢٠ بعد إضافة ٣.٤٦ جم ثنائى اكسيد المنجنيز manganese dioxide إلى محلول من الراسب فى ٢٠ مللى لتر أسيتات إيثيل ethyl acetate تم تقليب الخليط عند R.T لمدة ٣٥ دقيقة تم ترشيح خليط التفاعل خلال سيليت celite وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل .

بعد إضافة ١.٥٧ من ٦.٤.٢ كوليدين 2,4,6-collidine و ٠.٦٢ مللى لتر كلوروفورمات ميثيل إلى محلول من الراسب فى ٣٠ مللى لتر طولوين toluene وتم تقليب الخليط عند ٨٠ درجة لمدة ٤ ساعات و ٣٠ دقيقة تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere بعد تبريد الخليط التفاعل تم إضافة ٠.٥ N حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate تم غسل الطبقة العضوية بماء البحر المشبع silica gel column chromatography (ethyl acetate-heptane) مركب العنوان (١.٣) جم خليط أيسو مري (isomeric) كصلب أصفر فاتح .

الرنين النووى

[٠.٤٥٣] ٣٧ ب .

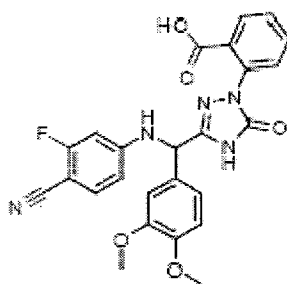
[٠.٤٥٤] التركيبية الكيميائية ١٦٣ . ١٠

¹H-NMR (CDCl₃) Main isomer:

δ 2.37 (s, 3H) 3.62 (s, 3H) 3.95 (s, 3H) 3.96 (s, 3H) 6.88 (d, J=8.4Hz, 1H) 6.96-7.00 (m, 2H) 7.27 (m, 1H) 7.54 (t, J=8.0Hz, 2H)

[0453] (37b) 2-{3-[(4-cyano-3-fluorophenylamino)-(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}benzoic acid

[0454] [Chemical Formula 163]



بعد إضافة ٥٥ مللى جم من ٢- هيدرو زينو حمض هيدرو كلوريك 2-

triethylamine hydrazinobenzoic acid hydrochloride و ١.٠١ ميكرو لتر ثلاثة إيثيل أمين

إلى محلول ١٢٠ مللى جرام من [2-(4-cyano-3-fluorophenylimino)-2-(3,4-

dimethoxyphenyl)-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester فى ٣ مللى

لتر DMF وتم تقليب الخليط عند ٨٥ درجة مئوية لمدة ١٦ ساعة تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere تم تركيز خليط التفاعل وإذابة الراسب في ٣ مللى لتر ميثانول : THF : ١ : ١ مذيب مخلوط بعد إضافة ٥٨ ميكرو لتر حمض أسيتيك acetic acid و ٩١ مللى جرام سيانو ثلاثة هيدرو بورات صوديوم sodium cyanotrihydroborate للمحلول تم تقليب الخليط R.T لمدة ١٥ ساعة بعد ذلك تم إضافة أسيتات الإيثيل لخليط التفاعل تم غسل الطبقة العضوية بحمض هيدروكلوريك hydrochloric acid مجفف وماء مجر مشبع ثم NAM silica gel column chromatography (methanol-ethyl acetate) مركب العنوان (١٠٠ مللى جم) كصلب أصفر فاتح .

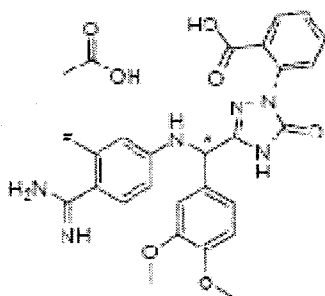
الرنين النووي

[٠.٤٥٥] ٣٧ ث .

١٠

[٠.٤٥٦] التركيب الكيميائي ١٦٤ .

¹H-NMR (CD₃OD) δ 3.75 (s, 3H) 3.78 (s, 3H) 5.43 (s, 1H) 6.30 (d, J=11.2Hz, 1H) 6.38 (d, J=8.4Hz, 1H) 6.78 (d, J=8.4Hz, 1H) 6.91-6.94 (m, 2H) 7.21 (t, J=8.0Hz, 1H) 7.50-7.57 (m, 2H) 7.69 (t, J=7.2Hz, 1H) 7.88 (d, J=7.6Hz, 1H)
[0455] (37c) (R) and (S)-2-{3-[(4-carbamimidoyl-3-fluorophenylamino)-(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}benzoic acid acetate
[0456] [Chemical Formula 164]



بعد إضافة ١٣١ مللى جرام من كلوريد هيدروكسي ألومنيوم hydroxylammonium

chloride و ٣٦٧ ميكرو لتر من ثلاثي إيثيل أمين triethylamine إلى محلول ١٧٥ مللى

جرام من 2-{3-[(4-cyano-3-fluorophenylamino)-(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-

4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}benzoic acid في ١٠ مللى لتر إيثانول ethanol تم تقليب الخليط عند ٧٥ درجة مئوية لمدة ٢٣ ساعة تحت جو نيتروجين تم تركيز خليط التفاعل وإذابة الراسب في ٣ مللى لتر حمض أسيتيك acetic acid بعد إضافة ٠.٢ مللى لتر أسيتيك غير هيدريدى acetic anhydride و ٥٠ مللى جم بلاديوم - كربون palladium-carbon للمحلول تم تقليب الخليط لمدة ٢ ساعة و ٣٠ دقيقة تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere وتم ترشيح خليط التفاعل خلال سيليت celite وتركيز المرشح تحت ضغط مقل تم تنقية الراسب بواسطة كروموتوجرام سائل عكسى الطور على الأداء (أسيتو نيتريل acetonitrile - ماء و ٠.١ % حمض ثلاثة فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid) لى يعطى ٧٠ مللى جرام من 2-{3-[(4-carbamimidoyl-3-fluorophenylamino)-(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}benzoic acid trifluoroacetate كصلب اصفر فاتح . ١٠

طيف الكتلة : ٥٠٧ .

تم تحليل جزء ٦٠ مللى جرام من هذا المركب بصرياً بإستخدام سوميشيرال ٢٥٠٠-SUMICHIRAL OA-2500 وتم الحصول على جزء اول ١٩.٥ مللى جم - من مركب العنوان كصلب أبيض.

الرنين النووي ١٥

زمن إبقاء HPLC : ١٧ دقيقة

مثال ٣٨ :

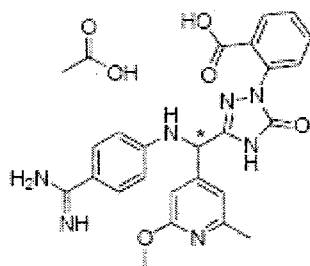
[٠٤٥٨] التركيبية الكيميائية ١٦٥ .

¹H-NMR (CD₃OD)δ 3.82 (s, 3H)3.85 (s, 3H)5.58 (s, 1H)6.59 (dd, J=14.4, 2.0Hz, 1H)6.72 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H)6.98 (d, J=8.0Hz, 1H)7.09 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H)7.14 (d, J=2.0Hz, 1H)7.35-7.50 (m, 4H)7.71 (dd, J=7.6, 1.6Hz, 1H)

HPLC retention time: 17 min (Column name: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ × 25 cm, Manufacturer: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Mobile phase: 0.05 M ammonium acetate-methanol solution, Elution rate: 20 ml/min)

[0457] Example 38: (R) and (S)-2-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(2-methoxy-6-methylpyridin-4-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}benzoic acid acetate

[0458] [Chemical Formula 165]



بعد إضافة ٣٩ مللى جرام من ٢- هيدرازينو بنزويك حمض هيدروكلوريك
2-hydrazinobenzoic acid hydrochloride acid و ٥٧ ميكرو لتر من ثلاثة إيثيل أمين
triethylamine إلى محلول ٩٠ مللى جرام من 2-(2-methoxy-6-methylpyridin-4-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]thioacetamide
مثال (١٩ ب) في ٣ مللى
١٠ لتر DMF تم تقليب الخليط عند ٨٥ درجة مئوية لمدة ١٦ ساعة تحت جو نيتروجين
nitrogen atmosphere تم تركيز خليط التفاعل وإذابة الراسب في ٢ مللى لتر ميثانول THF =
١ : ١ : ١ مذيب مخلوط بعد إضافة ٤١ ميكرو لتر حمض أسيتيك acetic acid و ٦٤ مللى جرام
سيانو ثلاثة هيدروبورات صوديوم sodium cyanotrihydroborate لخليط التفاعل وتم تقليب
الخليط عند R.T لمدة ٤ ساعات بعد ترشيح خليط التفاعل تم تنقيته بواسطة كروماتوجراف
١٥ سائل عالي الأداء عكس الطور (أسيتو نيتريل acetonitrile - ماء ٠.١٪ حمض أسيتيك
acetic acid) لكي يعطى 2-(3-{(2-methoxy-6-methylpyridin-4-yl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}benzoic . (٣٥ مللى جرام) .

إلى محلول من هذا المركب في ٢.٤ مللى لتر ميثانول methanol : ماء : حمض
٢٠ أسيتيك = ١ : ١ : ١ مذيب مخلوط تم إضافة ٤٠ مللى جرام بودرة حديد وتم تقليب الخليط

عند ٥٥ درجة لمدة ١٦ ساعة تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere بعد ترشيح خليط التفاعل تم تنقيته بواسطة كروموتورجافى سائل عكسى الطور على الأداء (أسيتو نيتريل acetonitrile ماء و ٠.١ مللى حمض أسيتيك لكى يعطى ١٥ مللى جم من

2-{3[(4-carbamimidoylphenylamino)-(2-methoxy-6-methylpyridin-4-yl)methyl]-5-

oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}benzoic acid acetate.

الرنين النووي

طيف الكتلة : ٤٧٤

تم تحليل ١٥ مللى جرام من هذا المركب بصرياً باستخدام عمود سومبشيرال

٢٥٠٠-OA وتم الحصول على جزء اول (٦.١ مللى جرام) من مركب العنوان .

زمن ابقاء HPLC : ٢٣ دقيقة .

مثال : ٣٩

[٠٤٦٠] التركيبه الكيميائيه ١٦٦ .

¹H-NMR (d₆-DMSO)δ 2.37 (s, 3H)3.81 (s, 3H)5.45 (br.s, 1H)6.74 (d, J=8.4Hz, 2H)6.79 (s, 1H)7.01 (s, 1H)7.29-7.35 (m, 3H)7.45 (d, J=8.4Hz, 2H)7.64 (d, J=7.2Hz, 1H)8.34 (br.s, 2H)

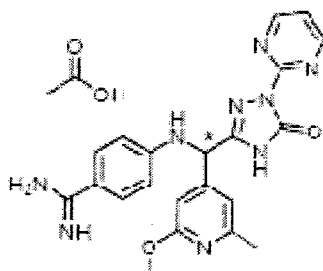
Mass spectrum (ESI)m/z: 474 (M+H)⁺

15 mg of this compound was optically resolved using a SUMICHIRAL OA-2500 column, and the first fraction (6.1 mg) of the title compound was obtained.

HPLC retention time: 13 min

[0459] Example 39: (R) and (S)-4-[[[(2-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0460] [Chemical Formula 166]



تم إجراء نفس الإجراء كما في الأمثلة F17 - G17 فيما عدا ان إستخدام

2-(2-methoxy-6-methylpyridin-4-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester

بديلاً من 2-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester F17

لكي يعطى 4-[[2-methoxy-6-methyl-pyridin-4-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-

dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

الرنين النووي

طيف الكتلة : ٤٣٢

تم تحليل جزء ٦.٠ مللى جرام من هذا المركب بصرياً بإستخدام عمود سوميشيرال

٢٥٠٠ - SUMICHIRAL OA-2500 وتم الحصول على جزء اول (٢.٢ مللى جم) من

مركب العنوان .

زمن إبقاء HPLC ١٤٠ دقيقة .

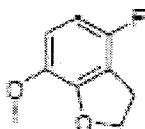
مثال (٤٠) : ٤٠ أ :

HPD[®] retention time: 14 min

[0461] Example 40: (R) and (S)-4-[[4-fluoro-7-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0462] (40a) 4-fluoro-7-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran

[0463] [Chemical Formula 167]



إلى معلق من ٥٠ جم بروميد ميثيل ثلاثة فينيل فوسفونيوم

methyltriphenylphosphonium bromide في ٣٠٠ مللى لتر طولوين toluene تم إضافة ٤٢

- مللى لتر ٨- بيتويل ليثيوم n-butyllithium (٢.٥٥ M محلول هكسان hexane) خلال التبريد على الثلج تحت جو نيتروجيني nitrogen atmosphere بعد التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢ ساعة تم السماح بوقف خليط التفاعل - تم إضافة ١٥٠ مللى من المادة الطافية بالتقطير إلى محلول من ٥.٠٠ جم ٦- فلورو ٢- هيدروكسى ٣- ميثوكسى بنزالدهيد 6-fluoro-2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde [CAS رقم ٨- ١٥- ٤٥٧٦٢٨] فى ٩٠ مللى لتر طولوين toluene خلال التبريد على الثلج - بعد تقليب الخليط عند R.T لمدة ساعة تم إضافة كلوريد أمونيوم مائى aqueous ammonium chloride مشبع لخليط التفاعل تم إستخلاص خليط التفاعل بأسيتات الإيثيل ethyl acetate ، silica gel column chromatography (ethyl acetate-heptane) لكي يعطي methoxy-2-vinylphenol (٤.٣٣ جم) كصلب . ١٠
- تم إذابة هذا المركب فى ٢٠ مللى لتر DMF ثم تم إضافة ٣.٠٠ جم من إيميدازول imidazole و ٥.٥٠ جم من كلورو ثلاثة أيزو بروبيل سيلان chlorotriisopropylsilane وتم تقليب الخليط طوال الليل عند ٥٠ درجة مئوية . تم إضافة الماء لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل silica gel column chromatography (ethyl acetate-heptane) لكي يعطي 3-fluoro-6-methoxy-2-vinylphenoxy)triisopropylsilane (٣.٣٥ جم) ١٥ كزيت .
- إلى محلول من هذا المركب فى ٢٠ مللى لتر THF تم إضافة ١٠ مللى لتر معقد بوران - رباعى هيدرو فوران (١.٠٠ M محلول THF) خلال التبريد على الثلج بعد التقليب طوال الليل عند R.T تم إضافة ١٠ مللى لتر هيدروجين كربونات صوديوم مائى مشبع aqueous sodium hydrogencarbonate و ١٠ مللى لتر ٣٠٪ ماء ٢٠ بيروكسيد هيدروجين لخليط التفاعل خلال التبريد على الثلج وتم التقليب عند R.T لمدة ٤ ساعات .

تم إضافة الماء لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيئات الأيثيل ethyl acetate تم تجفيف الطبقة العضوية على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح عن ضغط مقلل.

٥ تم إذابة الراسب في ٢٠ مللى لتر THF وتم إضافة ٢٠ مللى لتر TBAF (٠.١ M محلول THF).

وتم تقليب خليط التفاعل عند R.T لمدة ١ ساعة تم إضافة كلوريد أمونيوم مائي مشبع aqueous ammonium chloride لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيئات إيثيل silica gel column chromatography (ethyl acetate-heptane) لكي يعطي 3-fluoro-2-(2-hydroxyethyl)-6-methoxyphenol (١.٠٩ جم) كزيت.

١٠ تم إذابة هذا المركب و ٢.١٠ جم من ثلاثى فينيل فوسفين triphenylphosphine في ٢٠ مللى لتر THF وتم تقليب الخليط عند - ٧٤ درجة مئوية بعد ذلك تم إضافة ١.٨ مللى لتر DIAD إلى خليط التفاعل وتم رفع درجة الحرارة إلى R.T قبل التقليب طوال الليل وتم تركيز خليط التفاعل وتنقية الراسب بواسطة كروماتوجراف عمود جيلاتين silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate) (أسيئات إيثيل - هيبتان) لكي يعطى مركب العنوان ٨.٠٢ مللى جم كزيت.

الرنين النووي

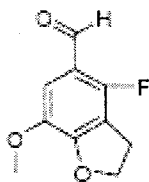
[٠.٤٦٤] ب ٤٠ .

[٠.٤٦٥] التركيب الكيميائي ١٦٨ .

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.27 (t, J=8.8Hz, 2H) 3.84 (s, 3H) 4.67 (t, J=8.8Hz, 2H) 6.49 (t, J=8.8Hz, 1H) 6.66 (dd, J=4.4, 8.8Hz, 1H)

[0464] (40b) 4-fluoro-7-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-carbaldehyde

[0465] [Chemical Formula 168]



على محلول ٦٦٥ مللى جرام من ٤-فلورو -٧-ميثوكسى - ٣.٢ - ثنائى هيدرو
بنزفوران 4-fluoro-7-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran و ٧٤٠ مللى جم من N11, N1 ,
N , N , N1 خماسى ميثيل ثنائى إيثيل إينيتريامين N,N,N',N',N''-
pentamethyldiethylenetriamine فى ١٥ مللى لتر THF تم إضافة ١.٦٦ مللى لتر من N -
بيوتيل ليثيوم n-butyllithium بالتقطير (٢.٥٥ M محلول هكسان hexane) عند ٧٤- درجة
مئوية تم تقليب الخليط عند ٧٤- درجة مئوية لمدة ساعة ثم تم إضافة ٥٠٠ ميكرو لتر من
N - فورميل مورفيلين N-formylmorpholine بعد التقليب عند R.T لمدة ساعة تم إضافة N1
حمض خيدروكلوريك 1N hydrochloric acid لخليط التفاعل خلال التبريد على الثلج وتم
إستخلاص الخليط بأسيتات الإيثيل ethyl acetate ، silica gel column chromatography ١٠
(ethyl acetate-heptane) مركب العنوان (٣٢١ مللى جرام) كزيت .

الرنين النووى

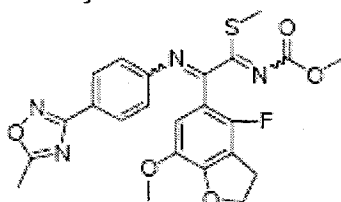
[٠٤٦٦] ٤٠ ث .

[٠٤٦٧] التركيبية الكيميائية ١٦٩ .

¹H-NMR (CDCl₃)δ 3.34 (t, J=9.2Hz, 2H)3.89 (s, 3H)4.83 (t, J=9.2Hz, 2H)7.24 (d, J=5.6Hz, 1H)10.18 (s, 1H)

[0466] (40c) {2-(4-fluoro-7-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester

[0467] [Chemical Formula 169]



- بعد إضافة ٢٨٧ مللى جم من -٤- (٥-ميثيل - [٤.٢.١] أوكسا ديازول -٣-
 يل) فينيل أمين 4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamine CAS رقم ٦٨ -٩
 ١٠١٨٥ [٣٢١ مللى جرم من -٤- فلورو -٧- ميثوكسى - ٣.٢ - ثنائى هيدرو بنزوفوران
 -٥- كاربالدهيد dihydrobenzofuran-5-carbaldehyde و ٣٠٠ مللى جم من MS3A
 ٥ و ٠.٤٤ مللى لتر من سيانيد ثلاثة ميثيل سيليل إلى محلول ١.٠٢ مللى جم من Yb (OTF)₃
 فى ٥ مللى لتر THF تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere تم تقليب الخليط طول الليل
 عند R.T تم ترشيح خليط التفاعل خلال سيليت celite وتم غسل السيليت بالماء تم تركيز
 الطبقة العضوية تحت ضغط مقلل لكى تعطى 4-fluoro-7-methoxy-2,3-
 dihydrobenzofuran-5-yl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]acetonitrile
 ١٠ (٨٠٢ مل جرام منتج خام) .
- إلى محلول من هذا المركب فى ١٥٠ مللى لتر إيثانول THF : ethanol = ٢ : ١
 مذيب مخلوط وتم إضافة ٥٠ مللى لتر من ٢٠٪ محلول كبريتيد أمينوم مائى
 ammonium sulfide وتم تقليب خليط التفاعل عند ٥٠ درجة مئوية لمدة ٢ ساعة تم
 إضافة الماء لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate ثم
 ١٥ تجفيف الطبقة العضوية على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate
 تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل لكى يعطى
 2-(4-fluoro-7-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-
 3-yl)phenylamino]thioacetamide (٧٠٠ مل جرام منتج خام) .
- إلى محلول من هذا المركب فى ٢٠ مللى لتر ثنائى كلورو ميثان dichloromethane
 ٢٠ تم إضافة ٣٠٠ مللى جرام من Me₃O⁺ BF₄⁻ وتم تقليب الخليط عند R.T لمدة ٣ ساعات
 وتم إضافة هيدروجين كربونات صوديوم مائية aqueous sodium hydrogencarbonate
 مشبعة لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate تم

تجفيف الطبقة العضوية على سـلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate.

تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل ليعطى 2-(4-fluoro-7-

methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylamino]thioacetamide acid methyl ester (منتج خام) ٥

إلى محلول من هذا المركب في ٢٠ مللى لتر أسيتات إيثيل ethyl acetate تم إضافة

٣ جم ثانى أكسيد منجنيز manganese dioxide وتم تقليب الخليط عند R.T لمدة ١ ساعة تم

ترشيح الخليط وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل .

إلى محلول من الراسب في ١٠ مللى لتر طولوين toluene تم إضافة ١ مللى لتر

١٠ ٦.٤.٢ - كلويدين و ٥٠٠ ميكرو لتر كلورو فورمات ميثيل methyl chloroformate وتم

تقليب الخليط عند ٨٠ درجة مئوية لمدة ١ ساعة تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere

- بعد تبريد الخليط التفاعل تم إضافة N1 حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid وتم عمل

إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate Ashraf مركب العنوان (٥٩٥ مللى جرام ومركب

أيسو مري isomeric) كصلب أصفر .

الرنين النووي ١٥

[٠٤٦٨] ٤٠ د .

[٠٤٦٩] التركيبية الكيميائية ١٧٠ .

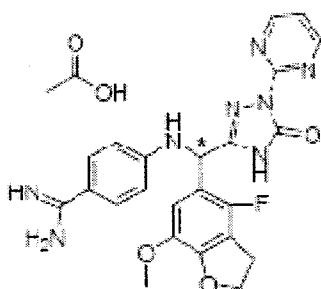
¹H-NMR (CDCl₃) Two main isomers:

δ 2.32 (s, 3H) 2.65 (s, 3H) 3.31 (t, J=9.2Hz, 2H) 3.63 (s, 3H) 3.90 (s, 3H) 4.78 (t, J=8.8Hz, 2H) 7.37 (d, J=5.2Hz, 1H) 7.10 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.90 (d, J=8.8Hz, 2H)

δ 2.48 (s, 3H) 2.63 (s, 3H) 3.17 (t, J=9.2Hz, 2H) 3.60 (s, 3H) 3.63 (s, 3H) 4.67 (t, J=8.8Hz, 2H) 6.41 (d, J=5.2Hz, 1H) 6.84 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.90 (d, J=8.8Hz, 2H)

[0468] (40d) (R) and (S)-4-{[(4-fluoro-7-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate

[0469] [Chemical Formula 170]



بعد إضافة ٢٢ مللى جرام من ٢- هيدرازينو بيرميد 2-hydrazinopyrimidine و ٥٠ ميكرو لتر من ثلاثى إيثيل أمين triethylamine إلى محلول من ١٠٥ مللى جرام من

{2-(4-fluoro-7-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-[4-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid

methyl ester فى ٢ مللى لتر DMF وتم تقليب خليط التفاعل طوال الليل عند ٨٥ درجة

مئوية تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere و تم تركيز خليط التفاعل وإذابة الراسب فى

٥ مللى لتر ميثانول methanol و ٠.٥ مللى لتر حمض أسيتيك acetic acid - بعد إضافة ١٠٠

١٠ مللى جرام من سيانو ثلاثى هيدرو بورات الصوديوم sodium cyanotrihydroborate لخليط

التفاعل تم تقليبه عند K.T لمدة ١ ساعة تم إضافة الماء لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص

بأسيتات الإيثيل ethyl acetate methanol-ethyl silica gel column chromatography

acetate لكي يعطى 5-[(4-fluoro-7-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-4-(5-

methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-2-pyrimidin-2-yl-2,4-dihydro-

١٥ [1,2,4]triazol-3-one (٧٦ مللى جم) كصلب بنى فاتح .

إلى محلول من هذا المركب فى ٣.٠ مللى لتر ميثانول : ماء : حمض أسيتيك

acetic acid = ١ : ١ مذيب مخلوط تم إضافته ٦٨ مللى جرام بودرة حديد وتم تقليب الخليط

طوال الليل عند ٦٠ درجة مئوية تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere بعد ترشيح خليط

التفاعل تم تنقيته بواسطة كروماتوجراف سائل عكسى الطور عالى الداء (أسيتو نيتريل

acetonitrile - ماء ٠.١% حمض أسيتيك) لكي يعطى silica gel column chromatography

4-[[[(4-fluoro-7-methoxy-2,3-
يعطى الكى (methanol-ethyl acetate)

dihydrobenzofuran-5-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-

yl)methyl]amino}benzamidinium acetate (44 مللی جرام) .

طيف الكتلة : ٤٧٧ .

تم تحليل ٤٤ مللي جرام من هذا المركب بصرياً باستخدام عمود سوميشيرال

۲۵۰۰ - SUMICHIRAL OA-2500 وتم الحصول على جزء اول (۱۶.۵ مللى جرام) من

مركب العنوان كصاب أبيض.

الرنين النووي

١٠. مثال _____ ٤١ : (٤١ أ) :

[٤٧٢ .] التركيب الكيميائي ١٧١ .

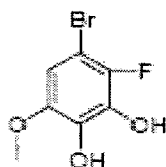
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.91 (s, 3H) 3.22 (t, J=8.8Hz, 2H) 3.69 (s, 3H) 4.61 (t, J=8.8Hz, 2H) 5.88 (s, 1H) 6.84 (d, J=9.2Hz, 2H) 6.93 (d, J=6.4Hz, 1H) 7.28 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.59 (d, J=9.2Hz, 2H) 8.72 (d, J=4.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 11 min

[0470] Example 41: (R) and (S)-4-[[[5-fluoro-8-methoxy-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0471] (41a) 4-bromo-3-fluoro-6-methoxybenzene-1,2-diol

[0472] [Chemical Formula 171]



بعد اضافة ٣.١١ جم من N - برومو ساكسينيميد N-bromosuccinimide إلى

محلول ۲.۹۸ جم من ۶-فلورو -۲- هیدروکسی -۳- میٹوکسی بنزالدھید 6-fluoro-2-

hydroxy-3-methoxybenzaldehyde (CAS رقم ٨-١٥-٤٥٧٦٢٨) ١٥ مللى لتر أسيتو

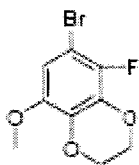
بنزويل وتم تقليب الخليط طوال الليل عند R.T تم إضافة الماء لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate وتم تجفيف الطبقة العضوية على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشحي تحت ضغط مقلل ليعطى ٣.١٣ جم من ٥- برومو -٦- فلورو -٢- هيدروكسي -٣- ميثوكسي بنزالدهيد 5-bromo-6-fluoro-2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde (منتج خام) .

٥ إلى محلول من هذا المركب في ٦٠ مللى لتر كلورو فورم تم إضافة ٤.٠٠ جم من ٦٠٪ حمض ميتاكلورو بيربنزويك metachloroperbenzoic acid وتم تقليب الخليط عند ٥٠ درجة مئوية لمدة ٢ ساعة تم تركيز خليط التفاعل وإذا به الراسب في ٢٠ مللى لتر ميثانول methanol و ٥ مللى لتر من NO هيدروكسيد صوديوم مائي aqueous sodium hydroxide تم إضافته وتم تقليب خليط التفاعل طوال الليل عند R.T بعد إضافة N1 حمض خيدرولكوريد 1N hydrochloric acid لجعل خليط التفاعل حامض تم ترشيح البللورات المترسبة - تم إستخلاص المرشحي بأسيتات الإيثيل - تم تجفيف الطبقة العضوية على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل لى يعطى مركب العنوان (١.٨٢ جم) .

١٥ (٤١ ب)

(التركيبية الكيميائية رقم ١٧٢)

[0474] [Chemical Formula 172]



٢٠ بعد إضافة ٨٣٠ مجم من ١، ٢-ثنائي بروموايثان 1,2-dibromoethane و ١.٤ جم من كربونات البوتاسيوم potassium carbonate لمحلول من ٨٨٠ مجم من ٤-برومو-٣-فلورو-٦-ميثوكسي بنزين-١، ٢-ديول 4-bromo-3-fluoro-6-methoxybenzene-1,2-diol في ١٠

مل من DMF ، المخلوط قلب في ٨٠ درجة مئوية لمدة ٦ ساعات . لاحقا ، أضيف حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid ١ عياري لمخلوط التفاعل ومخلوط التفاعل يستخلص باسيتات الايثيل ethyl acetate . الطبقة العضوية تجفف فوق سلفات مغنسيوم لامائية . عامل التفكك رشح والرشيح ركز عبر ضغط مختزل . المتبقي ينقى بكروماتوجرافية chromatography عمود هلام سيليك "silica gel" - NH (أسيتات الايثيل - هبتان acetate-heptane ethyl) لتوفر المركب المعنون (٥٤٩ مجم) كمادة صلبة .

الرنين النووي المغناطيسي للبروتون

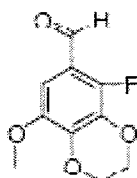
(٤١ ج)

(التركيب الكيميائية ١٧٣)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.84 (s, 3H) 4.32-4.38 (m, 4H) 6.60 (d, J=5.6Hz, 1H)

[0475] (41c) 5-fluoro-8-methoxy-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxine-6-carbaldehyde

[0476] [Chemical Formula 173]



إلى محلول من ٥٤٩ مجم من ٦-برومو-٥-فلورو-٨-ميثوكسي-٢، ٣-ثنائي هيدروبنزو (١ ، ٤) ديوكسين 6-bromo-5-fluoro-8-methoxy-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxine في ١٥ مل من THF أضيف نقطة نقطة ٠.٨٦ مل من بيوتيل ليثيوم عادي n-butyllithium (٢.٥٥ مولار ، محلول هكسان hexane) في -٧٠ درجة مئوية تحت بيئة من النيتروجين nitrogen atmosphere . بعد التقليب في -٧٢ درجة مئوية لمدة ٣٠ دقيقة ، أضيف ٠.٣ مل من ن-فورميل مورفولين N-formylmorpholine و ترفع درجة الحرارة من -٧٨ درجة مئوية إلى صفر درجة مئوية خلال ٣٠ دقيقة . أضيف كلوريد أمونيوم مائي مشبع aqueous ammonium chloride لمخلوط التفاعل ، ويتم الاستخلاص باسيتات الايثيل

ethyl acetate . الطبقة العضوية تجفف فوق سلفات مغنسيوم لامائية anhydrous
magnesium sulfate . عامل التفكك رشح والرشيح ركز عبر ضغط مختزل . المتبقي ينقى
بكروماتوجرافية chromatography عمود هلام سيليك (اسيتات الايثيل -هبتان) silica gel
column chromatography (ethyl acetate-heptane) لتوفر امركب المعنون (٢٤٧ مجم)
كمادة صلبة .

الرنين النووي المغناطيسي لبروتون .

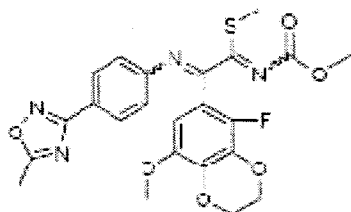
(٤١ د)

(التركيبية الكيميائية رقم ١٧٤)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.90 (s, 3H) 4.35-4.38 (m, 2H) 4.43-4.45 (m, 2H) 6.92 (d, J=5.6Hz, 1H) 10.24 (s, 1H)

[0477] (41d) [2-(5-fluoro-8-methoxy-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester

[0478] [Chemical Formula 174]



١٥

إلى محلول من ٧١ مجم من Yb(OTf)₃ في ٤ مل من THF أضيف ٢٠٤ مجم من ٤-٥-
ميثيل-(١، ٢، ٤)-أكساديازول-٣-يل (فينيل أمين 4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamine ، أضيف ٢٤٧ مجم من المركب ، ٢٥٠ مجم من MS3A ، و ٠.٣ مل من
ثالث ميثيل سيليل سيانيد trimethylsilyl cyanide تحت بيئة من النيتروجين ، و المخلوط قلب
طوال الليل في درجة حرارة الغرفة . مخلوط التفاعل رشح خلال السيليت celite ، و السيليت
يغسل بأسيتات الايثيل ethyl acetate . الطبقة العضوية تركز عبر ضغط مختزل لتوفر
المركب (المنتج الخام) .

٢٠

إلى محلول من هذا المركب في ١٢ مل من الايثانول THF : ethanol = ٢ : ١ مذيب مخلط
أضيف ٤ مل من محلول مائي ٢٠٪ من سلفيد الأمونيوم ammonium sulfide ، و قلب
المخلوط في ٥٠ درجة مئوية لمدة ٤ ساعات . أضيف الماء لمخلوط التفاعل و يتم
الاستخلاص بأسيتات الايثيل -2-(5-fluoro-8-methoxy-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-
2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]thioacetamide ٥
تجفف فوق سلفات مغنسيوم لامائية . عامل التفكك رشح والرشيح ركز عبر ضغط مختزل
ليوفر المركب (المنتج الخام) .

إلى محلول من هذا المركب في ٧ مل أسيتونيتريل acetonitrile أضيف ٢٢٠ مجم من
Me3obf4- ، و المخلوط قلب في درجة حرارة الغرفة لمدة ٠.٥ ساعة . أضيف كربونات
صوديوم هيدروجينية مائية مشبعة aqueous sodium hydrogencarbonate لمخلوط التفاعل ١٠
ويتم الاستخلاص بأسيتات الايثيل . الطبقة العضوية تجفف فوق سلفات مغنسيوم لامائية
anhydrous magnesium sulfate . عامل التفكك رشح والرشيح ركز عبر ضغط مختزل
ليوفر المركب (المنتج الخام)

إلى محلول من هذا المركب في ١٠ مل من أسيتات الايثيل ethyl acetate أضيف ٣ جم من
ثاني أكسيد المنجنيز manganese dioxide ، و قلب المخلوط في درجة حرارة الغرفة لمدة ١
ساعة . مخلوط التفاعل رشح والرشيح ركز عبر ضغط مختزل .

على محلول من المتبقي في ٥ مل من الطولوين toluene أضيف ٠.٦ مل من ٢ ، ٤ ، ٦-
كوليدين 2,4,6-collidine و ٠.٣ مل من ميثيل كلوروفورمات methyl chloroformate ،
والمخلوط قلب في ٨٠ درجة مئوية تحت بيئة من النيتروجين nitrogen . بعد التبريد لمخلوط
التفاعل ، أضيف حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid ١ عياري و يتم إجراء ٢٠
الاستخلاص بأسيتات الايثيل . . الطبقة العضوية تجفف فوق سلفات مغنسيوم لامائية . عامل
التفكك رشح والرشيح ركز عبر ضغط مختزل . المتبقي ينقى بكروماتوجرافية

ethyl acetate- هبتان silica gel chromatography عمود هلام سيليك (أسيتات الايثيل - هبتان)
heptane) لتوفر المركب المعنون (٢٦٦ مجم ، مخلوط أيزوميري isomeric) مادة صلبة
صفراء اللون .

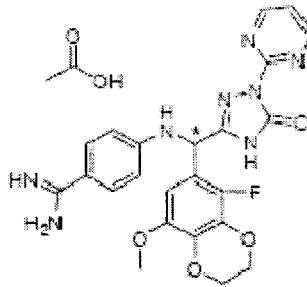
طيف الكتلة ٥٠١

٥ (٤١ هـ)

(التركيبية الكيميائية رقم ١٧٥)

Mass spectrum (ESI)m/z: 501 (M+H)⁺

[0479] (41e) (R) and (S)-4-[[[(5-fluoro-8-methoxy-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate
[0480] [Chemical Formula 175]



بعد إضافة ٢١ مجم من ٢ -هيدروازينو بيريميدين 2-hydrazinopyrimidine و ٥٠ ميكرو لتر

من ثالث إيثيل أمين triethylamine لمحلول من ١٠٥ مجم 2-(5-fluoro-8-methoxy-2,3-

dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1- ١٥

methysulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester ، من المركب في ٢ مل من

DMF ، المخلوط قلب طوال الليل في ٨٥ درجة مئوية تحت بيئة من النيتروجين nitrogen.

مخلوط اتفاعل ركز ، و المتبقي أذيب في ٣ مل من الميثانول methanol و ٠.٣ مل من

حمض الأسيتيك acetic acid . بعد إضافة ٢٠٠ مجم من سيانوثالث هيدرو بورات صوديوم

لمخلوط التفاعل قلب في درجة حرارة الغرفة لمدة ١ ساعة . أضيف الماء لمخلوط التفاعل و ٢٠

يتم الاستخلاص بأسيتات الايثيل ethyl acetate . الطبقة العضوية تجفف فوق سلفات مغنسيوم

لامائية . عامل التفكك رشح والرشيح ركز عبر ضغط مختزل . المتبقي ينقى بـكروماتوجرافية chromatography عمود هلام سيليكـا "silica gel" NAM (ميثانول -أسيتات الايثيل) NAM 5-((5-fluoro-8- ، silica gel column chromatography (methanol-ethyl acetate)

methoxy-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-2-pyrimidin-2-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-one ٥

المركب (٥٨ مجم) كمادجة صلبة بلون بني فاتح.

على محلول من هذا المركب في ٣ مل من الميثانول : الماء : حمض الأسيتيك = ١ : ١ : ١ مذيب مخلوط أضيف ٧٠ مجم من مسحوق الحديد iron powder ، و المخلوط قلب طوال الليل في ٦٠ درجة مئوية عبر بيئة من النيتروجين nitrogen. بعد ترشيح مخلوط التفاعل ، ينقى بـكروماتوجرافية chromatography سائل عالي الأداء معكوس الحالة (اسيتونيتريل ١٠ acetonitrile - ماء ، ٠.١ ٪ حمض أسيتيك acetic acid) ليوفر المركب (٣٢ مجم) .

طيف الكتلة = ٤٩٣

٣٢ مجم من هذا المركب تتحل ضوئيا باستعمال عمود سوميكيرال أو إيه-٢٥٠٠ ، و الناتج الأول (١١.٤ جم) من المركب المعنون يحصل كمادة صلبة بيضاء اللون.

١٥ الرنين النووي المغناطيسي للبروتون

زمن بقاء HPLC = ١٧ دقيقة .

مثال رقم ٤٢

(١٤٢)

(التركيبية الكيميائية رقم ١٧٦)

¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.91 (s, 3H)3.69 (s, 3H)4.21-4.35 (m, 4H)5.91 (s, 1H)6.65 (d, J=6.0Hz, 1H)6.85 (d, J=9.2Hz, 2H)7.31 (t, J=4.8Hz, 1H)7.61 (d, J=9.2Hz, 2H)8.76 (d, J=4.8Hz, 2H)

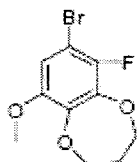
HPLC retention time: 17 min

[0481] Example 42: (R) and (S)-4-[[[6-fluoro-9-methoxy-3,4-dihydro-2H-

benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino}benzamidinium acetate

[0482] (42a) 7-bromo-6-fluoro-9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepine

[0483] [Chemical Formula 176]



بعد إضافة ٨٣٠ مجم من ١، ٣-ثاني بروموبروبان 1,3-dibromopropane و ١.٤

جم من كربونات البوتاسيوم potassium carbonate لمحلول من ٨٨ مليجرام

4-bromo-3-fluoro-6-methoxybenzene-1,2-diol (مثال رقم ٤١أ) في ١٠ مل من DMF ،

المخلوط قلب في ٨٠ درجة مئوية لمدة ٦ ساعات . بعد إضافة حمض هيدروكلوريك

١٠ hydrochloric acid ١ عياري لمخلوط التفاعل ، مخلوط التفاعل يستخلص بأسيتات

الايثيل ethyl acetate . الطبقة العضوية تجفف فوق سلفات مغنسيوم لامائية

anhydrous magnesium sulfate . عامل التفكك رشح والرشح ركز عبر ضغط مختزل .

المتبقي ينقى بكموناتوجرافية chromatography عمود هلام سيليكا "silica gel" -NH

(أسيتات الايثيل -هبتان ethyl acetate-heptane) لتوفر المركب المعنون (٥٤٨ مجم) كمادة

١٥ صلبة .

الرنين النووي المغناطيسي للبروتون

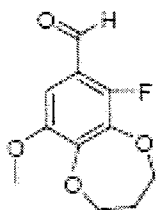
(٤٢ب)

(التركيبية الكيميائية رقم ١٧٧)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.26 (Sept, J=5.6Hz, 2H) 3.82 (s, 3H) 4.32 (dd, J=4.8, 10.4Hz, 4H) 5.09 (d, J=6.0Hz, 1H)

[0484] (42b) 6-fluoro-9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-carbaldehyde

[0485] [Chemical Formula 177]



إلى محلول من ٥٤٨ مجم من المركب في ١٥ مل من THF أضيف نقطة نقطة ٠.٨١ مل من بيوتيل ليثيوم عادي n-butyllithium (٢.٥٥ مولار ، محلول هكسان hexane) في -٧٠ درجة مئوية تحت بيئة من النيتروجين nitrogen. بعد التقليب في -٧٢ درجة مئوية لمدة ٣٠ دقيقة /، أضيف ٠.٣ مل من ن-فورميل مورفولين N-formylmorpholine ٥ وتم رفع درجة الحرارة من -٧٨ درجة مئوية إلى صفر درجة مئوية خلال ٣٠ دقيقة . أضيف كلوريد أمونيوم مائي مشبع aqueous ammonium chloride لمخلوط التفاعل ، ويتم إجراء الاستخلاص بأسيتات الايثيل ethyl acetate . الطبقة العضوية تجفف فوق سلفات مغنسيوم لامائية . عامل التفكك رشح والرشح ركز عبر ضغط مختزل . المتبقي ينقى بكروماتوجرافية chromatography عمود هلام سيليك silica gel ١٠ (اسيتات الايثيل -هبتان ethyl acetate-heptane) لتوفر المركب المعنون (٢٣٩ مجم) كمادة صلبة .

الرنين النووي

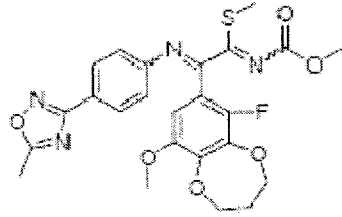
(٤٢ ج)

١٥ (التركيبية الكيميائية رقم ١٧٨)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.33 (Sept, J=6.0Hz, 2H) 3.87 (s, 3H) 4.40 (t, J=6.0Hz, 2H) 4.48 (t, J=6.0Hz, 2H) 6.98 (d, J=5.6Hz, 1H) 10.24 (s, 1H)

[0486] (42c) [2-(6-fluoro-9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester

[0487] [Chemical Formula 178]



بعد إضافة ١٨٥ مجم 4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamine من المركب ،
 ٢٣٩ مجم 6-fluoro-9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-carbaldehyde
 من المركب ، ٢٥٠ مجم من MS3A ، و ٠.٢٨ مل من سيانيد ثالث ميثيل سيلايل
 trimethylsilyl cyanide لمحلول من ٦٥ مجم من Yb(OTf)₃ في ٤ مل من { } تحت بيئة
 من النيتروجين nitrogen، المخلوط قلب طوال الليل في درجة حرارة الغرفة .
 مخلوط التفاعل رشح خلال السيليت celite ، و السيليت يغسل بأسيتات الايثيل
 (6-fluoro-9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-[4-ethyl acetate
 (5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]acetonitrile (crude product) الطبقة

١٠ العضوية تركيز لضغط مختزل لتوفر المركب (المنتج الخام) .

إلى محلول من هذا المركب في ١٢ مل من الايثانول THF : ethanol = ٢ : ١ مذيب مخطط
 أضيف ٤ مل من محلول مائي ٢٠٪ من سلفيد الأمونيوم ammonium sulfide ، و المخلوط
 قلب في ٥٠ درجة مئوية لمدة ٤ ساعات . أضيف الماء لمخلوط التفاعل و
 الاستخلاص يتم بأسيتات الايثيل ethyl acetate . الطبقة العضوية تجفف فوق سلفات مغنسيوم
 لامائية anhydrous magnesium sulfate . عامل التفكك رشح والرشح ركز عبر ضغط
 مختزل 2-(6-fluoro-9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-2-[4-(5-
 methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]thioacetamide ليوفر المركب (المنتج الخام) .
 إلى محلول من هذا المركب في ٧ مل من الأسيتونيتريل acetonitrile أضيف ٢٢٠ مجم من
 Me₃OBf₄ ، و المخلوط قلب في درجة حرارة الغرفة لمدة نصف ساعة . أضيف كربونات

صوديوم هيدروجينية مائية مشبعة aqueous sodium hydrogencarbonate لمخلوط التفاعل ويتم الاستخلاص بأسيتات الايثيل ethyl acetate . الطبقة العضوية تجفف فوق سلفات مغنسيوم لامائية anhydrous magnesium sulfate . عامل التفكك رشح والرشيح ركز عبر ضغط مختزل 2-(6-fluoro-9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-2- [4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]thioacetamide acid methyl ester ٥ ليوفر المركب (المنتج الخام) .

إلى محلول من هذا المركب في ١٠ مل من أسيتات الايثيل أضيف ٣ جم من ثاني أكسيد المنجنيز manganese dioxide ، و المخلوط قلب في درجة حرارة الغرفة لمدة ١ ساعة . مخلوط التفاعل رشح و الرشيح ركز عبر ضغط مختزل .

١٠ إلى محلول من المتبقي في ٥ مل من الطولوين toluene أضيف ٠.٦ مل من ٢، ٤، ٦-كوليدين 2,4,6-collidine و ٠.٣ مل من ميثيل كلوروفورمات methyl chloroformate ، و المخلوط قلب في ٨٠ درجة مئوية تحت بيئة من النيتروجين nitrogen . بعد التبريد لمخلوط التفاعل / اضيف حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid ١ عياري و يتم الاستخلاص بأسيتات الايثيل . الطبقة العضوية تجفف فوق سلفات مغنسيوم لامائية . عامل التفكك رشح والرشيح ركز عبر ضغط مختزل . المتبقي ينقى بكروماتوجرافية chromatography عمود هلام سيليك silica gel (اسيتات الايثيل - هبتان ethyl acetate-heptane) لتوفر المركب المعنون (٢٩٧ مجم، مخلوط أيزوميري isomeric) كمادة صلب صفراء اللون .

طيف الكتلة = ٥١٥

(٤٢ د)

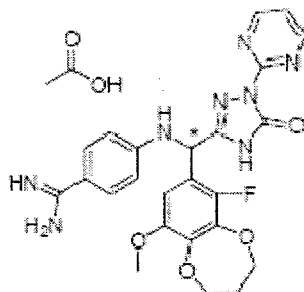
٢٠ (التركيب الكيميائي رقم ١٧٩)

Mass spectrum (ESI)m/z: 515 (M+H)⁺

[0488] (42d) (R) and (S)-4-[[[6-fluoro-9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-

yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0489] [Chemical Formula 179]



بعد إضافة ٢٠ مجم من ٢-هيدرازينو بيريميدين 2-hydrazinopyrimidine و ٥٠ ميكرو لتر من

٥ ثالث غيثيل أمين triethylamine إلى محلول من ١٠٣ مجم 2-(6-fluoro-9-methoxy-3,4-

dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester

في ٢ مل من DMF ، المخلوط قلب طوال الليل في ٨٥ درجة مئوية تحت بيئة من

النيتروجين nitrogen. مخلوط التفاعل ركز ، و المتبقي أذيب في ٣ مل من الميثانول

١٠ methanol و ٠.٣ مل حمض أسيتيك acetic acid . بعد إضافة ٢٠٠ مجم من صوديوم

سيانو ثلاث هيدرو بورات cyanotrihydroborate لمخلوط التفاعل ، قلب في درجة حرارة

الغرفة لمدة ١ ساعة . أضيف الماء لمخلوط التفاعل و يتم الاستخلاص بأسيتات

الايثيل ethyl acetate . الطبقة العضوية تجفف فوق سلفات مغنسيوم لامائية

anhydrous magnesium sulfate . عامل التفكك رشح والرشح ركز عبر ضغط مختزل .

١٥ المتبقي ينقى بكماتوجرافية chromatography عمود هلام سيليك NM "silica gel" (ميثانول

—أسيتات الايثيل (methanol-ethyl acetate 5-((6-fluoro-9-methoxy-3,4-dihydro-2H-

benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylamino]methyl}-2-pyrimidin-2-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-one

المركب (٦٧ مجم) كمادة صلب بلون بني فاتح .

إلى محلول من هذا المركب في ٣ مل من الميثانول : الماء : حمض الأسيتيك acetic acid =
 ١ : ١ : ١ مذيب مخلط أضيف ٧٠ مجم من مسحوق الحديد iron powder ، و المخلوط قلب
 طوال الليل في ٦٠ درجة مئوية تحت بيئة من النيتروجين nitrogen . بعد ترشيح مخلوط
 التفاعل ينقى بكماتوجرافية chromatography سائل عالي الأداء معكوس الحالة
 ٥ (أسيتونيتريل acetone ، ٠.١ % حمض أسيتيك acetic acid 4-((6-fluoro-9-

methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-
 dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino}benzamidinium acetate لتوفر المركب (٣٥
 مجم) .

طيف الكتلة = ٥٠٧

١٠ ٣٥ مجم من هذا المركب ينحل ضوئياً باستعمال عمود سوميكيرال أو غيه SUMICHIRAL
 ٢٥٠٠-OA-2500 ، و الناتج الأول (١١.١ مجم) من المركب المعنون يحصل كمادة صلب
 بيضاء اللون .

الرنين النووي المغناطيسي

زمن بقاء HPLC = ١٥ دقيقة .

١٥ مثال رقم ٤٣

(١٤٣)

(التركيب الكيميائي ١٨٠)

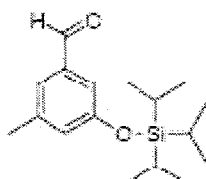
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.91 (s, 3H) 2.16-2.22 (m, 2H) 3.71 (s, 3H) 4.09-4.27 (m, 4H) 5.92
 (s, 1H) 6.81 (d, J=6.4Hz, 1H) 6.85 (d, J=9.2Hz, 2H) 7.30 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.61 (d,
 J=9.2Hz, 2H) 8.76 (d, J=4.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 15 min

[0490] Example 43: (R) and (S)-4-((3-methyl-5-(1-methylpiperidin-4-
 yloxy)phenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-
 yl)methyl}amino)benzamidinium diacetate

[0491] (43a) 3-methyl-5-triisopropylsilyloxybenzaldehyde

[0492] [Chemical Formula 180]



بعد اضافة ١.١١ جم من الايميدازول imidazole لمحلول من ٢.٠٢ جم من ٣-هيدروكسي-٥-ميثيل بنزالدهايد 3-hydroxy-5-methylbenzaldehyde (كاس رقم ٥ ٦٠٥٤٩-٢٦-٠) في ٢٠ مل من DMF ، مخلوط التفاعل برد لـ ١٠٠°C . لاحقاً ، أضيف ٣.٥٦ مل من كلوروثالث أيزوبروبيل سيلان chlorotriisopropylsilane والمخلوط قلب في درجة حرارة الغرفة ، و المخلوط يعالج مرتين مع ثاني إيثيل إثير diethyl ether . الطبقة العضوية تغسل مرتين بالماء ومن ثم تجفف فوق سلفات الماغنسيوم magnesium sulfate . عامل التفكك رشح والرشح ركز عبر ضغط مختزل . المتبقي ينقى بكروماتوجرافية chromatography عمود هلام سيليك silica gel (هكسان -ثاني إيثيل إثير hexane-diethyl ether) لتوفر المركب المعنون (٣.٨٦ جم) كزيت اصفر اللون .

الرنين النووي

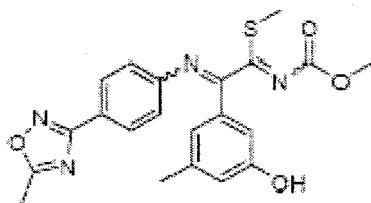
(٤٣ب)

(التركيبية الكيميائية ١٨١)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.12 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 18H) 1.24-1.33 (m, 3H) 2.39 (s, 3H) 6.97 (s, 1H) 7.16 (s, 1H) 7.27 (s, 1H) 9.90 (s, 1H)

[0493] (43b) {2-(3-hydroxy-5-methylphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester

[0494] [Chemical Formula 181]



٢٠

- على محلول من ٨١٩ مجم من $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ في ٨٠ مل من ثاني كلوروميثان dichloromethane أضيف ٢.٤٣ جم 4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamine من المركب ، اضيف ٣.٨٦ جم من ٣-ميثيل-٥-ثالث أيزوبروبيل سيلانيلوكسي بنزالدهيد 3-methyl-5-triisopropylsilanyloxybenzaldehyde ، ٣.٨ جم من MS3A وأضيف ٣.٦٧ مل من ثالث ميثيل سيليل سيانيد trimethylsilyl cyanide تحت بيئة من النيتروجين nitrogen ، و المخلوط قلب في درجة حرارة الغرفة لمدة ١٩ ساعة . مخلوط التفاعل رشح خلال السيليت celite ، والسيليت غسل بأسيتات الايثيل ethyl acetate . الطبقة العضوية ركزت عبر ضغط مختزل ، أضيف أسيتات الايثيل ethyl acetate و كربونات صوديوم هيدروجينية مائية مشبعة aqueous sodium hydrogencarbonate للمتبقي ، و يتم الاستخلاص بأسيتات الايثيل . بعد غسل الطبقة العضوية بالماء ومحلول ملحي مشبع ، يجفف فوق سلفات ماغنسيوم لامائية anhydrous magnesium sulfate . عامل التفكك رشح والرشيح ركز عبر ضغط مختزل . المتبقي ينقى بكماتوجرافية chromatography عمود هلام سيليك silica gel (اسيتات الايثيل -هبتان heptane-ethyl acetate) لتوفر مادة صلب دبقة بيضاء اللون (٤.٠٥ جم) .
- ١٥ إلى محلول من ٤.٠٥ جم من المادة الصلب دبقة البيضاء اللون المحصلة في ١٠٠ مل من الايثانول ethanol أضيف ١٤.٥ مل من محلول مائي ٢٠٪ من سلفيد الأمونيوم ammonium sulfide ، و المخلوط قلب في درجة حرارة الغرفة لمدة ١٤ ساعة و ٣٠ دقيقة . الماء أضيف لمخلوط التفاعل ، ويتم الاستخلاص بأسيتات الايثيل . بعد غسل الطبقة العضوية بالماء و محلول ملحي ، جفف فوق سلفات الماغنسيوم اللامائية anhydrous magnesium sulfate . عامل التفكك رشح والرشيح ركز عبر ضغط مختزل .
- ٢٠ لاحقا ، ١٠٠ مل من ثاني كلوروميثان dichloromethane تضاف للمتبقي المحصل للانحلال . بعد إضافة ١.٣٨ جم من Me_3OBF_4 للمحلول ، المخلوط قلب في درجة

حرارة الغرفة لمدة ٢ ساعة . أضيف كربونات صوديوم هيدروجينية مشبعة مائية aqueous sodium hydrogencarbonate لمخلوط التفاعل و يتم الاستخلاص بثاني كلوروميثان dichloromethane . الطبقة العضوية تجفف فوق سلفات مغنسيوم لأمائية anhydrous magnesium sulfate . عامل التفكك رشح والرشيح ركز عبر ضغط مختزل . ٥

على محلول من المتبقي المحصل في ٨٠ مل من الطولين toluene أضيف ٣.٩٣ مل من ٢، ٤، ٦-كوليدين 2,4,6-collidine و ١.٩٧ مل من ميثيل كلوروفورمات methyl chloroformate ، و المخلوط قلب في ٨٥ درجة مئوية تحت بيئة من النيتروجين nitrogen . الماء أضيف لمخلوط التفاعل و الاستخلاص يتم بأسيئات الايثيل ethyl acetate . الطبقة العضوية تغسل بحمض هيدروكلوريك hydrochloric acid ٠.٥ عياري مبرد بالتلج ، ماء ، كربونات صوديوم هيدروجينية مشبعة مائية aqueous sodium hydrogencarbonate و محلول ملحي مشبع ، ومن ثم جفف فوق سلفات مغنسيوم لأمائية . عامل التفكك رشح والرشيح ركز عبر ضغط مختزل . المتبقي ينقى بكروماتوجرافية chromatography عمود هلام سيليك silica gel (أسيئات الايثيل - هبتان heptane-ethyl acetate) لتوفر زيت أصفر اللون (١.٩ جم) . ١٥

على محلول من ١.٩ جم من الزيت الأصفر المحصل في ٢٠ مل من THF أضيف ٣.٦ مل من TBAF (١ مولار ، محلول THF) ، و المخلوط قلب في درجة حرارة الغرفة لمدة ٢ ساعة . بعد إضافة كلوريد أمونيوم مائي مشبع aqueous ammonium chloride لمخلوط التفاعل ، المذيب قطر عبر ضغط مختزل . الماء أضيف للمتبقي و يتم الاستخلاص بأسيئات الايثيل ethyl acetate . الطبقة العضوية تغسل بمحلول ملحي مشبع و تجفف فوق سلفات مغنسيوم لأمائية anhydrous magnesium sulfate . عامل التفكك رشح والرشيح ركز عبر ضغط مختزل . المتبقي ينقى بكروماتوجرافية chromatography عمود هلام سيليك silica gel ٢٠

(أسيتات الايثيل - هبتان heptane-ethyl acetate) لتوفر المركب المعنون (١.١ جم ، مخلوط

أيزوميري isomeric) .

الرنين النووي

(٤٣ ج)

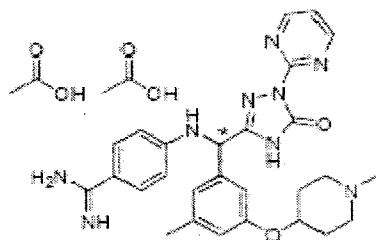
٥ (التركيبية الكيميائية رقم ١٨٢)

¹H-NMR (CDCl₃) Main isomer:

δ 2.32 (s, 3H) 2.35 (s, 3H) 2.65 (s, 3H) 3.62 (s, 3H) 5.14 (br.s, 1H) 6.83 (br.s, 1H) 7.15-7.17 (m, 3H) 7.23 (br.s, 1H) 8.00-8.03 (m, 2H)

[0495] (43c) (R) and (S)-4-((3-methyl-5-(1-methylpiperidin-4-yloxy)phenyl)-(5-oxo-1H-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl)amino)benzamidine diacetate

[0496] [Chemical Formula 182]



بعد إضافة ٣٢.٦ مجم من ١-ميثيل بيبريدين -٤- ول 1-methylpiperidin-4-ol و ٩٣ مجم

١٥ من ثالث فينيل فوسفين triphenylphosphine لمحلول من ١٠٠ مجم من المركب

في ١ مل من THF ، المخلوط قلب لمدة ٣٥ دقيقة أثناء التبريد فوق الثلج . بعد إضافة ٠.١

مل من DIA لمخلوط التفاعل و التقليب لمدة ٣٠ دقيقة أثناء التبريد فوق الثلج ، المخلوط قلب

في درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات . مخلوط التفاعل ركز و المتبقي ينقى بحرص

بواسطة كروماتوجرافية chromatography عمود هلام سيليكات "silica gel" - NAM (أسيتات

٢٠ الايثيل-هبتان (methylsulfanylethylidene) لتوفر ٧٨ مجم من المنتج الخام .

الى محلول من ٧٨ مجم من المنتج الخام المحصل في ٢ مل من DMF ، أضيف ١٤.٨ مجم

من ٢-هيدرازينو بيريميدين 2-hydrazinopyrimidine و ٠.٠٣١ مل من ثالث إيثيل أمين

triethylamine ، و قلب المخلوط في ٨٥ درجة مئوية لمدة ١٠ ساعات تحت بيئة من النيتروجين nitrogen. مخلوط التفاعل ركز عبر بيئة مختزلة .

المتبقي المحصل أذيب في ٢ مل من الميثانول methanol ، أضيف ١ مل من THF و ٠.٠٧ مل من حمض الأسيتيك acetic acid . بعد إضافة ١٠٠ مجم من صوديوم سيانوثالث هيدروبورات cyanotrihydroborate لمخلوطا لتفاعل قلب في درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات . مخلوط التفاعل ينقى بحرص بكروماتوجرافية chromatography سائل عالي الأداء معكوس الحالة (أسيتونيتريل acetonitrile - ماء ، ٠.١ ٪ حمض أسيتيك acetic acid) لتوفر المنتج الخام .

إلى محلول من المنتج الخام المحصل في ١.٨ مل من ميثانول methanol : ماء : حمض أسيتيك = ١ : ١ : ١ مذيب مخلط أضيف ٨٠ مجم من مسحوق الحديد iron powder ، والمخلوط قلب في ٦٠ درجة مئوية لمدة ١٠ ساعات تحت بيئة من النيتروجين . بعد ترشيح مخلوط التفاعل ، نقى بكروماتوجرافية chromatography سائل عالي الأداء معكوس الحالة (أسيتونيتريل acetonitrile ، ماء ، ٠.١ ٪ حمض أسيتيك acetic acid) .

المنتج المحصل ينحل ضوئيا باستعمال عمود سوميكيرال أو إيه SUMICHIRAL OA-2500 ٢٥٠٠- ، والناتج الأول (٣.١٦ مجم) من المركب المعنون يحصل كمادة صلبة بيضاء اللون .

الرنين النووي

زمن بقاء HPLC = ٧ دقيقة (اسم العمود سوميكيرال أو غي ٢٥٠٠ ، ٣٠ مم X ٢٥ سم ، المصنع سوميكا كيميكا سيرفايس ليمتد ، الطور المتحرك : ٠.٠٥ مولار أسيتات الأمونيوم

٢٠ - ميثانول ammonium acetate-methanol ، معدل الترويق = ٤٠ مل / دقيقة) .

مثال رقم ٤٤

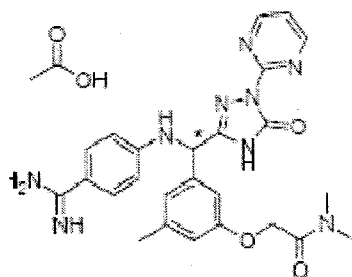
(التركيبية الكيميائية رقم ١٨٣)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.88 (br.s, 2H) 1.92 (s, 6H) 2.02 (br.s, 2H) 2.30 (s, 3H) 2.51 (s, 3H) 2.71 (br.s, 2H) 2.94 (br.s, 2H) 4.50 (br.s, 1H) 5.58 (s, 1H) 6.73 (br.s, 1H) 6.85 (d, J=9.2Hz, 2H) 6.96 (br.s, 1H) 6.98 (br.s, 1H) 7.31 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.60 (d, J=9.2Hz, 2H) 8.77 (d, J=4.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 7 min (Column name: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ × 25 cm, Manufacturer: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Mobile phase: 0.05 M ammonium acetate-methanol solution, Elution rate: 40 ml/min)

[0497] Example 44: (R) and (S)-2-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]-5-methylphenoxy}-N,N-dimethylacetamide acetate

[0498] [Chemical Formula 183]



الى محلول من ١٠٠ مجم 2-(3-hydroxy-5-methylphenyl)-2-[4-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid

15 methyl ester من المركب (مثال ٤٣ب) في ٢ مل من DMF أضيف ٦٥ مجم من

كربونات البوتاسيوم potassium carbonate ، ١٨ مجم من رباعي بيوتيل أمونيوم يوديد

2-chloro-N,N-dimethylacetamide و ٠.٠٤٩ مل من ٢-كلورون، ثنائي ميثيل أسيتاميد

2-chloro-N,N-dimethylacetamide ، والمخلوط قلب في درجة حرارة الغرفة لمدة ٦ ساعات

و ٣٠ دقيقة . أضيف أسيتات الايثيل ethyl acetate والماء لمخلوط التفاعل ، ويتم

٢٠ الاستخلاص ٣ مرات مع أسيتات الايثيل Ethyl acetate . الطبقة العضوية رشحت خلال

بريسيب والرشيح ركز .

إلى محلول من المتبقي المحصل في ٢ مل من DMF أضيف ٢٣.٤ مجم من ٢-

هيدرازينو بيريميدين 2-hydrazinopyrimidine و ٠.٥ مل من ثالث إيثيل أمين triethylamine

والمخلوط قلب في ٨٥ درجة مئوية لمدة ١٠ ساعات تحت بيئة من النيتروجين nitrogen. مخلوط التفاعل ركز عبر ضغط مختزل.

المتبقي المحصل أذيب في ٢ مل من الميثانول methanol ، و ١ مل من THF و ٠.٠٧ مل من حمض الأسيتيك acetic acid . بعد إضافة ١٠٠ مجم من صوديوم سيانوثالث هيدروبورات cyanotrihydroborate لمخلوط التفاعل ، قلب في درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات . مخلوط التفاعل ينقى بكميات جرافية سائل عالي الأداء معكوس الحالة (اسيتونتريل - ماء ، ٠.١ ٪ حمض أسيتيك acetic acid) لتوفر المنتج الخام.

إلى محلول من المنتج الخام المحصل في ١.٨ مل من ميثانول methanol : ماء : حمض أسيتيك = ١ : ١ : ١ مذيب مخلوط أضيف ١٨٠ مجم من مسحوق لحديد ، وقلب المخلوط في ٦٠ درجة مئوية لمدة ١٠ ساعات تحت بيئة من النيتروجين nitrogen. بعد ترشيح مخلوط التفاعل ، ينقى بكميات جرافية chromatography سائل عالي الأداء معكوسة الحالة (اسيتونتريل - ماء ، ٠.١ ٪ حمض أسيتيك acetic acid) .

المنتج المحصل ينحل ضوئياً باستعمال عمود سميكرال أو إيه ٢٥٠٠ SUMICHIRAL OA- 2500 ، و الناتج الأول (١.٤ مجم) من المركب المعنون يحصل كمادة صلبة بيضاء اللون .
الرنين النووي ١٥

زمن بقاء HPLC = ٩ دقيقة (اسم العمود : سوميكيرال أو إيه-٢٥٠٠ SUMICHIRAL OA-2500 ، ٣٠ مم X ٢٥ سم ، المصنع ، سوميكا كيميكا أناليسيز سيرفايس ليمتد) ،
الطور المتحرك ٠.٠٥ مولات محلول أسيتات الامونيوم - ميثانول ammonium acetate methanol ، معدل الترويق ٤٠ مل / دقيقة) .

٢٠ مثال رقم ٤٥

(١٤٥)

(التركيب الكيميائية رقم ١٨٤)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.91 (s, 3H) 2.30 (s, 3H) 2.92 (s, 3H) 3.05 (s, 3H) 4.77 (s, 2H) 5.57 (s, 1H) 6.74 (s, 1H) 6.84 (d, J=8.8Hz, 2H) 6.94 (s, 1H) 7.00 (s, 1H) 7.30 (t, J=4.4Hz, 1H) 7.59 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.77 (d, J=4.4Hz, 2H)

HPLC retention time: 9 min (Column name: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ × 25 cm, Manufacturer: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Mobile phase: 0.05 M ammonium acetate-methanol solution, Elution rate: 40 ml/min)

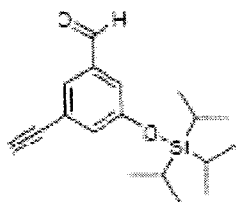
[0499] Example 45 (1) 4-[(R) and (S)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-{3-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-5-

vinylphenyl}methyl)amino]benzamidinium acetate and

(2) 4-[(R) and (S)-{3-ethynyl-5-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]phenyl}-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl)amino]benzamidinium acetate

[0500] (45a) 3-ethynyl-5-triisopropylsilyloxybenzaldehyde

[0501] [Chemical Formula 184]



١٥ إلى محلول من ٢ جم من ٣-إيثاينيل -٥-هيدروكسي بنزالدهايد 3-ethynyl-5-

hydroxybenzaldehyde في ٢٠ مل من DMF أضيف ١.٨٧ جم من الازول imidazole

و ٤.٤ مل من كلوروثالث أيزوبروبيل سيلان chlorotriisopropylsilane . المخلوط قلب

طوال الليل في درجة حرارة الغرفة . أضيف الماء لمخلوط التفاعل و يتم الاستخلاص

بأسيئات الايثيل ethyl acetate . الطبقة العضوية تغسل بحمض هيدروكلوريك

٢٠ hydrochloric acid ١ عياري مبرد بالتلج ، الماء و محلول ملحي مشبع ، و تجفف فوق

سلفات الماغنسيوم اللامائية anhydrous magnesium sulfate . عامل التفكك رشح والرشيح

ركز عبر ضغط مختزل . المتبقي ينقى بكماتوجرافية chromatography عمود هلام سيليك

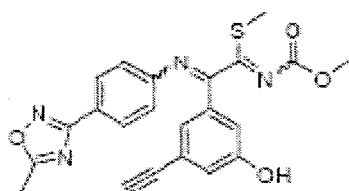
silica gel (أسيئات الايثيل -هبتان ethyl acetate-heptane) لتوفر المركب المعنون (٣.٩٢

جم) كزيت اصفر فاتح اللون .

٢٥ الرنين النووي المغناطيسي

(التركيبية الكيميائية ١٨٥)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.11 (d, J=6.8Hz, 18H) 1.23-1.32 (m, 3H) 3.13 (s, 1H) 7.21-7.23 (m, 1H) 7.34 (d, J=1.2Hz, 1H) 7.55 (dd, J=1.2, 1.6Hz, 1H) 9.90 (s, 1H)
 [0502] (45b) {2-(3-ethynyl-5-hydroxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester
 [0503] [Chemical Formula 185]



بعد إضافة ٢.٥١ جم 4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamine من المركب ،
 اضيف ٨ جم من MS3A ، ٨٠٦ مجم من Yb(OTf)₃ و ٤.٩ مل من ثالث ميثيل سيليل
 سيانيد trimethylsilyl cyanide لمحلول من ٣.٩٢ جم من ٣-ايثاينيل -٥-ثالث ايزوبروبيل
 سيلانيلوكسي بنزالدهايد 3-ethynyl-5-triisopropylsilyloxybenzaldehyde في ١٠٠ مل
 من ثاني كلوروميثان dichloromethane تحت بيئة من النيتروجين nitrogen ، المخلوط قلب
 في درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة . مخلوط التفاعل رشح ، والرشيح ركز عبر ضغط
 مختزل . المتبقي ينقى بكموماتوحرافية عمود هلام سيليك silica gel column
 chromatography (اسيتات الايثيل -هبتان ethyl acetate-heptane) لتوفر المادة الصلبة
 صفراء فاتحة اللون (٦.٠٦ جم) .

الى محلول من ٦.٠٦ جم من المادة الصلبة صفراء اللون المحصلة في ١٥٠ مل من ميثانول
 : THF = ٢ : ١ مذيب مخلط أضيف ١٠٠ مل من ٢٠٪ محلول مائي من سلفيد الأمونيوم ،
 و المخلوط قلب في درجة حرارة الغرفة مدة ٢٥ ساعة و ٣٠ دقيقة. مخلوط التفاعل ركز عبر
 ضغط مختزل . الماء أضيف للمتبقى ويتم الاستخلاص بأسيتات الايثيل ethyl acetate . بعد
 غسل الطبقة العضوية بالماء و محلول مائي مشبع ، تجفف فوق سلفات صوديوم لامائية
 anhydrous sodium sulfate . عامل التفكك رشح والرشيح ركز عبر ضغط مختزل .

إلى محلول من المتبقي في ٢٠ مل من DMF أضيف ٣٨٣ مجم من الـimidazole
و ١.٢ مل من كلوروثالث أيزوبروبيل سيلان chlorotriisopropylsilane . المخلوط قلب في
درجة حرارة الغرفة لمدة ٢ ساعة . أضيف الماء لمخلوط التفاعل و الاستخلاص يتم مع
أسيتات الايثيل ethyl acetate . الطبقة العضوية غسلت بالماء ومحلول ملحي مشبع ، ومن ثم
٥ تجفف فوق سلفات صوديوم لامائية anhydrous sodium sulfate . عامل التفكك رشح
والرشح ركز عبر ضغط مختزل . المتبقي ينقى بكروماتوجرافية chromatography عمود
هلام سيليك silica gel (اسيتات الايثيل - هبتان ethyl acetate-heptane) لتوفر مادة صلبة
صفراء فاتحة اللون (٥.٥٨ جم) .

إلى محلول من ٥.٥٨ جم من المادة الصلب صفراء اللون المحصلة في ٥٠ مل من
١٠ الأسيتونيتريل acetonitrile أضيف ١.٧٤ جم Me3OBF4 ، و المخلوط قلب في صفر
درجة مئوية لمدة ١٠ دقيقة . أضيف كربونات صوديوم هيدروجينية مائية مشبعة
aqueous sodium hydrogencarbonate لمخلوط التفاعل و يتم الاستخلاص بأسيتات الايثيل .
بعد غسل الطبقة العضوية بالماء و محلول ملحي مشبع ، تجفف فوق سلفات مغنسيوم لامائية
anhydrous magnesium sulfate . عامل التفكك رشح والرشح ركز عبر ضغط مختزل
١٥ ليوفر زيت أصفر اللون (٥.٨٧ جم) .

إلى محلول من ٥.٨٧ جم من الزيت المحصل أصفر اللون في ١٠٠ مل من أسيتات الايثيل
ethyl acetate أضيف ١٥ جم من ثاني أكسيد المنجنيز manganese dioxide ، والمخلوط قلب
في درجة حرارة الغرفة لمدة ٢ ساعة . مخلوط التفاعل رشح والرشح ركز عبر ضغط
مختزل ليوفر زيت برتقالي اللون (٥.٦ جم) .

٢٠ إلى محلول من ٥.٦ جم من الزيت البرتقالي اللون الناتج في ٦٠ مل من الطولوين toluene
أضيف ٤.٨٤ مل من ٢، ٤، ٦-كوليدين 2,4,6-collidine و ٢.٤٢ مل من ميثيل
كلوروفورمات methyl chloroformate ، و المخلوط قلب في ٨٠ درجة مئوية تحت بيئة من

النيتروجين . الماء أضيف لمخلوط التفاعل و الاستخلاص يتم بأسيتات الايثيل
ethyl acetate . الطبقة العضوية تغسل بحمض هيدروكلوريك hydrochloric acid ١
عياري مبرد ، ماء ومحلول ملحي مشبع و من ثم تجفف فوق سلفات مغنسيوم لامائية
anhydrous magnesium sulfate . عامل التفكك رشح والرشيح ركز عبر ضغط مختزل .
المتبقي ينقى بكماتوجرافية chromatography عمود هلام سيليك silica gel (اسيتات الايثيل
٥ - هبتان ethyl acetate-heptane) لتوفر زيت أصفر اللون (٤.٧١ جم) .

إلى محلول من ٤.٧١ جم من الزيت الأصفر المحصل في ٦٠ مل من THF أضيف ٨.٧٧
مل من TBAF (١ مولار ، محلول THF) ، و المخلوط قلب في صفر درجة مئوية لمدة ١
ساعة . أضيف كلوريد أمونيوم مائي مشبع aqueous ammonium chloride لمخلوط التفاعل
١٠ ويتم الاستخلاص بأسيتات الايثيل ethyl acetate . الطبقة العضوية تغسل بالماء ومحلول
ملحي مشبع و تجفف فوق سلفات امغنسيوم لامائية anhydrous magnesium sulfate . عامل
التفكك رشح والرشيح ركز عبر ضغط مختزل . المتبقي ينقى بكماتوجرافية
chromatography عمود هلام سيليك silica gel (اسيتات الايثيل -هبتان ethyl acetate-
heptane) ليوفر المركب المعنون (٣.٢٨ جم) كمادة صلبة صفراء اللون .

١٥ الرنين النووي

(٤٥ ج)

(التركيب الكيميائية رقم ١٨٦)

¹H-NMR (CDCl₃) Main isomer:

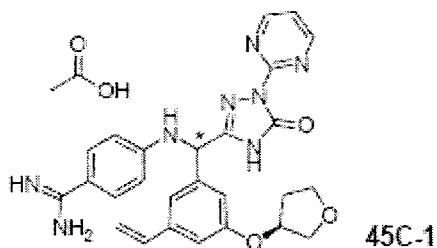
δ 2.32 (s, 3H) 2.66 (s, 3H) 3.10 (s, 1H) 3.65 (s, 3H) 7.12 (dd, J=1.2,2.4Hz, 1H) 7.15 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.38 (dd, J=1.6,2.4Hz, 1H) 7.51 (d, J=1.2,1.6Hz, 1H) 8.03 (d, J=8.8Hz, 2H)

[0504] (45c) 4-[(R) and (S)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-{3-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-5-vinylphenyl}methyl]amino]benzamidine acetate (45C-1) and

4-[(R) and (S)-{3-ethynyl-5-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]phenyl}-(5-oxo-1-

pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl)amino]benzamidine acetate (45C-2)

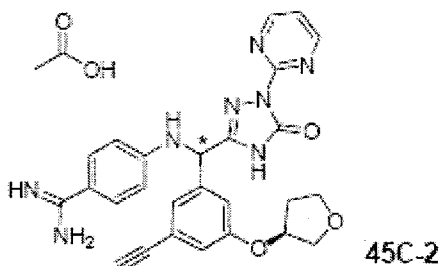
[0505] [Chemical Formula 186]



45C-1

٥ (التركيب الكيميائي رقم ١٨٧)

[0506] [Chemical Formula 187]



45C-2

١٠ بعد إضافة ٠.٠٧٤٤ مل من المركب (R)-(-)-3-hydroxytetrahydrofuran ، اضيف ١٢١ مجم من ثصالت فينيل فوسفين triphenylphosphine و ٠.٠٨٩١ مل من ثاني أيزوبروبيل أزوتائي كربوكسيلات diisopropyl azodicarboxylate لمحلول من ١٠٠ مجم من المركب

{2-(3-ethynyl-5-hydroxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester في ١ مل من THF في صفر درجة مئوية ، المخلوط قلب في درجة حرارة الغرفة لمدة ١٦ ساعة و ٣٠ دقيقة . مخلوط التفاعل ركز ، و المتبقي ينقى بحرص بكموماتوجرافية عمود هلام سيليك silica gel column chromatography (اسيتات الايثيل - هبتان ethyl acetate-heptane) ليوفر ١١٦ مجم من المنتج الخام .

إلى محلول من ١٠٥ مجم من المنتج الخام المحصل أضيف ١ مل من DMF أضيف ٢٣ مجم من ٢-هيدرازينو بيريدين 2-hydrazinopyrimidine و ٠.٠٢٩ مل من ثالث إيثيل أمين

triethylamine ، و المخلوط قلب في ٨٥ درجة مئوية لمدة ١٩ ساعة تحت بيئة من النيتروجين . مخلوط التفاعل ركز ، و المتبقي أذيب في ٠.٨ مل من الميثانول methanol ، ٠.٨ مل من THF و ٠.٠٨ مل من حمض الأسيتيك acetic acid .

بعد إضافة ١٠٠ مجم من صوديوم سيانوثلث هيدروبورات cyanotrihydroborate للمحلول ، المخلوط قلب في درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات . مخلوط التفاعل ينقى بحرص بكموماتوجرافية سائل عالي الأداء معكوس الحالة (اسيتونيتريل acetonitrile - ماء ، ٠.١ ، ٪ حمض أسيتيك acetic acid) ليوفر المنتج الخام .

إلى محلول من المنتج الخام المحصل في ٣ مل من ميثانول methanol : ماء : حمض أسيتيك = ١ : ١ : ١ مذيب مخلط أضيف ١٠٠ مجم من مسحوق الحديد iron powder ، و المخلوط قلب في ٦٥ درجة مئوية لمدة ٤٧ ساعة تحت بيئة من النيتروجين . بعد ترشيح مخلوط التفاعل ، ينقى بكموماتوجرافية chromatography سائل عالي الأداء معكوس الحالة (اسيتونيتريل acetonitrile - ماء ، ٠.١ ، ٪ حمض أسيتيك acetic acid) 4-[[[(5-oxo-1-

pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-{3-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-5-vinylphenyl)methyl}amino]benzamidinium acetate and 4-[(3-ethynyl-5-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]phenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino]benzamidinium acetate .

طيف الكتلة ٤٩٩

طيف الكتلة ٤٩٧

المركب الأول ينحل ضوئيا باستعمال عمود سوميكيرال أو إيه ٢٥٠٠ ، و النتائج الأولى (٢٠٠٥ مجم) من المركب المعنون (٤٥ ج-١) يحصل كمادة صلب بلون اصفر فاتح .

الرنين النووي

زمن بقاء HPLC = ١٤ دقيقة .

المركب الثاني ينحل ضوئياً باستعمال عمود سوميكيرال أو غيره ٢٥٠٠ SUMICHIRAL
OA-2500 ، و الناتج الأول (١.٤٣ مجم) من المركب المعنون (٤٥ج-١) يحصل كمادة
صلب بلون اصفر فاتح .

الرنين النووي المغناطيسي

٥ زمن بقاء HPLC = ١٥ دقيقة .

مثال رقم ٤٦

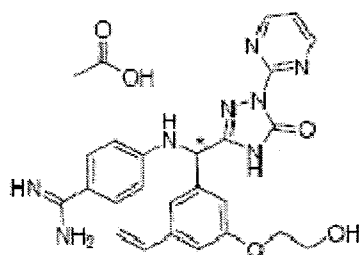
(التركيبية الكيميائية رقم ١٨٨)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.92 (s, 3H) 1.97-2.07 (m, 1H) 2.14-2.26 (m, 1H) 3.50 (s, 1H) 3.79-3.97 (m, 4H) 4.97-5.03 (m, 1H) 5.62 (s, 1H) 6.85 (d, J=9.2Hz, 2H) 6.92-6.93 (m, 1H), 7.12-7.13 (m, 1H) 7.27 (br.s, 1H) 7.30 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.61 (d, J=9.2Hz, 2H) 8.77 (d, J=4.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 15 min

[0507] Example 46: (R) and (S)-4-({[3-(2-hydroxyethoxy)-5-vinylphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino)benzamidinium acetate

[0508] [Chemical Formula 188]



بعد إضافة ٢٠٠ مجم من كربونات البوتاسيوم potassium carbonate و ٠.١ مل من ٢-

(٢-بروموايثوكسي) رباعي هيدرو-٢-يد-بيران (2-(2-bromoethoxy)tetrahydro

٨٠ مجم - 2-(3-ethynyl-5-hydroxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylimino]-1-methylsulfanylium ethylidene} carbamic acid methyl ester ٢٠

(ماثل ٤٥ب) في ١ مل DMF ، المخلوط قلب في درجة حرارة الغرفة لمدة ١٤ ساعة . الماء

أضيف لمخلوط التفاعل و الاستخلاص يتم بأسيتات الايثيل ethyl acetate . الطبقة العضوية

تغسل بالماء و تجفف خلال بريسبي . الرشيع ركز ، و المتبقي ينقى بكروماتوجرافية عمود هلام سيليك (أسيتات الايثيل -هبتان) silica gel column chromatography (ethyl acetate-heptane) لتوفر ٩٥ مجم من زيت اصفر اللون .

٥ على محلول من ٩٥ مجم من الزيت الأصفر المحصل في ١ مل من DMF أضيف ١٩ مجم من ٢-هيدرازينو بيريميدين 2-hydrazinopyrimidine و ٠.٠٢٤ مل من ثالث إيثيل أمين triethylamine ، و المخلوط قلب في ٨٥ درجة مئوية لمدة ١٦ ساعة تحت بيئة من النيتروجين . مخلوط التفاعل ركز ، والمتبقي أذيب في ١ مل من الميثانول ، ١ مل من THF ، و ٠.١ مل من حمض الأسيتيك acetic acid . بعد إضافة ١٠٠ مجم من صوديوم سيانو ثلاث هيدرو بورات cyanotrihydroborate للمحلول ، المخلوط قلب في درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات . مخلوط التفاعل ينقى بحرص بكروماتوجرافية chromatography سائل عالي الأداء معكوس الحالة (أسيتونيتريل - ماء ، ٠.١ % حمض أسيتيك acetic acid) لتوفر المنتج الخام .

١٥ إلى محلول من المنتج الخام المحصل في ٣ مل من ميثانول methanol : ماء : حمض أسيتيك = ١ : ١ : ١ مذيب مغلط أضيف ١٠٠ مجم من مسحوق الحديد iron powder ، والمخلوط قلب في ٦٠ درجة مئوية لمدة ٢ يوم تحت بيئة من النيتروجين . بعد ترشيح مخلوط التفاعل ، ينقى بحرص بكروماتوجرافية سائل عالي الأداء معكوس الحالة (أسيتونيتريل - ماء ، ٠.١ % حمض أسيتيك acetic acid) لتوفر ٥.٦٣ مجم 4-([3-(2-hydroxyethoxy)-5-vinylphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl)amino)benzamidinium acetate. من المركب

٢٠ المعنون .

طيف الكتلة = ٤٧٣

هذا المركب ينحل ضوئيا باستعمال عمود سوميكيرال أو إيه - ٢٥٠٠ SUMICHIRAL OA- 2500 ، و الناتج الأول (١.٩٩ مجم) من المركب المعنون يحصل كمادة صلب بيضاء اللون

الرنين النووي المغناطيسي

٥ زمن بقاء HPLC = ١٥ دقيقة (اسم العمود = عمود سوميكيرال أو إيه ٢٥٠٠
SUMICHIRAL OA-2500 ، ٣٠ مم x ٢٥ سم ، المصنع سوميكا كيميكا كيميكا أناليسيز
سيرفايس ليمتد Sumika Chemical Analysis Service, Ltd ، الطور المتحرك = ٠.٠٥
مولار محلول أسيتات أمونيوم - ميثانول ammonium acetate-methanol ، معدل الترويق
٢٠ مل / دقيقة) .

١٠ مثال رقم ٤٧

(التركيب الكيميائية رقم ١٨٩)

Mass spectrum (ESI)m/z: 473 (M+H)⁺

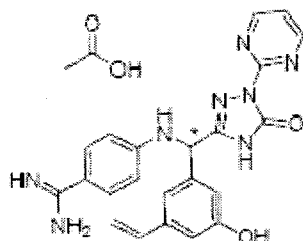
This compound was optically resolved using a SUMICHIRAL OA-2500 column, and the first fraction (1.99 mg) of the title compound was obtained as a white solid.

¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.91 (s, 3H)3.84 (t, J=4.8Hz, 2H)4.04 (m, 2H)5.23 (dd, J=0.8,10.8Hz, 1H)5.59 (s, 1H)5.78 (dd, J=0.8,17.6Hz, 1H)6.69 (dd, J=10.8,17.6Hz, 1H)6.85 (d, J=9.2Hz, 2H)6.92-6.99 (m, 1H) 7.03-7.10 (m, 1H)7.24 (s, 1H)7.27 (t, J=4.8Hz, 1H)7.59 (d, J=9.2Hz, 2H)8.76 (d, J=4.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 15 min (Column name: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ × 25 cm, Manufacturer: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Mobile phase: 0.05 M ammonium acetate-methanol solution, Elution rate: 20 ml/min)

[0509] Example 47: (R) and (S)-4-[[3-hydroxy-5-vinylphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0510] [Chemical Formula 189]



بعد إضافة ١١ مجم من ٢-هيدرازينو بيريميدين 2-hydrazinopyrimidine و ٠.٠١٤ مل من ثالث إيثيل أمين triethylamine لمحلول من ٤٣ مجم 2-(3-ethynyl-5-hydroxyphenyl)-

1-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-2-

methysulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester (مثال ٤٥) في ١

مل من DMF ، المخلوط قلب في ٨٥ درجة مئوية لمدة ١٦ ساعة تحت بيئة من

النيتروجين . مخلوط التفاعل ركز ، و المتبقي أذيب في ١ مل ميثانول methanol ، ١ مل من

THF و ٠.١ مل من حمض الأسيتيك acetic acid . بعد إضافة ١٠٠ مجم من صوديوم

سيانوثالث هيدرو بورات cyanotrihydroborate للمحلول ، المخلوط قلب في درجة حرارة

الغرفة لمدة ٣ ساعات . مخلوط التفاعل ينقى بحرص بكروماتوجرافية chromatography ١٠

سائل عالي الأداء معكوس الحالة (أسيتونيتريل acetonitrile - ماء ، ٠.١ % حمض أسيتيك

acetic acid) لتوفر المنتج الخام .

إلى محلول من المنتج الخام المحصل في ٣ مل من الميثانول methanol : الماء :

حمض الأسيتيك = ١ : ١ : ١ مذيب مخطط أضيف ١٠٠ مجم من مسحوق الحديد

iron powder ، و المخلوط قلب في ٦٠ درجة مئوية لمدة ٢ يوم تحت بيئة من النيتروجين . ١٥

بعد ترشيح مخلوط التفاعل ، ينقى بكروماتوجرافية chromatography سائل عالي الأداء

معكوس الحالة (أسيتونيتريل acetonitrile - ماء ، ٠.١ % حمض أسيتيك acetic acid) ليوفر

٦.٠٥ مجم 4-[(3-hydroxy-5-vinylphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-

benzamidine acetate. [1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino} من المركب.

طيف الكتلة = ٤٢٩

هذا المركب ينحل ضوئياً باستعمال عمود سوميكيرال أو ايه ٢٥٠٠ ، و النتائج الأول (٢.١٣ مجم) من المركب المعنون يحصل كمادة صلب بلون أبيض .

الرنين النووي

٥ زمن بقاء HPLC = ١١ دقيقة . اسم العمود = عمود سوميكيرال أو ايه ٢٥٠٠ ، ٣٠ مم X

٢٥ سم ، المصنع سوميكا كيميكا أناليسيز سيرفايس ليمتد ، الطور المتحرك = ٠.٠٥ مولار

محلول أسيتات أمونيوم -ميثانول ، معدل الترويق ٣٠ مل /دقيقة) .

مثال رقم ٤٨

(التركيبية ليميائية رقم ١٩٠)

Mass spectrum (ESI)m/z: 429 (M+H)⁺

This compound was optically resolved using a SUMICHIRAL OA-2500 column, and the first fraction (2.13 mg) of the title compound was obtained as a white solid.

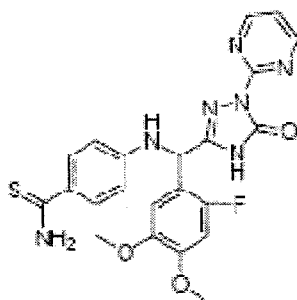
¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.91 (s, 3H)5.20 (d, J=11.2Hz, 1H)5.56 (s, 1H)5.74 (d, J=17.6Hz, 1H)6.65 (dd, J=11.2,17.6Hz, 1H)6.81-6.88 (m, 4H)7.11 (s, 1H)7.29 (br.s, 1H)7.60 (d, J=8.8Hz, 2H)8.77 (d, J=4.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 11 min (Column name: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ × 25 cm, Manufacturer: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Mobile phase: 0.05 M ammonium acetate-methanol solution, Elution rate: 30 ml/min)

[0511] Example 48: 4-[[[(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]-N-methylbenzamidinium acetate

[0512] (48a) 4-[[[(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]thiobenzamide

[0513] [Chemical Formula 190]



المركب المعنون يحصل بنفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ٢٢- (أ) ، فيما عدا استعمال المركب 2-fluoro-3,4-dimethoxybenzaldehyde بدلا من المركب في المثال ٢٢ و استعمال ٢-هيدرازينو بيريميدين 2-hydrazinopyrimidine بدلا من (١-أكسي بيريدين-٢-يل) هيدرازين 2-fluoro-3,5-dimethoxybenzaldehyde في المثال ٢٢).

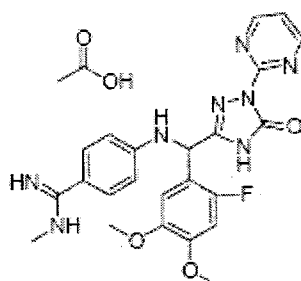
٥ الرنين النووي المغناطيسي

(٤٨ب)

التركيبية الكيميائية رقم ١٩١)

¹H-NMR (d₆-DMSO)δ 3.70 (s, 3H)3.77 (s, 3H)6.31 (d, J=6.9Hz, 1H)6.68 (d, J=8.9Hz, 2H)6.96 (d, J=11.5Hz, 1H)7.15 (d, J=6.5Hz, 1H)7.02 (d, J=6.9Hz, 1H)7.37 (t, J=4.9Hz, 1H)7.83 (d, J=8.9Hz, 2H)8.79 (d, J=4.9Hz, 2H)9.05 (s, 1H)9.34 (s, 1H)12.24 (s, 1H)

[0514] (48b) 4-{{[(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}-N-methylbenzamidine acetate
[0515] [Chemical Formula 191]



١٥

بعد إضافة ٢٤.٤ مجم ن Me3O+ BF4- لمحلول من ٧٢.٢ مجم من المركب

4-{{[(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}thiobenzamide في ١٠١ مل من أسيتونيتريل acetonitrile تحت بيئة من النيتروجين nitrogen ، المخلوطين قلب في درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات . المذيب فصل عبر ضغط مختزل ، المتبقي أذيب في ٢ مل من الأسيتونيتريل ٢٠ acetonitrile و ٢ مل من ٢-بروبانول 2-propanol ، و ١٥.٢ مجم من هيدروكلوريك ميثيل أمين methylamine hydrochloride و ٣١.٤ ميكرو لتر من ثالث إيثيل أمين triethylamine .

مخلوط التفاعل قلب في ٨٥ درجة مئوية لمدة ١٦ ساعة تحت بيئة من النيتروجين nitrogen ومن ثم برد . المذيب ركز ، و المتبقي بكميات جرافية chromatography هلام سائل عالي الأداء معكوس الطور (أسيتونيتريل acetonitrile -ماء ، ٠.١ حمض أسيتيك acetic acid) ليوفر المركب المعنون (١٠.٩ مجم) كمادة صلبة بيضاء اللون .

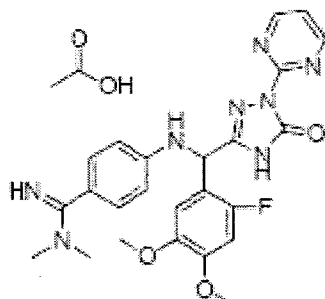
٥ الرنين النووي المغناطيسي

مثال رقم ٤٩

(التركيب الكيميائي رقم ١٩٢)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.95 (s, 3H) 3.03 (s, 3H) 3.75 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 5.93 (s, 1H) 6.85 (d, J=11.2Hz, 1H) 6.87 (d, J=9.0Hz, 2H) 7.08 (d, J=6.6Hz, 1H) 7.35 (t, J=4.6Hz, 1H) 7.55 (d, J=9.0Hz, 2H) 8.78 (d, J=4.6Hz, 2H)

[0516] Example 49: 4-[[[(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]-N, N-dimethylbenzamidinium acetate [0517] [Chemical Formula 192]



١٥ المركب المعنون يحصل كمادة صلبة بيضاء اللون بنفس الطريقة كما في المثال ٤٨ ب) ،

dimethylamine hydrochloride فيما عدا استعمال ثاني ميثيل أمين هيدروكلوريد بدلا من ميثيل أمين هيدروكلوريد methylamine hydrochloride في مثال ٤٨ ب) .

الرنين النووي لمغناطيسي

مثال رقم ٥٠

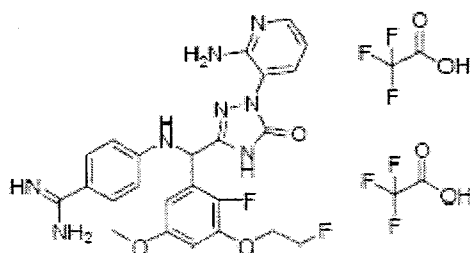
٢٠ (١٥٠)

(التركيب الكيميائي رقم ١٩٣)

[0518] Example 50: (R) and (S)-4-({[1-(2-aminopyridin-3-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-[2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]methyl}amino)benzamidinium diacetate

[0519] (50a) 4-({[1-(2-aminopyridin-3-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-[2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]methyl}amino)benzamidinium bistrifluoroacetate

[0520] [Chemical Formula 193]



المركب المعنون يحصل كمادة صلبة بنية اللون بنفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ٣ و١ -

١٠ ٣ ز) ، فيما عدا استعمال (٢-نيتروبيبريدين-٣-يل) هيدرازين (2-nitropyridin-3-yl)hydrazine

بدلاً من ٢-هيدرازينو بيري مدين 2-hydrazinopyrimidine في مثال ٣ و١).

الرنين النووي المغناطيسي

(٥٠ب)

(التركيبية ليميائية رقم ١٩٤)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 3.73 (s, 3H) 4.25 (m, 1H) 4.34 (m, 1H) 4.67 (m, 1H) 4.79 (m, 1H) 6.03 (s, 1H) 6.62 (dd, J=5.2, 3.1 Hz, 1H) 6.69 (dd, J=7.0, 3.1 Hz, 1H) 6.75 (dd, J=8.1, 5.4 Hz, 1H) 6.87 (d, J=8.9 Hz, 2H) 7.64 (d, J=8.9 Hz, 2H) 7.66 (dd, J=8.1, 1.0 Hz, 1H) 7.96 (dd, J=5.4, 1.0 Hz, 1H)

[0521] (50b) (R) and (S)-4-({[1-(2-aminopyridin-3-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-[2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]methyl}amino)benzamidinium diacetate

[0522] [Chemical Formula 194]

الضوئي لـ ٢٨ مجم من المركب 4-({[1-(2-aminopyridin-3-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-

methoxyphenyl]methyl}amino)benzamidine bistrifluoroacetate ، و الناتج الأول

(١١.٧ مجم) للمركب المعنون يحصل كمادة صلب بيضاء اللون .

الرنين النووي المغناطيسي

زمن بقاء HPLC = ١٢ دقيقة (اسم العمود = عمود سوميكيرال أو إيه ٢٥٠٠

ASUMICHIRAL OA-2500 ، ٣٠ مم X ٢٥ سم ، المصنع سوميكا كيميكاألأليسير

١٠ سيرفايس ليمتد Sumika Chemical Analysis Service, Ltd ، الطور المتحرك = ٠.٠٥

مولار محلول أسيتات أمونيوم - ميثانول ammonium acetate-methanol ، معدل التزويق

١٥ مل / دقيقة).

مثال رقم ۵۱

(١٥١)

١٥ (التركيبة الكيميائية رقم ١٩٥)

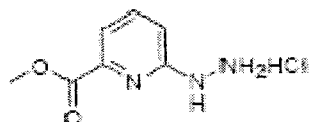
¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.93 (s, 6H)3.72 (s, 3H)4.25 (m, 1H)4.33 (m, 1H)4.67 (m, 1H)4.78 (m,1H)5.99 (s, 1H)6.63 (dd, J=5.4,3.2Hz, 1H)6.66 (dd, J=7.3,3.2Hz, 1H)6.75 (dd, J=8.0,5.1Hz, 1H)6.85 (d, J=8.9Hz, 2H)7.63 (d, J=8.9Hz, 2H)7.66 (dd, J=8.0,1.4Hz, 1H)7.94 (dd, J=5.1,1.4Hz, 1H)

HPLC retention time: 12 min (Column name: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ × 25 cm, Manufacturer: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Mobile phase: 0.05 M ammonium acetate-methanol solution, Elution rate: 15 ml/min)

[0523] Example 51: 4-({[1-(6-aminopyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-[2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]methyl}amino)benzamidinium trifluoroacetate

[0524] (51a) 6-hydrazinopyridine-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride

[0525] [Chemical Formula 195]



- إلى محلول من ١.٧ جم من المركب 6-bromopyridine-2-carboxylic acid methyl ester ،
 أضيف ٢٨٨ مجم من المركب tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) و ٢.٥٦ جم
 من كربونات السيزيوم cesium carbonate و ١.٠٤ جم من ثالث بيوتيل كاربازينات
 ١٠ t-butyl carbazinate تحت بيئة من النيتروجين nitrogen atmosphere ، و المخلوط قلب
 أثناء التسخين في ١٠٠ درجة مئوية لمدة ٢٠ ساعة . مخلوط التفاعل برد و المذيب
 يركّز عبر ضغط مختزل ، ومن ثم ٤٠ مل من محلول ١٠٪ كلوريد هيدروجين
 hydrogen chloride في الميثانول methanol أضيف و مخلوط التفاعل قلب في درجة
 حرارة الغرفة لمدة ٢٠ ساعة و عبر الارتجاع لمدة ١٠ ساعات . بعد التبريد لمخلوط
 ١٥ التفاعل ، المذيب ركّز عبر ضغط مختزل ، لاحقاً ، ٦٠ مل من الماء و ٣٠ مل من
 أسيتات الايثيل ethyl acetate تضاف للمتبقّي والمخلوط رشح . الطبقة العضوية
 تستخلص بـ ٣٠ مل من حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid ١ عياري ، و الطبقة
 المائية تدمج وتبقى قلوية مع ٥ عياري من محلول هيدروكسيد صوديوم مائي
 aqueous sodium hydroxide . المحلول يستخلص مرتين مع ٢٥٠ مل من أسيتات
 ٢٠ الايثيل ، ومن ثم الطبقات العضوية تدمج وتجفف فوق سلفات ماغنسيوم لامائية
 anhydrous magnesium sulfate . عامل التفكك رشح والرشح ركّز عبر ضغط
 مختزل . المتبقّي أذيب في أسيتات الايثيل ethyl acetate وأضيف محلول ٤ عياري من

كلوريد الهيدروجين hydrogen chloride في أسيتات الايثيل ethyl acetate . المادة الصلب
رشحت وجففت عبر ضغط مختزل لتوفر ٤٨ مجم من المركب المعنون كمادة صلب بنية
اللون.

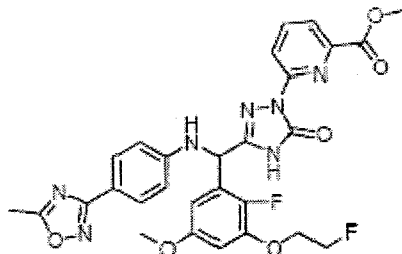
الرنين النووي

(٥١ب) ٥

(التركيبية الكيميائية رقم ١٩٦)

¹H-NMR (CD₃OD)δ 3.98 (s, 3H)7.11 (dd, J=8.5,1.0Hz, 1H)7.72 (dd, J=7.5,1.0Hz, 1H)7.88 (dd, J=8.5,7.5Hz, 1H)
[0526] (51b) 6-(3-{[2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]-4-(5-methyl-
[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino)methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-1-
yl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester

[0527] [Chemical Formula 196]



المركب المعنون يحصل كمادة صلب بنية اللون بنفس الطريقة كما في المثال ٣و)

١٥ 6-hydrazinopyridine-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride ، فيما عدا استعمال

المركب بدلا من ٢-هيدرازينو بيريميدين 2-hydrazinopyrimidine في المثال ٣و).

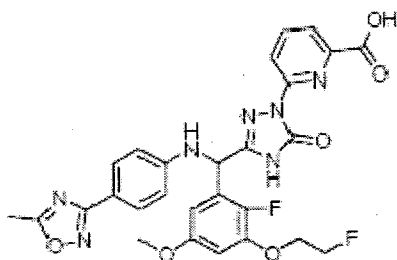
الرنين النووي المغناطيسي

(٥١ج)

(التركيبية الكيميائية رقم ١٩٧)

¹H-NMR (CD₃OD)δ 2.57 (s, 3H)3.71 (s, 3H)3.95 (s, 3H)4.22 (m, 1H)4.29 (m, 1H)4.66 (m, 1H)4.77 (m, 1H)5.94 (s, 1H)6.62-6.67 (m, 2H)6.80 (d, J=8.9Hz, 2H)7.77 (d, J=8.9Hz, 2H)7.98 (dd, J=8.1,1.2Hz, 1H)8.05 (t, J=8.1Hz, 1H)8.23 (dd, J=8.1,1.2Hz, 1H)

[0528] (51c) 6-(3-{[2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]-4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-1-yl)pyridine-2-carboxylic acid
[0529] [Chemical Formula 197]



بعد إذابة ١٦٧ مجم من المركب 6-(3-{[2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]-

4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-
[1,2,4]triazol-1-yl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester في ٢ مل من THF و ٤ مل
من الميثانول methanol ، ٠.٥٦ مل من محلول هيدروكسيد صوديوم مائي
aqueous sodium hydroxide ٥ عياري تضاف ، و قلب المخلوط طوال الليل في درجة
حرارة الغرفة . بعد إضافة حمض الأسيتيك acetic acid و تركيز المخلوط عبر ضغط
مختزل ، المتبقي أذيب في ميثانول methanol و ينقى بـ كروماتوجرافية chromatography
سائل عالي الأداء معكوس الحالة (اسيتونيتريل acetonitrile - ماء ، ٠.١ % حمض ثلاثي
فلورواسيتيك trifluoroacetic acid) لتوفر المركب المعنون (٨١ مجم) كمادة تلب بلون اصفر

١٥ (فاتح)

الرنين النووي

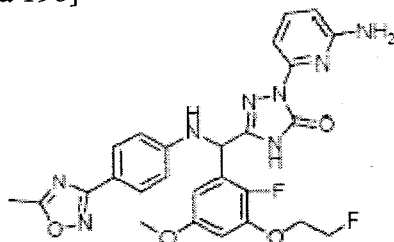
(٥١ د)

(التركيبا لـ كيميائية ١٩٨)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 2.58 (s, 3H) 3.74 (s, 3H) 4.25 (m, 1H) 4.33 (m, 1H) 4.77 (m, 1H) 4.89 (m, 1H) 5.98 (s, 1H) 6.68-6.70 (m, 2H) 6.83 (d, J=8.9Hz, 2H) 7.80 (d, J=8.9Hz, 2H) 8.05 (dd, J=7.8,0.9Hz, 1H) 8.08 (t, J=7.8Hz, 1H) 8.32 (dd, J=7.8,0.9Hz, 1H)

[0530] (51d) 2-(6-aminopyridin-2-yl)-5-{[2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-2,4-

dihydro-[1,2,4]triazol-3-one
[0531] [Chemical Formula 198]



بعد إضافة ٠.٠٤١ مل من ثالث إيثيل أمين triethylamine و ٠.٠٦٣ مل من ثاني فينيل

فوسفوريل أزيد diphenylphosphorylazide لمحلول من ٨١ مجم من المركب 2-3-6

fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]-4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylamino]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-1-yl)pyridine-2-

carboxylic acid في ٤ مل من ١ ، ٤-ديوكسان 1,4-dioxane ، / المخلوط سخن في ٨٠

درجة مئوية لمدة ٢٠ ساعة تحت بيئة من النيتروجين nitrogen atmosphere . مخلوط

التفاعل ومن ثم برد ورشح . ينقى بكموماتوجرافية سائل عالي الأداء معكوس الحالة ١٠

(أسيتونيتريل acetonitrile - ماء ، ٠.١ ٪ حمض ثالث فلوروأسيتيك trifluoroacetic acid)

ليوفر المركب المعنون (٣٣ مجم) كمادة صلب بيضاء اللون .

الرنين النووي

(٥١ هـ)

(التركيب الكيميائية رقم ١٩٩) ١٥

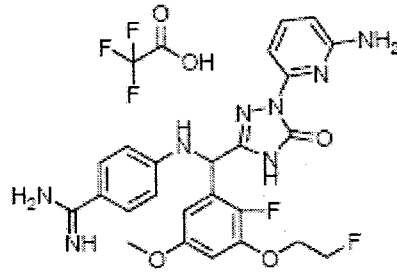
¹H-NMR (CD₃OD) δ 2.59 (s, 3H) 3.75 (s, 3H) 4.25 (m, 1H) 4.33 (m, 1H) 4.67 (m, 1H) 4.79 (m, 1H) 5.98 (s, 1H) 6.66-6.73 (m, 3H) 6.83 (d, J=9.0Hz, 2H) 7.30 (dd, J=8.3, 1.1Hz, 1H) 7.81 (d, J=9.0Hz, 2H) 7.87 (t, J=8.3Hz, 1H)

[0532] (51e) 4-([1-(6-aminopyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-

[2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]methyl)amino)benzamidine

trifluoroacetate

[0533] [Chemical Formula 199]



المركب المعنون (١١ مجم) يحصل كمادة صلب بنية اللون بنفس الطريقة كما في مثال (ز) ،

فيما عدا استعمال ٣٣ مجم من المركب 2-(6-aminopyridin-2-yl)-5-{{2-fluoro-3-(2-

fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]-4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

2-(3-{{(2- (yl)phenylamino)methyl}-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-one

fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylamino)methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)benzoic acid

مثال (ز) .

الرنين النووي المغناطيسي

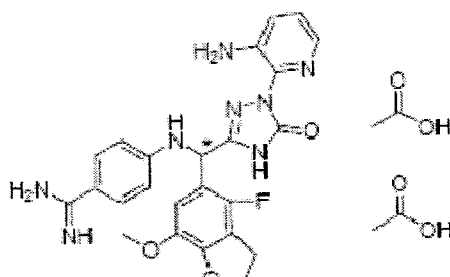
١٠ مثال رقم ٥٢

(التركيبية الكيميائية رقم ٢٠٠)

¹H-NMR (CD₃OD)δ 3.74 (s, 3H)4.25 (m, 1H)4.32 (m, 1H)4.67 (m, 1H)4.79 (m, 1H)6.04 (s, 1H)6.61-6.64 (m, 2H)6.72 (dd, J=6.8,3.3Hz, 1H)6.87 (d, J=9.0Hz, 2H)7.24 (d, J=8.0Hz, 1H)7.65 (d, J=9.0Hz, 2H)7.78 (t, J=8.0Hz, 1H)

[0534] Example 52: (R) and (S)-4-({[1-(3-aminopyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-(4-fluoro-7-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)methyl}amino)benzamidinium diacetate

[0535] [Chemical Formula 200]



الناتج الأول من المركب المعنون يحصل كمادة صلب بيضاء اللون بنفس الطريقة كما في المثال رقم ٤٠)، فيما عدا استعمال المركب (3-nitropyridin-2-yl)hydrazine بدلا من ٢-هيدرازينوبيريميدين 2-hydrazinopyrimidine في مثال ٤٠).

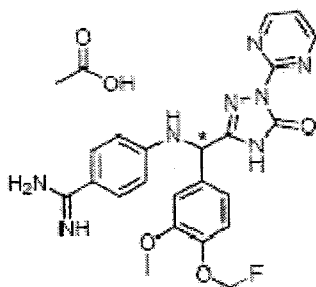
٥ الرنين النووي

زمن بقاء HPLC = ١٢ دقيقة ((اسم العمود = عمود سوميكيرال أو إيه ٢٥٠٠ SUMICHIRAL OA-2500 ، ٣٠ مم X ٢٥ سم ، المصنع سوميكا كيميكا أناليسيز سيرفايس ليمتد Sumika Chemical Analysis Service, Ltd ، الطور المتحرك = ٠.٠٥ مولار محلول أسيتات أمونيوم -ميثانول ammonium acetate-methanol ، معدل الترويق ١٥ مل / دقيقة).

مثال رقم ٥٣

(التركيبية الكيميائية رقم ٢٠١)

[0536] Example 53: (R) and (S)-4-[[[4-fluoromethoxy-3-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidine acetate [0537] [Chemical Formula 201]



4-toluene يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ١٦- (١٦ب) فيما عدا استعمال

في مثال ١١٦) للحصول bromoacetonitrile بدلا من sulfonic acid fluoromethyl ester
 المركب 4-[[4-fluoromethoxy-3-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate.

الرنين النووي

٥ طيف الكتلة = ٤٦٥

جزء ١٣ مجم من هذا المركب ينحل ضوئيا باستعمال عمود سوميكيرال أو غيره-٢٥٠٠
 SUMICHIRAL OA-2500، و الناتج الأول (٥.٣ مجم) من المركب المعنون يحصل كمادة
 صلب بيضاء اللون .

مثال رقم ٥٤

١٠ (التركيبا ليميائية رقم ٢٠٢)

¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.93 (s, 3H)3.83 (s, 3H)5.64 (s, 1H)5.66 (d, J=54.4Hz, 2H)6.86 (d, J=8.8Hz, 2H)7.04 (d, J=8.4Hz, 1H)7.29 (d, J=8.4Hz, 1H)7.31-7.34 (m, 2H)7.61 (d, J=8.8Hz, 2H)8.77 (d, J=4.8Hz, 2H)

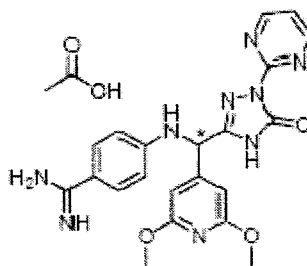
Mass spectrum (ESI)m/z: 465 (M+H)⁺

A 13 mg portion of this compound was optically resolved using a SUMICHIRAL OA-2500 column, and the first fraction (5.3 mg) of the title compound was obtained as a white solid.

HPLC retention time: 13 min

[0538] Example 54: (R) and (S)-4-[[2,6-dimethoxypyridin-4-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0539] [Chemical Formula 202]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ١٧ (أو ١٧ ز) ، فيما عدا استعمال المركب (مثال

٥٥ أ بدلا من المركب 2-(2,6-dimethoxypyridin-4-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-

2-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl- (أ ٥٥

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester

2-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl- (أ ٥٥

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester

dimethoxypyridin-4-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-

.yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

الرنين النووي المغناطيسي

طيف الكتلة - ٤٤٨

جزء ٩.٤ مجم من هذا المركب ينحل ضوئياً باستعمال عمود سـومـيـكـيرال أو إيـهـ-

١٠. ٢٥٠٠ ، والناتج الأول (٣.٦ مجم) للمركب المعنون يحصل كمادة صلبة بيضاء

اللون .

زمن بقاء HPLC = ١٦ دقيقة .

مثال رقم ٥٥

(١٥٥)

١٥ (التركيبية الكيميائية رقم ٢٠٣)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.93 (s, 3H) 3.86 (s, 6H) 5.62 (s, 1H) 6.50 (s, 2H) 6.84 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.32 (t, J=5.2Hz, 1H) 7.61 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.77 (d, J=5.2Hz, 2H)

Mass spectrum (ESI)m/z: 448 (M+H)⁺

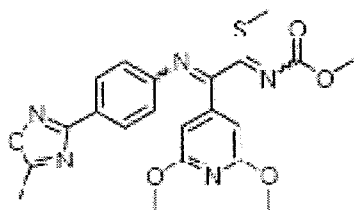
A 9.4 mg portion of this compound was optically resolved using a SUMICHIRAL OA-2500 column, and the first fraction (3.6 mg) of the title compound was obtained as a white solid.

HPLC retention time: 16 min

[0540] Example 55: (R) and (S)-4-({[1-(3-aminopyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-(2,6-dimethoxypyridin-4-yl)methyl}amino)benzamidinium acetate

[0541] (55a) 2-(2,6-dimethoxypyridin-4-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester

[0542] [Chemical Formula 203]



المركب المعنون يحصل بنفس الطريق كما في المثال رقم ١٩ ب) ، فيما عدا
أن المركب 2,6-dimethoxypyridine-4-carbaldehyde يستعمل بدلا من المركب
2-methoxy-6-methylpyridine-4-carbaldehyde في المثال ١٩ ب) .

٥ الرنين النووي المغناطيسي

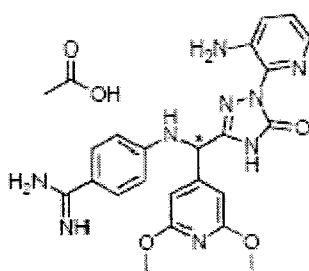
(٥٥ب) (التركيبية الكيميائية رقم ٢٠٤)

¹H-NMR (CDCl₃) Main isomer:

δ 2.34 (s, 3H) 2.65 (s, 3H) 3.68 (s, 3H) 3.96 (s, 6H) 6.75 (s, 2H) 7.13 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.02 (d, J=8.8Hz, 2H)

[0543] (55b) (R) and (S)-4-([1-(3-aminopyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-(2,6-dimethoxypyridin-4-yl)methyl} amino)benzimidine acetate

[0544] [Chemical Formula 204]



١٥

يتم إجراء نفس الطريقة كما في مثال رقم ١٩ ج) ، فيما عدا أنه يتم استعمال المركب بدلا من

المركب 2-(2,6-dimethoxypyridin-4-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester

بدلاً من المركب 2-(2-methoxy-6-methylpyridin-4-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-

3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester ٢٠

رقم ١٩ ج) ، لتوفير المركب المعنون 4-([1-(3-aminopyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-

1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-(2,6-dimethoxypyridin-4-yl)methyl} amino)benzamidine

. acetate

الرنين النووي المغناطيسي

طيف الكتلة = ٤٦٢

جزء من ٢٠ مجم من هذا المركب ينحل ضوئياً باستعمال عمود سوميكيرال أو إيه-٢٥٠٠

SUMICHIRAL OA-2500 ، و الناتج الأول (٧.٥ مجم) من المركب المعنون يحصل .

زمن بقاء HPLC = ٧ دقيقة .

مثال رقم ٥٦

(التركيبية الكيميائية رقم ٢٠٥)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.93 (s, 3H) 3.88 (s, 6H) 5.65 (s, 1H) 6.50 (s, 2H) 6.85 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.22 (dd, J=8.0, 4.8Hz, 1H) 7.32 (dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H) 7.62 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.82 (dd, J=4.8, 1.2Hz, 1H)

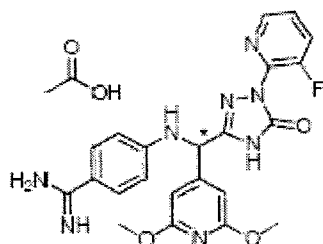
Mass spectrum (ESI) m/z: 462 (M+H)⁺

A 20 mg portion of this compound was optically resolved using a SUMICHIRAL OA-2500 column, and the first fraction (7.5 mg) of the title compound was obtained.

HPLC retention time: 7 min

[0545] Example 56: (R) and (S)-4-[[[(2,6-dimethoxypyridin-4-yl)-[1-(3-fluoropyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate

[0546] [Chemical Formula 205]



٢٠

يتم إجراء نفس الطريقة كما في مثال رقم ١٩ ج ، فيما عدا استعمال المركب

{2-(2,6-dimethoxypyridin-4-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester تم استعمال المركب بدلا من

{2-(2-methoxy-6-methylpyridin-4-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester في المثال

٢٥

١٩ج) و يتم استعمال المركب (3-fluoropyridin-2-yl)hydrazine بدلا من المركب (3-nitropyridin-2-yl)hydrazine, to give 4-[[[(2,6-dimethoxypyridin-4-yl)-[1-(3-fluoropyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

٥ الرنين النووي المغناطيسي

طيف الكتلة = ٤٦٥

جزء ٢١ مجم من المركب هذا ينحل ضوئيا باستعمال عمود سوميكيرال أو إيه - ٢٥٠٠

SUMICHIRAL OA-2500، و الناتج الأول (٥.٤ مجم) من المركب المعنون يحصل .

زمن بقاء HPLC = ٨ دقيقة .

١٠ مثال رقم ٥٧

(التركيب الكيميائي رقم ٢٠٦)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.96 (s, 3H) 3.89 (s, 6H) 5.66 (s, 1H) 6.49 (s, 2H) 6.85 (d, J=8.4Hz, 2H) 7.55 (br.s, 1H) 7.62 (d, J=8.4Hz, 2H) 7.82 (br.t, J=8.8Hz, 1H) 8.37 (br.s, 1H)

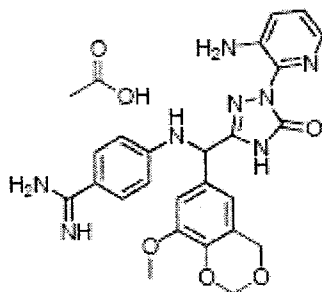
Mass spectrum (ESI) m/z: 465 (M+H)⁺

A 21 mg portion of this compound was optically resolved using a SUMICHIRAL OA-2500 column, and the first fraction (5.4 mg) of the title compound was obtained.

HPLC retention time: 8 min

Example 57: 4-([1-(3-aminopyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-[8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)methyl]amino)benzamidinium acetate

[0547] [Chemical Formula 206]



المركب المعنون يحصل بنفس الطريقة كما في مثال رقم ١٩ج) ، فيما عدا استعمال المركب

2-(8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester (مثال رقم

٢١ح) بدلا من المركب {2-(2-methoxy-6-methylpyridin-4-yl)-2-[4-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid

methyl ester (في المثال رقم ١٩ ج) .

الرنين النووي المغناطيسي ؟

طيف الكتلة = ٤٨٩ ٥

مثال رقم ٥٨

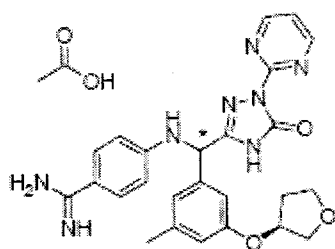
(التركيبية الكيميائية رقم ٢٠٧)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.95 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 4.86 (m, 2H) 5.24 (s, 2H) 5.64 (s, 1H) 6.81 (d, J=1.6Hz, 1H) 6.86 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.04 (d, J=1.6Hz, 1H) 7.23 (dd, J=8.0, 4.4Hz, 1H) 7.34 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H) 7.62 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.83 (dd, J=4.4, 1.2Hz, 1H)

Mass spectrum (ESI) m/z: 489 (M+H)⁺

Example 58: 4-[(R) and (S)-{3-methyl-5-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]phenyl}-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl)amino]benzamidinium acetate

[0548] [Chemical Formula 207]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في مثال رقم ٤٣ ج) ، فيما عدا استعمال المركب

(R)-(-)-3-hydroxytetrahydrofuran بدلا من 1-methylpiperidin-4-ol في المثال رقم

٤٣ ج) ، لتوفر الناتج الأول من المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء اللون .

الرنين النووي المغناطيسي ٢٠

زمن بقاء HPLC = ١٣ دقيقة .

مثال رقم ٥٩

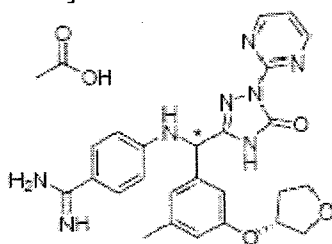
(التركيبية الكيميائية رقم ٢٠٨)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.92 (s, 3H) 1.97-2.03 (m, 1H) 2.11-2.21 (m, 1H) 2.29 (s, 3H) 3.77-3.93 (m, 4H) 4.94-4.96 (m, 1H) 5.61 (s, 1H) 6.66 (s, 1H) 6.85 (d, J=8.8Hz, 2H) 6.88 (s, 1H) 6.97 (s, 1H) 7.31 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.59 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.77 (d, J=4.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 13 min

[0549] Example 59: 4-[(R) and (S)-{3-methyl-5-[(R)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]phenyl}-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl)amino]benzamidinium acetate

[0550] [Chemical Formula 208]



١٠

يتم إجراء نفس الطريقة كما في مثال رقم ٤٣ ج) ، فيما عدا استعمال المركب (S)-

1-methylpiperidin-4-ol بدلا من ١-ميثيل بيبريدين-٤-ول 3-hydroxytetrahydrofuran (+) بدلا من ١-ميثيل بيبريدين-٤-ول

في مثال رقم ٤٣ ج) ، لتوفر الناتج الأول من المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء اللون .

الرنين النووي المغناطيسي

١٥ زمن بقاء HPLC = ١٢ دقيقة .

مثال رقم ٦٠

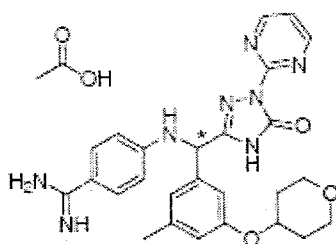
(التركيبية الكيميائية رقم ٢٠٩)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.92 (s, 3H) 2.01-2.08 (m, 1H) 2.13-2.23 (m, 1H) 2.29 (s, 3H) 3.78-3.91 (m, 4H) 4.93-4.96 (m, 1H) 5.61 (s, 1H) 6.66 (s, 1H) 6.85 (d, J=8.8Hz, 2H) 6.87 (s, 1H) 6.97 (s, 1H) 7.32 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.59 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.77 (d, J=4.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 12 min

[0551] Example 60: (R) and (S)-4-([3-methyl-5-(tetrahydropyran-4-yloxy)phenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl)amino)benzamidinium acetate

[0552] [Chemical Formula 209]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في مثال رقم ٤٣ (ج) ، فيما عدا استعمال المركب رباعي هيدروبيران-٤-ول tetrahydropyran-4-ol بدلا من ١-ميثيل بيبريدين-٤-ول 1-methylpiperidin-4-ol في مثال رقم ٤٣ (ج) ، لتوفر الناتج الأول من المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء اللون .

الرنين النووي المغناطيسي

زمن بقاء HPLC = ١٢ دقيقة .

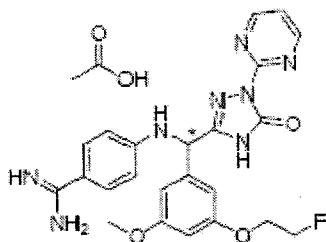
مثال رقم ٦١

(التركيب الكيميائية رقم ٢١٠)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.58-1.69 (m, 2H) 1.89-2.00 (m, 2H) 1.92 (s, 3H) 2.29 (s, 3H) 3.48-3.55 (m, 2H) 3.84-3.91 (m, 2H) 4.49-4.55 (m, 1H) 5.61 (s, 1H) 6.72 (s, 1H) 6.86 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 6.96 (s, 2H) 7.32 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.60 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.77 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

HPLC retention time: 12 min

[0553] Example 61: (R) and (S)-4-([3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]-[5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino)benzamidine acetate [0554] [Chemical Formula 210]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ١٦ (أ) ، فيما عدا استعمال المركب

١-فلورو-٢-يودوايثان 1-fluoro-2-iodoethane بدلا من ١-برومو-٢-ميثوكسي إيثان 1-bromo-2-methoxyethane في المثال رقم ١٦ (أ) ، لتوفر الناتج الأول من المركب المعنون.

الرنين النووي المغناطيسي

زمن بقاء HPLC = ١٣ دقيقة .

مثال رقم ٦٢

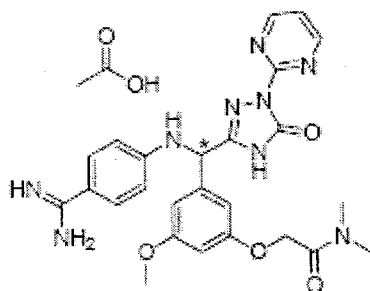
(التركيب الكيميائي رقم ٢١١)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.91 (s, 3H) 3.74 (s, 3H) 4.10-4.20 (m, 2H) 4.58-4.72 (m, 2H) 5.60 (s, 1H) 6.44 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) 6.75 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 2H) 6.86 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.30 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.59 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.76 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

HPLC retention time: 13 min

[0555] Example 62: (R) and (S)-2-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]-5-methoxyphenoxy}-N,N-dimethylacetamide acetate

[0556] [Chemical Formula 211]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ١٦-٦٦) ، فيما عدا استعمال المركب

١٥ ٢-كلورو-N,N-ثاني ميثيل أسيتاميد 2-chloro-N,N-dimethylacetamide بدلا من المركب

١-برومو-٢-ميثوكسي إيثان 1-bromo-2-methoxyethane في المثال رقم ١٦) ، لتوفر الناتج

الأول من المركب المعنون.

الرنين النووي المغناطيسي

زمن بقاء HPLC = ١٥ دقيقة .

مثال رقم ٦٣ ٢٠

(التركيب الكيميائي رقم ٢١٢)

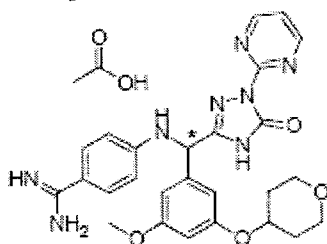
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.92 (s, 3H) 2.91 (s, 3H) 3.02 (s, 3H) 3.74 (s, 3H) 4.68-4.78 (m, 2H) 5.62 (s, 1H) 6.47 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) 6.74 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) 6.76 (d, $J=2.0\text{Hz}$,

¹H)6.84 (d, J=8.8Hz, 2H)7.31 (t, J=4.8Hz, 1H)7.59 (d, J=8.8Hz, 2H)8.77 (d, J=4.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 15 min

[0557] Example 63: (R) and (S)-4-([3-methoxy-5-(tetrahydropyran-4-yloxy)phenyl]-
(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-
yl)methyl}amino)benzamidinium acetate

[0558] [Chemical Formula 212]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم (د٦ - ه٦) ، فيما عدا استعمال المركب رباعي

هيدروبييران tetrahydropyran-4-ol بدلا من (R) -(-)-٣-هيدروكسي رباعي هيدروفوران

(R)-(-)-3-hydroxytetrahydrofuran (في مثال رقم ٤٤) لتوفر الناتج الأول من المركب

المعنون.

الرنين النووي المغناطيسي

زمن بقاء HPLC = ١٤ دقيقة .

مثال رقم ٦٤ ١٥

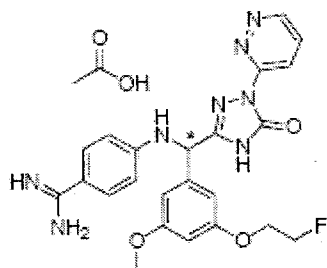
(التركيبية الكيميائية رقم ٢١٣)

¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.54-1.73 (m, 2H)1.80-2.03 (m, 5H)3.44-3.60 (m, 2H)3.74 (s, 3H)3.80-3.95 (m, 2H)4.43-4.58 (m, 1H)5.60 (s, 1H)6.43 (s, 1H)6.73 (s, 1H)6.75 (s, 1H)6.85 (d, J=8.8Hz, 2H)7.30 (br.s, 1H)7.59 (d, J=8.8Hz, 2H)8.76 (d, J=4.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 14 min

[0559] Example 64: (R) and (S)-4-([3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]-[5-oxo-1-pyridazin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino)benzamidinium acetate

[0560] [Chemical Formula 213]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في مثال رقم ٧ ، فيما عدا أنه يتم استعمال ١-فلورو-٢-يودوايثان 1-fluoro-2-iodoethane بدلا من ١-برومو-٢-ميثوكسي إيثان 1-bromo-2-methoxyethane في مثال رقم ٧ ، للحصول على الناتج الأول من المركب المعنون . ٥

الرنين النووي المغناطيسي

زمن بقاء HPLC = ١٢ دقيقة .

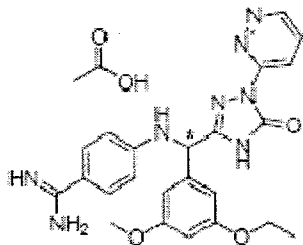
مثال رقم ٦٥

(التركيب الكيميائي رقم ٢١٤)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.92 (s, 3H) 3.75 (s, 3H) 4.10-4.23 (m, 2H) 4.58-4.75 (m, 2H) 5.57 (s, 1H) 6.43 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) 6.77 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 2H) 6.86 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.59 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.74 (dd, $J=4.8, 9.2\text{Hz}$, 1H) 8.56 (dd, $J=1.2, 9.2\text{Hz}$, 1H) 8.99 (dd, $J=1.2, 4.8\text{Hz}$, 1H)

HPLC retention time: 12 min

[0569] Example 65: (R) and (S)-4-[[[(3-ethoxy-5-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyridazin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzimidine acetate [0562] [Chemical Formula 214]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في مثال رقم ٧ ، فيما عدا استعمال المركب بروموايثان بدلا من

١-برومو-٢-ميثوكسي إيثان 1-bromo-2-methoxyethane في مثال رقم ٧ ، ليوفر الناتج ٢٠

الأول من المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

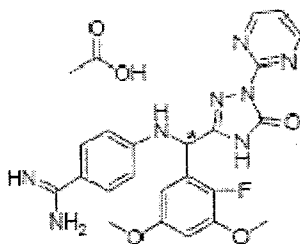
مثال رقم ٦٦

(التركيب الكيميائي رقم ٢١٥)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.91 (s, 3H) 3.75 (s, 3H) 3.99 (q, J=7.2Hz, 2H) 5.56 (s, 1H) 6.38 (dd, J=2.0, 2.4Hz, 1H) 6.73 (br.s, 2H) 6.86 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.59 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.74 (dd, J=4.8, 8.8Hz, 1H) 8.56 (d, J=8.8Hz, 1H) 8.99 (dd, J=4.8Hz, 1H)

HPLC retention time: 8 min (Column name: SUMICHIRAL OA-2500, 4.6 mmφ × 25 cm, Manufacturer: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Mobile phase: 0.05 M ammonium acetate-methanol solution, Elution rate: 1 ml/min)

[0563] Example 66: (R) and (S)-4-[(2-fluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate
[0564] [Chemical Formula 215]



١٥ يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ٣هـ - ٣ح ، فيما عدا استعمال المركب يوديد

الميثيل methyl iodide بدلا من ١-فلورو-٢-يودوإيثان 1-fluoro-2-iodoethane في مثال رقم

٣هـ ن لتوفر الناتج الأول من المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

زمن بقاء HPLC = ١٣ دقيقة .

٢٠ مثال رقم ٦٧

(١٦٧١)

(التركيب الكيميائي رقم ٢١٦)

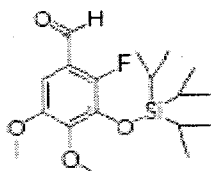
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.93 (s, 3H) 3.72 (s, 3H) 3.85 (s, 3H) 5.94 (s, 1H) 6.57-6.66 (m, 2H) 6.85 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.29 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.61 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.75 (d, J=4.8Hz, 2H) ٢٥

HPLC retention time: 13 min

[0565] Example 67: (R) and (S)-4-[[[(2-fluoro-3,4,5-trimethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0566] (67a) 2-fluoro-4,5-dimethoxy-3-triisopropylsilanyloxybenzaldehyde

[0567] [Chemical Formula 216]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم (أ٣) - (ب٣) ، فيما عدا استعمال ٤-فلورو-١، ٢، -

ثاني ميثوكسي بنزين 4-fluoro-1,2-dimethoxybenzene بدلا من ١-فلورو-٤-ميثوكسي

بنزين 1-fluoro-4-methoxybenzene في مثال رقم (أ٣) لتوفر المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

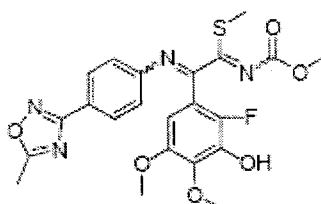
(٦٧ب) ١٠

(التركيب الكيميائي رقم ٢١٧)

¹H-NMR (CDCl₃)δ 1.11 (d, J=7.2Hz, 18H)1.32 (sept, J=7.2Hz, 3H)3.86 (s, 3H)3.90 (s, 3H)6.95 (d, J=5.6Hz, 1H)10.25 (s, 1H)

[0568] (67b) {2-(2-fluoro-3-hydroxy-4,5-dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester

[0569] [Chemical Formula 217]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في مثال رقم (أ٩) ن فيما عدا استعمال المركب

2-fluoro-4,5-dimethoxy-3-triisopropylsilanyloxybenzaldehyde بدلا من

3-methoxy-5-triisopropylsilanyloxybenzaldehyde في مثال رقم (أ٩) ، لتوفر المركب

المعنون.

الرنين النووي المغناطيسي

(٦٧ ج)

(التركيبية الكيميائية رقم ٢١٨)

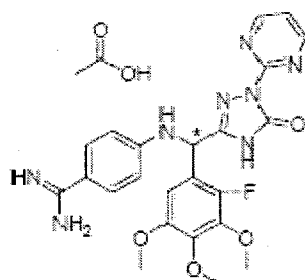
¹H-NMR (CDCl₃) Two main isomers:

δ 2.94 (s, 3H) 2.66 (s, 3H) 3.63 (s, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.01 (s, 3H) 5.62 (br.s, 1H) 7.07 (d, J=6.4Hz, 1H) 7.10 (d, J=8.4Hz, 2H) 8.03 (d, J=8.4Hz, 2H)

δ 2.47 (s, 3H) 2.63 (s, 3H) 3.63 (s, 3H) 3.66 (s, 3H) 3.92 (s, 3H) 5.50 (br.s, 1H) 6.15 (d, J=5.2Hz, 1H) 6.85 (d, J=8.4Hz, 2H) 7.91 (d, J=8.4Hz, 2H)

[0570] (67c) (R) and (S)-4-[[[(2-fluoro-3,4,5-trimethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidinium acetate

[0571] [Chemical Formula 218]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ٣هـ - ٣ح) ، فيما عدا استعمال المركب

2-(2-fluoro-3-hydroxy-4,5-dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester ١٥

المركب 2-(2-fluoro-3-hydroxy-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester في مثال رقم

٣هـ) ، و يوديد الميثيل methyl iodide بدلا من ١-فلورو-٢-يودوإيثان

1-fluoro-2-iodoethane في مثال رقم ٣هـ) ، لتوفر الناتج الأول من المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي ٢٠

زمن بقاء Hplc = ١٣ دقيقة .

مثال رقم ٦٨

(١٦٨)

(التركيبية الكيميائية رقم ٢١٩)

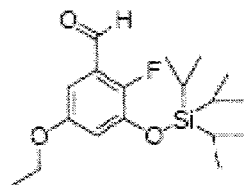
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.92 (s, 3H) 3.74 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) 3.91 (s, 3H) 5.93 (s, 1H) 6.85 (d, J=8.8Hz, 2H) 6.90 (d, J=6.8Hz, 1H) 7.30 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.61 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.75 (d, J=4.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 13 min

[0572] Example 68: (R) and (S)-4-({[2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-ethoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino)benzamidinium acetate

[0573] (68a) 5-ethoxy-2-fluoro-3-triisopropylsilyloxybenzaldehyde

[0574] [Chemical Formula 219]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ١٣ (أ-٣ب) ، فيما عدا استعمال ١-ميثوكسي-

٤-فلوروبنزين 1-ethoxy-4-fluorobenzene بدلا من ١-فلورو-٤-ميثوكسي بنزين 1-fluoro-

١٥ 4-methoxybenzene في مثال رقم ١٣) لتوفر المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

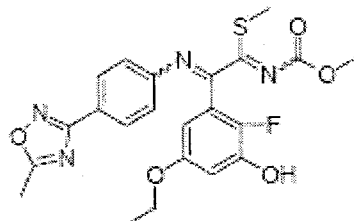
(١٦٨ب)

(التركيبية الكيميائية رقم ٢٢٠)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.11 (d, J=7.2Hz, 18H) 1.30 (sept, J=7.2Hz, 3H) 1.40 (t, J=6.8Hz, 3H) 3.99 (q, J=6.8Hz, 2H) 6.75 (dd, J=3.2, 7.2Hz, 1H) 6.84 (dd, J=3.2, 4.4Hz, 1H) 10.30 (s, 1H)

[0575] (68b) {2-(5-ethoxy-2-fluoro-3-hydroxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfonyl ethylidene} carbamic acid methyl ester

[0576] [Chemical Formula 220]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة ٣- (ج) ، فيما عدا استعمال المركب 5-ethoxy-2-fluoro-3-triisopropylsilyloxybenzaldehyde بدلا من 2-fluoro-5-methoxy-3-triisopropylsilyloxybenzaldehyde (المثال رقم ٣ ج) لتوفر المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

(٦٨ ج)

(التركيب الكيميائي رقم ٢٢١)

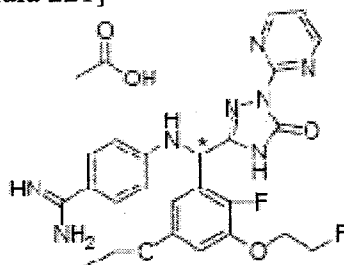
¹H-NMR (CDCl₃) Two main isomers:

δ 1.31 (t, J=6.8Hz, 3H) 2.46 (s, 3H) 2.60 (s, 3H) 3.62 (s, 3H) 3.83 (q, J=6.8Hz, 2H) 5.22 (br.s, 1H) 6.18 (dd, J=3.2, 4.4Hz, 1H) 6.52 (dd, J=3.2, 7.2Hz, 1H) 6.83 (d, J=8.4Hz, 2H) 7.89 (d, J=8.4Hz, 2H)

δ 1.39 (t, J=7.2Hz, 3H) 2.32 (s, 3H) 2.65 (s, 3H) 3.60 (s, 3H) 4.02 (q, J=7.2Hz, 2H) 5.35 (br.s, 1H) 6.72 (dd, J=3.2, 7.2Hz, 1H) 6.91 (dd, J=3.2, 4.8Hz, 1H) 7.12 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.02 (d, J=8.8Hz, 2H)

[0577] (68c) (R) and (S)-4-([5-ethoxy-2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)phenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl)amino)benzimidine acetate

[0578] [Chemical Formula 221]



٢٠ يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ٦٦-٦٧ (ب) ، فيما عدا استعمال المركب

{2-(5-ethoxy-2-fluoro-3-hydroxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-

{2-(3-phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester

hydroxy-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-

methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester في مثال رقم ١٦) ، ويتم

استعمال ١-فلورو-٢-يوديوإيثان 1-fluoro-2-iodoethane بدلا من ١-برومو-٢-ميثوكسي

إيثان 1-bromo-2-methoxyethane في مثال رقم ١٦، ليوفر الناتج الأول من المركب

المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

زمن بقاء HPLC = ١٣ دقيقة .

مثال رقم ٦٩

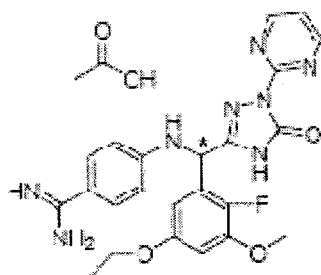
(التركيبية الكيميائية رقم ٢٢٢) ١٠

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.28 (t, J=6.8Hz, 3H) 1.91 (s, 3H) 3.91 (q, J=6.8Hz, 2H) 4.17-4.32 (m, 2H) 4.62-4.80 (m, 2H) 5.94 (s, 1H) 6.60 (dd, J=2.8,6.8Hz, 1H) 6.65 (dd, J=2.8,4.8Hz, 1H) 6.86 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.29 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.61 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.75 (d, J=4.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 13 min

[0579] Example 69: (R) and (S)-4-[[[(5-ethoxy-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate

[0580] [Chemical Formula 222]



٢٠

يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ١٦) - ٦٦) ، فيما عدا استعمال المركب

2-(5-ethoxy-2-fluoro-3-hydroxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester

(المثال رقم ٦٨ ب* بدلا من {2-(3-hydroxy-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid

methyl ester في المثال رقم ٦ أ ، و استعمال يوديد الميثيل methyl iodide بدلا من ١-

برومو-٢-ميثوكسي إيثان 1-bromo-2-methoxyethane في المثال ٦ أ ، لتوفر الناتج الأول من

المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

زمن بقاء HPLC = ١٣ دقيقة .

مثال رقم ٧٠

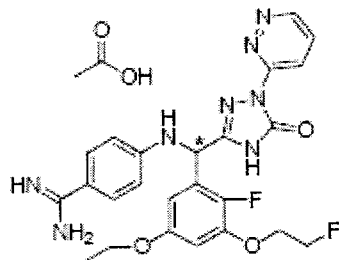
(تركيبية كيميائية رقم ٢٢٣) ١٠

¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.28 (t, J=7.2Hz, 3H)1.91 (s, 3H)3.83 (s, 3H)3.91 (q, J=7.2Hz, 2H)5.94 (s, 1H)6.54-6.64 (m, 2H)6.85 (d, J=8.8Hz, 2H)7.29 (t, J=4.8Hz, 1H)7.60 (d, J=8.8Hz, 2H)8.75 (d, J=4.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 13 min

[0581] Example 70: 4-((R) and (S)-[5-ethoxy-2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)phenyl]-
(5-oxo-1-pyridazin-3-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-
yl)methyl}amino)benzamidinium acetate

[0582] [Chemical Formula 223]



٢٠

يتم استعمال نفس الطريقة كما في المثال رقم ٧ ، فيما عدا استعمال المركب

{2-(5-ethoxy-2-fluoro-3-hydroxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-

phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester (مثال رقم

٦٨ب) بدلا من {2-(3-hydroxy-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester
٧ ، و استعمال المركب ١-فلورو-٢-يودوايثان 1-fluoro-2-iodoethane بدلا من ١-برومو-٢-ميثوكسي إيثان 1-bromo-2-methoxyethane ، ليوفر الناتج الأول من المركب المعنون . ٥

الرنين النووي المغناطيسي

مثال رقم ٧١

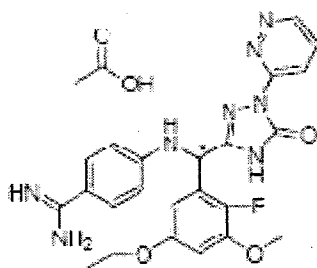
(التركيب الكيميائي رقم ٢٢٤)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.28 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.92 (s, 3H) 3.91 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.18-4.32 (m, 2H) 4.63-4.81 (m, 2H) 5.95 (s, 1H) 6.58 (dd, J=2.8, 6.8Hz, 1H) 6.66 (dd, J=2.8, 5.2Hz, 1H) 6.86 (d, J=9.2Hz, 2H) 7.60 (d, J=9.2Hz, 2H) 7.74 (dd, J=4.8, 8.8Hz, 1H) 8.54 (dd, J=1.2, 8.8Hz, 1H) 8.99 (dd, J=1.2, 4.8Hz, 1H)

HPLC retention time: 7 min (Column name: SUMICHIRAL OA-2500, 4.6 mmφ × 25 cm, Manufacturer: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Mobile phase: 0.05 M ammonium acetate-methanol solution, Elution rate: 1 ml/min)

[0583] Example 71: (R) and (S)-4-[[[(5-ethoxy-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyridazin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidine acetate

[0584] [Chemical Formula 224]



٢٠ يتم إجراء نفس الطريقة كما في المثال رقم ٧ ، فيما عدا استعمال المركب 2-(5-ethoxy-

fluoro-3-hydroxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-

methysulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester (مثال رقم ٦٨) بدلا من 2-(3-

hydroxy-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-

methyl iodide بدلا من ١-برومو-٢-ميثوكسي إيثان 1-bromo-2-methoxyethane ، لتوفر الناتج الأول من المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

مثال رقم ٧٢ ٥

(١٧٢)

(التركيب الكيميائي رقم ٢٢٥)

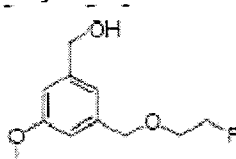
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.28 (t, J=6.8Hz, 3H) 1.92 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 3.91 (q, J=6.8Hz, 2H) 5.94 (s, 1H) 6.56 (dd, J=2.8, 7.2Hz, 1H) 6.61 (dd, J=2.8, 4.4Hz, 1H) 6.85 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.60 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.74 (dd, J=4.8, 9.2Hz, 1H) 8.54 (dd, J=1.2, 9.2Hz, 1H) 8.99 (dd, J=1.2, 4.8Hz, 1H)

HPLC retention time: 7 min (Column name: SUMICHIRAL OA-2500, 4.6 mmφ × 25 cm, Manufacturer: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Mobile phase: 0.05 M ammonium acetate-methanol solution, Elution rate: 1 ml/min)

[0585] Example 72: (R) and (S)-4-([3-(2-fluoroethoxymethyl)-5-methoxyphenyl]-[5-oxo-1-pyrimidin-2-yl]-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino)benzamidinium acetate

[0586] (72a) [3-(2-fluoroethoxymethyl)-5-methoxyphenyl]methanol

[0587] [Chemical Formula 225]



٢٠

إلى محلول من ١ جم من ٥-ميثوكسي - ١ ، ٣- بنزين ثاني ميثانول في ١٠ مل من DMF أضيف ٢٣٨ مجم من هيدريد صوديوم sodium hydride (٦٠٪ معلق زيتي) في صفر درجة مئوية . بعد التقليب في درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة ، ١.٠٤ جم من ١-فلورو-٢-يودوإيثان 1-fluoro-2-iodoethane أضيف و المخلوط قلب في درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٢ ساعة . الماء أضيف لمخلوط التفاعل و يتم إجراء الاستخلاص بأسيتات الايثيل ethyl acetate . الطبقة العضوية تغسل بالماء و محلول ملحي مشبع ، ومن ثم تجفف فوق

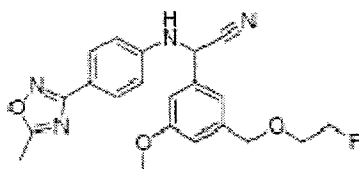
٢٥

سلفات صوديوم لامائية anhydrous sodium sulfate . عامل التفكك رشح و الرشيع ركز
عبر ضغط مختزل . المتبقي ينقى عن طريق كروماتوجرافية عمود هلام سيليك
silica gel column chromatography (أسيتات الايثيل - هبتان ethyl acetate-heptane) لتوفر
المركب المعنون (١٤٥ مجم) كزيت بلا لون.

(٧٢ب) ٥

(التركيبية الكيميائية رقم ٢٢٦)

[0588] (72b) [3-(2-fluoroethoxymethyl)-5-methoxyphenyl]-[4-(5-methyl-
[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]acetonitrile
[0589] [Chemical Formula 226]



١٠

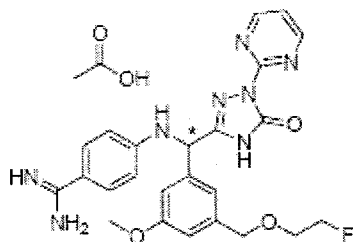
يتم إجراء نفس الطريقة كما في المثال رقم ١٠ (ب) ، فيما عدا استعمال المركب
3-methoxy-5- [3-(2-fluoroethoxymethyl)-5-methoxyphenyl]methanol
بدلاً من methoxymethylphenyl)methanol في المثال رقم ١٠ (ب) لتوفر المركب المعنون.

الرنين النووي المغناطيسي

(٧٢ج) ١٥

(التركيبية الكيميائية رقم ٢٢٧)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.62 (s, 3H) 3.71-3.83 (m, 2H) 3.85 (s, 3H) 4.54-4.68 (m, 2H) 4.61
(s, 2H) 5.45 (br.s, 1H) 6.83 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.00 (s, 1H) 7.05 (s, 1H) 7.17 (s, 1H) 7.98
(d, J=8.8Hz, 2H)
[0590] (72c) (R) and (S)-4-({[3-(2-fluoroethoxymethyl)-5-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-
pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino)benzamidinium acetate
[0591] [Chemical Formula 227]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ١٠ (ج) - ١٠ (هـ) ، فيما عدا استعمال المركب

[3-(2-fluoroethoxymethyl)-5-methoxyphenyl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]acetonitrile
 (3-methoxy-5-methoxymethylphenyl)-[4-(5- بدلا من yl)phenylamino]acetonitrile
 methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]acetonitrile في المثال رقم ١٠ (ج) ، لتوفر

النتائج الأول من المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

زمن بقاء HPLC = ١٣ دقيقة .

مثال رقم ٧٣

١٠ (١٧٣)

(التركيب الكيميائية رقم ٢٢٨)

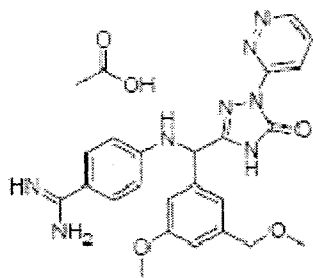
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.91 (s, 3H) 3.62-3.74 (m, 2H) 3.78 (s, 3H) 4.42-4.61 (m, 2H) 4.53 (s, 2H) 5.62 (s, 1H) 6.85 (d J=8.8Hz, 2H) 6.88 (s, 1H) 7.02-7.09 (m, 1H) 7.13 (s, 1H) 7.29 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.59 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.76 (d, J=4.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 13 min

[0592] Example 73: (R) and (S)-4-{[(3-methoxy-5-methoxymethylphenyl)-(5-oxo-1-pyridazin-3-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium trifluoroacetate

[0593] (73a) 4-{[(3-methoxy-5-methoxymethylphenyl)-(5-oxo-1-pyridazin-3-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0594] [Chemical Formula 228]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في المثال رقم (١٠)، فيما عدا استعمال ٣-هيدرازينو بيريدازين هيدروكلوريد 3-hydrazinopyridazine hydrochloride بدلا من ٢-هيدرازينو بيريميدين 2-hydrazinopyrimidine (١٠) في المثال (١٠)، لتوفر المركب المعنون.

الرنين النووي المغناطيسي ٥

طيف الكتلة = ٤٦١

(٧٣ب)

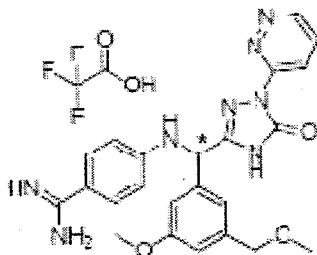
(التركيب الكيميائي رقم ٢٢٩)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.95 (s, 3H) 3.35 (s, 3H) 3.78 (s, 3H) 4.41 (s, 2H) 5.70 (s, 1H) 6.82-6.94 (m, 3H) 7.07 (s, 1H) 7.12 (s, 1H) 7.60 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.77 (dd, J=4.8, 9.2Hz, 1H) 8.49 (dd, J=1.2, 9.2Hz, 1H) 9.04 (dd, J=1.2, 4.8Hz, 1H)

Mass spectrum (ESI) m/z: 461 (M+H)⁺

[0595] (73b) (R) and (S)-4-[[[(3-methoxy-5-methoxymethylphenyl)-(5-oxo-1-pyridazin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine trifluoroacetate

[0596] [Chemical Formula 229]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في مثال رقم ١٢ب)، فيما عدا استعمال المركب

4-[[[(3-methoxy-5-methoxymethylphenyl)-(5-oxo-1-pyridazin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate ٢٠

hydroxymethyl-5-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-
[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino}benzamidinium acetate
الناتج الأول من المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

زمن بقاء HPLC = ١٢ دقيقة .

مثال رقم ٧٤

(١٧٤)

(التركيبية الكيميائية رقم ٢٣٠)

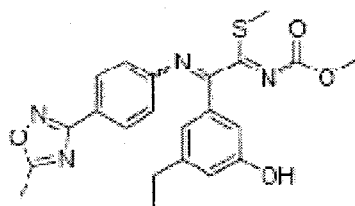
¹H-NMR (CD₃OD) δ 3.38 (s, 3H) 3.80 (s, 3H) 4.44 (s, 2H) 5.75 (s, 1H) 6.89 (d, J=8.8Hz, 2H) 6.91 (s, 1H) 7.07 (s, 1H) 7.12 (s, 1H) 7.62 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.81 (dd, J=4.4, 8.8Hz, 1H) 8.44 (d, J=8.8Hz, 1H) 9.08 (d, J=4.4Hz, 1H)

HPLC retention time: 12 min

[0597] Example 74: (R) and (S)-4-({[3-ethyl-5-(2-fluoroethoxy)phenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino)benzamidinium acetate

[0598] (74a) {2-(3-ethyl-5-hydroxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester

[0599] [Chemical Formula 230]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم (٤٤ - ٤٤ ج) ، فيما عدا استعمال المركب 5-ethyl-

hydroxybenzaldehyde [CAS No.532966-64-6] بدلا من ٣-هيدروكسي-٥-ميثوكسي ٢٠

بنزالدهايد 3-hydroxy-5-methoxybenzaldehyde في مثال رقم (٤٤) ، لتوفر المركب

المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

(٧٤ب)

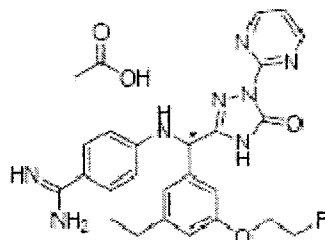
(التركيبية الكيميائية رقم ٢٣١)

¹H-NMR (CDCl₃) Main isomer:

δ 1.24 (t, J=7.6Hz, 3H) 2.33 (s, 3H) 2.60-2.70 (m, 5H) 3.61 (s, 3H) 5.00 (br.s, 1H) 6.84-6.88 (m, 1H) 7.14-7.19 (m, 3H) 7.23 (br.s, 1H) 8.01 (d, J=8.8Hz, 2H)

[0600] (74b) (R) and (S)-4-([3-ethyl-5-(2-fluoroethoxy)phenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl)amino)benzamidinium acetate

[0601] [Chemical Formula 231]



١٠ يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم (١٦ - ٦ب) ، فيما عدا استعمال

المركب ————— ب- 2-(3-ethyl-5-hydroxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

بدلا yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester

من المركب 2-(3-hydroxy-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester في المثال رقم

١٥ (١٦) ، و ١-فلورو-١-يودوإيثان 1-fluoro-1-iodoethane بدلا من ١-برومو-٢-

ميثوكسي إيثان 1-bromo-2-methoxyethane ، لتوفر الناتج الأول من المركب

المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

زمن بقاء HPLC = ١١ دقيقة .

٢٠ مثال رقم ٧٥

(التركيبية الكيميائية رقم ٢٣٢)

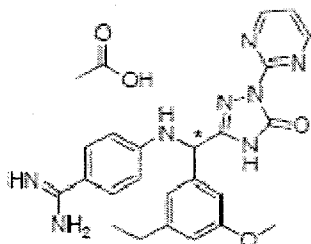
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.17 (t, J=7.6Hz, 3H) 1.91 (s, 3H) 2.58 (q, J=7.6Hz, 2H) 4.08-4.25

(m,2H)4.55-4.78 (m, 2H)5.62 (s, 1H)6.74 (s, 1H)6.85 (d, J=8.8Hz, 2H)6.97 (s, 1H)7.01 (s, 1H)7.29 (t, J=5.2Hz, 1H)7.59 (d, J=8.8Hz, 2H)8.76 (d, J=5.2Hz, 2H)

HPLC retention time: 11 min

[0602] Example 75: (R) and (S)-4-[[[(3-ethyl-5-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0603] [Chemical Formula 232]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم (١٦ - ٦٦) ، فيما عدا استعمال المركب

{2-(3-ethyl-5-hydroxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-

مثال) methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester ١٠

رقم ١٧٤) بدلا من المركب 2-(3-hydroxy-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid

methyl ester في مثال رقم ١٦) ، و استعمال يوديد الميثيل methyl iodide بدلا من ١-

برومو-٢-ميثوكسي إيثان 1-bromo-2-methoxyethane في مثال رقم ١٦ ، لتوفر الناتج

١٥ الأول من المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

زمن بقاء HPLC = ١١ دقيقة .

مثال رقم ٧٦

(١٧٦)

٢٠ (التركيب الكيميائي رقم ٢٣٣)

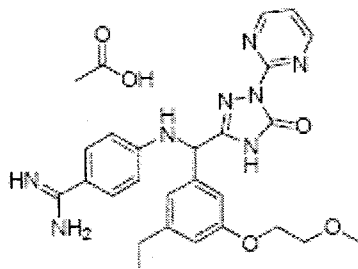
¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.19 (t, J=7.6Hz, 3H)1.92 (s, 3H)2.60 (q, J=7.6Hz, 2H)3.75 (s, 3H)5.62 (s, 1H)6.72 (s, 1H)6.86 (d, J=9.2Hz, 2H)6.94 (s, 1H)6.98 (s, 1H)7.32 (t, J=4.8Hz, 1H)7.60 (d, J=9.2Hz, 2H)8.77 (d, J=4.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 11 min

[0604] Example 76: (R) and (S)-4-([3-ethyl-5-(2-methoxyethoxy)phenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl)amino)benzamidinium trifluoroacetate

[0605] (76a) 4-([3-ethyl-5-(2-methoxyethoxy)phenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl)amino)benzamidinium acetate

[0606] [Chemical Formula 233]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في مثال رقم ١٦ ، فيما عدا استعمال المركب

{2-(3-ethyl-5-hydroxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester (مثال رقم ١٧٤) بدلا من (3- من ١٠

hydroxy-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester (في المثال رقم ١٦

لتوفر المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

١٥ طيف الكتلة = ٤٨٩

(٧٦ ب)

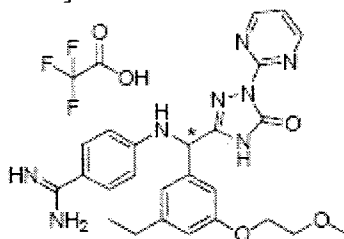
(التركيبية الكيميائية رقم ٢٣٤)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.21 (t, J=7.6Hz, 3H) 1.96 (s, 3H) 2.61 (q, J=7.6Hz, 2H) 3.38 (s, 3H) 3.65-3.75 (m, 2H) 4.02-4.15 (m, 2H) 5.66 (s, 1H) 6.78 (s, 1H) 6.87 (d, J=8.8Hz, 2H) 6.96 (s, 1H) 6.99 (s, 1H) 7.36 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.61 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.78 (d, J=4.8Hz, 2H)

Mass spectrum (ESI) m/z: 489 (M+H)⁺

[0607] (76b) (R) and (S)-4-([3-ethyl-5-(2-methoxyethoxy)phenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl)amino)benzamidinium trifluoroacetate

[0608] [Chemical Formula 234]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في المثال رقم ١٢ (ب)، فيما عدا استعمال المركب

4-((3-ethyl-5-(2-methoxyethoxy)phenyl)-((5-oxo-1H-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-4-((3-aminobenzamidine)amino)methyl)amino)benzamide acetate ٥

hydroxymethyl-5-methoxyphenyl)-((5-oxo-1H-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-4-((3-aminobenzamidine)amino)methyl)amino)benzamide acetate ، في المثال رقم ١٢ (ب) ،

للحصول على الناتج الأول للمركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

١٠ زمن بقاء hplc = ١١ دقيقة .

مثال رقم ٧٧

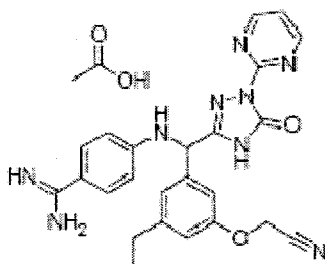
(التركيب الكيميائي رقم ٢٣٥)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.20 (t, J=7.6Hz, 3H) 2.63 (q, J=7.6Hz, 2H) 3.39 (s, 3H) 3.63-3.77 (m, 2H) 4.03-4.17 (m, 2H) 5.67 (s, 1H) 6.79 (s, 1H) 6.88 (d, J=8.8Hz, 2H) 6.96 (s, 1H) 7.00 (s, 1H) 7.37 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.62 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.79 (d, J=4.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 11 min

[0609] Example 77: 4-((3-cyanomethoxy-5-ethylphenyl)-((5-oxo-1H-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl)amino)benzamide acetate

[0610] [Chemical Formula 235]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في المثال رقم ٦٦ ، فيما عدا استعمال المركب

{2-(3-ethyl-5-hydroxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester (مثال رقم ١٧٤) بدلا من المركب

{2-(3-hydroxy-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester

٦٦ ، و يتم استعمال البروموأسيتونيتريل bromoacetonitrile بدلا من ١-برومو-٢-ميثوكسي

إيثان 1-bromo-2-methoxyethane لتوفر المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

طيف الكتلة = ٤٧٠ .

١٠ مثال رقم ٧٨

(١٧٨)

(التركيبية الكيميائية رقم ٢٣٦)

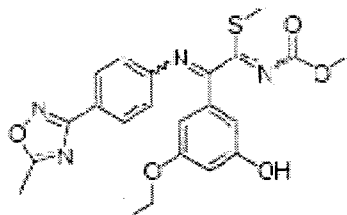
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.21 (t, J=7.6Hz, 3H) 1.92 (s, 3H) 2.65 (q, J=7.6Hz, 2H) 4.96 (s, 2H) 5.63 (s, 1H) 6.77-6.93 (m, 3H) 7.06 (s, 1H) 7.13 (s, 1H) 7.31 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.60 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.77 (d, J=4.8Hz, 2H)

Mass spectrum (ESI) m/z: 470 (M+H)⁺

[0611] Example 78: (R) and (S)-4-({[3-ethoxy-5-(2-fluoroethoxy)phenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino)benzamidinium trifluoroacetate

[0612] (78a) {2-(3-ethoxy-5-hydroxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester

[0613] [Chemical Formula 236]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم (أ٤ - ٤ج) ، فيما عدا استعمال ٣-إيثوكسي -
 ٥-هيدروكسي بنزالدهايد 3-ethoxy-5-hydroxybenzaldehyde بدلا من ٣-هيدروكسي-٥-
 ميثوكسي بنزالدهايد 3-hydroxy-5-methoxybenzaldehyde في المثال رقم (أ٤) ، لتوفر
 المركب المعنون .

٥ الرنين النووي المغناطيسي

(٧٨ب)

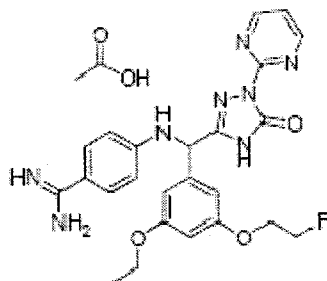
(التركيب الكيميائي رقم ٢٣٧)

¹H-NMR (CDCl₃) Main isomer:

δ 1.41 (t, J=6.8Hz, 3H) 2.32 (s, 3H) 2.65 (s, 3H) 3.65 (s, 3H) 4.06 (q, J=6.8Hz, 2H) 6.56
 (t, J=2.4Hz, 1H) 6.92 (dd, J=1.6, 2.4Hz, 1H) 7.01 (t, J=1.6Hz, 1H) 7.16 (d, J=8.8Hz,
 2H) 8.02 (d, J=8.8Hz, 2H)

[0614] (78b) 4-([3-ethoxy-5-(2-fluoroethoxy)phenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-
 dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl} amino)benzamidinium acetate

[0615] [Chemical Formula 237]



١٥

يتم إجراء نفس الطريقة كما في مثال رقم (أ٦) ، فيما عدا استعمال المركب 2-(3-ethoxy-5-

hydroxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-

{2-(3-hydroxy- methylsulfanylethylidene)carbamic acid methyl ester

5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-

٢٠ methylsulfanylethylidene)carbamic acid methyl ester في المثال رقم (أ٦) ، والمركب

١-فلورو٢-يودوإيثان 1-fluoro-2-iodoethane بدلا من ١-برومو-٢-ميثوكسي إيثان

1-bromo-2-methoxyethane ، للحصول على المركب المعنون.

الرنين النووي المغناطيسي

طيف الكتلة = ٤٩٣

(٧٨ ج)

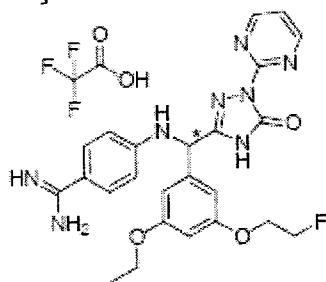
(التركيبية الكيميائية رقم ٢٣٨)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.32 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.93 (s, 3H) 3.97 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.06-4.25 (m, 2H) 4.56-4.77 (m, 2H) 5.61 (s, 1H) 6.44 (dd, J=2.0, 2.4Hz, 1H) 6.68-6.78 (m, 2H) 6.87 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.32 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.60 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.78 (d, J=4.8Hz, 2H)

Mass spectrum (ESI) m/z: 493 (M+H)⁺

[0616] (78c) (R) and (S)-4-({[3-ethoxy-5-(2-fluoroethoxy)phenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl} amino)benzamidine trifluoroacetate

[0617] [Chemical Formula 238]



١٥ يتم إجراء نفس الطريقة كما في مثال رقم ١٢ (ب) ، فيما عدا استعمال المركب

4-({[3-ethoxy-5-(2-fluoroethoxy)phenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-
4-{{[3- (ب) من المركب ١٢] (1,2,4)triazol-3-yl)methyl} amino)benzamidine acetate

hydroxymethyl-5-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-
[1,2,4]triazol-3-yl)methyl] amino} benzamidine acetate في مثال رقم (١٢) ، لتوفر

٢٠ الناتج الأول من المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

زمن بقاء HPLC = ١٢ دقيقة .

مثال رقم ٧٩

(١٧٩)

(التركيبية الكيميائية رقم ٢٣٩)

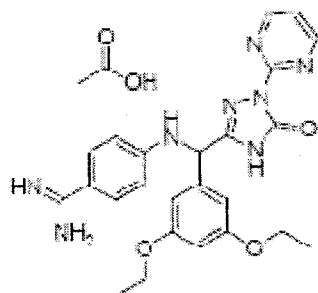
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.36 (t, J=6.8Hz, 3H) 4.02 (q, J=6.8Hz, 2H) 4.12-4.29 (m, 2H) 4.60-4.80 (m, 2H) 5.65 (s, 1H) 6.50 (dd, J=2.0, 2.4Hz, 1H) 6.70-6.79 (m, 2H) 6.88 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.38 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.62 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.80 (d, J=4.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 12 min

[0618] Example 79: (R) and (S)-4-[[[(3,5-diethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidinium trifluoroacetate

[0619] (79a) 4-[[[(3,5-diethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidinium acetate

[0620] [Chemical Formula 239]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في مثال رقم ١٦ ، فيما عدا استعمال المركب

{2-(3-ethoxy-5-hydroxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester (المثال رقم ١٧٨) بدلا من

المركب {2-(3-hydroxy-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester في المثال

(١٦) ، و استعمال البروموإيثان bromoethane بدلا من ١-برومو-٢-ميثوكسي إيثان

1-bromo-2-methoxyethane ، لتوفر المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

طيف الكتلة = ٤٧٥

(١٧٩ب)

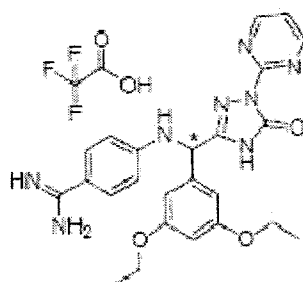
(التركيبية الكيميائية رقم ٢٤٠)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.34 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H) 1.93 (s, 3H) 3.98 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 4H) 5.59 (s, 1H) 6.41 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) 6.69 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 2H) 6.87 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.34 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.61 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.78 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

Mass spectrum (ESI) m/z : 475 ($M+H$)⁺

[0621] (79b) (R) and (S)-4-[[[(3,5-diethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidinium trifluoroacetate

[0622] [Chemical Formula 240]



١٠ يتم إجراء نفس الطريقة كما في المثال رقم ١٢ ب) ، فيما عدا استعمال المركب

4-[[[(3,5-diethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidinium acetate

methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

، لتوفر الناتج الأول للمركب

١٥ المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

زمن بقاء HPLC = ١٢ دقيقة .

مثال رقم ٨٠

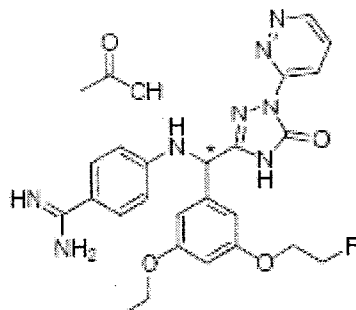
(التركيبية الكيميائية رقم ٢٤١)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.36 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 6H) 4.01 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 4H) 5.63 (s, 1H) 6.44 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) 6.68 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 2H) 6.87 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.38 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.62 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.80 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

HPLC retention time: 12 min

[0623] Example 80: (R) and (S)-4-[[[3-ethoxy-5-(2-fluoroethoxy)phenyl]-(5-oxo-1-

pyridazin-3-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino)benzamidine acetate
[0624] [Chemical Formula 241]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في مثال رقم ٧ ، فيما عدا استعمال المركب

{2-(3-ethoxy-5-hydroxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-
1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester (مثال رقم ٧٨) بدلا من

المركب {2-(3-hydroxy-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester
الذي في المثال رقم

٧، و المركب ١-فلورو-٢-يوديو إيثان 1-fluoro-2-iodoethane يستعمل بدلا من ١-برومو-

٢-ميثوكسي إيثان 1-bromo-2-methoxyethane ، لتوفر الناتج الأول من المركب المعنون ، . ١٠

الرنين النووي المغناطيسي

زمن بقاء HPLC = ١٢ دقيقة .

مثال رقم ٨١

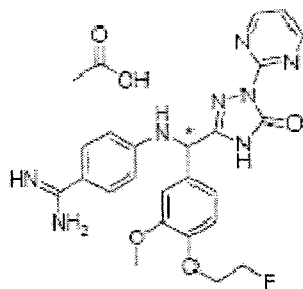
(التركيب الكيميائي رقم ٢٤٢)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.24 (t, J=6.8Hz, 3H) 1.84 (s, 3H) 3.89 (q, J=6.8Hz, 2H) 4.00-4.17 (m, 2H) 4.47-4.69 (m, 2H) 5.50 (s, 1H) 6.33 (dd, J=2.0, 2.4Hz, 1H) 6.62-6.70 (m, 2H) 6.78 (d, J=9.2Hz, 2H) 7.51 (d, J=9.2Hz, 2H) 7.66 (dd, J=4.8, 9.2Hz, 1H) 8.47 (dd, J=1.6, 9.2Hz, 1H) 8.92 (dd, J=1.6, 4.8Hz, 1H)

HPLC retention time: 12 min

[0625] Example 81: (R) and (S)-4-({[4-(2-fluoroethoxy)-3-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino)benzamidine acetate

[Chemical Formula 242] [0626]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم (أ٦ - ب٦)، فيما عدا استعمال المركب

{2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylamino]-1-methylsulfonylethylidene} carbamic acid methyl ester

المركب ب- 2-(3-hydroxy-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylimino]-1-methylsulfonylethylidene} carbamic acid methyl ester

المثال رقم (أ٦)، و استعمال ١-فلورو-٢-يودوإيثان 1-fluoro-2-iodoethane بدلا من ١-برومو-٢-

ميثوكسي إيثان 1-bromo-2-methoxyethane لتوفر الناتج الأول من المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

مثال رقم ٨٢ ١٠

(أ٨٢)

(التركيب الكيميائي رقم ٢٤٣)

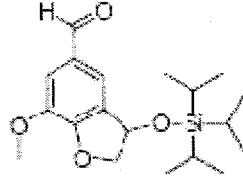
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.90 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 4.12-4.27 (m, 2H) 4.58-4.79 (m, 2H) 5.87 (s, 1H) 6.85 (d, J=8.8Hz, 2H) 6.94 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.08 (dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H) 7.20 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.27 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.59 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.76 (d, J=4.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 8 min (Column name: SUMICHIRAL OA-2500, 4.6 mmφ × 25 cm, Manufacturer: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Mobile phase: 0.05 M ammonium acetate-methanol solution, Elution rate: 1 ml/min)

[0627] Example 82: (R) and (S)-4-((3,7-dimethoxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-(5-oxo-1H-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl} amino)benzamidine acetate

[0628] (82a) 7-methoxy-3-triisopropylsilyloxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-carbaldehyde

[0629] [Chemical Formula 243]



- بعد إضافة ٤.٣ جم من كربونات البوتاسيوم potassium carbonate و ٢.٣٥ مل من بروموأسيتات الميثيل methyl bromoacetate لمحلول من ٥.٣٩ جم من ٥-برومو-٢-هيدروكسي -٣-ميثوكسي حمض بنزويك ميثيل إستر في ٤٠ مل من DMF ، المخلوط قلب لمدة سوم في درجة حرارة الغرفة . الطبقة العضوية تغسل بالماء ومحلول ملحي مشبع ومن ثم تجفف فوق سلفات ماغنسيوم لأمائية anhydrous magnesium sulfate . عامل التفكك رشح والرشيح ركز عبر ضغط مختزل . إلى محلول من ٤.٤١ جم من المتبقي في ٦٠ مل من الميثانول methanol : الماء بنسبة ١ : ١ مذيب مخلط أضيف له ١٢ مل من محلول هيدروكسيد صوديوم مائي aqueous sodium hydroxide ٥ عياري ، و المخلوط قلب في درجة حرارة الغرفة لمدة ٢١ ساعة . الماء أضيف لمخلوط التفاعل ، و يتم إجراء الترشيح للحصول على مادة صلبة صفراء فاتحة اللون (٣.٧٥ جم) . بعد إضافة ٣ مل من حمض الأسيتيك acetic acid و ١.٥١ جم من أسيتات الصوديوم sodium acetate لمحلول من المادة الصلبة صفراء فاتحة اللون المحصلة في ٢٦ مل من أنهيدريد أسيتيك ، المخلوط سخن حتى الارتجاع لمدة ٦ ساعات . أضيف الماء لمخلوط التفاعل و يتم إجراء الاستخلاص بأسيتات الايثيل ethyl acetate . الطبقة العضوية تغسل بالماء و محلول ملحي مشبع ومن ثم يجفف فوق سلفات ماغنسيوم لأمائية anhydrous magnesium sulfate . عامل التفكك رشح و الرشيح يركز عبر ضغط مختزل . المتبقي ينقى بكروماتوجرافية chromatography عمود هلام سيليك silica gel (اسيتات الايثيل -هبتان ethyl acetate-heptane) لتوفر المادة الصلبة صفراء فاتحة اللون (٢.٢٦ جم).

إلى محلول من المادة الصلبة صفراء فاتحة اللون المحصلة في ٢٠ مل من الميثانول methanol أضيف ٧.٥ مل من الماء و ٥ مل من حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid ١ عياري ، و قلب المخلوط في ٧٥ درجة مئوية لمدة ١٠ ساعات . الماء أضيف لمخلوط التفاعل ، و يتم إجراء الترشيح للحصول على ٥-برومو-٧-ميثوكسي-بنزوفوران-٣-ون 5-bromo-7-methoxy-benzofuran-3-one كمادة صلب بنية فاتحة اللون (١.٧٨ جم) . ٥

الرنين النووي المغناطيسي

إلى محلول من المادة الصلب البنية الفاتحة اللون المحصلة في ٣٠ مل من الميثانول methanol أضيف ٥٥٤ مجم من بوروهيدريد الصوديوم sodium borohydride في صفر درجة مئوية ، و المخلوط قلب لمدة ٣ ساعات و نصف . أضيف كلوريد الأمونيوم المائي aqueous ammonium chloride المشبع لمخلوط التفاعل و يتم إجراء الاستخلاص بأسيتات الايثيل ethyl acetate . الطبقة العضوية تغسل بالماء و محلول ملحي مشبع ، ومن ثم تجفف فوق سلفات صوديوم لامائية anhydrous sodium sulfate . عامل التفكك رشح و الرشيع ركز عبر ضغط مختزل . ١٠

إلى محلول من المتبقي في ٣٠ مل من dmf أضيف ٩٥٦ مجم من الايميدازول imidazole و ٢.٧ مل من كلوروثالث أيزوبروبيل سيلان chlorotriisopropylsilane ، و المخلوط قلب في درجة حرارة الغرفة لمدة ٢ يوم . أضيف الماء لمخلوط التفاعل و يتم إجراء الاستخلاص بأسيتات الايثيل ethyl acetate . الطبقة العضوية تغسل بحمض هيدروكلوريك hydrochloric acid ١ عياري بارد-مثلج ، ماء ، كربونات صوديوم هيدروجينية مائية مشبعة aqueous sodium hydrogencarbonate ، الماء ، محلول ملحي مشبع و من ثم تجفف فوق سلفات الصوديوم اللامائية . عامل التفكك رشح و الرشيع ركز عبر ضغط مختزل . ٢٠

المتبقي ينقى بكماتوجرافية chromatography عمود هلام سيليك silica gel (أسيتات

الايثيل -هبتان (ethyl acetate-heptane) لتوفر ٢.٥٩ جم من مادة صلبة صفراء فاتحة اللون.

إلى محلول من المادة الصلب صفراء فاتحة اللون في ٣٠ مل من THF أضيف ٢.٧١ مل من بيوتيل ليثيوم عادي n-butyllithium (٢.٦٢ مولار ، محلول هكسان hexane) في -٧٨ درجة مئوية عبر بيئة من النيتروجين nitrogen atmosphere . بعد التقليل لمدة ٣ ساعات ، أضيف ٠.٨٤٣ مل من ن-فورميل مورفولين N-formylmorpholine و المخلوط قلب في درجة حرارة الغرفة لمدة ٢.٥ ساعة. كلوريد الأمونيوم المائي المشبع Saturated aqueous ammonium chloride أضيف لمخلوط التفاعل و يتم إجراء الاستخلاص بأسيتات الايثيل ethyl acetate . الطبقة العضوية تغسل بالماء و محلول ملحي مشبع ومن ثم يجفف فوق سلفات ماغنسيوم لامائية anhydrous magnesium sulfate . عامل التفكك رشح و الرشح ركز عبر ضغط مختزل . المتبقي ينقى بكروماتوجرافية chromatography عمود هلام سيليك silica gel column chromatography (اسيتات الايثيل -هبتان ethyl acetate-heptane) لتوفر المركب المعنون (١.٨٣ جم) كزيت أصفر فاتح اللون.

الرنين النووي المغناطيسي

(٨٢ب) ١٥

(التركيب الكيميائية رقم ٢٤٤)

¹H-NMR (CDCl₃)δ 0.95-1.25 (m, 21H)3.95 (s, 3H)4.55 (dd, J=3.6, 10.4Hz, 1H)4.72 (dd, J=6.8, 10.4Hz, 1H)5.66 (dd, J=3.6, 6.8Hz, 1H)7.40 (d, J=1.2Hz, 1H)7.51 (d, J=1.2Hz, 1H)9.85 (s, 1H)

[0630] (82b) {2-(3-hydroxy-7-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester

[0631] [Chemical Formula 244]

methoxy-3-triisopropylsilyloxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-carbaldehyde

٥ على المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

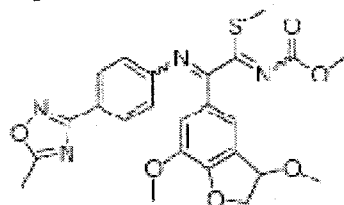
(۸۲ ج)

(التركيبة الكيميائية رقم ٢٤٥)

δ 2.34 (s, 3H) 2.66 (s, 3H) 3.64 (s, 3H) 3.97 (s, 3H) 4.62 (dd, J=2.4, 10.8Hz, 1H) 4.71 (dd, J=6.4, 10.8Hz, 1H) 5.45 (dt, J=2.4, 6.4Hz, 1H) 7.17 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.45 (d, J=1.6Hz, 1H) 7.60 (d, J=1.6Hz, 1H) 8.02 (d, J=8.8Hz, 2H)

[0632] (82c) {2-(3,7-dimethoxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-[4-(5-methyl-
[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid
methyl ester

[0633] [Chemical Formula 245]



بعد إضافة ٢٠١ مجم من ٨، ١-بيس (ثاني ميثيل أمينو) نفثالين 1,8-bis

(dimethylamino)naphthalene و ١٣٨ مجم من ثالث ميثيل أوكسونيوم رباعي فلوروبورات

٢٠ trimethyloxonium tetrafluoroborate لمحلول من ١٥٠ مجم من المركب 2-(3-hydroxy-7-

methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

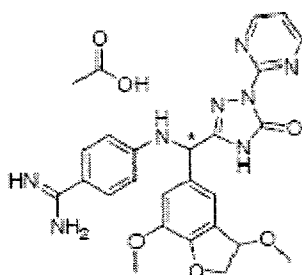
yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester
 الأسيتونيتريل acetonitrile في صفر درجة مئوية ، المخلوط قلب لمدة ٢ ساعة . أضيف
 كربونات صوديوم هيدروجينية مائية مشبعة Saturated aqueous sodium
 hydrogencarbonate لمخلوط التفاعل، و يتم إجراء الاستخلاص بأسيتات الايثيل
 ethyl acetate . بعد الغسيل للطبقة العضوية بواسطة الماء و محلول مائي مشبع ، يجفف فوق
 سلفات ماغنسيوم لامائية anhydrous magnesium sulfate . عامل التفكك رشح و الرشح
 ركز عبر ضغط مختزل . المتبقي ينقى بكروماتوجرافية chromatography عمود هلام سيليك
 silica gel (أسيتات الايثيل -هبتان ethyl acetate-heptane) لتوفر المركب المعنون (٨٠ مجم)
 كزيت أصفر اللون .

(٨٢ د) ١٠

(التركيب الكيميائي رقم ٢٤٦)

[0634] (82d) (R) and (S)-4-((3,7-dimethoxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl)amino)benzamidine acetate

[0635] [Chemical Formula 246]



١٥

يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم (١٠ د) - (١٠ هـ) ، فيما عدا استعمال المركب

{2-(3,7-dimethoxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester
 بدلا من {2-(3-methoxy-5-methoxymethylphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester

١٠ د) ، لتوفر الناتج الأول من المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

زمن بقاء hplc = ١٦ دقيقة .

مثال رقم ٨٣ ٥

(٨٣ أ)

(التركيب الكيميائية رقم ٢٤٧)

¹H-NMR (CD₃OD) isomer mixture

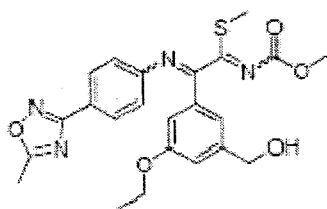
δ 1.91 (s, 3H) 3.28, 3.34 (each s, total 3H) 3.84, 3.85 (each s, total 3H) 4.45 (dd, J=6.4, 10.8Hz, 1H) 4.54, 4.55 (each dd, J=2.4, 10.8Hz, total 1H) 4.99 (dd, J=2.4, 6.4Hz, 1H) 5.61 (s, 1H) 6.87 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.13-7.28 (m, 2H) 7.30 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.60 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.77 (d, J=4.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 16 min

[0636] Example 83: 4-[[[(3-ethoxy-5-methoxymethylphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidinium acetate

[0637] (83a) {2-(3-ethoxy-5-hydroxymethylphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester

[0638] [Chemical Formula 247]



٢٠ يتم إجراء نفس الطريقة كما في المثال رقم ١١ هـ) ، فيما عدا استعمال البروموايثان

bromoethane بدلا من ميثيل يوديد methyl iodide في مثال رقم ١١ هـ لتوفر المركب

المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

(٨٢ ب)

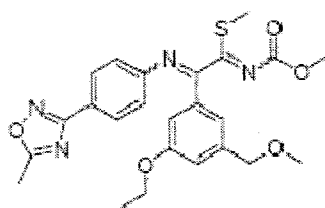
(التركيبية الكيميائية رقم ٢٤٨)

¹H-NMR (CDCl₃) Main isomer:

δ 1.43 (t, J=7.2Hz, 3H) 2.34 (s, 3H) 2.66 (s, 3H) 3.62 (s, 3H) 4.10 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.72 (s, 2H) 7.10 (br.s, 1H) 7.16 (d, J=8.4Hz, 2H) 7.36 (br.t, J=2.0Hz, 1H) 7.39 (s, 1H) 8.02 (d, J=8.4Hz, 2H)

[0639] (83b) {2-(3-ethoxy-5-methoxymethylphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester

[0640] [Chemical Formula 248]



١٠

يتم إجراء نفس الطريقة كما في المثال رقم ٨٢ ج)، فيما عدا استعمال المركب

{2-(3-ethoxy-5-hydroxymethylphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester

المركب ب {2-(3-hydroxy-7-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-[4-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid

١٥

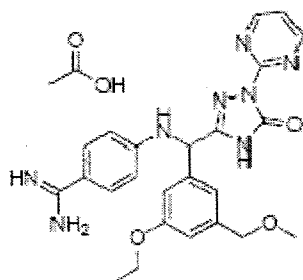
methyl ester في المثال رقم ٨٢ ج)، لتوفر المركب المعنون.

(٨٣ ج)

(التركيبية الكيميائية رقم ٢٤٩)

[0641] (83c) 4-[[[(3-ethoxy-5-methoxymethylphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0642] [Chemical Formula 249]



5-methoxymethylphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-
2-(3-methoxy-5- من بدلا methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester

methoxymethylphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-
 methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester في المثال رقم ١٠د) ، لتوفر

المركب المعنون.

الرنين النووي المغناطيسي

طيف الكتلة = ٤٧٥

مثال رقم ۸۴

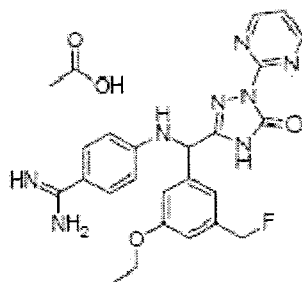
١٠ (التركيبة الكيميائية رقم ٢٥٠)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.33 (t, J=6.8Hz, 3H) 1.92 (s, 3H) 3.33 (s, 3H) 4.00 (q, J=6.8Hz, 2H) 4.39 (s, 2H) 5.65 (s, 1H) 6.83 (s, 1H) 6.86 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.04 (s, 1H) 7.09 (s, 1H) 7.31 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.59 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.77 (d, J=4.8Hz, 2H)

Mass spectrum (ESI)m/z: 475 (M+H)⁺

[0643] Example 84: 4-[[[(3-ethoxy-5-fluoromethyl)phenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate

[0644] [Chemical Formula 250]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ١١ (و) - ١١ (ح) ، فيما عدا استعمال المركب 2-

(3-ethoxy-5-hydroxymethylphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester

رقم ٨٣أ) بدلا من المركب {2-(3-hydroxymethyl-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid

methyl ester في المثال رقم ١١ (أ) ، لتوفر المركب المعنون .

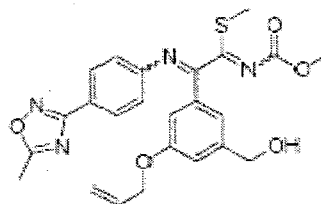
الرنين النووي المغناطيسي

طيف الكتلة = ٤٦٣

مثال رقم ٨٥ ٥

(١٨٥)

(التركيب الكيميائي رقم ٢٥١)



يتم إجراء نفس الطريقة كما في مثال رقم ١١ هـ) فيما عدا استعمال البروميد بدلا

١٠ allyl bromide من يوديد الميثيل methyl iodide في المثال ١١ هـ) ، لتوفر المركب

المعنون .

(٨٥ب)

(التركيب الكيميائي رقم ٢٥٢)

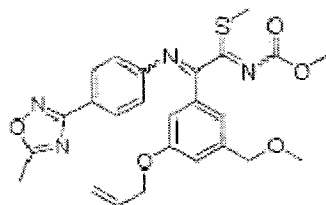
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.93 (s, 3H) 3.78 (s, 3H) 5.31 (d, J=47.6Hz, 2H) 5.68 (s, 1H) 6.86 (d, J=8.4Hz, 2H) 6.90 (s, 1H) 7.12 (s, 1H) 7.15 (s, 1H) 7.31 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.60 (d, J=8.4Hz, 2H) 8.77 (d, J=4.8Hz, 2H)

Mass spectrum (ESI)m/z: 449 (M+H)⁺

[0249] Example 12: (R) and (S)-4-[[[(3-hydroxymethyl-5-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium trifluoroacetate

[0250] (12a) 4-[[[(3-hydroxymethyl-5-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0251] [Chemical Formula 72]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في المثال رقم ٨٢ ج) 2-(3-allyloxy-5-

hydroxymethylphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester ، فيما عدا استعمال المركب بدلا

من 2-(3-hydroxy-7-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-[4-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid

methyl ester في المثال رقم ٨٢ ج) لتوفر المركب المعنون 4-[(R) and (S)-(3-allyloxy-5-

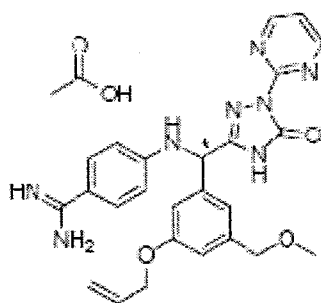
methoxymethylphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-

.yl)methyl]amino} benzamidine acetate

(٨٥ ج) ١٠

(التركيب الكيميائي رقم ٢٥٣)

[0651] [Chemical Formula 253]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ١٠ (د) - ١٠ هـ) ، فيما عدا استعمال المركب

{2-(3-allyloxy-5-methoxymethylphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3- ١٥

yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester بدلا من

{2-(3-methoxy-5-methoxymethylphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester في مثال

١٠ (د) ، لتوفر الناتج الأول من المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

مثال رقم ٨٦

٥ (٨٦)

(التركيبية الكيميائية رقم ٢٥٤)

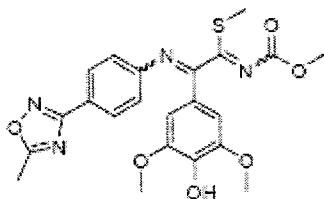
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.90 (s, 3H) 3.34 (s, 3H) 4.40 (s, 2H) 4.53 (ddd, J=1.6, 1.6, 5.2Hz, 2H) 5.20 (tdd, J=1.6, 1.6, 10.8Hz, 1H) 5.36 (tdd, J=1.6, 1.6, 17.2Hz, 1H) 5.58 (s, 1H) 6.01 (tdd, J=5.2, 10.8, 17.2Hz, 1H) 6.84 (s, 1H) 6.85 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.08 (s, 1H) 7.12 (s, 1H) 7.26 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.59 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.75 (d, J=4.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 6 min (Column name: SUMICHIRAL OA-2500, 4.6 mmφ × 25 cm, Manufacturer: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Mobile phase: 0.05 M ammonium acetate-methanol solution, Elution rate: 1 ml/min)

[0652] Example 86: 4-[(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-(3,4)-trimethoxyphenyl)methyl]amino}benzamidine acetate

[0653] (86a) {2-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester

[0654] [Chemical Formula 254]



٢٠ يتم إجراء نفس الطريقة كما في المثال رقم ١٩) ، فيما عدا استعمال المركب 4-(t-

3-methoxy-5- من butyldimethylsilanyloxy)-3,5-dimethoxybenzaldehyde

triisopropylsilanyloxybenzaldehyde في مثال ١٩) ، لتوفر المركب المعنون.

الرنين النووي المغناطيسي

(٨٦ب)

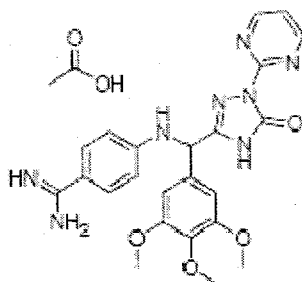
٢٥ (التركيبية الكيميائية رقم ٢٥٥)

¹H-NMR (CDCl₃) Main isomer:

δ 2.32 (s, 3H)2.65 (s, 3H)3.63 (s, 3H)3.94 (s, 6H)5.89 (s, 1H)7.15 (s, 2H)7.19 (d, J=8.4Hz, 2H)8.01 (d, J=8.4Hz, 2H)

[0655] (86b) 4-[[[(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methyl]amino]benzamidinium acetate

[0656] [Chemical Formula 255]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في مثال رقم ١٦، فيما عدا استعمال المركب 2-(4-hydroxy-3,5-

dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-

{2-(3-hydroxy- methylsulfanylethylidene)carbamic acid methyl ester

5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-

methyl ester (في مثال رقم ١٦)، و يوديد

الميثيل methyl iodide يستعمل بدلا من ١-برومو-٢-ميثوكسي إيثان

1-bromo-2-methoxyethane لتوفر المركب المعنون.

الرنين النووي المغناطيسي

١٥ طيف الكتلة = ٤٧٧.

مثال رقم ٨٧

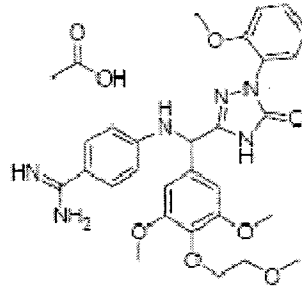
(التركيب الكيميائي رقم ٢٥٦)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.93 (s, 3H)3.73 (s, 3H)3.80 (s, 6H)5.64 (s, 1H)6.88 (d, J=8.8Hz, 2H)6.90 (s, 2H)7.34 (t, J=5.2Hz, 1H)7.61 (d, J=8.8Hz, 2H)8.78 (d, J=5.2Hz, 2H)

Mass spectrum (ESI)m/z: 477 (M+H)⁺

[0657] Example 87: 4-([3,5-dimethoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-[1-(2-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]methyl)amino)benzamidinium acetate

[0658] [Chemical Formula 256]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في مثال رقم ١٦ ، فيما عدا استعمال المركب

{2-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfonyl ethylidene} carbamic acid methyl ester (مثال رقم

١٨٦) بدلا من المركب {2-(3-hydroxy-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfonyl ethylidene} carbamic acid

methyl ester في المثال رقم ١٦) ، و ٢-ميثوكسي فينيل هيدرازين هيدروكلوريد

2-methoxyphenylhydrazine hydrochloride يستعمل بدلا من ٢-هيدرازين بيريميدين

2-hydrazinopyrimidine لتوفر المركب المعنون .

١٠ الرنين النووي المغناطيسي

طيف الكتلة = ٥٤٩

مثال رقم ٨٨

(١٨٨)

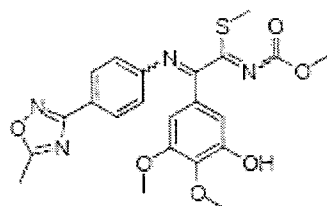
(التركيب الكيميائي رقم ٢٥٧)

Mass Spectrum (ESI)m/z: 549 (M+H)⁺

[0659] Example 88: 4-[(R) and (S)-(5-oxo-1-pyridazin-3-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methyl]amino}benzamidine trifluoroacetate

[0660] (88a) {2-(3-hydroxy-4,5-dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfonyl ethylidene} carbamic acid methyl ester

[0661] [Chemical Formula 257]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ٤ (أ) - ٤ (ج) ، فيما عدا استعمال المركب ٣-

هيدروكسي-٤ ، ٥- ثنائي ميثوكسي بنزالدهايد 3-hydroxy-4,5-dimethoxybenzaldehyde

بدلاً من المركب ٣-هيدروكسي-٥-ميثوكسي بنزالدهايد 3-hydroxy-5-

methoxybenzaldehyde في مثال رقم أ) لتوفر المركب المعنون. °

الرنين النووي المغناطيسي

(٨٨ب)

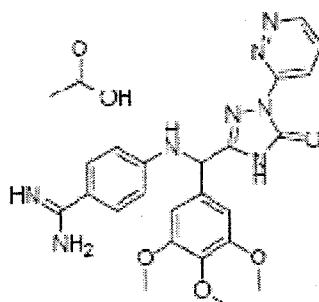
(التركيبية الكيميائية رقم ٢٥٨)

¹H-NMR (CDCl₃) Main isomer:

δ 2.32 (s, 3H) 2.65 (s, 3H) 3.65 (s, 3H) 3.93 (s, 3H) 3.97 (s, 3H) 5.82 (s, 1H) 7.00 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.14 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.19 (d, J=2.0Hz, 1H) 8.00 (d, J=8.8Hz, 2H)

[0662] (88b) 4-[[[(5-oxo-1-pyridazin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methyl]amino]benzimidine acetate

[0663] [Chemical Formula 258]



١٥

يتم إجراء نفس الطريقة كما في مثال رقم ٦ (أ) ، فيما عدا استعمال المركب

{2-(3-hydroxy-4,5-dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester

المركب {2-(3-hydroxy-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester
 (١٦) ، ويتم استعمال يوديد الميثيل methyl iodide بدلا من ١-برومو-٢-ميثوكسي إيثان
 1-bromo-2-methoxyethane و ٣-هيدراينو بيريدازين 3-hydrazinopyridazine
 hydrochloride بدلا من ٢-هيدرازينو بيريميدين 2-hydrazinopyrimidine لتوفر المركب

المعنون ٥

الرنين النووي المغناطيسي

طيف الكتلة = ٤٧٧

(٨٨ ج)

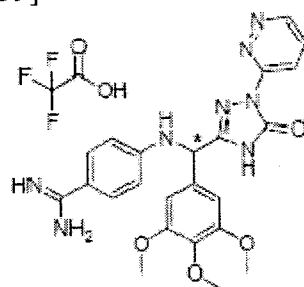
(التركيب الكيميائي رقم ٢٥٩)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.95 (s, 3H) 3.73 (s, 3H) 3.83 (s, 6H) 5.65 (s, 1H) 6.89 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H) 6.91 (s, 2H) 7.62 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H) 7.78 (dd, $J=4.8, 8.8\text{Hz}$, 1H) 8.51 (dd, $J=1.6, 8.8\text{Hz}$, 1H) 9.04 (dd, $J=1.6, 4.8\text{Hz}$, 1H)

Mass spectrum (ESI) m/z : 477 ($\text{M}+\text{H}^+$)

[0664] (88c) 4-{[(R) and (S)-(5-oxo-1-pyridazin-3-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)- α (3,4,5-trimethoxyphenyl)methyl]amino}benzamidinium trifluoroacetate

[0665] [Chemical Formula 259]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في مثال رقم ١٢ ب) ، فيما عدا استعمال المركب

4-{[(5-oxo-1-pyridazin-3-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-(3,4,5-

-{[(3-hydroxymethyl)- trimethoxyphenyl)methyl]amino}benzamidinium acetate ٢٠

5-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-

yl)methyl]amino}benzamidinium acetate (مثال رقم ٢٠ ب) ، لتوفر الناتج الأول من

المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

زمن بقاء HPLC = ١١ دقيقة .

مثال رقم ٨٩ ٥

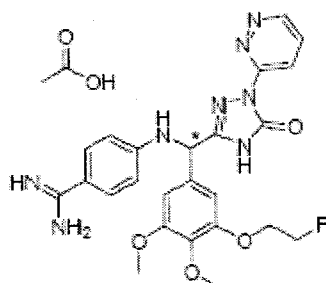
(التركيب الكيميائي رقم ٢٦٠)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 3.75 (s, 3H) 3.85 (s, 6H) 5.70 (s, 1H) 6.90 (s, 2H) 6.91 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.63 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.81 (dd, J=4.8, 9.2Hz, 1H) 8.45 (d, J=9.2Hz, 1H) 9.08 (d, J=4.8Hz, 1H)

HPLC retention time: 11 min

[0666] Example 89: 4-[(R) and (S)-[3-(2-fluoroethoxy)-4,5-dimethoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyridazin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0667] [Chemical Formula 260]



١٥

يتم إجراء نفس الطريقة كما في مثال رقم ٧ ، فيما عدا استعمال المركب

{2-(3-hydroxy-4,5-dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester (مثال رقم

١٨٨) بدلا من {2-(3-hydroxy-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester ٢٠

٧ ، و استعمال المركب ١-فلورو-٢-يودوإيثان 1-fluoro-2-iodoethane بدلا من ١-برومو-

٢-ميثوكسي إيثان 1-bromo-2-methoxyethane ، لتوفر الناتج الأول من المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

مثال رقم ٩٠

(١٩٠)

(التركيبية الكيميائية رقم ٢٦١)

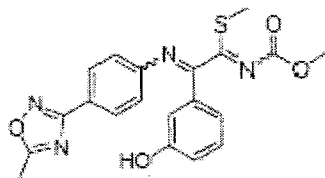
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.92 (s, 3H) 3.75 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 4.12-4.32 (m, 2H) 4.58-4.78 (m, 2H) 5.58 (s, 1H) 6.86 (d, J=8.8Hz, 2H) 6.90 (d, J=2.0Hz, 1H) 6.93 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.60 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.75 (dd, J=4.8, 9.2Hz, 1H) 8.56 (dd, J=1.6, 9.2Hz, 1H) 9.00 (dd, J=1.6, 4.8Hz, 1H)

HPLC retention time: 6 min (Column name: SUMICHIRAL OA-2500, 4.6 mmφ × 25 cm, Manufacturer: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Mobile phase: 0.05 M ammonium acetate-methanol solution, Elution rate: 1 ml/min)

[0668] Example 90: 4-[[[(3-ethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0669] (90a) {2-(3-hydroxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester

[0670] [Chemical Formula 261]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ٤٤ - ٤٤ ج ، فيما عدا استعمال ٣-

هيدروكسي بنزالدهايد 3-hydroxybenzaldehyde بدلا من ٣-هيدروكسي-٥-ميثوكسي

بنزالدهايد 3-hydroxy-5-methoxybenzaldehyde في المثال رقم ٤٤ أ ، لتوفر المركب ٢٠

المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

(٩٠ب)

(التركيبية الكيميائية رقم ٢٦٢)

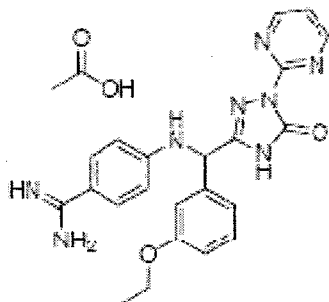
¹H-NMR (CDCl₃) Main isomer:

δ 2.33 (s, 3H) 2.65 (s, 3H) 3.61 (s, 3H) 5.61 (br.s, 1H) 6.96-7.05 (m, 1H) 7.16 (d,

J=8.4Hz, 2H)7.28 (m, 3H)8.01 (d, J=8.4Hz, 2H)

[0671] (90b) 4-{{[(3-ethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0672] [Chemical Formula 262]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في مثال رقم ١٦ ، فيما عدا استعمال المركب (3-2-3-)

hydroxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-

{2-(3-hydroxy- methylsulfanylethylidene) carbamic acid methyl ester

5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-

methylsulfanylethylidene) carbamic acid methyl ester في المثال رقم ١٦ ، والبروموايثان ١٠

يستعمل بدلا من ١-برومو-٢-ميثوكسي إيثان 1-bromo-2-methoxyethane ، لتوفر المركب

المعنون.

الرنين النووي المغناطيسي

طيف الكتلة = ٤٣١ .

مثال رقم ٩١ ١٥

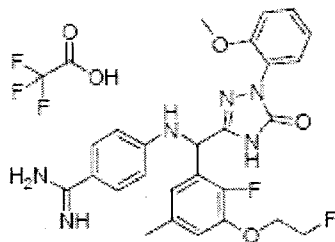
(التركيبية الكيميائية رقم ٢٦٣)

¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.34 (t, J=6.8Hz, 3H)1.94 (s, 3H)4.00 (q, J=6.8Hz, 2H)5.66 (s, 1H)6.80-6.95 (m, 3H)7.03-7.18 (m, 2H)7.27 (t, J=8.4Hz, 1H)7.32 (t, J=4.8Hz, 1H)7.60 (d, J=8.4Hz, 2H)8.76 (d, J=4.8Hz, 2H)

Mass spectrum (ESI)m/z: 431 (M+H)⁺

[0673] Example 91: 4-({[2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methylphenyl]-[1-(2-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]methyl}amino)benzamidinium trifluoroacetate

[0674] [Chemical Formula 263]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في المثال رقم ١٤ ج) ، فيما عدا استعمال ١-فلورو-٢-يودوإيثان
1-fluoro-2-iodoethane بدلا من اليودوميثان iodomethane في مثال ١٤ ج) ، لتوفر المركب
المعنون كمادة صلبة بيضاء اللون .

الرنين النووي المغناطيسي

طيف الكتلة = ٥٠٩

مثال رقم ٩٢

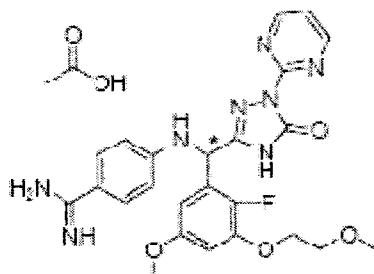
(التركيب الكيميائي رقم ٢٦٤)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 2.30 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) 4.23-4.32 (m, 2H) 4.66-4.80 (m, 2H) 5.96 (s, 1H) 6.84-6.89 (m, 3H) 6.95 (dd, J=1.6, 7.6 Hz, 1H) 7.02 (dt, J=1.2, 7.6 Hz, 1H) 7.13 (dd, J=1.2, 8.4 Hz, 1H) 7.30 (dd, J=1.6, 7.6 Hz, 1H) 7.43 (ddd, J=1.6, 7.6, 8.4 Hz, 1H) 7.62-7.65 (m, 2H)

Mass spectrum (ESI) m/z: 509 (M+H)⁺

[0675] Example 92: 4-[(R) and (S)-[2-fluoro-5-methoxy-3-(2-methoxyethoxy)phenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzimidine acetate

[0676] [Chemical Formula 264]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في مثال رقم ١٥ ، فيما عدا استعمال ١-برومو-٢-ميثوكسي

إيثان 1-bromo-2-methoxyethane بدلا من ٢-كلورو-N,N-ثاني ميثيل أسيتاميد

٢٠

2-chloro-N,N-dimethylacetamide في مثال رقم ١٥ ، لتوفر الناتج الأول من المركب

المعنون كمادة صلب بيضاء اللون .

الرنين النووي المغناطيسي

طيف الكتلة = ٥٠٩

زمن بقاء HPLC = ١٥ دقيقة .

مثال رقم ٩٣

(التركيب الكيميائي رقم ٢٦٥)

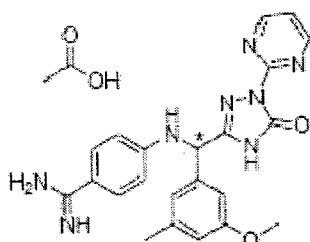
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.91 (s, 3H) 3.42 (s, 3H) 3.71 (s, 3H) 3.74-3.76 (m, 2H) 4.15-4.17 (m, 2H) 5.92 (s, 1H) 6.60-6.62 (m, 1H) 6.65-6.67 (m, 1H) 6.85 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.27 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.60 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.75 (d, J=4.8Hz, 2H)

Mass spectrum (ESI) m/z: 509 (M+H)⁺ (mass of racemic mixture)

HPLC retention time: 15 min

[0677] Example 93: 4-[(R) and (S)-(3-methoxy-5-methylphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0678] [Chemical Formula 265]



يتم إجراء الطريقة كما في الأمثلة رقم ٣هـ - (٣ح) ، فيما عدا استعمال المركب

{2-(3-hydroxy-5-methylphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester (مثال رقم ٤٣ب) بدلا من

المركب 2-(2-fluoro-3-hydroxy-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester ٢٠

٣هـ) ، و اليودوميثان iodomethane يستعمل بدلا من ١-فلورو-٢-يودوميثان 1-fluoro-2-

iodoethane في مثال ٣هـ)، لتوفر الناتج الأول من المركب المعنون كمادة صلب بيضاء اللون.

الرنين النووي المغناطيسي

زمن بقاء HPLC = ١٢ دقيقة .

مثال رقم ٩٤ ٥

(التركيب الكيميائي رقم ٢٦٦)

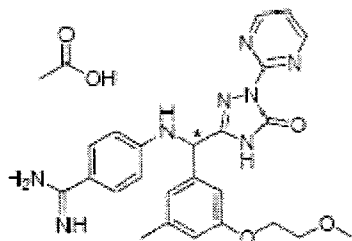
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.91 (s, 3H) 2.29 (s, 3H) 3.75 (s, 3H) 5.57 (s, 1H) 6.69 (br.s, 1H) 6.85 (d, J=8.8Hz, 2H) 6.92 (br.s, 1H) 6.95 (br.s, 1H) 7.30 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.59 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.77 (d, J=4.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 12 min

[0679] Example 94: 4-{[(R) and (S)-[3-(2-methoxyethoxy)-5-methylphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine

acetate

[0680] [Chemical Formula 266]



١٥

يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ٣هـ - (٣ح) ، فيما عدا استعمال المركب

{2-(3-hydroxy-5-methylphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester للمثال رقم ٤٣ب) بدلا من

المركب 2-(2-fluoro-3-hydroxy-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene] carbamic acid methyl ester في مثال رقم ٢٠

٣هـ)، و ١-يرومو-٢-ميثوكسي إيثان 1-bromo-2-methoxyethane يستعمل بدلا من ١-

فلورو-٢-يودو إيثان 1-fluoro-2-iodoethane في المثال (٣هـ) ، ليوفر الناتج الأول من

المركب المعنون كمادة صلب بيضاء اللون .

الرنين النووي المغناطيسي

زمن بقاء HPLC = ١٢ دقيقة .

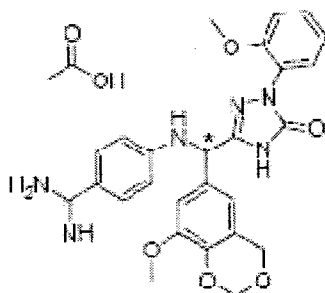
مثال رقم ٩٥

(التركيبية الكيميائية رقم ٢٦٧)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.90 (s, 3H) 2.29 (s, 3H) 3.38 (s, 3H) 3.67-3.70 (m, 2H) 4.05-4.07 (m, 2H) 5.56 (s, 1H) 6.70 (br.s, 1H) 6.84 (d, J=8.8Hz, 2H) 6.94 (br.s, 1H) 6.97 (br.s, 1H) 7.27 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.59 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.76 (d, J=4.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 12 min

[0681] Example 95: 4-((R) and (S)-(8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-[1-(2-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino)benzamidinium acetate
[0682] [Chemical Formula 267]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ٢١ ط) - ٢١ ك)، فيما عدا استعمال المركب

١٥ (٢-ميثوكسي فينيل) هيدرازين (2-methoxyphenyl)hydrazine hydrochloride بدلا من ٢-

هيدرازين بيريميدين 2-hydrazinopyrimidine في مثال ٢١ ط)، لتوفر الناتج الأول من

المركب المعنون كمادة صلب بيضاء اللون.

الرنين النووي المغناطيسي

مثال رقم ٩٦

٢٠ (١٩٦)

(التركيبية الكيميائية رقم ٢٦٨)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.89 (s, 3H) 3.79 (s, 3H) 3.80 (s, 3H) 4.84 (s, 2H) 5.23 (s, 2H) 5.55 (s, 1H) 6.78 (d, J=1.2Hz, 1H) 6.84 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.00-7.04 (m, 2H) 7.13 (dd, J=1.2,

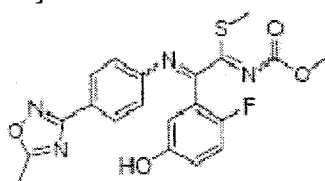
7.6Hz, 1H)7.30 (dd, J=1.2, 7.6Hz, 1H)7.42 (m, 1H)7.61 (d, J=8.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 15 min (Column name: SUMICHIRAL OA-2500, 20 mmφ × 25 cm, Manufacturer: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Mobile phase: 0.05 M ammonium acetate-methanol solution, Elution rate: 5 ml/min)

[0683] Example 96: 4-{[(R) and (S)-(5-ethoxy-2-fluorophenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamide acetate

[0684] (96a) {2-[2-fluoro-5-hydroxyphenyl]-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfonyl ethylidene}carbamic acid methyl ester

[0685] [Chemical Formula 268]



١٠

يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة ٤ب - ٤ج)، فيما عدا استعمال المركب بدلا من

3-methoxy-5- ————— المركب 5-(t-butyl dimethylsilyloxy)-2-fluorobenzaldehyde

triisopropylsilyloxybenzaldehyde في المثال ٤ب)، ليوفر المركب المعنون (مخلوط

أيزوميري isomeric) كمادة صلب صفراء اللون .

الرنين النووي المغناطيسي

١٥

(٩٦ب)

(التركيب الكيميائي رقم ٢٦٩)

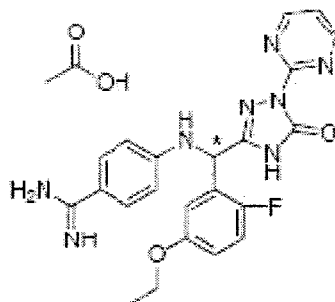
¹H-NMR (CDCl₃) Two main isomers:

δ 2.31 (s, 3H)2.65 (s, 3H)3.58 (s, 3H)6.75-6.83 (m, 1H)6.96-7.00 (m, 1H)7.10 (d, J=8.0Hz, 2H)7.32-7.35 (m, 1H)8.00 (d, J=8.0Hz, 2H)

δ 2.45 (s, 3H)2.61 (s, 3H)3.61 (s, 3H)6.56-6.61 (m, 1H)6.75-6.83 (m, 3H)6.96-7.00 (m, 1H)7.85 (d, J=8.0Hz, 2H)

[0686] (96b) 4-{[(R) and (S)-(5-ethoxy-2-fluorophenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamide acetate

[0687] [Chemical Formula 269]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ٣هـ - ٣ح)، فيما عدا استعمال المركب

2-[2-fluoro-5-hydroxyphenyl]-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester (المثال رقم ٣هـ)،
واليودوميثان iodoethane يستعمل بدلا من ١-فلورو-٢-يودوإيثان 1-fluoro-2-iodoethane
في المثال ٣هـ)، لتوفر الناتج الأول من المركب المعنون كمادة صلب بيضاء اللون .

الرنين النووي المغناطيسي

زمن بقاء HPLC = ١٢ دقيقة .

مثال رقم ٩٧

(١٩٧)

(التركيبية الكيميائية رقم ٢٧٠)

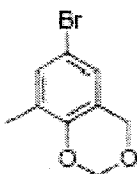
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.27 (t, J=6.8Hz, 3H) 1.90 (s, 3H) 3.90 (q, J=6.8Hz, 2H) 5.90 (s, 1H) 6.79-6.85 (m, 1H) 6.84 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.02 (t, J=9.2Hz, 1H) 7.08 (dd, J=3.2, 6.0Hz, 1H) 7.26 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.59 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.73 (d, J=4.8Hz, 2H)

HPD[®] retention time: 12 min

[0688] Example 97: 4-[(R) and (S)-(8-methyl-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0689] (97a) 6-bromo-8-methyl-4H-benzo[1,3]dioxine

[0690] [Chemical Formula 270]



إلى محلول من ١٠ جم من ٢-هيدروكسي -٣-ميثيل حمض بنزويك
 2-hydroxy-3-methylbenzoic acid في ٢٠٠ مل من DMF أضيف ١١.٧ جم من N -
 بروموسكسينيميد N-bromosuccinimide لمدة ٢٣ ساعة ، أضيف الماء ، و يتم إجراء
 الاستخلاص مرتين بأسيئات الايثيل ethyl acetate . الطبقات العضوية المتحدة تجفف فوق
 سلفات الماغنسيوم اللامائية anhydrous magnesium sulfate . عامل التفكك رشح ، والرشح
 ٥ ركز عبر ضغط مختزل ليوفر المنتج الخام (١٤.٠٧ جم) .

جزء ٥ جم من ١٤.٧ جم من المنتج الخام المحصل يذاب في ٨٠ مل من THF / ز المخلوط
 برد وقلب في درجة الحرارة الخارجية تساوي صفر درجة مئوية . لهذا المحلول أضيف ٢٢
 مل من معقد بوران-THF (١ مولار ، محلول THF) خلال فترة ٣٠ دقيقة . بعد التقليب
 ١٠ لمخلوط التفاعل في درجة حرارة الغرفة لمدة ٨ ساعات ، يبدأ التبريد لدرجة الحرارة
 الخارجية المساوية صفر درجة مئوية ، و أضيف ٤.٢ مل من معقد بوران- سلفيد ميثيل
 borane-methyl sulfide (١٠ مولار ، محلول سلفيد ميثيل) خلال فترة ١٥ دقيقة . مخلوط
 التفاعل قلب في درجة حرارة الغرفة لمدة ١٨ ساعة و ٤٥ دقيقة ، ومن ثم اضيف ٥ مل من
 الماء بحرص و المخلوط قلب في درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة . بعد إضافة كلوريد
 ١٥ أمونيوم مائي aqueous ammonium chloride مشبع للمحلول ، يركز عبر ضغط مختزل .
 أضيف أسيئات الايثيل Ethyl acetate للمتبقّي ويتم إجراء الاستخلاص بأسيئات الايثيل .
 الطبقة العضوية تغسل بمحلول ملحي مشبع و من ثم تجفف فوق سلفات ماغنسيوم
 لامائية anhydrous magnesium sulfate . عامل التفكك رشح والرشح ركز عبر ضغط
 مختزل . المتبقّي المحصل ينقى بكماتوجرافية chromatography عمود هلام سيليك
 ٢٠ silica gel column chromatography (أسيئات الايثيل -هبتان ethyl acetate-heptane) ليوفر
 المنتج الخام (٣.١٧ جم) .

جزء ١.٥ جم من ٣.١٧ جم من المنتج الخام المحصل أضيف ببطء لمحلول من ٨٣.٠ مجم من هيدريد الصوديوم sodium hydride (٦٠٪ معلق زيتي) في ٥٠ مل من DMF الذي برد وقلب في درجة حرارة خارجية تساوي صفر مئوية .

مخلوط التفاعل قلب في درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة ، و من ثم أضيف ٠.٥١ مل من كلوروبروموميثان chlorobromomethane و ٢١٠ مجم من يوديد الصوديوم sodium iodide ٥ في درجة حرارة الغرفة . مخلوط التفاعل سخن في درجة حرارة خارجية تساوي ٨٠ درجة مئوية ، قلب طوال الليل ، وبرد بالهواء . بعد إضافة لماء بحرص ، يتم إجراء الاستخلاص مرتين مع ثالث بيوتيل ميثيل إيثير t-butylmethyl ether . الطبقات العضوية المتحددة غسلت بالماء و محلول ملحي مشبع ، ومن ثم جففت فوق سلفات ماغنسيوم لامائية anhydrous ١٠ magnesium sulfate . عامل التفكك رشح و الرشيع ركز عبر ضغط مختزل . المتبقي ينقى بكروماتوجرافية chromatography عمود هلام سيليك silica gel (اسيتات الايثيل -هبتان ethyl acetate-heptane) لتوفر المركب المعنون (١.٣ جم) كمادة صلبة صفراء فاتحة اللون .

الرنين النووي المغناطيسي

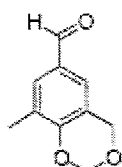
(٩٧ب)

(التركيبية الكيميائية رقم ٢٧١) ١٥

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.17 (s, 3H) 4.85 (s, 2H) 5.24 (s, 2H) 6.92-6.94 (m, 1H) 7.13-7.15 (m, 1H)

[0691] (97b) 8-methyl-4H-benzo[1,3]dioxine-6-carbaldehyde

[0692] [Chemical Formula 271]



٢٠

يتم إجراء نفس الطريقة كما في مثال رقم ٢١ ج) ، فيما عدا استعمال ٦-برومو-٨-ميثيل-٤-

H -بنزو (١،٣) (ديوكسين 6-bromo-8-methyl-4H-benzo[1,3]dioxine بدلا من ٦-برومو-

٨-ميثوكسي-٤- H -بنزو (١، ٣)ديوكسين 6-bromo-8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxine

مثال رقم ٢١ ج)، لتوفر المركب المعنون كمادة صلب صفراء فاتحة اللون .

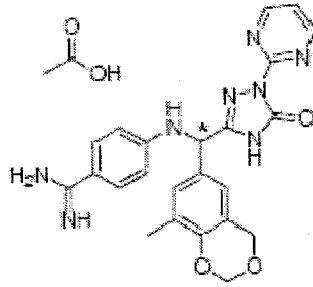
الرنين النووي المغناطيسي

(٩٧ ج)

(التركيبية الكيميائية رقم ٢٧٢)

¹H-NMR (CDCl₃)δ 2.26 (s, 3H)4.94 (s, 2H)5.34 (s, 2H)7.37 (br.s, 1H)7.57 (br.s, 1H)9.83 (s, 1H)

[0693] (97c) 4-[(R) and (S)-(8-methyl-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate [0694] [Chemical Formula 272]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم (٢١ د) - (٢١ ك)، فيما عدا استعمال المركب

8-methyl-4H-benzo[1,3]dioxine-6-carbaldehyde بدلا من في مثال (٢١ د) ، لتوفر الناتج

الأول من المركب 8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxine-6-carbaldehyde المعنون كمادة

١٥ صلب بيضاء اللون .

الرنين النووي المغناطيسي

زمن بقاء HPLC = ١٣ دقيقة .

مثال رقم ٩٨

(٩٨ أ)

(التركيبية الكيميائية رقم ٢٧٣) ٢٠

¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.91 (s, 3H)2.13 (s, 3H)4.80 (s, 2H)5.21 (s, 2H)5.53 (s, 1H)6.83 (d, J=8.8Hz, 2H)7.01 (br.s, 1H)7.19 (br.s, 1H)7.29 (t, J=4.4Hz, 1H)7.58 (d, J=8.8Hz,

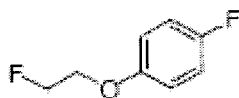
2H)8.75 (d, J=4.4Hz, 2H)

HPLC retention time: 13 min

[0695] Example 98: 4-[[[(R) and (S)-[2-fluoro-3,5-bis-(2-fluoroethoxy)phenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate

[0696] (98a) 1-fluoro-4-(2-fluoroethoxy)benzene

[0697] [Chemical Formula 273]



بعد إضافة ٧.٣٤ جم من كربونات البوتاسيوم potassium carbonate و ٨.٣١ جم من ١-

١٠ فلورو-٢-يوديو إيثان 1-fluoro-2-iodoethane لمحلول من ٤.٥ جم من ٤-فلوروفينول

4-fluorophenol في ٥٠ مل من DMF ، المخلوط قلب في درجة حرارة الغرفة لمدة ٧٢

ساعة . أضيف الماء لمخلوط التفاعل ، ويتم الاستخلاص مع ثاني إيثيل إيثير diethyl ether .

الطبقة العضوية تغسل بمحلول ملحي مشبع وتجفف فوق سلفات ماغنسيوم لامائية

anhydrous magnesium sulfate . عامل التفكك رشح والرشيح ركز عبر ضغط مختزل .

١٥ المتبقي المحصل ينقى بكمروماتوجرافية chromatography عمود هلام سيليك silica gel

(اسيتات الايثيل -هبتان ethyl acetate-heptane) ليوفر المركب المعنون (٤.٦ جم) كسائل بلا

لون.

الرنين النووي المغناطيسي

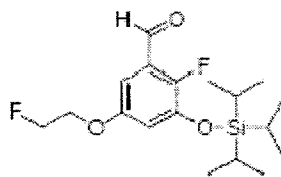
(٩٨ب)

٢٠ (التركيبية الكيميائية رقم ٢٧٤)

¹H-NMR (CDCl₃)δ 4.13-4.22 (m, 2H)4.67-4.81 (m, 2H)6.84-6.90 (m, 2H)6.95-7.01 (m, 2H)

[0698] (98b) 2-fluoro-5-(2-fluoroethoxy)-3-triisopropylsilanyloxybenzaldehyde

[0699] [Chemical Formula 274]



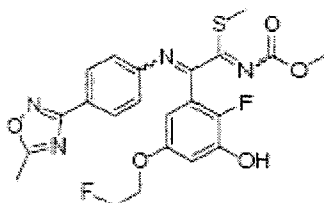
يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم (أ٣) - (ب٣) فيما عدا استعمال ١-فلورو-٤-(٢)-
فلوروإيثوكسي)بنزين 1-fluoro-4-(2-fluoroethoxy)benzene بدلا من ١-فلورو-٤-ميثوكسي
بنزين 1-fluoro-4-methoxybenzene في مثال رقم أ٣ ، لتوفر المركب المعنون كزيت بلا
لون . ٥

الرنين النووي المغناطيسي

(٩٨ ج)

(التركيب الكيميائي رقم ٢٧٥)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.11 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 18H) 1.24-1.34 (m, 3H) 4.14-4.23 (m, 2H) 4.68-
4.81 (m, 2H) 6.81-6.87 (m, 2H) 10.32 (s, 1H)
[0700] (98c) {2-[2-fluoro-3-hydroxy-5-(2-fluoroethoxy)phenyl]-2-[4-(5-methyl-
[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid
methyl ester
[0701] [Chemical Formula 275]



١٥

يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم (ج٣) - (د٣) ، فيما عدا استعمال المركب
2-fluoro-5-(2-fluoroethoxy)-3-triisopropylsilyloxybenzaldehyde بدلا من 2-fluoro-5-
methoxy-3-triisopropylsilyloxybenzaldehyde في مثال ج٣ ، لتوفر المركب
المعنون (مخلوط أيزوميري isomeric) .

الرنين النووي المغناطيسي

٢٠

(٥٩٨)

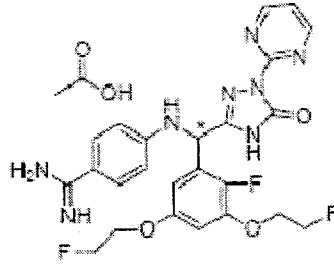
(التركيبية الكيميائية رقم ٢٧٦)

¹H-NMR (CDCl₃) Two main isomers:

δ 2.34 (s, 3H) 2.66 (s, 3H) 3.61 (s, 3H) 4.17-4.28 (m, 2H) 4.67-4.81 (m, 2H) 5.34 (d, J=5.2Hz, 1H) 6.79 (dd, J=3.2, 6.4Hz, 1H) 6.96 (dd, J=3.2, 4.8Hz, 1H) 7.08-7.13 (m, 2H) 8.01-8.05 (m, 2H)

δ 2.47 (s, 3H) 2.63 (s, 3H) 3.63 (s, 3H) 3.99-4.08 (m, 2H) 4.59-4.74 (m, 2H) 5.20 (d, J=4.0Hz, 1H) 6.24 (dd, J=3.2, 4.0Hz, 1H) 6.58 (dd, J=3.2, 7.2Hz, 1H) 6.81-6.85 (m, 2H) 7.88-7.92 (m, 2H)

[0702] (98d) 4-{[(R) and (S)-[2-fluoro-3,5-bis-(2-fluoroethoxy)phenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate [0703] [Chemical Formula 276]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ٣هـ (٣ح) ، فيما عدا استعمال المركب

{2-[2-fluoro-3-hydroxy-5-(2-fluoroethoxy)phenyl]-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-10

3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester

بدلاً من [2-(2-fluoro-3-hydroxy-5-methoxy-phenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-

3-yl)-phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene] carbamic acid methyl ester في مثال

٣هـ) ، لتوفر الناتج الأول من المركب المعنون كمادة صلب بيضاء اللون .

٢٠ الرنين النووي المغناطيسي

زمن بقاء HPLC = ١٣ دقيقة .

مثال رقم ٩٩

(التركيبية الكيميائية رقم ٢٧٧)

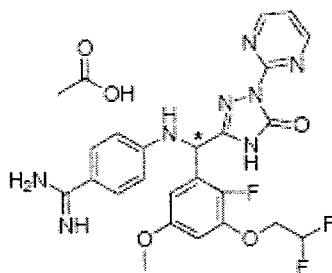
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.91 (s, 3H) 4.06-4.32 (m, 4H) 4.55-4.80 (m, 4H) 5.93 (s, 1H) 6.67-

6.72 (m, 2H) 6.85 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.25-7.30 (m, 1H) 7.60 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.75 (d, J=4.4Hz, 2H)

HPLC retention time: 13 min

[0704] Example 99: 4-[(R) and (S)-[3-(2,2-difluoroethoxy)-2-fluoro-5-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0705] [Chemical Formula 277]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ٣هـ - ٣ح ، فيما عدا استعمال المركب

١٠ ١، ١-ثاني فلورو-٢-يودوايثان 1,1-difluoro-2-iodoethane بدلا من ١-فلورو-٢-

يودوايثان 1-fluoro-2-iodoethane في المثال رقم ٣هـ ، لتوفر الناتج الأول من المركب

المعنون كمادة صلب بيضاء اللون.

الرنين النووي المغناطيسي

زمن بقاء HPLC = ١٢ دقيقة .

١٥ مثال رقم ١٠٠

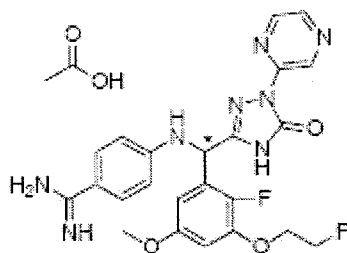
(التركيبية الكيميائية رقم ٢٧٨)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.91 (s, 3H) 3.71 (s, 3H) 4.29 (dt, J=4.0, 13.6Hz, 2H) 5.96 (s, 1H) 6.18 (tt, J=4.0, 54.8Hz, 1H) 6.67 (dd, J=2.8, 6.8Hz, 1H) 6.72 (d, J=2.8, 4.8Hz, 1H) 6.86 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.31 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.62 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.76 (d, J=4.8Hz, 2H) ٢٠

HPLC retention time: 12 min

[0706] Example 100: 4-[(R) and (S)-[2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrazin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0707] [Chemical Formula 278]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ٣ و (٣-ح) ، فيما عدا استعمال المركب

٢-هيدرازينو بيرازين (كاس رقم ٥٤٦٠٨-٥٢-٥) [CAS No.54608-2-hydrazinopyrazine

52-5] بدلا من ٢-هيدرازينو بيريميدين 2-hydrazinopyrimidine في المثال رقم ٣ و) لتوفر

٥ الناتج الأول من المركب المعنون كمادة صلب بيضاء اللون .

الرنين النووي المغناطيسي

زمن بقاء HPLC = ٢٥ دقيقة : اسم العمود : سوميكيرال أو إيه-٢٥٠٠

SUMICHIRAL OA-2500 ، ٢٠ مم X ٢٥ سم ، المصنعين : سوميكا كيميكا كيميكا أناليسيز

سيرفايسيس ليمتد ، Sumika Chemical Analysis Service, Ltd. ، الطور المتحرك : ٠.٥

١٠ مولار أسيتات أمونيوم - محلول ميثانول ammonium acetate-methanol ، معدل الترويق =

٥ مل/دقيقة) .

مثال رقم ١٠١

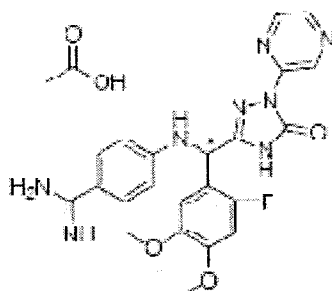
(التركيب الكيميائي رقم ٢٧٩)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.92 (s, 3H) 3.70 (s, 3H) 4.21-4.31 (m, 2H) 4.65-4.79 (m, 2H) 5.93 (s, 1H) 6.61 (dd, J=2.8, 6.8Hz, 1H) 6.69 (d, J=2.8, 4.8Hz, 1H) 6.85 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.60 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.37 (d, J=2.4Hz, 1H) 8.45 (s, 1H) 9.44 (s, 1H)

HPLC retention time: 25 min (Column name: SUMICHIRAL OA-2500, 20 mmφ × 25 cm, Manufacturer: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Mobile phase: 0.05 M ammonium acetate-methanol solution, Elution rate: 5 ml/min)

[0708] Example 101: 4-[(R) and (S)-(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrazin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methylamino}benzamidinium acetate

[0709] [Chemical Formula 279]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ١١٩ (أ) - ١١٩ (ب) ، فيما عدا استعمال المركب

٢-هيدرازينو بيرازين (كاس رقم ٥٤٦٠٨-٥٢-٥) [CAS No.54608-2-hydrazinopyrazine]

52-5] بدلا من ٣-هيدرازينو بيريدازين هيدروكلوريد 3-hydrazinopyridazine

٥ hydrochloride في مثال رقم ١١٩ (أ) ، لتوفر الناتج الأول من المركب المعنون كمادة صلب

بيضاء اللون .

الرنين النووي المغناطيسي

زمن بقاء HPLC = ٢٧ دقيقة : اسم العمود : سوميكيرال أو إيه-٢٥٠٠ SUMICHIRAL

OA-2500 ، ٢٠ مم X ٢٥ سم ، المصنعين : سوميكا كيميكا أناليسيز سيرفايسيس ليمتد

١٠ Sumika Chemical Analysis Service, Ltd ، الطور المتحرك : ٠.٠٥ مولاتر أسيتات

أمونيوم - محلول ميثانول ammonium acetate-methanol ، معدل الترويق = ٥ مل/دقيقة) .

مثال رقم ١٠٢

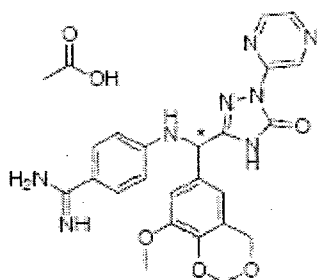
(التركيبية الكيميائية رقم ٢٨٠)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.92 (s, 3H) 3.74 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) 5.90 (s, 1H) 6.82 (d, J=11.6Hz, 1H) 6.86 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.11 (d, J=6.8Hz, 1H) 7.60 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.39 (d, J=2.8Hz, 1H) 8.46 (m, 1H) 9.41 (d, J=1.2Hz, 1H)

HPLC retention time: 27 min (Column name: SUMICHIRAL OA-2500, 20 mmφ × 25 cm, Manufacturer: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Mobile phase: 0.05 M ammonium acetate-methanol solution, Elution rate: 5 ml/min)

[0710] Example 102: 4-[[(R) and (S) - (8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl) - (5-oxo-1-pyrazin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzimidine acetate

[0711] [Chemical Formula 280]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ٢١ (ط) - ٢١ (ك)، فيما عدا استعمال ٢ -

هيدرازينو بيرازين 2-hydrazinopyrazine بدلا من ٢ - هيدرازينو بيريميدين 2-

hydrazinopyrimidine في المثال رقم ٢١ (ط) ، لتوفر الناتج الأول من المركب المعنون

٥ كمادة صلب بيضاء اللون .

الرنين النووي المغناطيسي

زمن بقاء HPLC = ١٦ دقيقة .

مثال رقم ١٠٣

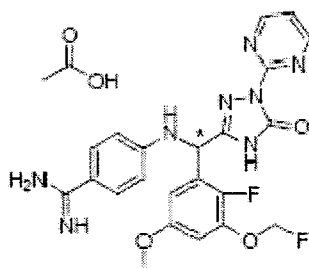
(التركيبية الكيميائية رقم ٢٨١)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.92 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 4.86 (s, 2H) 5.22 (s, 2H) 5.53 (s, 1H) 6.82 (s, 1H) 6.85 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.06 (s, 1H) 7.59 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.38 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H) 8.47 (s, 1H) 9.45 (s, 1H)

HPLC retention time: 16 min

[0712] Example 103: 4- $\{[(R) \text{ and } (S)-(2\text{-fluoro-3-fluoromethoxy-5-methoxyphenyl})-(5\text{-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}]\text{amino}\}$ benzamide acetate

[0713] [Chemical Formula 281]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ٣هـ) (٣ح) ن فيما عدا استعمال المركب طولوين-٤-حمض سفونيك فلوروميثيل إستر (كاس رقم ١١٤٤٣٥-٨٦-٨) toluene-4-sulfonic acid fluoromethyl ester [CAS No.114435-86-8] بدلا من ١-فلورو-٢-يودوإيثان 1-fluoro-2-iodoethane في مثال رقم ٣هـ) لتوفر الناتج الأول من المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء اللون .

الرنين النووي المغناطيسي

زمن بقاء HPLC = ١٤ دقيقة .

مثال رقم ١٠٤

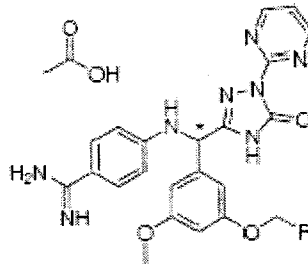
(التركيبية الكيميائية رقم ٢٨٢)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.91 (s, 3H) 3.72 (s, 3H) 5.75 (d, J=54.0Hz, 2H) 5.93 (s, 1H) 6.76 (dd, J=2.8, 6.4Hz, 1H) 6.82-6.86 (m, 1H) 6.85 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.27 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.61 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.75 (d, J=4.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 14 min

[0714] Example 104: 4-{[(R) and (S)-(3-fluoromethoxy-5-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate

[0715] [Chemical Formula 282]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ١٦أ) -١٦ب) ، فيما عدا استعمال المركب طولوين-٤-حمض سلفونيك فلوروميثيل إستر toluene-4-sulfonic acid fluoromethyl ester بدلا من ١-برومو-٢-ميثوكسي إيثان 1-bromo-2-methoxyethane في المثال ١٦أ)، لتوفر الناتج الأول من المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء اللون .

الرنين النووي المغناطيسي

زمن بقاء HPLC = ١٤ دقيقة .

مثال رقم ١٠٥

(١٠٥ أ)

(التركيبية الكيميائية رقم ٢٨٣)

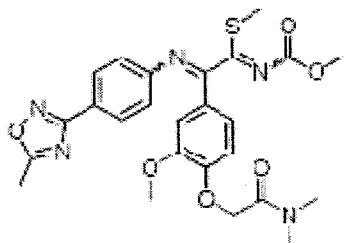
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.92 (s, 3H) 3.77 (s, 3H) 5.61 (s, 1H) 5.71 (d, $J=54.4\text{Hz}$, 2H) 6.59 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 1H) 6.86 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H) 6.89-6.90 (m, 2H) 7.30 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.60 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H) 8.77 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

HPLC retention time: 14 min

[0716] Example 105: 2-{3-[(4-carbamimidoyl-phenylamino)-(4-dimethylcarbamoylmethoxy-3-methoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-1-yl}benzamide trifluoroacetate

[0717] (105a) {2-(4-dimethylcarbamoylmethoxy-3-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester

[0718] [Chemical Formula 283]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في المثال رقم ١٨ هـ) ، فيما عدا استعمال ٢-كلورو-N,N-

ثاني ميثيل أسيتاميد 2-chloro-N,N-dimethylacetamide بدلا من يودوايثان iodoethane في

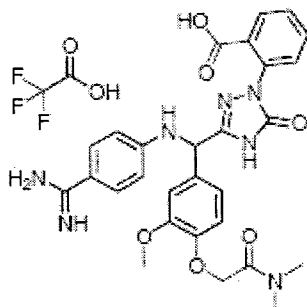
المثال رقم ١٨ هـ) لتوفر المركب المعنون .

٢٠ (١٠٥ ب)

(التركيبية الكيميائية رقم ٢٨٤)

[0719] (105b) 2-{3-[(4-carbamimidoyl-phenylamino)-(4-dimethylcarbamoylmethoxy-3-methoxy-phenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-1-yl}benzoic acid trifluoroacetate

[0720] [Chemical Formula 284]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في مثال رقم ١٦ (ب) فيما عدا استعمال المركب

{2-(4-dimethylcarbamoylmethoxy-3-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid

{2-(4-cyanomethoxy-3-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl- methyl ester ٥

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid

methyl ester في المثال ١٦ (ب) ، لتوفر المركب المعنون.

طيف الكتلة = ٥٦٠

(١٠٥ ج)

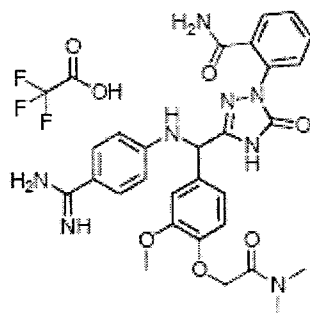
١٠ (التركيبية الكيميائية رقم ٢٨٥)

Mass spectrum (ESI)m/z: 560 (M+H)⁺

[0721] (105c) 2-{3-[(4-carbamimidoyl-phenylamino)-(4-dimethylcarbamoylmethoxy-3-methoxy-phenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-1-yl} benzamide trifluoroacetate

١٥

[0722] [Chemical Formula 285]



بعد إضافة ٢٠.٤ مجم من كاشف BOP ، ٥.٣ مجم من ١-هيدروكسي بزووتريازول
1-hydroxybenzotriazole ، ٢٠.٥ ميكرو لتر من N,N - ثاني أيزوبروبيل إيثيل أمين
N,N-diisopropylethylamine و ٣.١ مجم من كلوريد الأمونيوم ammonium chloride
لمحلول من ١١.٥ مجم من المركب 2-{3-[(4-carbamimidoyl-phenylamino)-(4-

dimethylcarbamoylmethoxy-3-methoxy-phenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1H-

DMF ، المخلوط قلب في 1,2,4]triazol-1-yl}benzoic acid trifluoroacetate في ١ مل من
درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٢ ساعة . بعد الترشيح لمخلوط التفاعل ، ينقى
بكروماتوجرافية chromatography سائل عالي الأداء معكوس الحالة (اسيتونيتريل
acetone nitrile - ماء ، ٠.١٪ حمض ثالث فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid) ليوفر ٤.٣ مجم

١٠ من المركب المعنون.

الرنين النووي المغناطيسي

طيف الكتلة = ٥٥٩

مثال رقم ١٠٦

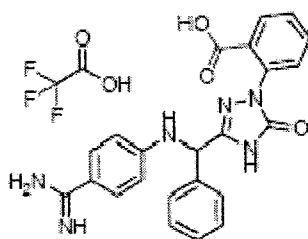
(التركيب الكيميائية رقم ٢٨٦)

¹H-NMR (CD₃OD)δ 2.96 (s, 3H)3.09 (s, 3H)3.87 (s, 3H)4.81 (s, 2H)5.63 (s, 1H)6.87
(d, J=8.8Hz, 2H)6.94 (d, J=8.4Hz, 1H)7.10 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H)7.17 (d, J=2.4Hz,
1H)7.44-7.68 (m, 5H)8.28 (br.s, 1H)8.79 (br.s, 1H)

Mass spectrum (ESI)m/z: 559 (M+H)⁺

[0723] Example 106: 2-{3[(4-carbamimidoylphenylamino)-phenyl-methyl]-5-oxo-
4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-1-yl}benzoic acid trifluoroacetate

[0724] [Chemical Formula 286]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم (أ١) - (از) ، فيما عدا استعمال بنزالدهايد benzaldehyde بدلا من ٢-فلورو-٤،-٥- ثاني ميثوكسي بنزالدهايد 2-fluoro-4,5-dimethoxybenzaldehyde في المثال (أ١) ، لتوفر المركب المعنون .

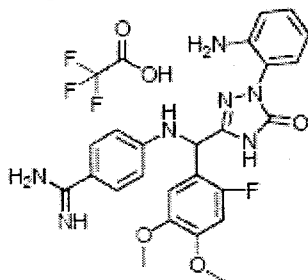
الرنين النووي المغناطيسي

٥ (التركيبية الكيميائية رقم ٢٨٧)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 5.72 (s, 1H) 6.88 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.26-7.34 (m, 8H) 7.63 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.95 (d, J=8.0, 1.6Hz, 1H)

[0725] Example 107: 4-({[1-(2-aminophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)methyl}amino)benzamidinium trifluoroacetate

[0726] [Chemical Formula 287]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم (١٣٥ ح) - (١٣٥ ط) ، فيما عدا استعمال المركب

2-(3-{{(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylamino]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-1-yl)benzoic acid

١٥ (المثال ١ و) بدلا من المركب 2-(3-{{(3-dimethylcarbamoylmethoxy-5-ethyl-2-

fluorophenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-5-oxo-4,5-

dihydro-1H-[1,2,4]triazol-1-yl)benzoic acid في المثال ١٣٥ ح) ، لتوفر المركب

2-(2-aminophenyl)-5-{{(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-[4-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-one

٢٠ يتم إجراء نفس الطريقة كما في المثال رقم (از) ، فيما عدا استعمال المركب هذا بدلا من

المركب 2-(3-{{(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylamino]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-1-yl)benzoic acid في

المثال رقم ١٠٨ ، لتوفر المركب المعنون.

الرنين النووي المغناطيسي

طيف الكتلة = ٤٧٨ .

مثال رقم ١٠٨ ٥

(١٠٨)

(التركيب الكيميائي رقم ٢٨٨)

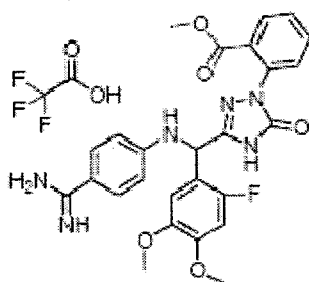
¹H-NMR (CD₃OD) δ 3.78 (s, 3H) 3.84 (s, 3H) 5.98 (s, 1H) 6.85-7.37 (m, 6H) 6.87 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.64 (d, J=8.8Hz, 2H)

Mass spectrum (ESI) m/z: 478 (M+H)⁺

[0727] Example 108: (R) and (S)-2-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}benzoic acid methyl ester acetate

[0728] (108a) 2-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}benzoic acid methyl ester trifluoroacetate

[0729] [Chemical Formula 288]



إلى محلول من ١٥٠ مجم من المركب ٢-3-{(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-[4-(5-

methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H- ٢٠

= methanol [1,2,4]triazol-1-yl)benzoic acid (المثال ١٠) في ٤.٥ مل من THF : ميثانول

٢ : ١ مذيب مخلوط أضيف له ١٥٠ ميكرو لتر من ثالث ميثيل سيليل ديازوميثان

trimethylsilyldiazomethane (٢ مولار ، محلول هكسان hexane) في حمام من الثلج تحت

بيئة من النيتروجين nitrogen atmosphere ، و قلب المخلوط لمدة ١٤ ساعة أثناء رفع درجة

الحرارة لدرجة حرارة الغرفة . لاحقا ، اضيف ٧٠ ميكرو لتر من ثالث ميثيل سيليل ديازوميثان trimethylsilyldiazomethane (٢ مولار ، محلول هكسان hexane) في حمام الثلج و قلب المخلوط لمدة ٩٠ دقيقة . بعد إضافة ٥ نقط من حمض الأسيتيك acetic acid ، مخلوط التفاعل ركز عبر ضغط مختزل .

٥ إلى محلول من المتبقي في ٤.٥ مل من ميثانول : ماء : حمض أسيتيك acetic acid = ١ : ١ : ١ مذيب مخلط أضيف ١٠٠ مل من مسحوق الحديد iron powder ، و المخلوط قلب طوال اليوم في ٦٠ درجة مئوية تحت بيئة من النيتروجين . بعد ترشيح مخلوط التفاعل ، ينقى بكماتوجرافية chromatography سائل عالي الأداء معكوس الحالة (اسيتونيتريل acetone - ماء ، ٠.١ % حمض ثالث فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid) لتوفر ٤٦ مجم من المركب المعنون . ١٠

الرنين النووي المغناطيسي

طيف الكتلة = ٥٢١.

(١٠٨ ب)

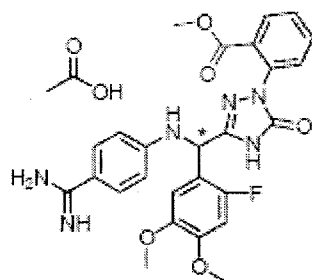
(التركيبية الكيميائية رقم ٢٨٩)

¹H-NMR (CD₃OD)δ 3.76 (s, 3H)3.85 (s, 3H)3.88 (s, 3H)5.99 (s, 1H)6.92 (d, J=8.8Hz, 2H)6.93 (m, 1H)7.10 (d, J=6.8Hz, 1H)7.68 (d, J=8.8Hz, 2H)7.52-7.70 (m, 3H)7.90 (dd, J=7.6,1.6Hz, 1H)

Mass spectrum (ESI)m/z: 521 (M+H)⁺

[0730] (108b) (R) and (S)-2-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}benzoic acid methyl ester acetate

[0731] [Chemical Formula 289]



كير الباك (علامة تجارية أ د A CHIRALPAK™ AD (حجم العمود ٢ سم X ٢٥ سم ،
المصنعين دايسيل كيميكال إنديستريز ، ليتمد Daicel Chemical Industries, Ltd ، الطور
المتحرك : ٢ -بروبانول / هكسان hexane = ١ / ٤ ، ٠.١ ٪ حمض ثالث فلوروأسيتيك
trifluoroacetic acid ، معدل الترويق = ٩ مل / دقيقة) يستعمل للانحلال الضوئي مع ١٢
مجم من المركب (زمن بقاء الناتج الأول = ٣٠ دقيقة ، زمن بقاء الناتج الثاني = ٥٠
دقيقة) . أضيف ثالث إيثيل أمين triethylamine للناتج الثاني المحصل وركز المخلوط عبر
ضغط مختزل . المتبقي ينقى بكروماتوجرافية chromatography سائل عالي الأداء معكوس
الحالة (أسيتونيتريل acetonitrile -ماء ، ٠.١ ٪ حمض أسيتيك acetic acid) لتوفر الناتج
الثاني _ ٤.٧ مجم) من المركب المعنون.

مثال رقم ١٠٩

(١٠٩)

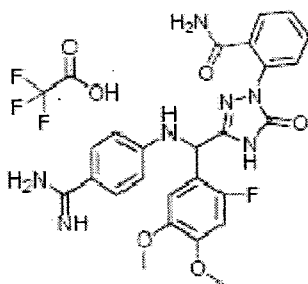
(التركيبية الكيميائية رقم ٢٩٠)

[0732] Example 109: (R) and (S)-2-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-1-yl}benzamide acetate

[0733] (109a) 2-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-1-yl}benzamide trifluoroacetate

٢٠

[0734] [Chemical Formula 290]



بعد إضافة ١٥٢ مجم من كاشف BOP ، أضيف ٣٩.٥ مجم من ١-هيدروكسي بنزوتريازول 1-hydroxybenzotriazole ، ١٥٣ ميكرو لتر من N,N - ثاني أيزوبروبيل إيثيل أمين N,N-diisopropylethylamine و ٢٣.٥ مجم من كلوريد الأمونيوم ammonium chloride لمحلول من ٨٠ مجم من المركب (مثال ١) في ٣ مل من DMF ،
 ٥ المخلوط قلب في درجة حرارة الغرفة لمدة ١٧ ساعة . أضيف الماء لمخلوط التفاعل ، يتم إجراء الاستخلاص بأسيتات الايثيل ethyl acetate ، و الطبقة العضوية تتركز عبر ضغط مختزل . على محلول من متبقي في ٤.٥ مل من الميثانول methanol : الماء : حمض الأسيتيك acetic acid = ١ : ١ : ١ مذيب مخلط أضيف له ٨٠ مجم من مسحوق الحديد iron powder ، و قلب المخلوط في ٥٥ درجة مئوية لمدة ١٤ ساعة تحت بيئة من النيتروجين
 ١٠ . بعد الترشيح لمخلوط التفاعل ،/ ينقى بكماتوجرافية chromatography سائل عالي الأداء معكوس الحالة (اسيتونيتريل acetonitrile - ماء ، ٠.١ ٪ حمض ثالث فلوروأسيتيك trifluoroacetic acid) لتوفر ٤١ مجم من المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

١٥ طيف الكتلة = ٥٠٦

(١٠٩ ب)

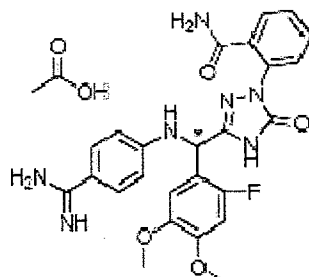
(التركيبية الكيميائية رقم ٢٩١)

¹H-NMR (CD₃OD)δ 3.84 (s, 3H)3.87 (s, 3H)5.97 (s, 1H)6.90 (d, J=11.6Hz, 1H)6.91 (d, J=8.8Hz, 2H)7.10 (d, J=6.8Hz, 1H)7.68 (d, J=8.8Hz, 2H)7.47-7.70 (m, 4H)

Mass spectrum (ESI)m/z: 506 (M+H)⁺

[0735] (109b) (R) and (S)-2-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(2-fluoro-4,5-

dimethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-1-yl}benzamide
acetate
[0736] [Chemical Formula 291]



٥ يستعمل عمود سوميكرال أو إيه-٢٥٠٠ A SUMICHIRAL OA-2500 للتحليل الضوئي

لـ ٥٨ مجم من المركب 2-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(2-fluoro-4,5-

dimethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}benzamide
trifluoroacetate ، و الناتج الأول (١٣.١ مجم) من المركب المعنون يحصل كمادة صلبة
بيضاء اللون .

١٠ الرنين النووي المغناطيسي

زمن بقاء HPLC = ١٠ دقيقة : اسم العمود : سوميكرال أو إيه-٢٥٠٠ SUMICHIRAL
OA-2500 ، ٣٠ مم X ٢٥ سم ، المصنعين : سوميكا كيميكا أناليسيز سيرفايسيز ليمتد
Sumika Chemical Analysis Service, Ltd ، الطور المتحرك : ٠.٠٥ مولات أسيتات
أمونيوم- محلول ميثانول ammonium acetate-methanol ، معدل الترويق = ١٥ مل/دقيقة) .

١٥ مثال رقم ١١٠

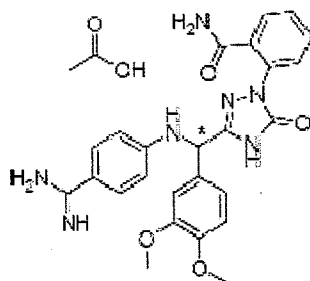
(التركيب الكيميائي رقم ٢٩٢)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.90 (s, 3H) 3.79 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 5.89 (s, 1H) 6.84 (d, J=11.6Hz, 1H) 6.85 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.07 (d, J=6.8Hz, 1H) 7.62 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.44-7.68 (m, 4H)

HPLC retention time: 10 min (Column name: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ × 25 cm, Manufacturer: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Mobile phase: 0.05 M ammonium acetate-methanol solution, Elution rate: 15 ml/min)

[0737] Example 110: (R) and (S)-2-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(3,4-

dimethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-1-yl}benzamide
acetate
 [0738] [Chemical Formula 292]



- ٥ يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ١٠٩ (أ) - ١٠٩ (ب) ، فيما عدا استعمال المركب (مثال ٣٦ و) بدلا من 2-(3-{(3,4-dimethoxyphenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-1-yl)benzoic acid المركب 2-(3-{(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-1-yl)benzoic acid في المثال ١٠٩ (أ) ، لتوفر الناتج الأول من المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

زمن بقاء HPLC = ١٠ دقيقة : اسم العمود : سوميكيرال أو إيه-٢٥٠٠ SUMICHIRAL
 OA-2500 ، ٣٠ مم X ٢٥ سم ، المصنعين : سوميكا كيميكا أناليسيز سيرفايسيس ليمتد
 Sumika Chemical Analysis Service, Ltd ، الطور المتحرك : ٠.٠٥ مولات أسيتات أمونيوم

١٥ - محلول ميثانول ammonium acetate-methanol ، معدل الترويق = ١٥ مل/دقيقة) .

مثال رقم ١١١

(التركيبية الكيميائية رقم ٢٩٣)

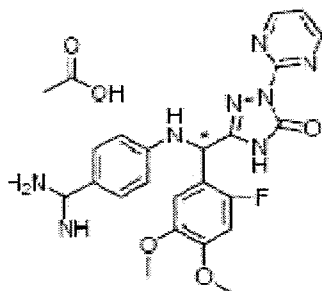
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.90 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 3.85 (s, 3H) 5.60 (s, 1H) 6.87 (d, J=8.8Hz, 2H) 6.98 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.09 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H) 7.14 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.62 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.46-7.68 (m, 4H)

HPLC retention time: 10 min (Column name: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ × 25 cm, Manufacturer: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Mobile phase: 0.05 M

ammonium acetate-methanol solution, Elution rate: 15 ml/min)

[0739] Example 111: 4-{[(R) and (S)-(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0740] [Chemical Formula 293]



يتم تحضير نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ١٧ و (١٧ ز) ، فيما عدا استعمال المركب

[2-(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester (مثال

١ و) بدلا من المركب 2-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid ١٠

methyl ester في المثال رقم ١٧ و) ، لتوفر المركب 5-{(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-

[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-2-pyrimidin-2-yl-2,4-

.dihydro-[1,2,4]triazol-3-one

جزء ٤٠ مجم من المركب هذا ينحل ضوئيا باستعمال عمود كيرالباك (علامة تجارية أد-

إتش) CHIRALPAK™ AD-H (حجم العمود ٢ سم X ٢٥ سم ، المصنعين ، دايسيل كيميكال ١٥

إندستريز ليمتد ، Daicel Chemical Industries, Ltd. ، الطور المتحرك = ٢-

بروبانول 2-propanol / هكسان hexane = ٢ : ٣ ، ٠.١ ٪ حمض ثالث فلوروأسيتيك

trifluoroacetic acid ، معدل الترويق ٩ مل / دقيقة) (زمن بقاء الناتج الأول = ١٩ دقيقة ،

زمن بقاء الناتج الثاني = ٢١ دقيقة) . أضيف ثالث إيثيل أمين triethylamine للناتج الأول

٢٠ المحصل و ركز المخلوط عبر ضغط مختزل .

إلى محلول من المتبقي في ٢.٤ مل من ميثانول methanol : ماء : حمض أسيتيك
 ، iron powder الحديد مسحوق ٢٠ مجم من مسحوق الحديد ، acetic acid = ١ : ١ : ١ مذيب مخلط أضيف ٢٠ مجم من مسحوق الحديد ،
 و المخلوط قلب في ٦٠ درجة مئوية تحت بيئة من النيتروجين nitrogen atmosphere بعد
 ترشيح مخلوط التفاعل ، ينقى بكموناتوجرافية chromatography سائل عالي الأداء
 معكوسة الطور (اسيتونيتريل acetonitrile - ماء ، ٠.١٪ حمض ثالث فلوروأسيتيك
 trifluoroacetic acid) لتوفر الأيزومير isomer الضوئي (١.٩٤ مجم) من المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

طيف الكتلة = ٤٦٥

مثال رقم ١١٢

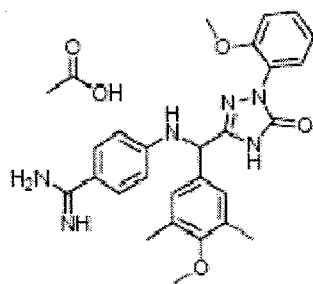
(التركيبية الكيميائية رقم ٢٩٤) ١٠

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.93 (s, 3H) 3.75 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 5.95 (s, 1H) 6.82-6.89 (m, 3H) 7.07 (d, J=6.8Hz, 1H) 7.63 (t, J=5.2Hz, 1H) 7.62 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.78 (d, J=5.2Hz, 2H)

Mass spectrum (ESI) m/z: 465 (M+H)

[074P] Example 112: 4-((4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-[1-(2-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]methyl)amino)benzamidinium acetate

[0742] [Chemical Formula 294]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم (أ) - (ز) ، فيما عدا استعمال

المركب ٣ ، ٥-ثاني ميثيل-٤-ميثوكسي بنزالدهايد (كاس رقم ٣٩٢٥٠-٩٠-٣) ٢٠

3,5-dimethyl-4-methoxybenzaldehyde [CAS No.39250-90-3] بدلا من ٢-فلورو-٤ ،

٥-ثاني ميثوكسي بنزالدهايد 2-fluoro-4,5-dimethoxybenzaldehyde في المثال (أ) ،

واستعمال المركب ٢-ميثوكسي فينيل هيدرازين هيدروكلوريك 2-methoxyphenylhydrazine
hydrochloride بدلا من ٢-هيدرازينو حمض بنزويك هيدروكلوريد 2-hydrazinobenzoic acid hydrochloride في مثال رقم ١٥١-).

الرنين النووي المغناطيسي

طيف الكتلة = ٤٧٣ ٥

مثال رقم ١١٣

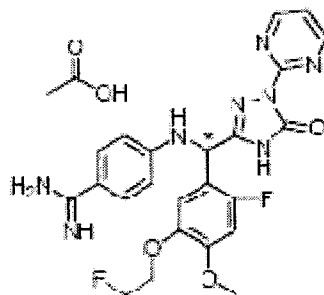
(التركيب الكيميائي رقم ٢٩٥)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.93 (s, 3H) 2.29 (s, 6H) 3.71 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) 5.55 (s, 1H) 6.84 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.61 (td, J=7.6, 1.2Hz, 1H) 7.14 (dd, J=8.4, 1.2Hz, 1H) 7.17 (s, 2H) 7.31 (dd, J=7.6, 2.0Hz, 1H) 7.43 (ddd, J=8.4, 7.6, 2.0Hz, 1H) 7.63 (d, J=8.8Hz, 2H)

Mass spectrum (ESI) m/z: 473 (M+H)⁺

[0743] Example 113: (R) and (S)-4-[[2-fluoro-5-(2-fluoroethoxy)-4-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamide acetate

[0744] [Chemical Formula 295]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ١٧٥- (١٧ ز) ، فيما عدا أن المركب

{2-(2-fluoro-5-hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester (مثال رقم

٢٠ ١٢٠ ج) يستعمل بدلا من المركب {2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid

methyl ester في المثال (١٧٥-) ، و استعمال ١-فلورو-٢-يودوإيثان 1-fluoro-2-

iodoethane بدلا من اليودوميثان iodoethane في المثال رقم ١٧هـ) لتوفر الناتج الأول من المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

طيف الكتلة = ٤٩٧

مثال رقم ١١٤ ٥

(١١٤ أ)

(التركيبية الكيميائية رقم ٢٩٦)

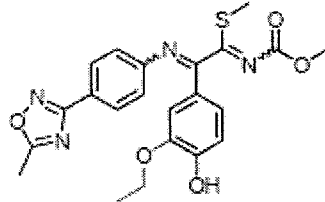
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.92 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) 4.10 (dm, J=28.8Hz, 2H) 4.60 (dm, J=47.6Hz, 2H) 5.91 (s, 1H) 6.83 (d, J=11.6Hz, 1H) 6.86 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.13 (d, J=7.2Hz, 1H) 7.30 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.60 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.75 (d, J=4.8Hz, 2H)

Mass spectrum (ESI) m/z: 497 (M+H)⁺

[0745] Example 114: 4-[[[4-cyanomethoxy-3-ethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium trifluoroacetate

[0746] (114a) {2-(4-hydroxy-3-ethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester

[0747] [Chemical Formula 296]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ١١٨ أ) - ١١٨ د) ، فيما عدا استعمال المركب ٤ -

ثالث بيوتيل ثاني ميثيل سيلانويلوكسي-٣-إيوكسي بنزالد هايد 4-t-butyl dimethylsilanyloxy-

3-ethoxybenzaldehyde (كاس رقم ٥٨١٨٠٠-٦٤-٨) بدلا من المركب ٤-ثالث بيوتيل ٢٠

ثاني ميثيل سيلانويلوكسي-٣-ميثوكسي بنزالد هايد 4-t-butyl dimethylsilanyloxy-3-

methoxybenzaldehyde في المثال رقم ١١٨ أ) ، لتوفر المركب المعنون 4-[[[4-

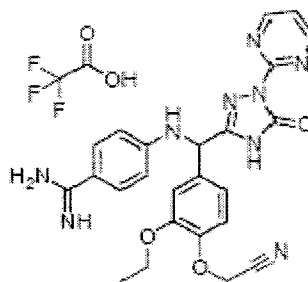
cyanomethoxy-3-ethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-

.[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium trifluoroacetate

(١١٤ ب)

(التركيبية الكيميائية رقم ٢٩٧)

[0749] [Chemical Formula 297]



٥ يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ١١٦ (١٦-أ) فيما عدا استعمال المركب

{2-(4-hydroxy-3-ethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]-
1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester

hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]-1-
methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester في المثال رقم ١١٦، لتوفر المركب

المعنون. ١٠

الرنين النووي المغناطيسي

طيف الكتلة = ٤٨٦

مثال رقم ١١٥

(١١٥ أ)

(التركيبية الكيميائية رقم ٢٩٨) ١٥

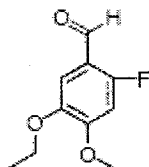
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.41 (t, J=7.2Hz, 3H) 4.10 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.96 (s, 2H) 5.71 (s, 1H) 6.88 (d, J=9.2Hz, 2H) 7.13 (br.s, 2H) 7.24 (br.s, 1H) 7.38 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.62 (d, J=9.2Hz, 2H) 8.80 (d, J=4.8Hz, 2H)

Mass spectrum (ESI) m/z: 486 (M+H)⁺

[0750] Example 115: (R) and (S)-4-[(5-ethoxy-2-fluoro-4-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino} benzamidine acetate

[0751] (115a) 5-ethoxy-2-fluoro-4-methoxybenzaldehyde

[0752] [Chemical Formula 298]



- إلى محلول من ٢.٦٢ مل من المورفولين morpholine في ٥٠ مل من THF ، أضيف ١١.٢ مل من بيوتيل ليثيوم عادي n-butyllithium (٢.٧١ مولار ، محلول هكسان hexane) في - ٧٨ درجة مئوية تحت بيئة من النيتروجين nitrogen atmosphere ، وقلب المخلوط في - ٤٠ درجة مئوية لمدة ٣٠ دقيقة . إلى هذا المحلول أضيف نقطة نقطة محلول من ٦.٥ جم من ٢-برومو-٥-إيثوكسي-٤-ميثوكسي بنزالدهايد (كاس رقم ٥٦٥١٧-٣٠-٧) 2-bromo-5-ethoxy-4-methoxybenzaldehyde [CAS No.56517-30-7] في ٤٠ مل من THF في - ٧٨ درجة مئوية و قلب المخلوط في - ٧٨ درجة مئوية لمدة ١ ساعة . بعد إضافة إضافية من ١٤.٨ مل من بيوتيل ليثيوم عادي n-butyllithium (٢.٧١ مولار ، محلول هكسان hexane) في - ٧٨ درجة مئوية ، المخلوط قلب في - ٧٨ درجة مئوية لمدة ٤٠ دقيقة ، ومن ثم أضيف محلول من ١٥.٨ جم من N-فلوروبنزين سلفوناميد N-fluorobenzenesulfonamide في ٤٠ مل من THD أضيف نقطة نقطة في - ٧٨ درجة مئوية و قلب المخلوط طوال الليل أثناء رفع درجة الحرارة لدرجة حرارة الغرفة . أضيف كلوريد أمونيوم مائي aqueous ammonium chloride مشبع لمخلوط التفاعل و يتم إجراء الاستخلاص بأسيتات الايثيل ethyl acetate . الطبقة العضوية تغسل بالماء و محلول ملحي مشبع و من ثم تجفف فوق سلفات صوديوم لامائية anhydrous sodium sulfate . عامل التفكك رشح و الرشيع ركز عبر ضغط مختزل . المتبقي ينقى بكروماتوجرافية chromatography عمود هلام سيليك silica gel (اسيتات الايثيل -هبتان ethyl acetate-heptane) ليوفر المركب المعنون (٣.٣٣ جم) كمادة صلب بلون أصفر فاتح .

الرنين النووي المغناطيسي

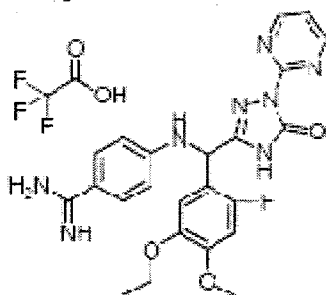
(١١٥ ب)

(التركيبية الكيميائية رقم ٢٩٩)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.47 (t, J=7.2Hz, 3H) 3.94 (s, 3H) 4.11 (q, J=7.2Hz, 2H) 6.63 (d, J=18.6Hz, 1H) 7.26 (d, J=6.4Hz, 1H) 10.29 (s, 1H)

[0753] (115b) 4-[[[(5-ethoxy-2-fluoro-4-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidinium trifluoroacetate

[0754] [Chemical Formula 299]



١٠ يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ١١-أ (د) فيما عدا أن المركب ٥-إيثوكسي-ميثوكسي-بنزالدهيد

٢-فلورو-٤-ميثوكسي-بنزالدهيد 5-ethoxy-2-fluoro-4-methoxybenzaldehyde

يستعمل بدلا من المركب ٢-فلورو-٤-ميثوكسي-بنزالدهيد 2-fluoro-4,5-

dimethoxybenzaldehyde في المثال رقم ١١)، لتوفر المركب 2-(5-ethoxy-2-fluoro-4-

methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-

.methylsulfanyl-ethylidene} carbamic acid methyl ester ١٥

يتم إجراء نفس الطريقة كما في المثال رقم ١٦ ب)، فيما عدا استعمال المركب هذا بدلا من

المركب 2-(4-cyanomethoxy-3-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester في المثال رقم

١٦ ب)، لتوفر المركب المعنون .

٢٠ الرنين النووي المغناطيسي

(طيف الكتلة = ٤٧٩)

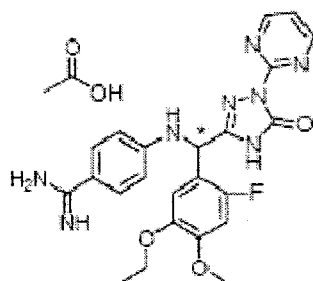
(١١٥ ج)

(التركيبية الكيميائية رقم ٣٠٠)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H) 3.83 (s, 3H) 3.99 (q, J=7.2Hz, 2H) 5.95 (s, 1H) 6.86 (d, J=9.6Hz, 1H) 6.87 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.04 (d, J=7.2Hz, 1H) 7.38 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.63 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.79 (d, J=4.8Hz, 2H)

Mass spectrum (ESI) m/z: 479 (M+H)⁺

[0755] (115c) (R) and (S)-4-[[[(5-ethoxy-2-fluoro-4-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidinium acetate
[0756] [Chemical Formula 300]



١٠

يتم استعمال عمود سوميكيرال أو إي-٢٥٠٠ A SUMICHIRAL OA-2500 للانحلال

الضوئي ، ١٢ مجم من المركب 4-[[[(5-ethoxy-2-fluoro-4-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-

pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidinium acetate

و الناتج الأول (٥.١ مجم) من المركب المعنون يحصل .

١٥ زمن بقاء HPLC = ١٣ دقيقة .

مثال رقم ١١٦

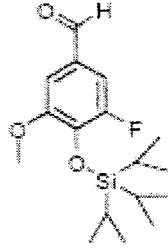
(١١٦ أ)

(التركيبية الكيميائية رقم ٣٠١)

HPLC retention time: 13 min

[0757] Example 116: (R) and (S)-4-[[[(3-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidinium acetate
[0758] (116a) 3-fluoro-5-methoxy-4-triisopropylsilanyloxy-benzaldehyde

[0759] [Chemical Formula 301]



بعد إضافة ٠.٥٢ جم من الایمیدازول imidazole و ١.٤٩ مل من كلوروثالث أیزوبروبیل سیلان chlorotriisopropylsilane لمحلول من ١ جم من ٣-فلورو-٤-هیدروکسی-٥-هیدروکسی بنزالدهاید (کاس رقم ٧٩٤١٨-٧٨-٣) 3-fluoro-5-methoxy-4-hydroxybenzaldehyde [CAS No.79418-78-3] في ١٥ مل من DMF ، المخلوط قلب في درجة حرارة الغرفة لمدة ١٧ ساعة . أضيف الماء لمخلوط التفاعل و يتم إجراء الاستخلاص بأسيتات الايثيل ethyl acetate . الطبقة العضوية تغسل لحمض هيدروكلوريك hydrochloric acid مخفف ومحلول ملحي مشبع ، ومن ثم تجفف فوق سلفات صوديوم لامائية anhydrous sodium sulfate . عامل التفكك رشح والرشح ركز عبر ضغط مختزل . المتبقي ينقى بکروماتوجرافية chromatography عمود هلام سيلیکا silica gel (اسيتات الايثيل-هبتان ethyl acetate-heptane) ليوفر المركب المعنون (١.٦٧ جم) كزيت بلا لون.

الرنين النووي المغناطيسي

(١١٦ ب)

(التركيبية الكيميائية رقم ٣٠٢) ١٥

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.09 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 18H) 1.30 (m, 3H) 3.89 (s, 3H) 7.21-7.25 (m, 2H) 9.80 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H)
[0760] (116b) (R) and (S)-4-[(3-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

٢٠

[0761] [Chemical Formula 302]

٥-٤- ثالث ايزوبروبيل سيلانيلوكسي بنزالدهايد 3-fluoro-5-methoxy-4-

٥ ٣-ميثوكسي بنزالدهايد 4-t-butyl dimethylsilyloxy-3-methoxybenzaldehyde في المثال

رقم ١٨ أ) ، واليودوميثان iodomethane بدلا من اليودوايثان iodoethane في المثال رقم ١٨

(هـ) لتوفر الناتج الأول من المركب المعنون .

زمن بقاء HPLC = ١٢ دقيقة .

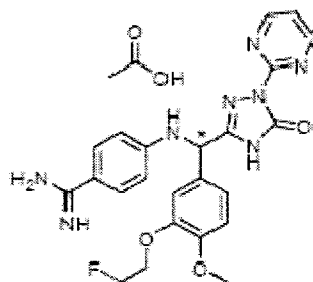
مثال رقم ۱۱۷

١٠ (التركيب الكيميائي رقم ٣٠٣)

HPLC retention time: 12 min

[0762] Example 117: (R) and (S)-4-({[3-(2-fluoroethoxy)-4-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino)benzamidine acetate

[0763] [Chemical Formula 303]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ١٦ أ) - ١٦ ج) ، فيما عدا أن المركب

{2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester

من المركب {2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester

في المثال رقم ١١٦، و استعمال ١-فلورو-٢-يودوإيثان 1-fluoro-2-iodoethane بدلا من

٥ يودوإيثان iodoethane في المثال رقم ١٦ أ) ، لتوفر الناتج الأول من المركب المعنون.

الرنين النووي المغناطيسي

(بيانات مخلوط راسيمي)

طيف الكتلة = ٤٧٩ (بيانات للمخلوط الراسيمي)

زمن بقاء HPLC = ١٣ دقيقة .

١٠ مثال رقم ١١٨

(١١٨)

(التركيب الكيميائية رقم ٣٠٤)

¹H-NMR (CD₃OD)δ 3.73 (s, 3H)4.13 (m, 2H)4.59 (m, 2H)5.56 (s, 1H)6.76 (d, J=9.2Hz, 2H)6.90 (d, J=8.4Hz, 1H)7.02 (dd, J=8.4,2.0Hz, 1H)7.07 (d, J=2.0Hz, 1H)7.26 (t, J=4.8Hz, 1H)7.51 (d, J=9.2Hz, 2H)8.68 (d, J=4.8Hz, 2H) (racemic mixture, trifluoroacetate data)

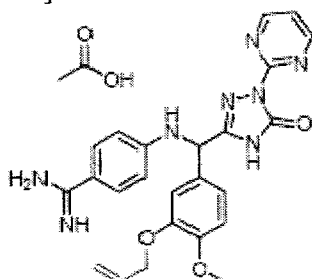
Mass spectrum (ESI)m/z: 479 (M+H)⁺ (data for racemic mixture)

HPLC retention time: 13 min

[0764] Example 118: (R) and (S)-4-[[[(3-allyloxy-4-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0765] (118a) 4-[[[(3-allyloxy-4-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0766] [Chemical Formula 304]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ١٧هـ - ١٧ز) ، فيما عدا استعمال المركب
الليل بروميد allyl bromide بدلا من يودوإيثان iodoethane في المثال رقم ١٧هـ) لتوفر
المركب المعنون.

الرنين النووي المغناطيسي

طيف الكتلة = ٤٧٣

(١١٨ ب)

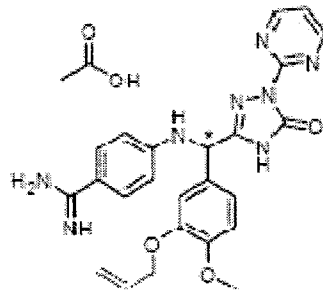
(التركيبية الكيميائية رقم ٣٠٥)

¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.93 (s, 3H)3.82 (s, 3H)4.54 (d, J=5.2Hz, 2H)5.17 (dd, J=10.4,1.6Hz, 1H)5.33 (dd, J=17.2,1.6Hz, 1H)5.62 (s, 1H)6.00 (m, 1H)6.86 (d, J=8.8Hz, 2H)6.96 (d, J=8.4Hz, 1H)7.10 (dd, J=8.4,2.0Hz, 1H)7.15 (d, J=2.0Hz, 1H)7.34 (t, J=5.2Hz, 1H)7.60 (d, J=8.8Hz, 2H)8.78 (d, J=5.2Hz, 2H)

Mass spectrum (ESI)m/z: 473 (M+H)⁺

[0767] (118b) (R) and (S)-4-{[(3-allyloxy-4-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0768] [Chemical Formula 305]



يتم استعمال عمود سوميكرال أو إيه-٢٥٠٠ A SUMICHIRAL OA-2500 للانحلال

الضوئي ، ١١ مجم من المركب 4-{[(3-allyloxy-4-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-

2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate ، و الناتج

٢٠ الأول (٣.٩ مجم) من المركب المعنون يحصل كمادة صلبة بيضاء اللون .

زمن بقاء HPLC = ١٣ دقيقة .

مثال رقم ١١٩

(١١٩)

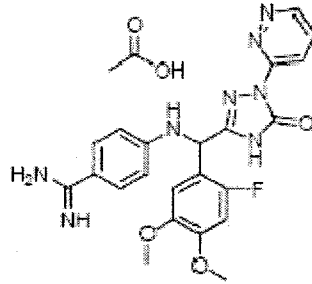
(التركيبية الكيميائية رقم ٣٠٦)

HPLC retention time: 13 min

[0769] Example 119: (R) and (S)-4-[[[(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyridazin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0770] (119a) 4-[[[(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyridazin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0771] [Chemical Formula 306]



١٠ إلى محلول من ٩٨ مجم من المركب [2-(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl

ester (مثال رقم ١د) في ٣ مل من DMF أضيف ٣٠.٥ مجم من المركب ٣-

هيدرازينو بيريدازين هيدروكلوريد (كاس رقم ١١٧٠٤٣-٨٧-٥) 3-hydrazinopyridazine

hydrochloride [CAS No.117043-87-5] و ٢٩ ميكرو لتر من ثالث إيثيل أمين

١٥ triethylamine ، والمخلوط قلب في ٨٥ درجة مئوية لمدة ١٨ ساعة تحت بيئة من النيتروجين

.nitrogen atmosphere

مخلوط التفاعل ركز ، و المتبقي يذاب في ٣ مل من ميثانول THF : methanol = ١ : ١

مذيب مخلط . بعد إضافة ٤٤ ميكرو لتر من حمض الأسيتيك acetic acid و ٦٥ مجم من

سيانوبورو هيدريد الصوديوم sodium cyanotrihydroborate لمخلوط التفاعل ، قلب في درجة

٢٠ حرارة الغرفة لمدة ٦ ساعات . بعد ترشيح مخلوط التفاعل ، ينقى بكروماتوجرافية

chromatography سائل عالي الأداء معكوس الطور (اسيتونيتريل acetonitrile - ماء ،

٠.١ ٪ حمض ثالث فلوروأسيتيك (trifluoroacetic acid) لتوفر المركب 5-(2-fluoro-4,5-

dimethoxyphenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-2-

pyridazin-3-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-one (٦٠ مجم).

إلى محلول من هذا المركب في ٣ مل من الميثانول methanol : الماء : حمض الأسيتيك

acetic acid بنسبة ١ : ١ : ١ مذيب مخطط ، أضيف ٨٠ مجم من مسحوق الحديد ٥

iron powder ، و قلب المخلوط في ٥٥ درجة مئوية لمدة ١٥ ساعة تحت بيئة من النيتروجين

nitrogen atmosphere . بعد ترشيح مخلوط التفاعل ، ينقى بكميات جرافية سائل عالي الأداء

معكوسة الطور (اسيتونيتريل acetonitrile - ماء ، ٠.١ ٪ حمض أسيتيك acetic acid) لتوفر

٣٩ مجم من المركب المعنون .

١٠ الرنين النووي المغناطيسي

طيف الكتلة = ٤٦٥

(١٩ب)

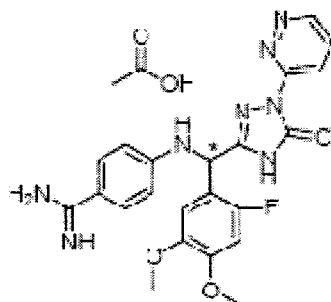
(التركيب الكيميائي رقم ٣٠٧)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.97 (s, 3H) 3.76 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 5.98 (s, 1H) 6.84-6.90 (m, 3H) 7.08 (d, J=7.2Hz, 1H) 7.63 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.80 (dd, J=8.8, 4.8Hz, 1H) 8.45 (dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H) 9.06 (dd, J=4.8, 1.6Hz, 1H)

Mass spectrum (ESI) m/z: 465 (M+H)⁺

[0772] (119b) (R) and (S)-4-[[2-(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyridazin-3-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidinium acetate

[0773] [Chemical Formula 307]



يتم استعمال عمود سوميكيرال أو إيه ٢٥٠٠ A SUMICHIRAL OA-2500 للتحليل
الضوئي لـ ٣٩ مجم من المركب 4-[[[(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-(5-oxo-1-
pyridazin-3-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate
و الناتج الأول (١٣.١ مجم) من المركب المعنون يحصل .

٥ زمن بقاء HPLC = ١٣ دقيقة .

مثال رقم ١٢٠

(١٢٠)

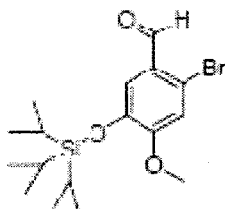
التركيب الكيميائية رقم ٣٠٨

HPLC retention time: 13 min

[0774] Example 120: (R) and (S)-4-[[[(3-allyloxy-2-fluoro-4-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine
acetate

[0775] (120a) 2-bromo-4-methoxy-5-triisopropylsilanyloxybenzaldehyde

[0776] [Chemical Formula 308]



١٥

بعد إضافة ١٠.٩ جم من كربونات صوديوم هيدروجينية sodium hydrogen carbonate
و ٢.٣٢ مل من البروم bromine لمحلول من ١٠ جم من 4-methoxy-3-
triisopropylsilanyloxybenzaldehyde [CAS No.179260-96-6] في ٢٠٠ مل من
الكلوروفورم chloroform في صفر درجة مئوية ، المخروط قلب في درجة حرارة الغرفة لمدة
١٥ ساعة . سلفيت الصوديوم المائي aqueous sodium sulfite المشبع ومن ثم أضيف
لمخروط التفاعل ، و يتم الاستخلاص بواسطة ثاني كلوروميثان dichloromethane . الطبقة
العضوية تغسل بواسطة محلول ملحي مشبع و تجفف فوق سلفات الصوديوم اللامائية

٢٠

anhydrous sodium sulfate . عامل التحلل رشح ، والرشيح ركز عبر ضغط مختزل .
المتبقي ينقى بكماتوجرافية chromatography عمود هلام سيليكات silica gel (أسيئات الايثيل
-هبتان ethyl acetate-heptane) لتوفر المركب المعنون (١١.٧ جم) كزيت أصفر فاتح
اللون .

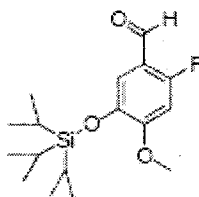
٥ الرنين النووي المغناطيسي

(١٢٠ ب)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.08 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 18H) 1.22-1.27 (m, 3H) 3.88 (s, 3H) 7.01 (s, 1H) 7.40 (s, 1H) 10.13 (s, 1H)

[0777] (120b) 2-fluoro-4-methoxy-5-triisopropylsilyloxybenzaldehyde

[0778] [Chemical Formula 309]



إلى محلول من ٢.٠١ مل من المورفولين morpholine في ٥٠ مل من THF أضيف ٨.٦٩
مل من بيوتيل ليثيوم عادي n-butyllithium (٢.٦٦ مولار ، محلول هكسان hexane) في
٧٨- درجة مئوية عبر بيئة نيتروجين nitrogen atmosphere ، و المخلوط قلب في -٤٠

١٥ درجة مئوية لمدة ٣٠ دقيقة . محلول من 2-bromo-4-methoxy-5-

triisopropylsilyloxybenzaldehyde في ١٥ مل من THF ومن ثم أضيف نقطة نقطة في

٧٨- درجة مئوية ، و المخلوط قلب إضافيا في -٧٨ درجة مئوية لمدة ٤٠ دقيقة . بعد

الإضافة الإضافية بـ ١١.١ مل من بيوتيل ليثيوم عادي n-butyllithium (٢.٦٦ مولار ،

محلول هكسان hexane) في -٧٨ درجة مئوية ، المخلوط قلب في -٧٨ درجة مئوية

٢٠ لمدة ٤٠ دقيقة ، ومن ثم محلول من ١٠.٦ جم من N - فلوروبنزين

سلفوناميد N-fluorobenzenesulfonamide في ٤٠ مل من THF أضيف نقطة نقطة في -

٧٨ درجة مئوية و قلب مخلوط التفاعل طوال الليل أثناء رفع درجة الحرارة لدرجة حرارة

الغرفة . أضيف حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid مخفف لمخلوط التفاعل ، ويتم الاستخلاص بواسطة ثاني إيثيل إيثير diethyl ether . الطبقة العضوية تغسل بواسطة كربونات صوديوم هيدروجينية مائية anhydrous sodium sulfate مشبعة ، الماء و محلول ملحي مشبع ومن ثم تجفف فوق سلفات صوديوم لامائية anhydrous sodium sulfate . عامل التفكك رشح و الرشيع ركز عبر ضغط مختزل . المتبقي ينقى بـ كروماتوجرافية chromatography عمود هلام سيليكات silica gel (أسيتات الايثيل - هبتان ethyl acetate-heptane) ليوفر المركب المعنون (٢٠٩٦ جم) كمادة صلبة صفراء فاتحة اللون .

الرنين النووي المغناطيسي

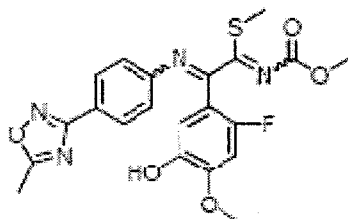
١٠ (١٢٠ج)

(التركيبية الكيميائية ٣١٠)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.09 (d, J=7.2Hz, 18H) 1.22-1.27 (m, 3H) 3.87 (s, 3H) 6.59 (d, J=11.6Hz, 1H) 7.27 (d, J=6.8Hz, 1H) 10.16 (s, 1H)

[0779] (120c) {2-(2-fluoro-5-hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfonyl ethylidene} carbamic acid methyl ester

[0780] [Chemical Formula 310]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة (١١٧) - (١٧د) ، فيما عدا أنه يتم استعمال

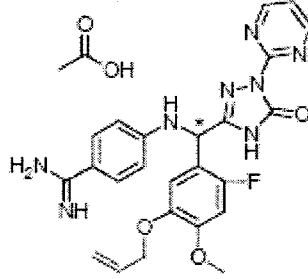
4-methoxy-3- بدلاً 2-fluoro-4-methoxy-5-triisopropylsilyloxybenzaldehyde ٢٠

triisopropylsilyloxybenzaldehyde من في مثال (١١٧) ، لتوفر المركب المعنون .

(١٢٠د)

(التركيبية الكيميائية ٣١١)

[0781] (120d) (R) and (S)-4-[[[(3-allyloxy-2-fluoro-4-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate [0782] [Chemical Formula 311]



يتم إجراء نفس الطريقة في الأمثلة رقم (١٧هـ) - (١٧ز)، فيما عدا استعمال

{2-(2-fluoro-5-hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester

hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester (١٧هـ)، ١٠

وبروميد أليل allyl bromide يستعمل بدلا من اليودوإيثان iodoethane في المثال رقم (١٧)

هـ) لتوفر المركب 4-[[[(3-allyloxy-2-fluoro-4-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

الرنين النووي المغناطيسي

١٥ يذاب ٤٨ مجم جزء من هذا المركب ضوئيا باستعمال عمود سوميكيرال أو غيره-٢٥٠٠

SUMICHIRAL OA-2500، و الناتج الأول (٣١.٤ مجم) من امركب المعنون يحصل .

ومن بقاء HPLC = ١٢ دقيقة .

مثال رقم ١٢١

(التركيبية الكيميائية ٣١٢)

¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.93 (s, 3H)3.82 (s, 3H)4.46 (d, J=5.6Hz, 2H)5.11 (dd, J=10.8,1.6Hz, 1H)5.27 (dd, J=17.6,1.6Hz, 1H)5.92 (s, 1H)5.95 (m, 1H)6.83 (d,

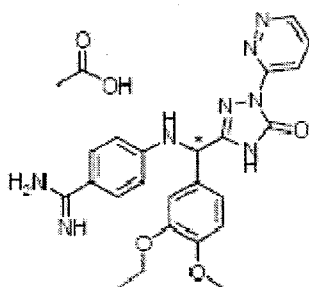
J=11.6Hz, 1H)6.86 (d, J=8.8Hz, 2H)7.08 (d, J=7.2Hz, 1H)7.33 (t, J=4.8Hz, 1H)7.61 (d, J=8.8Hz, 2H)8.77 (d, J=4.8Hz, 2H)

Mass spectrum (ESI)m/z: 491 (M+H)⁺

An 84 mg portion of this compound was optically resolved using a SUMICHIRAL OA-2500 column, and the first fraction (31.4 mg) of the title compound was obtained. HPLC retention time: 12 min

[0783] Example 121: (R) and (S)-4-[[[3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyridazin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate

[0784] [Chemical Formula 312]



١٠

يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم (١١٩ أ) - (١١٩ ب) فيما عدا استعمال

{2-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester (مثال رقم ١٧ هـ) بدلا من

[2-(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester (مثال رقم ١٥

١١٩ أ ، لتوفر الناتج الأول من المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

(البيانات للمخلوط الراسيمي)

طيف الكتلة (بيانات للمخلوط الراسيمي)

٢٠ زمن بقاء HPLC = ١٢ دقيقة .

مثال رقم ١٢٢

التركيبية الكيميائية رقم (٣١٣)

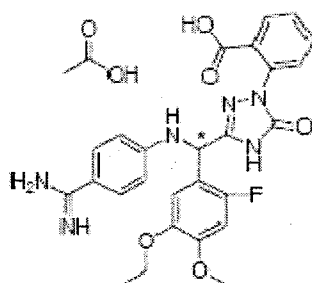
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.34 (t, J=6.8Hz, 3H) 1.93 (s, 3H) 3.79 (s, 3H) 4.01 (q, J=6.8Hz, 2H) 5.64 (s, 1H) 6.86 (d, J=8.8Hz, 2H) 6.91 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.08 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H) 7.14 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.59 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.76 (dd, J=9.2, 4.8Hz, 1H) 8.45 (dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H) 9.03 (dd, J=4.8, 1.6Hz, 1H) (data for racemic mixture)

Mass spectrum (ESI) m/z: 461 (M+H)⁺ (data for racemic mixture)

HPLC retention time: 12 min

[0785] Example 122: (R) and (S)-2-{3[(4-carbamimidoylphenylamino)-(5-ethoxy-2-fluoro-4-methoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}benzoic acid acetate

[0786] [Chemical Formula 313]



بعد إضافة ١٦ مجم من 2-hydrazinobenzoic acid hydrochloride و ٢٥ مل من ثالث إيثيل أمين triethylamine لمحلول من ٨٥ مجم من 2-(5-ethoxy-2-

fluoro-4-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanyl-ethylidene}carbamic acid methyl ester (أنظر مثال رقم ١٥ ا ب) ١٥

في ٣ مل من DMF ، المخلوط قلب في ٩٠ درجة مئوية لمدة ١٤ ساعة عبر بيئة من النيتروجين nitrogen atmosphere . مخلوط التفاعل ركز ، والمتبقي أذيب في ٣ مل من الميثانول methanol : THF بنسبة ٢ : ١ مذيب مخلط .

بعد إضافة ٣٥ ميكرو لتر من حمض الأسيتيك acetic acid و ٥٥ مجم من صوديوم سيانو ثلاثي هيدروبورات sodium cyanotrihydroborate لمخلوط التفاعل ، يقلب في درجة حرارة الغرفة لمدة ٦ ساعات . ٢٠

بعد ترشيح مخلوط التفاعل ، ينقى بكروماتوجرافية chromatography سائل عالي الأداء معكوس الطور (أسيتونيتريل acetonitrile - ماء ، ٠.١ % حمض ثلاثي فلوروأسيتيك

2-(3-((5-ethoxy-2-fluoro-4-methoxyphenyl)-[4-(5-(trifluoroacetic acid methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-1-yl)benzoic acid (٣٠ مجم) .

إلى محلول من هذا المركب في ٣ مل من ميثانول methanol : ماء : حمض أسيتيك
٥ acetic acid = ١ : ١ : ١ مذيب مخطط أضيف ٣٠ مجم من مسحوق الحديد iron powder ،
والمخلوط قلب في ٦٠ درجة مئوية لمدة ١٢ ساعة عبر بيئة من النيتروجين
nitrogen atmosphere . بعد ترشيح مخلوط التفاعل ، ينقى عن طريق كروماتوجرافية سائل
liquid chromatography عالي الأداء معكوس الطور (اسيتونيتريل acetone - ماء ،
٠.١ % حمض ثالث فلوروأسيتيك trifluoroacetic acid) لتوفر ٦ مجم من المركب

2-{3[(4-carbamimidoylphenylamino)-(5-ethoxy-2-fluoro-4-methoxyphenyl)methyl]-
5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-1-yl}benzoic acid trifluoroacetate ١٠ .

الرنين النووي المغناطيسي

طيف الكتلة = ٥٢١

٦ مجم من هذا المركب تذاب ضوئياً باستعمال عمود سوميكيرال أو إيه-٢٥٠٠
١٥ SUMICHIRAL OA-2500 ، والنواتج الأول (١.٩ مجم) من المركب المعنون يحصل.

زمن بقاء HPLC = ١٢ دقيقة.

مثال رقم ١٢٣

التركيب الكيميائية رقم ٣١٤

¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H)3.84 (s, 3H)3.98 (q, J=7.2Hz, 2H)5.93 (s, 1H)6.85 (d, J=12Hz, 1H)6.87 (d, J=8.8Hz, 2H)7.03 (d, J=7.2Hz, 1H)7.46-7.74 (m, 3H)7.64 (d, J=8.8Hz, 2H)7.97 (dd, J=8.0,1.2Hz, 1H)

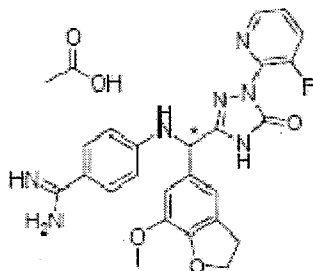
Mass spectrum (ESI)m/z: 521 (M+H)⁺

6 mg of this compound was optically resolved using a SUMICHIRAL OA-2500 column, and the first fraction (1.9 mg) of the title compound was obtained.

HPLC retention time: 12 min

[0787] Example 123: (R) and (S)-4-({[1-(3-fluoropyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-(7-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)methyl}amino)benzamidinium acetate

[0788] [Chemical Formula 314]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في المثال رقم (٣٠ د) ، فيما عدا اسـتعمال

{2-(7-methoxy-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester (مثال رقم

١٣١) بدلاً من {2-(9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-2-[4-(5-

methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic

acid methyl ester في مثال ٣٠ د ، لتوفير الناتج الأول من المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

طيف الكتلة = ٤٩٤ (بيانات للمخلوط الراسيمي)

زمن بقاء HPLC = ٩ دقيقة .

مثال رقم ١٢٤

التركيبية الكيميائية رقم ٣١٥

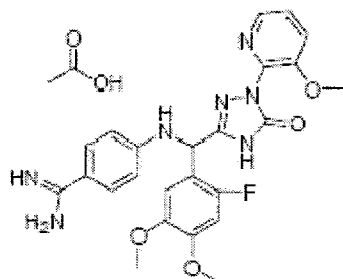
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.91 (s, 3H) 3.20 (t, J=8.4Hz, 2H) 3.83 (s, 3H) 4.57 (t, J=8.4Hz, 2H) 5.55 (s, 1H) 6.84 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.01 (d, J=9.6Hz, 2H) 7.49-7.54 (m, 1H) 7.60 (d, J=9.2Hz, 2H) 7.80 (t, J=10.0Hz, 1H) 8.36 (d, J=4.8Hz, 1H)

Mass spectrum (ESI) m/z: 494 (M+H)⁺ (data for racemic mixture)

HPLC retention time: 9 min

[0789] Example 124: 4-({(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-[1-(3-methoxypyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]methyl}amino)benzamidinium acetate

[0790] [Chemical Formula 315]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ١هـ - (١ ز) ، فيما عدا استعمال 2-hydrazinobenzoic acid hydrochloride بدلا من (3-methoxypyridin-2-yl)hydrazine

المثال رقم ١هـ لتوفر المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

طيف الكتلة = ٤٩٤

مثال رقم ١٢٥

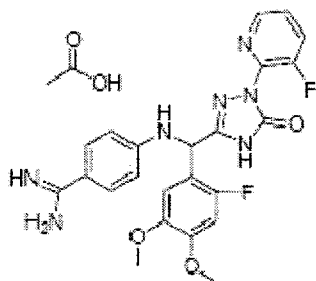
التركيب الكيميائية رقم ٣١٦

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.96 (s, 3H) 3.77 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 3.87 (s, 3H) 5.94 (s, 1H) 6.85 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H) 6.86 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H) 7.05 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H) 7.53 (dd, $J=4.8$, 8.4Hz, 1H) 7.63 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H) 7.68 (dd, $J=1.2$, 8.4Hz, 1H) 8.10 (dd, $J=1.2$, 4.8Hz, 1H)

Mass spectrum (ESI) m/z : 494 ($M+H$) $^+$

[0791] Example 125: 4-((2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-[1-(3-fluoropyridin-2-yl)]-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl)amino)benzamidinium acetate

[0792] [Chemical Formula 316]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم (١ هـ) - (١ ز) ، فيما عدا استعمال
(3-fluoropyridin-2-yl)hydrazine بدلا من 2-hydrazinobenzoic acid hydrochloride في
المثال (١ هـ) ، لتوفر المركب المغنون .

الرنين النووي المغناطيسي

طيف الكتلة = ٤٨٢ °

مثال رقم ١٢٦

(١٢٦ أ)

التركيبية الكيميائية رقم ٣١٧

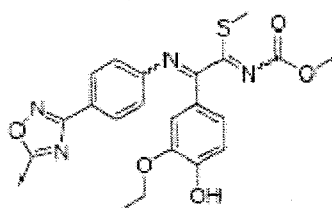
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.92 (s, 3H) 3.74 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) 5.93 (s, 1H) 6.83 (d, J=11.6Hz, 1H) 6.85 (d, J=9.2Hz, 2H) 7.09 (d, J=7.2Hz, 1H) 7.51-7.56 (m, 1H) 7.61 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.82 (ddd, J=1.2, 8.4, 10.8Hz, 1H) 8.36 (d, J=4.4Hz, 1H)

Mass spectrum (ESI)m/z: 482 (M+H)⁺

[0793] Example 126: 2-(4-{(4-carbamimidoylphenylamino)-[1-(3-methoxypyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]methyl}-2-ethoxyphenoxy)-N-methyl-acetamide acetate

[0794] (126a) {2-(3-ethoxy-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester

[0795] [Chemical Formula 317]



٢٠ يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم (١١٨) - (١٨ د) ، فيما عدا أم يتم

استعمال -t-butyl dimethylsilanyloxy-3-ethoxybenzaldehyde [CAS No.581800-64]

[8] بدلا من 4-t-butyl dimethylsilanyloxy-3-methoxybenzaldehyde في مثال ١٨ أ ، لتوفر

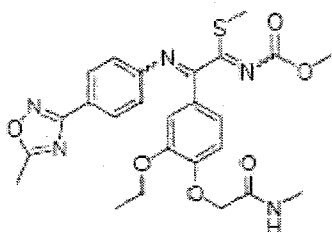
المركب المغنون -[2-(3-ethoxy-4-methylcarbamoylmethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester

(٢٦ب)

(التركيبية الكيميائية رقم ٣١٨)

[0796] (126b) {2-(3-ethoxy-4-methylcarbamoylmethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester
[0797] [Chemical Formula 318]



- ١٠ بعد إضافة ٢٠٠ مجم من كربونات البوتاسيوم potassium carbonate و ٧٨ مجم من ٢-برومو-N-ميثيل-أسيتاميد 2-bromo-N-methyl-acetamide لمحلول من ١٥٤ مجم من {2-(3-ethoxy-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-acetone 1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester في ١ مل من الأسيتون ، المخلوط قلب طوال الليل في درجة حرارة الغرفة . الماء أضيف لمخلوط التفاعل ، الاستخلاص يتم مع أسيتات الايثيل ethyl acetate ، والطبقة العضوية تغسل بواسطة ٠.٥ عياري حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid ومحلول ملحي مشبع بالترتيب . الطبقة العضوية تجفف فوق سلفات ماغنسيوم لامائية anhydrous magnesium sulfate . عامل التفكك رشح و الرشح ركز عبر ضغط مختزل . المتبقي ينقى بكروماتوجرافية chromatography عمود هلام سيليك silica gel (أسيتات الايثيل -هبتان ethyl acetate-heptane) لتوفر المركب المعنون (١٦١ مجم) كمادة صلبة صفراء اللون .

طيف الكتلة = ٥٢٦

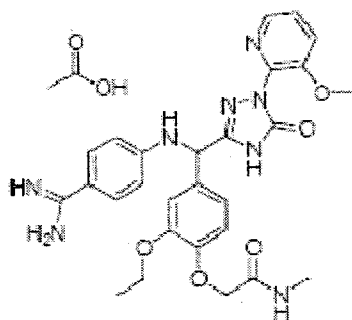
(١٢٦ ج)

(التركيبية الكيميائية رقم ٣١٩)

Mass spectrum (ESI)m/z: 526 (M+H)⁺

[0798] (126c) 2-(4-((4-carbamimidoyl-phenylamino)-[1-(3-methoxy-pyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]-2-ethoxy-phenoxy)-N-methyl-acetamide acetate

[0799] [Chemical Formula 319]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة (٢١ ط) - (٢١ ي) ، فيما عدا استعمال

10 {2-(3-ethoxy-4-methylcarbamoylmethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester

{2-(8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester
بدلاً من في المثال (٢١ ط) وبدلاً من 3-methoxy-pyridin-2-yl)hydrazine بدلاً من

15 2-hydrazinopyrimidine في المثال (٢١ ط) ، لتوفر المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

طيف الكتلة = ٥٤٧.

مثال رقم ١٢٧

(التركيبية الكيميائية رقم ٣٢٠)

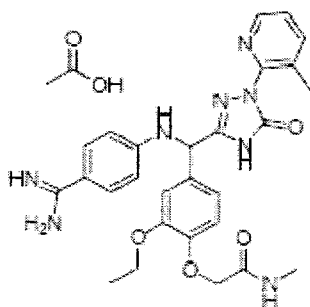
¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.41 (t, J=6.8Hz, 3H)1.96 (s, 3H)2.81 (s, 3H)3.86 (s, 3H)4.08-4.15 (m, 2H)4.50 (s, 2H)5.66 (s, 1H)6.86 (d, J=8.8Hz, 2H)7.02 (d, J=8.4Hz, 1H)7.07 (dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H)7.19 (d, J=2.0Hz, 1H)7.53 (dd, J=4.8, 8.4Hz, 1H)7.62 (d,

J=8.8Hz, 2H)7.68 (dd, J=1.6, 8.4Hz, 1H)8.10 (dd, J=1.2, 4.8Hz, 1H)

Mass spectrum (ESI)m/z: 547 (M+H)⁺

[0800] Example 127: 2-(4-((4-carbamimidoylphenylamino)-[1-(3-methylpyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]methyl))-2-ethoxyphenoxy)-N-methylacetamide acetate

[0801] [Chemical Formula 320]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم (٢١ط) - (٢١ي) ، فيما عدا استعمال المركب

{2-(3-ethoxy-4-methylcarbamoylmethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester (مثال رقم ١٠)

١٢٦ ٩١ بدلا من {2-(8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-2-[4-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid

methyl ester في مثال (٢١ ط) ، و المركب (٣-ميثيل بيريدين-٢-يل) هيدرازين بدلا من

۱۵-۲-هیدرازینو پیریمیدین (3-methylpyridin-2-yl)hydrazine was used instead of 2-

hydrazinopyrimidine في المثال ٢١ ط) ، لتوفر المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

طيف الكتلة = ٥٣١

مثال رقم ۱۲۸

(11 28) 2.

(التركيبة الكيميائية رقم ٣٢١)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.41 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.98 (s, 3H) 2.27 (s, 3H) 2.81 (s, 3H) 4.08-

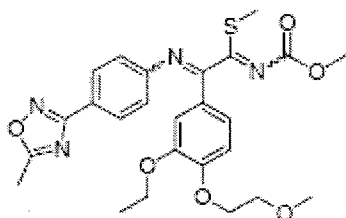
4.14 (m, 2H)4.50 (s, 2H)5.69 (s, 1H)6.87 (d, J=8.8Hz, 2H)7.03 (d, J=8.4Hz, 1H)7.08 (dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H)7.20 (d, J=2.0Hz, 1H)7.41-7.47 (m, 1H)7.63 (d, J=8.8Hz, 2H)7.87 (d, J=7.6Hz, 1H)8.38 (br.s, 1H)

Mass spectrum (ESI)m/z: 531 (M+H)⁺

[0802] Example 128: 4-([3-ethoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-[1-(3-methylpyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]methyl}amino)benzamidinium acetate

[0803] (128a) {2-[3-ethoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-2-[4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester

[0804] [Chemical Formula 321]



بعد إضافة ٢٠٠ مجم من كربونات البوتاسيوم potassium carbonate ، ١٠ مجم من ثالث

بيوتيل أمونيوم يوديد tetrabutylammonium iodide و ٢٠٠ مجم من ١-برومو-٢-

ميثوكسي إيثان 1-bromo-2-methoxyethane لمحلول من 2-(3-ethoxy-4-hydroxyphenyl)- ١٥

2-[4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-

methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester (مثال رقم ١٢٦ أ) في ١ مل من

DMF ، المخلوط قلب طوال الليل في درجة حرارة الغرفة . الماء أضيف لمخلوط

التفاعل ، يتم إجراء الاستخلاص عن طريق أسيتات الايثيل ethyl acetate ، والطبقة

العضوية تغسل بواسطة حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid ٠.٥ عياري ومحلول ٢٠

ملحي مشبع بالترتيب . الطبقة العضوية جفت فوق سلفات ماغنسيوم لامائية

anhydrous magnesium sulfate . عامل التفكك رشح والرشيح ركز عبر ضغط مختزل .

المتبقي ينقى بكماتوجرافية chromatography عمود هلام سيليك silica gel (أسيتات الايثيل

هبتان (ethyl acetate-heptane) لتوفر المركب المعنون (١٩٣ مجم) كمادة صلبة صفراء اللون.

طيف الكتلة = ٥١٣

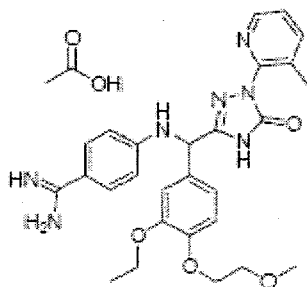
(١٢٨ ب)

٥ (التركيب الكيميائي رقم ٣٢٢)

Mass spectrum (ESI)m/z: 513 (M+H)⁺

[0805] (128b) 4-([3-ethoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-[1-(3-methyl-pyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]methyl)amino)benzamidinium acetate

[0806] [Chemical Formula 322]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة (٢١ ط) - (٢١ ي) ، فيما عدا استعمال

المركب 2-(3-ethoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester ، المركب

{2-(8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3- ١٥

yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester في المثال

(٢١ ط) و (٣-ميثيل بيريدين -٢-يل) هيدرازين (3-methylpyridin-2-yl)hydrazine بدلا

من ٢-هيدرازينو بيريميدين 2-hydrazinopyrimidine في المثال (٢١ ط) لتوفر المركب

المعنون .

٢٠ الرنين النووي المغناطيسي

طيف الكتلة = ٥١٨

مثال رقم ١٢٩ :

(١١٢٩)

(التركيبية الكيميائية رقم ٣٢٣)

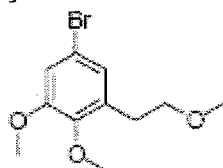
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.37 (t, J=6.8Hz, 3H) 1.90 (s, 3H) 2.26 (s, 3H) 3.41 (s, 3H) 3.71-3.77 (m, 2H) 4.06-4.11 (m, 2H) 4.12-4.14 (m, 2H) 5.60 (s, 1H) 6.86 (d, J=8.8Hz, 2H) 6.98 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.06 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.14 (d, J=1.6Hz, 1H) 7.42 (dd, J=5.2, 7.6Hz, 1H) 7.61 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.85 (d, J=8.0Hz, 1H) 8.36 (d, J=4.8Hz, 1H)

Mass spectrum (ESI) m/z: 518 (M+H)⁺

[0807] Example 129: (R) and (S)-4-([3,4-dimethoxy-5-(2-methoxyethyl)-phenyl]-(5-oxo-1H-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl} amino)benzamidinium acetate

[0808] (129a) 5-bromo-1,2-dimethoxy-3-(2-methoxyethyl)benzene

[0809] [Chemical Formula 323]



١٥ بإذابة ٣ جم من 2-allyl-4-bromo-6-methoxy-phenol [CAS No.352019-92-2] في ١٠ مل

من DMF ، أضيف ١.٣ جم من الـimidazole و ٢ جم من كلوروثالث

أيزوبروبيل سيلان chlorotriisopropylsilane و قلب المخلوط في ٥٠ درجة مئوية لمدة

٤ ساعات . لاحقاً ، أضيف حمض الهيدروكلوريك hydrochloric acid ١ عياري

لمخلوط التفاعل ويتم إجراء الاستخلاص مع أسيتات الايثيل ethyl acetate . الطبقة

٢٠ العضوية جففت فوق سلفات ماغنسيوم لامائية anhydrous magnesium sulfate . عامل

التفكك رشح ، و الرشـيح ركـز عـبر ضـغط مـختزل لـيوفر المـركب 2-allyl-4-bromo-6-

. methoxyphenoxy)triisopropylsilane

غاز الأوزون Ozone gas ينفخ في محلول هذا المركب في ١٤٠ مل من ثاني كلوروميثان dichloromethane : ميثانول methanol بنسبة ١ : ١ مذيب مخلوط لمدة ٤٠ دقيقة في -٧٨ درجة مئوية.

بعد نفخ غاز الأكسجين gas oxygen لمدة ٥ دقيقة لفصل الأوزون المذاب ، أضيف ٢ جم من بوروهيدريد الصوديوم sodium borohydride. بعد تقليب المخلوط في درجة حرارة الغرفة لمدة ٢ ساعة ، أضيف كلوريد أمونيوم مائي aqueous ammonium chloride مشبع لمخلوط التفاعل أثناء التبريد فوق الثلج . مخلوط التفاعل يستخلص بأسيتات الايثيل ethyl acetate وجفف فوق سلفات ماغنسيوم لامائية anhydrous magnesium sulfate.

عامل التفكك رشح ، والرشيح ركز عبر ضغط مختزل ليوفر المركب 2-(5-bromo-3-methoxy-2-triisopropylsilyloxyphenyl)ethanol (٣.٨٠٨ جم) كزيت . ١٠

بعد إذابة ٢.٢ جم من هذا المركب في ٢٠ مل من THF ، أضيف ٧ مل من TBAF (١ مولار ، محلول THF) و قلب المخلوط في درجة حرارة الغرفة . أضيف كلوريد أمونيوم مائي aqueous ammonium chloride مشبع لمخلوط التفاعل ، و يتم إجراء الاستخلاص بأسيتات الايثيل ethyl acetate . الطبقة العضوية جففت فوق سلفات ماغنسيوم لامائية anhydrous magnesium sulfate . عامل التفكك رشح والرشيح ركز عبر ضغط مختزل . ١٥

المتبقي ينقى بكروماتوجرافية chromatography عمود هلام سيليك silica gel (أسيتات الايثيل -هبتان ethyl acetate-heptane) لتوفر المركب 4-bromo-2-(2-hydroxyethyl)-6-methoxyphenol كزيت .

إلى محلول من هذا المركب في ٣٠ مل من ثالث بيوتيل ميثيل إيثير t-butylmethyl ether أضيف ٢٠ مل من هيدروكسيد صوديوم مائي aqueous sodium hydroxide ٤٠٪ ، ٢٠٠ مجم من يوديد رباعي بيوتيل أمونيوم tetrabutylammonium iodide و ٥ مل من اليودوميثان iodomethane ، و المخلوط قلب في ٥٠ درجة مئوية لمدة ٥ ساعات وفي درجة حرارة

الغرفة لمدة ٤٨ ساعة . أضيف الماء لمخلوط التفاعل ، ويتم إجراء الاستخلاص مع ثالث بيوتيل ميثيل إيثير t-butylmethyl ether . الطبقة العضوية جففت فوق سلفات الماغنسيوم اللامائية anhydrous magnesium sulfate . عامل التفكك رشح والرشيح ركز عبر ضغط مختزل . المتبقي ينقى بـكروماتوجرافية عمود هلام سيليكـا silica gel (اسينات الايثيل-هبتان ethyl acetate-heptane) لتوفر المركب المعنون (٤٩٣ مجم) كزيت .

الرنين النووي المغناطيسي

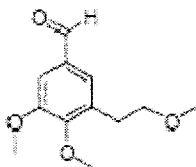
(٢٩ أب)

(التركيب الكيميائية رقم ٣٢٤)

¹H-NMR (CDCl₃)δ 2.86 (t, J=7.2Hz, 2H)3.35 (s, 3H)3.55 (t, J=7.2Hz, 2H)3.79 (s, 3H)3.83 (s, 3H)6.89 (d, J=2.0Hz, 1H)6.95 (d, J=2.0Hz, 1H)

[0810] (129b) 3,4-dimethoxy-5-(2-methoxyethyl)benzaldehyde

[0811] [Chemical Formula 324]



إلى محلول من ١.٣ جم من 5-bromo-1,2-dimethoxy-3-(2-methoxy-ethyl)benzene في ٢٠ مل من THF أضيف نقطة نقطة ٢ مل من بيوتيل ليثيوم عادي n-butyllithium ١٥ (٢.٦٦ مولار ، محلول هكسان hexane) في -٧٠ درجة مئوية عبر بيئة من النيتروجين nitrogen atmosphere . بعد التقليب في -٧٠ درجة مئوية لمدة ٣٠ دقيقة ، أضيف ٠.٧ مل من N-فورميل موروفلين N-formylmorpholine وترفع درجة الحرارة من -٧٠ درجة مئوية إلى صفر درجة مئوية خلال ٣٠ دقيقة . أضيف كلوريد أمونيوم مائي aqueous ammonium chloride مشبع لمخلوط التفاعل ، ويتم إجراء الاستخلاص بأسينات الايثيل ethyl acetate . الطبقة العضوية جففت فوق سلفات ماغنسيوم لامائية anhydrous magnesium sulfate . عامل التفكك رشح و الرشيح ركز عبر ضغط مختزل .

المتبقي ينقى بـكروماتوجرافية chromatography عمود هلام سيليك silica gel (أسيتات الايثيل

–هبتان ethyl acetate-heptane) لتوفر المركب المعنون (٨٠٦ مجم) كزيت .

الرنين النووي المغناطيسي

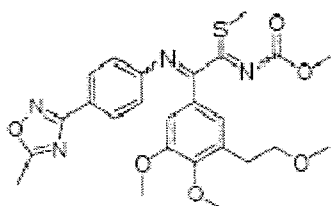
(١٢٩ ج)

(التركيبية الكيميائية رقم ٣٢٥)

¹H-NMR (CDCl₃)δ 2.97 (t, J=6.4Hz, 2H)3.36 (s, 3H)3.61 (t, J=6.8Hz, 2H)3.91 (s, 3H)3.92 (s, 3H)7.33 (d, J=2.0Hz, 1H)7.35 (d, J=2.0Hz, 1H), 9.86 (s, 1H)

[0812] (129c) {2-[3,4-dimethoxy-5-(2-methoxyethyl)phenyl]-2-[4-(5-methyl-
[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid
methyl ester

[0813] [Chemical Formula 325]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم (٢١ د) - (٢١ ج) ، فيما عدا

استعمال المركب 3,4-dimethoxy-5-(2-methoxyethyl)benzaldehyde بدلا من

8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxine-6-carbaldehyde في مثال (٢١ د) ، لتوفر المركب

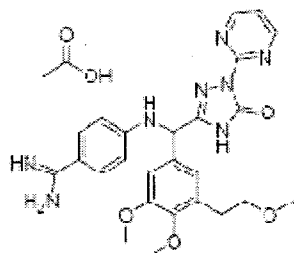
المعنون .

طيف الكتلة = ٥١٣

(١٢٩ د)

Mass spectrum (ESI)m/z: 513 (M+H)⁺

[0814] (129d) 4-({[3,4-dimethoxy-5-(2-methoxyethyl)phenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino)benzamidinium acetate



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم (٢١ط) - (٢١ي) ، فيما عدا استعمال المركب

{2-[3,4-dimethoxy-5-(2-methoxyethyl)phenyl]-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester بدلا من

{2-(8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester في المثال

٢١ ط ، لتوفر المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

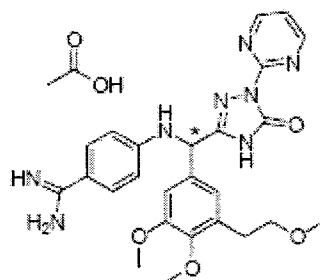
(١٢٩ هـ)

١٠ (التركيبية الكيميائية رقم ٣٢٦)

¹H-NMR (d₆-DMSO)δ 1.73 (s, 3H)2.73 (t, J=6.8Hz, 2H)3.18 (s, 3H)3.43 (t, J=6.8Hz, 2H)3.66 (s, 3H)3.74 (s, 3H)5.28 (d, J=6.8Hz, 1H)6.83 (d, J=8.8Hz, 2H)6.97 (s, 1H)7.08 (t, J=4.4Hz, 1H)7.12 (s, 1H)7.20 (d, J=6.8Hz, 1H)7.55 (d, J=8.8Hz, 2H)8.61 (d, J=4.8Hz, 2H)

Mass spectrum (ESI)m/z: 505 (M+H)⁺

[0815] (129e) (R) and (S)-4-({[3,4-dimethoxy-5-(2-methoxyethyl)-phenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino)benzamidinium acetate [0816] [Chemical Formula 326]



يتم استعمال عمود سوميكيرال أو إيه-٢٥٠٠ A SUMICHIRAL OA-2500 للانحلال

الضوئي لـ ٦٣ مجم من المركب 4-([3,4-dimethoxy-5-(methoxyethyl)phenyl]-(5-oxo-

1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino)benzamidine

acetate ، والناتج الأول (٢٦.٧ مجم) من المركب المعنون يحصل كمادة صلبة بيضاء

اللون . ٥

الرنين النووي المغناطيسي

زمن بقاء HPLC = ١١ دقيقة .

مثال رقم ١٣٠

(١٣٠)

١٠ (التركيبية الكيميائية رقم ٣٢٧)

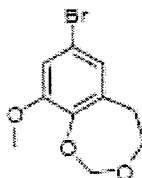
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.91 (s, 3H) 2.85 (t, J=6.8Hz, 2H) 3.28 (s, 3H) 3.55 (t, J=6.8Hz, 2H) 3.77 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 5.78 (s, 1H) 6.85 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.00 (d, J=1.6Hz, 1H) 7.09 (t, J=1.6Hz, 1H) 7.30 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.59 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.76 (d, J=4.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 11 min

[0817] Example 130: (R) and (S)-4-[[4-methoxy-8,9-dihydro-5,7-dioxabenzocyclohepten-2-yl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate

[0818] (130a) 2-bromo-4-methoxy-8,9-dihydro-5,7-dioxabenzocycloheptene

[0819] [Chemical Formula 327]



بعد إذابة ٣ جم من ٢-ألليل-٤-برومو-٦-ميثوكسي فينول 2-allyl-4-bromo-6-

methoxyphenol في ١٠ مل من DMF ، أضيف ١.٣ جم من الـ imidazole و ٢

جم من كلوروثالث بروبيل سيلان chlorotriisopropylsilane و المخلوط قلب في ٥٠

درجة مئوية لمدة ٤ ساعات . لاحقا ، أضيف حمض هيدروكلوريك 1N hydrochloric acid
 ١ عياري لمخلوط التفاعل و يتم إجراء الاستخلاص بأسيتات الايثيل ethyl acetate .
 الطبقة العضوية جففت فوق سلفات ماغنسيوم لامائية anhydrous magnesium sulfate .
 عامل التفكك رشح ، والرشيح ركز عبر ضغط مختزل ليوفر المركب (2-allyl-4-bromo-
 6-methoxyphenoxy)triisopropylsilane . ٥

غاز الأوزون Ozone gas ينفخ في محلول هذا المركب في ١٤٠ مل من ثاني كلوروميثان
 dichloromethane : ميثانول methanol بنسبة ١ : ١ مذيب مخلط لمدة ٤٠ دقيقة في -٧٨
 درجة مئوية.

بعد نفخ غاز الأكسجين gas oxygen لمدة ٥ دقيقة لفصل الأوزون المذاب ، اضيف ٢ جم من
 بوروهيدريد الصوديوم sodium borohydride . بعد تقليب المخلوط في درجة حرارة الغرفة
 لمدة ٢ ساعة ، أضيف كلوريد أمونيوم مائي مشبع لمخلوط التفاعل أثناء التبريد فوق الثلج .
 مخلوط التفاعل يستخلص بأسيتات الايثيل ethyl acetate وجفف فوق سلفات ماغنسيوم لامائية
 anhydrous magnesium sulfate .

عامل التفكك رشح ، و الرشيح ركز عبر ضغط مختزل ليوفر المركب
 2-(5-bromo-3-methoxy-2-triisopropylsilyloxyphenyl)ethanol (٣.٨٠٨ جم) كزيت . ١٥
 بعد إذابة ١.٦ جم من هذا المركب في ١٠ مل من THF ، أضيف ٥ مل من TBAF (١)
 مولار ، محلول THF) و قلب المخلوط في درجة حرارة الغرفة . أضيف كلوريد
 أمونيوم مائي مشبع لمخلوط التفاعل ، و يتم إجراء الاستخلاص بأسيتات الايثيل . الطبقة
 العضوية جففت فوق سلفات ماغنسيوم لامائية anhydrous magnesium sulfate .
 عامل التفكك رشح والرشيح ركز عبر ضغط مختزل . المتبقي ينقى
 بكروماتوجرافية chromatography عمود هلام سيليك silica gel (أسيتات الايثيل - هبتان

4-bromo-2-(2-hydroxyethyl)-6-methoxyphenol (ethyl acetate-heptane) لتوفر المركب كزيت .

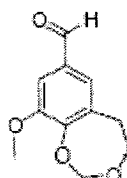
إلى محلول من ٨٩٨ مجم من المركب 4-bromo-2-(2-hydroxyethyl)-6-methoxyphenol في ١٠ مل من صوديوم مكرر ثالث ميثيل سيليل أميد sodium bistrimethylsilylamide مع التبريد فوق الثلج ، و المخلوط قلب في درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة . بعد إضافة ١ مل من بروموكلوروميثان bromochloromethane لمخلوط التفاعل ، قلب في ٨٠ درجة مئوية لمدة ٢٠ ساعة تحت بيئة من النيتروجين nitrogen atmosphere . أضيف كلوريد أمونيوم مائي مشبع لمخلوط التفاعل ، ويتم إجراء الاستخلاص مع أسيتات الايثيل . الطبقة العضوية جففت فوق سلفات الماغنسيوم اللامائية anhydrous magnesium sulfate . عامل التفكك رشح والرشيح ركز عبر ضغط مختزل . المتبقي ينقى بكروماتوجرافية chromatography عمود هلام سيليك silica gel (اسيتات الايثيل-هبتان ethyl acetate-heptane) لتوفر المركب المعنون (٤٢٠ مجم) كزيت .

الرنين النووي المغناطيسي

(١٣٠ب)

(التركيبية الكيميائية ٣٢٨) ١٥

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.96-2.99 (m, 2H) 3.78-3.82 (m, 2H) 3.84 (s, 3H) 5.04 (s, 2H) 6.89 (d, J=2.0Hz, 1H) 6.92 (d, J=2.0Hz, 1H)
[0820] (130b) 4-methoxy-8,9-dihydro-5,7-dioxabenzocycloheptene-2-carbaldehyde
[0821] [Chemical Formula 328]



٢٠

إلى محلول من ٤٢٠ مجم من 2-bromo-4-methoxy-8,9-dihydro-5,7-dioxabenzocycloheptene في ١٠ مل من THF أضيف نقطة نقطة ٠.٧ مل من بيوتيل ليثيوم

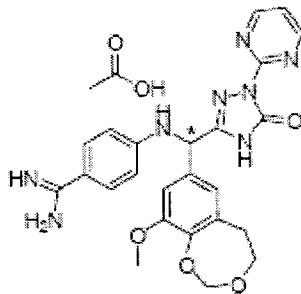
عادي n-butyllithium (٢.٦٦ مولار ، محلول هكسان hexane) في -٧٨ درجة مئوية تحت بيئة النيتروجين nitrogen atmosphere . بعد التقليب في -٧٠ درجة مئوية لمدة ١٠ دقيقة ، أضيف ٠.٥ مل من N-فورميل مورفولين N-formylmorpholine وترفع درجة الحرارة من -٧٠ درجة مئوية إلى صفر درجة مئوية خلال ٣٠ دقيقة . كلوريد الأمونيوم المائي aqueous ammonium chloride المشبع أضيف لمخلوط التفاعل ، و يتم إجراء الاستخلاص بأسيتات الايثيل ethyl acetate . الطبقة العضوية تجفف فوق سلفات ماغنسيوم لامائية anhydrous magnesium sulfate . عامل التفكك رشح والرشح ركز عبر ضغط مختزل . المتبقي ينقى بكروماتوجرافية chromatography عمود هلام سيليك silica gel (أسيتات الايثيل-هبتان ethyl acetate-heptane) لتوفر المركب المعنون (٢٣٥ مجم) كزيت .

١٠ الرنين النووي المغناطيسي

(١٣٠ ج) و

(التركيب الكيميائي ٣٢٩)

¹H-NMR (CDCl₃)δ 3.11 (t, J=5.2Hz, 2H)3.87-3.89 (m, 2H)3.92 (s, 3H)5.12 (s, 2H)7.27 (d, J=2.0Hz, 1H)7.33 (d, J=2.0Hz, 1H)9.86 (s, 1H)
[0822] (130c) (R) and (S)-4-[[4-methoxy-8,9-dihydro-5,7-dioxo-benzocyclohepten-2-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate
[0823] [Chemical Formula 329]



٢٠ يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم (٢١د)-(٢١ك) ، فيما عدا

استعمال المركب بدلا من 4-methoxy-8,9-dihydro-5,7-dioxo-

benzocycloheptene-2-carbaldehyde was used instead of the 8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxine-6-carbaldehyde في المثال (٢١) ، للحصول على المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

٥ زمن بقاء HPLC = ١٣ دقيقة .

مثال رقم ١٣١

(١٣١ أ)

(التركيبية الكيميائية رقم ٣٣٠)

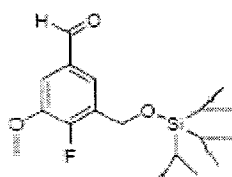
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.92 (s, 3H) 2.97 (t, J=4.0Hz, 2H) 3.77 (dd, J=3.6, 6.0Hz, 2H) 3.81 (s, 3H) 4.95 (s, 2H) 5.59 (s, 1H) 6.85 (d, J=8.8Hz, 2H) 6.98 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.11 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.31 (t, J=5.2Hz, 1H) 7.60 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.76 (d, J=5.2Hz, 2H)

HPLC retention time: 13 min

[0824] Example 131: (R) and (S)-4-[(3-cyanomethyl-4-fluoro-5-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate

[0825] (131a) 4-fluoro-3-methoxy-5-triisopropylsilanyloxymethylbenzaldehyde

[0826] [Chemical Formula 330]



٢٠ بعد إذابة ٩.١٧ جم من [CAS No.128495-45-4] (4-fluoro-3-methoxyphenyl)methanol

في ١٠٠ مل من DMF ، أضيف ٥ جم من الـimidazole و ١٧ جم من ثالث بيوتيل كلوروثنائي فينيل سيلان t-butyl-chlorodiphenylsilane و المخلوط قلب طوال الليل في درجة حرارة الغرفة . لاحقاً ، أضيف حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid ١ عياري لمخلوط التفاعل ، و يتم إجراء الاستخلاص بأسيتات الايثيل ethyl acetate . عامل

التفكك رشح والرشيح ركز عبر ضغط مختزل . المتبقي ينقى بـكروماتوجرافية chromatography عمود هلام سيليكـا silica gel (أسيتات الايثيل -هبتان ethyl acetate-heptane) للحصول على المركب t-butyl-(4-fluoro-3-methoxybenzyloxy)diphenylsilane كزيت .

- ٥ إلى محلول من ٢٠.٤ جم من هذا المركب و ٩.٤ جم من N,N,N',N''-pentamethyldiethylenetriamine -خماسي ميثيلي ثنائي إيثيلين ثالث أمين N,N,N',N''-pentamethyldiethylenetriamine في ٦٠ مل من THF أضيف نقطة نقطة ٢٠ مل من بيوتيل ليثيوم عادي (٢.٦٦ مولار ، محلول هكسان) (2.66 M, hexane solution) n-butyllithium في -٧٨ درجة مئوية تحت النيتروجين nitrogen atmosphere . بعد التقلب لمدة ١٥ دقيقة ، ٦.٥ مل من N - فورميل مورفولين N-formylmorpholine أضيف وقلب المخلوط في درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ دقيقة . لاحقا ، أضيف حمض الهيدروكلوريك hydrochloric acid لمخلوط التفاعل ويتم إجراء الاستخلاص بأسيتات الايثيل ethyl acetate . الطبقة العضوية تجفف فوق سلفات ماغنسيوم لامائي anhydrous magnesium sulfate . عامل التفكك رشح والرشيح ركز عبر ضغط مختزل . المتبقي ينقى بـكروماتوجرافية عمود هلام سيليكـا silica gel (أسيتات الايثيل -هبتان ethyl acetate-heptane) لتوفر المركب 5-(t-butyl-diphenylsilanyloxymethyl)-2-fluoro-3-methoxy-benzaldehyde كزيت.

الرنين النووي المغناطيسي

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.10 (s, 9H) 3.86 (s, 3H) 4.75 (s, 2H) 7.23-7.27 (m, 2H) 7.35-7.45 (m, 6H) 7.64-7.66 (m, 4H) 10.33 (s, 1H)

- ٢٠ إلى محلول من هذا المركب في ١٥٠ مل من الايثانول THF : ethanol = ١ : ١ أضيف للمذيب المخلوط ٢ جم من بوروهيدريد الصوديوم sodium borohydride أثناء التبريد فوق الثلج . بعد التقلب طوال الليل في درجة حرارة الغرفة ، أضيف حمض الهيدروكلوريك hydrochloric acid ١ عياري لمخلوط التفاعل أثناء التبريد فوق الثلج . مخلوط التفاعل

يتم إجراء الاستخلاص بأسيتات الايثيل ethyl acetate ويجفف فوق سلفات ماغنسيوم لامائي . عامل التفكك رشح و الرشيع ركز عبر ضغط مختزل ليوفر المركب [5-(t-butyl-diphenylsilanyloxymethyl)-2-fluoro-3-methoxyphenyl]methanol كزيت .

الرنين النووي المغناطيسي

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.10 (s, 9H) 3.21 (s, 1H) 3.84 (s, 3H) 4.71 (s, 4H) 6.85 (d, J=4.8Hz, 1H) 6.94 (d, J=8.6Hz, 1H) 7.35-7.44 (m, 6H) 7.65-7.68 (m, 4H)

هذا المركب أذيب في ١٠ مل من DMF ، ومن ثم ١ جم من الايميدازول imidazole و ١ جم من كلوروثالث أيزوبروبيل سيلان chlorotriisopropylsilane والمخلوط قلب في درجة حرارة الغرفة مدة ٢ يوم . لاحقاً ، اضيف حمض الهيدروكلوريك hydrochloric acid ١ عياري لمخلوط التفاعل و يتم إجراء الاستخلاص بأسيتات الايثيل ethyl acetate . الطبقة العضوية تجفف فوق سلفات ماغنسيوم لامائي anhydrous magnesium sulfate . عامل التفكك رشح والرشيع ركز عبر ضغط مختزل .

بعد إذابة المتبقي في ٢٠٠ مل من THF ، اضيف ٧.١ مل من هيدروكسيد ثالث بيوتيل أمونيوم tetrabutylammonium hydroxide (٤٠٪ محلول مائي) و المخلوط قلب في درجة حرارة الغرفة لمدة ٢ ساعة . يتم إجراء الاستخلاص بثالث بيوتيل ميثيل إيثير t-butylmethyl ether . الطبقة العضوية تجفف فوق سلفات ماغنسيوم لامائي anhydrous magnesium sulfate . عامل التفكك رشح والرشيع ركز عبر ضغط مختزل . المتبقي ينقى بكروماتوجرافية chromatography عمود هلام سيليك silica gel (أسيتات الايثيل - هبتان ethyl acetate-heptane) لتوفر المركب (4-fluoro-3-methoxy-5- triisopropylsilanyloxymethyl-phenyl)-methanol (٢.٤٣٥ جم) كزيت .

بعد إذابة هذا المركب في ٣٠ مل من ثاني كلوروميثان dichloromethane ، اضيف ٢ جم من MS3A ، ١.٣ جم من N - ميثيل مورفولين N- -أكسيد N-methylmorpholine-N-oxide

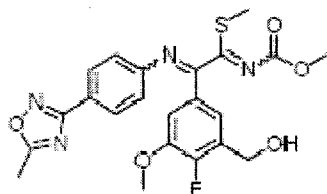
و ١٣٠ مجم من رباعي بيوتيل أمونيوم بروثينات tetrabutylammonium perruthenate بالترتيب والمخلوط قلب في درجة حرارة الغرفة لمدة ٢ ساعة . مخلوط التفاعل ينقى بكروماتوجرافية هلام سيليك silica gel (أسيتات الايثيل - هبتان ethyl acetate-heptane) ليوفر المركب المعنون (١.١٠٣ جم) .

٥ (١٣١ ب)

(التركيبية الكيميائية ٣٣١)

[0827] (131b) {2-(4-fluoro-3-hydroxymethyl-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester

[0828] [Chemical Formula 331]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في المثال رقم (٢٢) ، فيما عدا أنه يتم استعمال 4-fluoro-3-methoxy-5-triisopropylsilanyloxymethylbenzaldehyde المركب 3,4-dimethoxy-5-triisopropylsilanyloxymethylbenzaldehyde بدلا من في المثال رقم

١٥ ٢٢ ب ، ليوفر المركب المعنون .

طيف الكتلة = ٤٧٣

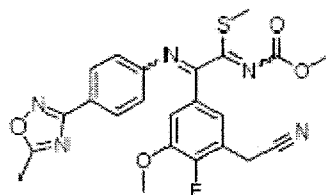
(١٣١ ج)

(البنية التركيبية ٣٣٢)

Mass spectrum (ESI)m/z: 473 (M+H)⁺

[0829] (131c) {2-(4-fluoro-3-cyanomethyl-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester

[0830] [Chemical Formula 332]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في المثال رقم ٢٦ أ ، فيما عدا أن المركب

{2-(4-fluoro-3-hydroxymethyl-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester يستعمل بدلا

من المركب ب - 2-(3,4-dimethoxy-5-hydroxymethylphenyl)-2-[4-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid

methyl es في المثال رقم ٢٦ أ ليوفر المركب المعنون.

طيف الكتلة = ٤٨٢

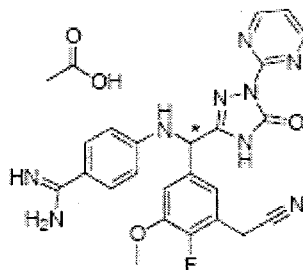
(١٣١ د)

١٠ (التركيب الكيميائي ٣٣٣)

Mass spectrum (ESI)m/z: 482 (M+H)⁺

[0831] (131d) (R) and (S)-4-[[[(3-cyanomethyl-4-fluoro-5-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0832] [Chemical Formula 333]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ٢١ ط - ٢١ ك) ، فيما عدا أن

المركب 2-(4-fluoro-3-cyanomethyl-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid

methyl ester يستعمل بدلا من {2-(8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-2-[4-(5-methyl-
methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic
acid methyl ester في المثال ٢١ ط) ليوفر الناتج الأول من المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

٥ زمن بقاء HPLC = ١٣ دقيقة .

مثال رقم ١٣٢

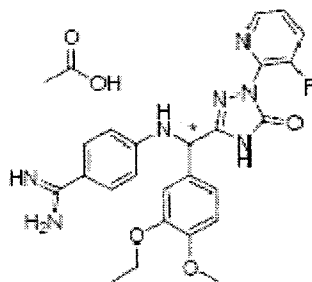
(التركيب الكيميائي رقم ٣٣٤)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.92 (s, 3H) 3.88 (m, 5H) 5.62 (s, 1H) 6.85 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.19 (dd, J=2.0, 5.2Hz, 1H) 7.27 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.33 (dd, J=2.0, 8.8Hz, 1H) 7.60 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.76 (d, J=4.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 13 min

[0833] Example 132: (R) and (S)-4-((3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-[1-(3-fluoropyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]methyl)amino}benzamidinium acetate

[0834] [Chemical Formula 334]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في المثال رقم ٣٠ د) ، فيما عدا أن المركب

{2-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]-
1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester (مثال ١٧ هـ) يستعمل بدلا من

٢٠ المركب {2-(9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-2-[4-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid

methyl ester في المثال ٣٠ د) ليوفر الناتج الأول من المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

زمن بقاء HPLC = ٨ دقيقة .

مثال رقم ١٣٣

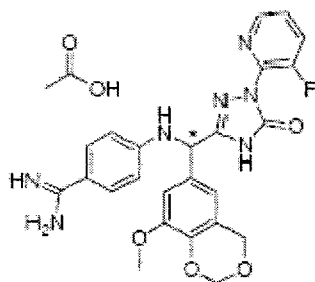
(التركيبية الكيميائية رقم ٣٣٥)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.38 (t, J=6.8Hz, 3H) 1.92 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 4.05 (q, J=6.8Hz, 2H) 5.60 (s, 1H) 6.85 (d, J=8.8Hz, 2H) 6.96 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.07 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H) 7.12 (d, J=1.6Hz, 1H) 7.53 (quint, J=4.8Hz, 1H) 7.60 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.82 (dt, J=1.2, 8.4Hz, 1H) 8.37 (d, J=4.4Hz, 1H)

HPLC retention time: 8 min

[0835] Example 133: (R) and (S)-4-({[1-(3-fluoropyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-(8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)methyl}amino)benzamidinium acetate

[0836] [Chemical Formula 335]



١٥ يتم إجراء نفس الطريقة كما في المثال رقم ٣٠ (د) ، فيما عدا أن 2-(8-methoxy-4H-

benzo[1,3]dioxin-6-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-

methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester (مثال رقم ٢١ ح) يستعمل بدلا من

المركب 2-(9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-2-[4-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid

٢٠ methyl ester في المثال رقم ٣٠ (د) ليوفر الناتج الأول من المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

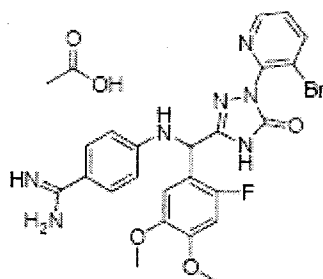
زمن بقاء HPLC = ٨ دقيقة .

(التركيبه الكيميائيه رقم ٣٣٦)

HPLC retention time: 8 min

[0837] Example 134: 4-((1-(3-bromopyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)methyl)amino)benzamidine acetate

[0838] [Chemical Formula 336]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ١هـ - (١ز) ، فيما عدا أن المركب (٣-بروموبيريدين-٢-يل)هيدرازين (3-bromopyridin-2-yl)hydrazine يستعمل بدلا من ٢-هيدرازين حمض بنزويك هيدروكلوريد 2-hydrazinobenzoic acid hydrochloride في

١٥ مثال ١هـ) ليوفر المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

طيف الكتلة = ٥٤٢

مثال رقم ۱۳۵

(1135)

٢٠ (التركيبية الكيميائية رقم ٣٣٧)

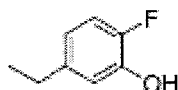
¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.92 (s, 3H)3.77 (s, 3H)3.82 (s, 3H)5.91 (s, 1H)6.85 (d, J=11.2Hz, 1H)6.86 (d, J=8.8Hz, 2H)7.07 (d, J=7.2Hz, 1H)7.43 (dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H)7.62 (d, J=8.8Hz, 2H)8.23 (dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H)8.52 (dd, J=1.6, 4.8Hz, 1H)

Mass spectrum (ESI)m/z: 542 (M+H)⁺

[0839] Example 135: (2-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(3-dimethylcarbamoylmethoxy-5-ethyl-2-fluorophenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-1-yl}phenyl)carbamic acid methyl ester trifluoroacetate

[0840] (135a) 5-ethyl-2-fluorophenol

[0841] [Chemical Formula 337]



محلول من ١٥.٥ جم من ٤-إيثيل فلوروبنزين 4-ethylfluorobenzene و ١٤.٦ جم من

N,N,N',N' -رباعي ميثيل إيثيلين ثنائي أمين N,N,N',N' -tetramethylethylenediamine في

٥٠٠ مل من THF بارد حتى -٧٥ درجة مئوية تحت بيئة من النيتروجين

١٠ nitrogen atmosphere ، ومن ثم ١٢٦ مل من s -بيوتيل ليثيوم s-butyllithium (٠.٩٩

مولار ، محلول هكسان حلقي) أضيف و المخلوط قلب لمدة ٢ ساعة . ومن ثم أضيف ٢٨ مل

من بورات ثالث ميثيل trimethyl borate ، مخلوط التفاعل يدفأ لدرجة حرارة الغرفة وأضيف

١٤.٤ مل من حمض الأسيتيك acetic acid . بعد التقليب لمدة ٣٠ دقيقة ، مخلوط التفاعل

برد لدرجة صفر مئوية ، ومن ثم أضيف ٢٨.٤ مل من بيروكسيد هيدروجين مائية

١٥ aqueous hydrogen peroxide و المخلوط قلب في درجة حرارة الغرفة لمدة ١٨ ساعة .

لاحقا ، اضيف ٥٠٠ مل من سلفيت صوديوم مائية aqueous sodium sulfite مشبعة

لمخلوط التفاعل و يتم إجراء الاستخلاص مع ١ لتر ثاني إيثيل إيثر diethyl ether .

الطبقة العضوية تغسل مع ٥٠٠ مل من الماء و ٥٠٠ مل من كلوريد صوديوم مائية

aqueous sodium chloride مشبعة بالترتيب و تجفف فوق سلفات ماغنسيوم لامائية

٢٠ anhydrous magnesium sulfate ، عامل التفكك رشح ، والرشح ركز عبر ضغط مختزل .

المتبقي يعرض للتقطير ليوفر المركب المعنون (١٦.٣٥ جم) كسائل بلا لون (درجة الغليان

= ٧٦-٨٠ درجة مئوية ، ١٧ مم زئبق) .

الرنين النووي المغناطيسي

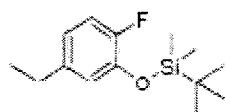
(١٣٥ ب)

(التركيبية الكيميائية رقم ٣٣٨)

¹H-NMR (CDCl₃)δ 1.30 (t, J=7.7Hz, 3H)2.57 (q, J=7.7Hz, 2H)6.65 (ddd, J=8.5,4.7,2.1Hz, 1H)6.83 (dd, J=8.5,2.1Hz, 1H)6.95 (dd, J=10.6,8.5Hz, 1H)

[0842] (135b) t-butyl-(5-ethyl-2-fluorophenoxy)dimethylsilane

[0843] [Chemical Formula 338]



بعد إضافة ٩.١٦ جم من الـimidazole و ١٩.٤ جم من ثالث بيوتيل ثاني ميثيل

كلوروسيلان t-butyldimethylchlorosilane لمحلول من ١٦.٤ جم من ٥-إيثيل-٢-

١٠ فلوروفينول 5-ethyl-2-fluorophenol في ٤٠ مل من DMF ، مخلوط التفاعل قلب في درجة

حرارة الغرفة لمدة ١٨ ساعة . ومن ثم إضافة ٥٠٠ مل من ثاني إيثيل إيثير diethyl ether

و ٥٠٠ مل من الماء لمخلوط التفاعل ، الطبقة العضوية تغسل مرتين مع ١٠٠ مل من الماء

ومرة مع ١٠٠ مل من كلوريد صوديوم مائي aqueous sodium chloride مشبع

بالترتيب ومن ثم جفف فوق سلفات ماغنسيوم لأمائية anhydrous magnesium sulfate ،

١٥ عامل التفكك رشح والرشيح ركز عبر ضغط مختزل . المتبقي يعرض للتقطير ليوفر

المركب المعنون (٢٥.٣٨ جم) كسائل بلا لون (درجة الغليان ١٣٣-١٣٥ درجة مئوية ، ٢٠

مم زئبق) .

الرنين النووي المغناطيسي

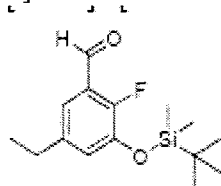
(١٣٥ ج)

(التركيبية الكيميائية رقم ٣٣٩) ٢٠

¹H-NMR (CDCl₃)δ 0.19 (s, 6H)1.01 (s, 9H)1.38 (t, J=7.7Hz, 3H)2.55 (q, J=7.7Hz, 2H)6.67 (ddd, J=8.3,4.3,2.2Hz, 1H)6.72 (dd, J=8.3,2.2Hz, 1H)6.94 (dd, J=10.8,8.3Hz, 1H)

[0844] (135c) 3-(t-butyldimethylsilyloxy)-5-ethyl-2-fluorobenzaldehyde

[0845] [Chemical Formula 339]



محلول من ١٢.٧ جم من t-butyl-(5-ethyl-2-fluorophenoxy)dimethylsilane و ٧.٥ جم من N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine أمين إيثيلين ثنائي أمين في ٢٥٠ مل من THF برد إلى - ٧٥ درجة مئوية تحت بيئة النيتروجين ٥ nitrogen atmosphere ، ومن ثم اضيف ٥٥.٦ مل من س -بيوتيل ليثيوم s-butyllithium (٠.٩٩ مولار ، محلول هكسان حلقي cyclohexane solution) والمخلوط قلب لمدة ٢ ساعة . بعد إضافة ٧.٧٤ مل من DMF و التقليب في ٠.٧٥ درجة مئوية لمدة ١ ساعة ، درجة الحرارة ترفع لدرجة حرارة الغرفة . لاحقا ، اضيف ٥٠٠ مل من ثاني إيثيل إثير ١٠ diethyl ether و ٥٠٠ مل من كلوريد أمونيوم مائية aqueous ammonium chloride ٥٪ أضيفت لمخلوط التفاعل ، الطبقة العضوية تغسل مرتين مع ٥٠٠ مل من الماء ومرة مع ٥٠٠ مل من كلوريد صوديوم مائي aqueous ammonium chloride مشبع بالترتيب، والطبقة المائية تستخلص مع ١٠٠ مل من ثاني إيثيل إثير . الطبقة العضوية تدمج وتجفف فوق سلفات ماغنسيوم لامائية anhydrous magnesium sulfate ، عامل التفكك رشح، والرشيح ١٥ ركز تحت ضغط مختزل . المتبقي ينقى بكماتوجرافية chromatography عمود هلام سيليك silica gel (اسيتات الايثيل -هبتان ethyl acetate-heptane) ليوفر المركب المعنون (١٢.٦ جم) كمادة صلبة بيضاء اللون.

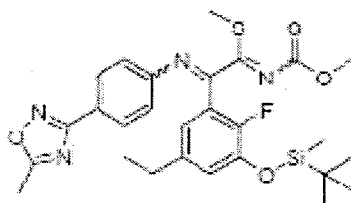
الرنين النووي المغناطيسي

(١٣٥ د)

٢٠ (التركيبية الكيميائية ٣٤٠)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.24 (s, 6H) 1.01 (s, 9H) 1.24 (t, J=7.7Hz, 3H) 2.60 (q, J=7.7Hz,

2H)6.99 (dd, J=10.0,2.2Hz, 1H)7.25 (dd, J=4.8,2.2Hz, 1H)10.30 (s, 1H)
 [0846] (135d) {2-[3-(t-butyl dimethylsilanyloxy)-5-ethyl-2-fluorophenyl]-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester
 [0847] [Chemical Formula 340]



يتم اجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة (أ١)-(أد) ، فيما عدا أنه يتم استعمال المركب 3-(t-butyl dimethylsilanyloxy)-5-ethyl-2-fluorobenzaldehyde بدلا من 2-fluoro-4,5-dimethoxybenzaldehyde في المثال (أ١) لتوفر المركب المعنون (٠.٧٦ جم)

١٠ كزيت أصفر فاتح اللون .

الرنين النووي المغناطيسي

(١٣٥ هـ)

(التركيبية الكيميائية رقم ٣٤١)

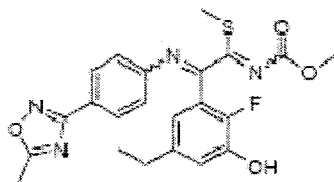
¹H-NMR (CDCl₃) Two main isomers:

δ 0.20 (s, 6H)0.98 (s, 9H)1.10 (t, J=7.8Hz, 3H)2.49 (s, 3H)2.50 (q, J=7.8Hz, 2H)2.64 (s, 3H)3.63 (s, 3H)6.55 (dd, J=5.6,2.3Hz, 1H)6.71 (d, J=8.3,2.3Hz, 1H)6.83 (d, J=8.3Hz, 2H)7.88 (d, J=8.3Hz, 2H)

δ 0.19 (s, 6H)0.97 (s, 9H)1.10 (t, J=7.8Hz, 3H)2.36 (s, 3H)2.50 (q, J=7.8Hz, 2H)2.68 (s, 3H)3.57 (s, 3H)6.43 (dd, J=5.6,2.3Hz, 1H)6.92 (d, J=8.3,2.3Hz, 1H)7.16 (d, J=8.3Hz, 2H)8.04 (d, J=8.3Hz, 2H)

[0848] (135e) {2-(5-ethyl-2-fluoro-3-hydroxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester

[0849] [Chemical Formula 341]



إلى محلول من ٠.٧٦ جم من 2-[3-(t-butyltrimethylsilyloxy)-5-ethyl-2-

fluorophenyl]-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-

methysulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester

١.٦ اضيف THF ٣٠ مل من

مل من TBAF (١ مولار ، محلول THF) تحت بيئة من النيتروجين nitrogen atmosphere .

٥ مخلوط التفاعل قلب في درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات ومن ثم أضيف ٢٠٠ مل من

أسيتات الايثيل ethyl acetate و ١٠٠ مل من الماء . الطبقة العضوية غسلت مرتين مع ١٠٠

مل من الماء ومرة مع ١٠٠ مل من كلوريد صوديوم مائي aqueous sodium chloride

مشبع بالترتيب وتجفف فوق سلفات ماغنسيوم لامائية anhydrous magnesium sulfate ،

عامل التفكك رشح ، والرشح ركز عبر ضغط مختزل. المتبقي ينقى بكميات متوارة

١٠ chromatography عمود هلام سيليك silica gel (أسيتات الايثيل-هبتان ethyl acetate-

heptane) ليوفر المركب المعنون (٠.٤١ جم) كمادة صلبة بيضاء اللون .

الرنين النووي المغناطيسي

(١٣٥ و)

(التركيب الكيميائي رقم ٣٤٢)

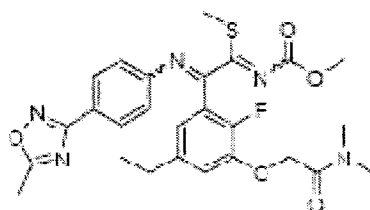
¹H-NMR (CDCl₃) Two main isomers:

δ 1.26 (t, J=7.8Hz, 3H) 2.46 (s, 3H) 2.48 (q, J=7.8Hz, 2H) 2.63 (s, 3H) 3.58 (s, 3H) 6.48 (dd, J=5.6, 2.1Hz, 1H) 6.81 (d, J=8.1, 2.1Hz, 1H) 6.82 (d, J=8.3Hz, 2H) 7.89 (d, J=8.3Hz, 2H)

δ 1.24 (t, J=7.8Hz, 3H) 2.34 (s, 3H) 2.65 (q, J=7.8Hz, 2H) 2.66 (s, 3H) 3.58 (s, 3H) 7.02 (dd, J=8.2, 2.2Hz, 1H) 7.14 (d, J=8.3Hz, 2H) 7.16 (dd, J=6.2, 2.2Hz, 1H) 8.03 (d, J=8.3Hz, 2H)

[0850] (135f) {2-(3-dimethylcarbamoylmethoxy-5-ethyl-2-fluorophenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester

[0851] [Chemical Formula 342]



بعد إضافة ٠.١٦٣ جم من كربونات البوتاسيوم potassium carbonate و ٠.١٤ مل من ٢-
كلوروم N,N - ثاني ميثيل أسيتاميد 2-chloro-N,N-dimethylacetamide لمحلول من ٠.٤١
جم من {2-(5-ethyl-2-fluoro-3-hydroxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester
من DMF ، مخلوط التفاعل قلب في درجة حرارة الغرفة لمدة ٦٠ ساعة ، ومن ثم
أضيف ٢٠٠ مل من أسيتات الايثيل ethyl acetate و ١٠٠ مل من الماء . الطبقة العضوية
تغسل مرتين مع ١٠٠ مل من الماء ومرة مع ١٠٠ مل من كلوريد صوديوم مائي
aqueous sodium chloride مشبع بالترتيب ، وتجفف فوق سلفات ماغنسيوم لامائية
anhydrous magnesium sulfate . عامل التفكك رشح و الرشيع ركز عبر ضغط
مختزل . المتبقي ينقى بكموماتوجرافية عمود هلام سيليك silica gel (اسيتات الايثيل - هبتان
ethyl acetate-heptane) ليوفر المركب المعنون (٠.٤١ جم) كمادة صلبة صفراء فاتحة
اللون .

الرنين النووي المغناطيسي

(١٣٥ ز)

(التركيبية الكيميائية ٣٤٣) ١٥

¹H-NMR (CDCl₃) Two main isomers:

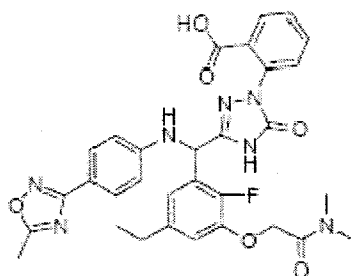
δ 1.26 (t, J=7.8Hz, 3H)2.46 (s, 3H)2.48 (q, J=7.8Hz, 2H)2.63 (s, 3H)2.91 (s, 3H)2.96
(s, 3H)3.58 (s, 3H)4.64 (s, 2H)6.57 (dd, J=5.6,2.1Hz, 1H)6.82 (d, J=8.3Hz, 2H)6.87
(dd, J=8.1,2.1Hz, 1H)7.88 (d, J=8.3Hz, 2H)

δ 1.24 (t, J=7.8Hz, 3H)2.34 (s, 3H)2.65 (q, J=7.8Hz, 2H)2.67 (s, 3H)2.99 (s, 3H)3.12
(s, 3H)3.56 (s, 3H)4.78 (s, 2H)7.07 (dd, J=8.2,2.2Hz, 1H)7.14 (d, J=8.3Hz, 2H)7.33
(dd, J=6.2,2.2Hz, 1H)8.04 (d, J=8.3Hz, 2H)

[0852] (135 g)2-(3-[(3-dimethylcarbamoylmethoxy-5-ethyl-2-fluorophenyl)-[4-(5-
methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1H-

[1,2,4]triazol-1-yl)benzoic acid

[0853] [Chemical Formula 343]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في المثال رقم ٢) ، فيما عدا أن ٠.٤٠٩ جم من المركب

{2-(3-dimethylcarbamoylmethoxy-5-ethyl-2-fluorophenyl)-2-[4-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid

methyl ester يستعمل بدلا من 2-(4-cyanophenylimino)-2-(2-fluoro-3,5-

dimethoxyphenyl)-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester في المثال

رقم ٢) ، و ٠.١٦ جم من هيدروكلوريد حمض ٢-هيرازينو 2-hydrazinobenzoic acid

hydrochloride، لتوفر المركب (1-oxypyridin-2-yl)hydrazine المعنون (٠.٢٨ جم) كمادة

صلبة بيضاء اللون .

١٠ الرنين النووي المغناطيسي

(١٣٥ ح)

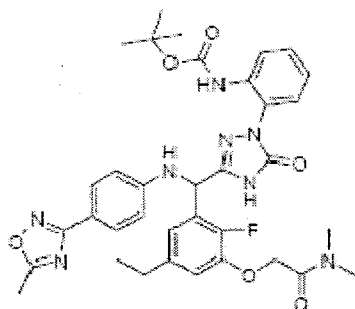
(التركيبية الكيميائية رقم ٣٤٤)

¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.17 (t, J=7.7Hz, 3H)2.58 (q, J=7.7Hz, 2H)2.59 (s, 3H)2.95 (s, 3H)3.07 (s, 3H)4.89 (s, 2H)5.93 (s, 1H)6.81 (d, J=8.4Hz, 2H)6.89 (dd, J=8.0,2.2Hz, 1H)6.98 (dd, J=5.5,2.2Hz, 1H)7.48 (td, J=7.3,1.5Hz, 1H)7.49 (ddd, J=7.6,1.5,0.8Hz, 1H)7.63 (ddd, J=7.6,7.3,1.8Hz, 1H)7.79 (d, J=8.4Hz, 2H)7.95 (ddd, J=7.3,1.8,0.8Hz, 1H)

[0854] (135h) [2-(3-{(3-dimethylcarbamoylmethoxy-5-ethyl-2-fluorophenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-

[1,2,4]triazol-1-yl)phenyl]carbamic acid t-butyl ester

[0855] [Chemical Formula 344]



محلول من ٠.٣٢ جم من 2-(3-{(3-dimethylcarbamoylmethoxy-5-ethyl-2-

fluorophenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-5-oxo-4,5-

dihydro-1H-[1,2,4]triazol-1-yl)benzoic acid ، و ٠.٠٩٨ مل من ثالث إيثيل أمين

٥ triethylamine و ٠.١٥١ مل من ثاني فينيل فوسفوريل أزيد diphenylphosphorylazide في

١٠ مل من ثالث بيوتانول t-butanol قلب تحت بيئة من النيتروجين nitrogen atmosphere

في درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ ساعة ومن ثم في ٧٠ درجة مئوية لمدة ٣٦

ساعة . بعد إضافة ١٠٠ مل من أسيتات الإيثيل ethyl acetate و ٥٠ مل من

الماء لمخلوط التفاعل ، الطبقة العضوية تجفف فوق سلفات ماغنسيوم لامائية

١٠ anhydrous magnesium sulfate ، عامل التفكك رشح والرشيح ركز عبر ضغط مختزل .

المتبقي ينقى بكماتوجرافية chromatography عمود هلام سيليك silica gel (ميثانول -

أسيتات الإيثيل methanol-ethyl acetate) لتوفر المركب المعنون (٠.١٣٥ جم) كمادة صلبة

بيضاء اللون .

الرنين النووي المغناطيسي

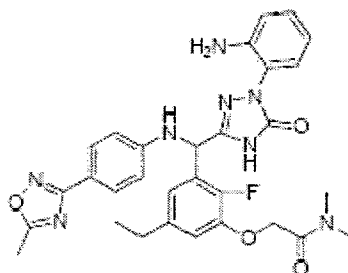
١٥ (١٣٥ ط)

(التركيبية الكيميائية رقم ٣٤٥)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.17 (t, J=7.7Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 2.59 (q, J=7.7Hz, 2H) 2.60 (s, 3H) 2.96 (s, 3H) 3.09 (s, 3H) 4.90 (s, 2H) 5.98 (s, 1H) 6.81 (d, J=8.4Hz, 2H) 6.90 (dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H) 6.98 (dd, J=5.7, 2.2Hz, 1H) 7.18 (td, J=8.0, 1.7Hz, 1H) 7.35 (td, J=8.0, 1.7Hz, 1H) 7.40 (dd, J=8.0, 1.7Hz, 1H) 7.79 (d, J=8.4Hz, 2H) 7.79 (dd,

J=8.0,1.7Hz, 1H)

[0856] (135i) 2-(3-{{[1-(2-aminophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-5-ethyl-2-fluorophenoxy-N,N-dimethylacetamide
[0857] [Chemical Formula 345]



بعد إضافة ٢ مل من حمض ثالث فلوروأسيتيك trifluoroacetic acid لمحلول من ٠.١٣٥ جم
من المركب [2-(3-{{(3-dimethylcarbamoylmethoxy-5-ethyl-2-fluorophenyl)-[4-(5-

methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-
[1,2,4]triazol-1-yl)phenyl]carbamic acid t-butyl ester ١٠
dichloromethane ، مخلوط التفاعل قلب في درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات ، المذيب
فصل عبر ضغط مختزل ، لاحقا ، أضيف ٥٠ مل من أسيتات الايثيل ethyl acetate و ٥ مل
من كربونات بوتاسيوم potassium carbonate مائية ٥٪ للمتبقّي ، و الطبقة العضوية تغسل
مع ٢٠ مل من الماء و ٢٠ مل من كلوريد صوديوم مائي aqueous sodium chloride مشبع
بالترتيب . الطبقة المائية تستخلص مع ٥٠ مل من أسيتات الايثيل ethyl acetate ، ومن ثم ١٥
الطبقات العضوية ندمج وتجفف فوق سلفات ماغنسيوم لائمية anhydrous magnesium
sulfate ، عامل التفكك رشح والرشح ركز عبر ضغط مختزل . المركب المعنون
(٠.١٠ جم) يحصل في صورة مادة صلبة بيضاء اللون .

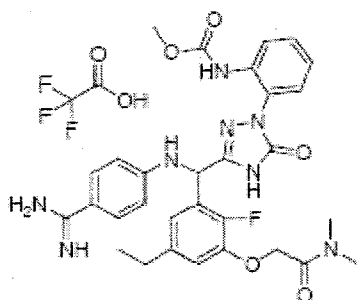
الرنين النووي المغناطيسي

(١٣٥ ي) ٢٠

(التركيبية الكيميائية رقم ٣٤٦)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.17 (t, J=7.7Hz, 3H) 2.58 (q, J=7.7Hz, 2H) 2.59 (s, 3H) 2.96 (s, 3H) 3.09 (s, 3H) 4.90 (s, 2H) 5.96 (s, 1H) 6.75 (td, J=7.8, 1.5Hz, 1H) 6.81 (d, J=8.5Hz, 2H) 6.87 (dd, J=7.8, 1.5Hz, 1H) 6.89 (dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H) 6.98 (td, J=5.6, 2.2Hz, 1H) 7.13 (td, J=7.8, 1.5Hz, 1H) 7.22 (dd, J=7.8, 1.5Hz, 1H) 7.79 (d, J=8.5Hz, 2H)

[0858] (135j) (2-{3-[4-(carbamimidoylphenylamino)-(3-dimethylcarbamoylmethoxy-5-ethyl-2-fluorophenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-1-yl}phenyl)carbamic acid methyl ester trifluoroacetate
[0859] [Chemical Formula 346]



١٠ محلول من ٣٦ مجم من 2-(3-{[1-(2-aminophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-

[1,2,4]triazol-1-yl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-5-ethyl-2-fluorophenoxy-N,N-dimethylacetamide

في ٦ مل من ثاني كلوروميثان dichloromethane برد لدرجة صفر مئوية، ومن ثم أضيف ١٢ ميكرو لتر من ٢، ٤، ٦-كولليدين 2,4,6-collidine و ٦ ميكرو لتر من ميثيل كلوروفورمات methyl chloroformate

١٥ وقلب مخلوط التفاعل في درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ ساعة. المذيب فصل عبر ضغط

مختزل، المتبقي أذيب في ٢ مل من الميثانول methanol، ٢ مل من الماء و ٢ مل من

حمض الأسيتيك acetic acid، ٥٠ مجم من مسحوق الحديد iron powder أضيفت،

والمخلوط سخن في ٦٠ درجة مئوية لمدة ٢٠ ساعة. بعد ترشيح مخلوط التفاعل، ينقى

بكروماتوجرافية chromatography سائل عالي الأداء معكوس الحالة (أسيتونيتريل

٢٠ acetonitrile - ماء، ٠.١٪ حمض ثالث فلوروأسيتيك (trifluoroacetic acid) ليوفر المركب

المعنون (٠.٠١٥ جم) كمادة صلبة بيضاء اللون.

الرنين النووي المغناطيسي

مثال رقم ١٣٦

(١٣٦)

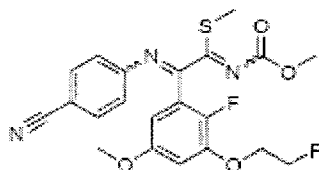
(التركيبية الكيميائية رقم ٣٤٧)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.18 (t, J=7.8Hz, 3H) 2.59 (q, J=7.8Hz, 2H) 2.98 (s, 3H) 3.10 (s, 3H) 3.69 (s, 3H) 4.91 (s, 2H) 6.03 (s, 1H) 6.87 (d, J=8.4Hz, 2H) 6.90 (dd, J=7.3, 1.2Hz, 1H) 6.93 (dd, J=6.3, 1.2Hz, 1H) 7.19 (td, J=8.2, 1.4Hz, 1H) 7.36 (td, J=8.2, 1.4Hz, 1H) 7.43 (dd, J=8.2, 1.4Hz, 1H) 7.65 (d, J=8.4Hz, 2H) 7.66 (dd, J=8.2, 1.4Hz, 1H)

[0860] Example 136: (R) and (S)-4-({[1-(3-aminopyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-[2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]methyl}amino)benzamidinium acetate

[0861] (136a) {2-(4-cyanophenylimino)-2-[2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]-1-methylsulfanylethylidene)carbamic acid methyl ester

[0862] [Chemical Formula 347]



١٥ يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم (١٢) -٢هـ) ، فيما عدا أنه يتم

استعمال ٢.١٦ جم من ٢-فلورو-٣-(٢-فلوروإيثوكسي)-٥-ميثوكسي بنزالدهايد

2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxybenzaldehyde بدلا من ٢-فلورو-٣-٥، ثاني

ميثوكسي بنزالدهايد 2-fluoro-3,5-dimethoxybenzaldehyde في المثال رقم (١٢) ، لتوفر

المركب المعنون كمادة صلبة بيضاء اللون .

٢٠ الرنين النووي المغناطيسي

(١٣٦ ب)

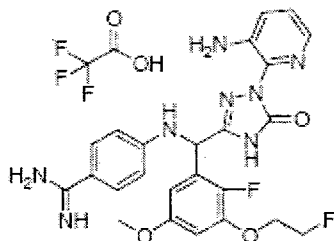
(التركيبية الكيميائية رقم ٣٤٨)

¹H-NMR (CDCl₃) Two isomers:

δ 2.34 and 2.47 (s, 3H) 3.61 and 3.64 (s, 3H) 3.67 and 3.82 (s, 3H) 4.14 and 4.20 (m, 1H) 4.25 and 4.31 (m, 1H) 4.64 and 4.71 (m, 1H) 4.76 and 4.83 (m, 1H) 6.20 and 6.99 (t, J=3.6Hz, 1H) 6.54 and 6.73 (dd, J=6.3, 3.6Hz, 1H) 6.82 and 7.09 (d, J=8.4Hz, 2H) 7.50 and 7.61 (d, J=8.4Hz, 2H)

[0863] (136b) 4-([1-(3-aminopyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-[2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]methyl}amino)benzamidinium trifluoroacetate

[0864] [Chemical Formula 348]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ٢ (و) - ٢ (ح) ، فيما عدا أنه يتم استعمال المركب

2-(4-cyanophenylimino)-2-[2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]-1-
2-(4- methylsulfanylethylidene) carbamic acid methyl ester بدلا من

cyanophenylimino)-2-(2-fluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-
methylsulfanylethylidene) carbamic acid methyl ester في المثال رقم ٢ (و) ، [و يتم

استعمال المركب بدلا من (١-أكسي بيريدين-٢-يل) هيدرازين (1-oxypyridin-2-

yl)hydrazine [CAS No.15367-16-5] (3-nitropyridin-2-yl)hydrazine في المثال رقم ٢ (و)

لتوفر المركب المعنون.

الرنين النووي المغناطيسي

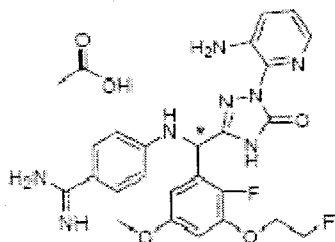
(١٣٦ ج)

(التركيبية الكيميائية رقم ٣٤٩)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 3.74 (s, 3H) 4.25 (m, 1H) 4.32 (m, 1H) 4.67 (m, 1H) 4.79 (m, 1H) 6.05 (s, 1H) 6.65 (dd, J=5.3, 2.1 Hz, 1H) 6.69 (dd, J=7.0, 2.1 Hz, 1H) 6.88 (d, J=8.7 Hz, 2H) 7.29 (dd, J=8.0, 5.9 Hz, 1H) 7.41 (dd, J=8.0, 1.3 Hz, 1H) 7.65 (d, J=8.7 Hz, 2H) 7.84 (dd, J=5.9, 1.3 Hz, 1H)

[0865] (136c) (R) and (S)-4-([1-(3-aminopyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-[2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]methyl}amino)benzamidinium acetate

[0866] [Chemical Formula 349]



يتم استعمال عمود سوميكيرال أو غيه-٢٥٠٠ A SUMICHIRAL OA-2500 للانحلال

الضوئي من ١٨ مجم من المركب 4-([1-(3-aminopyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-

[1,2,4]triazol-3-yl]-[2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-

methoxyphenyl)methyl}amino)benzamidinium trifluoroacetate ، والناتج الأول (٥.٩ مجم)

من المركب المعنون يحصل كمادة صلبة بيضاء اللون .

الرنين النووي المغناطيسي

زمن بقاء HPLC = ٧ دقيقة

مثال رقم ١٣٧

(١٣٧) ١٠

(التركيب الكيميائي رقم ٣٥٠)

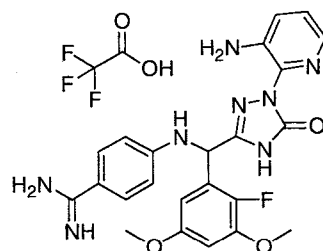
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.91 (s, 3H) 3.72 (s, 3H) 4.23 (m, 1H) 4.30 (m, 1H) 4.67 (m, 1H) 4.79 (m, 1H) 5.97 (s, 1H) 6.63 (dd, J=7.1, 2.4 Hz, 1H) 6.68 (dd, J=4.8, 2.4 Hz, 1H) 6.85 (d, J=8.7 Hz, 2H) 7.20 (dd, J=8.1, 4.7 Hz, 1H) 7.32 (dd, 8.1, 1.2 Hz, 1H) 7.61 (d, J=8.7 Hz, 2H) 7.81 (dd, 4.7, 1.2 Hz, 1H)

HPLC retention time: 7 min

[0867] Example 137: (R) and (S)-4-([1-(3-aminopyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-[2-fluoro-3, 5-dimethoxyphenyl)methyl}amino)benzamidinium acetate

[0868] (137a) 4-([1-(3-aminopyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-[2-fluoro-3, 5-dimethoxyphenyl)methyl}amino)benzamidinium trifluoroacetate

[0869] [Chemical Formula 350]



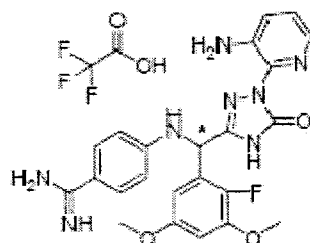
يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ٢و) (٢-ح) ، فيما عدا أنه يتم استعمال (٣-
 نيتروبيريدين-٢-يل) هيدرازين (3-nitropyridin-2-yl)hydrazine بدلا من (١-أكسي
 بيريدين-٢-يل) هيدرازين (1-oxypyridin-2-yl)hydrazine في مثال رقم ٢ و) ، لتوفر
 المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

(٣٧ب)

(التركيبية الكيميائية رقم ٣٥١)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 3.74 (s, 3H) 3.86 (s, 3H) 6.04 (s, 1H) 6.59 (dd, J=5.2, 2.4 Hz, 1H) 6.66 (dd, J=6.8, 2.4 Hz, 1H) 6.87 (d, J=8.7 Hz, 2H) 7.29 (dd, J=8.0, 5.6 Hz, 1H) 7.41 (dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1H) 7.64 (d, J=8.7 Hz, 2H) 7.84 (dd, J=5.6, 1.2 Hz, 1H)
 [0870] (137b) (R) and (S)-4-({[1-(3-aminopyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-(2-fluoro-3,5-dimethoxyphenyl)methyl}amino)benzamidinium trifluoroacetate
 [0871] [Chemical Formula 351]



يتم استعمال عمود سوميكيرال أو غيه-٢٥٠٠ A SUMICHIRAL OA-2500 للتفريق
 الضوئي من ٨ مجم من المركب 4-({[1-(3-aminopyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-
 [1,2,4]triazol-3-yl]-(2-fluoro-3,5-dimethoxyphenyl)methyl}amino)benzamidinium

trifluoroacetate ، و الناتج الأول (٢.٨ مجم) من المركب المعنون يحصل كمادة صلبة

بيضاء اللون .

الرنين النووي المغناطيسي

زمن بقاء HPLC = ٧ دقيقة .

مثال رقم ١٣٨ ٥

(١٣٨)

(التركيبية الكيميائية ٣٥٢)

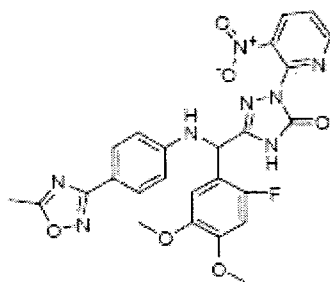
¹H-NMR (CD₃OD)δ 3.74 (s, 3H)3.86 (s, 3H)6.04 (s, 1H)6.59 (dd, J=5.2,2.4Hz, 1H)6.66 (dd, J=6.8,2.4Hz,1H)6.87 (d, J=8.7Hz, 2H)7.29 (dd, J=8.0,5.6Hz, 1H)7.41 (dd, J=8.0,1.2Hz, 1H)7.64 (d, J=8.7Hz, 2H)7.84 (dd, J=5.6,1.2Hz, 1H)

HPLC retention time: 7 min

[0872] Example 138: 4-([1-(3-aminopyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-(2-fluoro-4, 5-dimethoxyphenyl)methyl}amino)benzamidinium trifluoroacetate

[0873] (138a) 5-((2-fluoro-4, 5-dimethoxyphenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-2-(3-nitropyridin-2-yl)-2,4-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-one

[0874] [Chemical Formula 352]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في المثال رقم ٢٠) ، فيما عدا أنه يتم استعمال (٣-

٢٠. نيتروبيبريدين-٢-يل) هيدرازين (3-nitropyridin-2-yl)hydrazine بدلا من (١-أكسي

بيبريدين-٢-يل) هيدرازين (1-oxypyridin-2-yl)hydrazine في المثال (٢٠) ، و ١٨٢ مجم من

المركب {2-(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylimino]-1-methanesulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester (مثال ١د)

تستخدم بدلا من [2-(4-cyanophenylimino)-2-(2-fluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-

methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester ، لتوفر المركب المعنون (١٠٤) مجم) .

الرنين النووي المغناطيسي

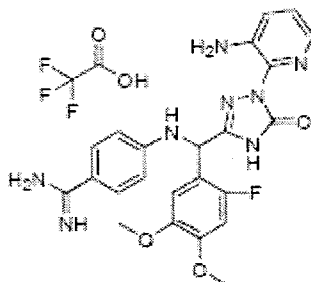
٥ (١٣٨ ب)

(التركيبية الكيميائية رقم ٣٥٣)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 2.59 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) 3.84 (s, 3H) 5.93 (s, 1H) 6.83 (d, J=8.8Hz, 2H) 6.85 (d, J=10.4Hz, 1H) 7.07 (d, J=7.6Hz, 1H) 7.65 (dd, J=8.1, 4.5Hz, 1H) 7.80 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.49 (dd, J=8.1, 1.3Hz, 1H) 8.77 (dd, J=4.5, 1.3Hz, 1H)

[0875] (138b) 4-([1-(3-aminopyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl])-(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)methyl} amino)benzamidinium trifluoroacetate

[0876] [Chemical Formula 353]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في المثال رقم (از) ، فيما عدا أنه يتم استعمال ١٠٤ مجم من

١٥ المركب 5-[(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylamino]methyl]-2-(3-nitropyridin-2-yl)-2,4-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-one

بدلا من 2-(3-{(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylamino]methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)benzoic acid في

المثال (از) ، للحصول على المركب المعنون (٣٤ مجم) .

٢٠ الرنين النووي المغناطيسي

مثال رقم ١٣٩

(١٣٩ أ)

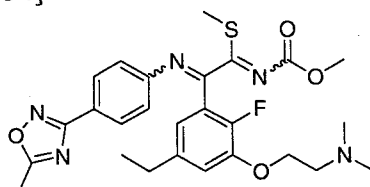
(التركيبية الكيميائية رقم ٣٥٤)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 3.73 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) 5.98 (s, 1H) 6.86 (d, J=11.4Hz, 1H) 6.87 (d, J=8.6Hz, 2H) 7.05 (d, J=7.8Hz, 1H) 7.60 (br.s, 1H) 7.83 (br.s, 1H) 7.64 (d, J=8.6Hz, 2H) 7.85 (br.s, 1H) 8.38 (br.s, 2H) 8.79 (br.s, 2H)

[0877] Example 139: 4-({[1-(2-aminophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-[3-(2-dimethylaminoethoxy)-5-ethyl-2-fluorophenyl]methyl}amino)benzamidine bistrifluoroacetate

[0878] (139a) {2-[3-(2-dimethylaminoethoxy)-5-ethyl-2-fluorophenyl]-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester

[0879] [Chemical Formula 354]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في المثال رقم (١٣٥) و ، فيما عدا استعمال (٢-)

١٥ كلوروايثيل)ثاني ميثيل أمين هيدروكلوريد (2-chloroethyl)dimethylamine hydrochloride

بدلا من ٢-كلورو-N,N- ثاني ميثيل أسيتاميد 2-chloro-N,N-dimethylacetamide في مثال

١٣٥ و) لتوفر المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

(١٣٩ ب)

(التركيبية الكيميائية رقم ٣٥٥) ٢٠

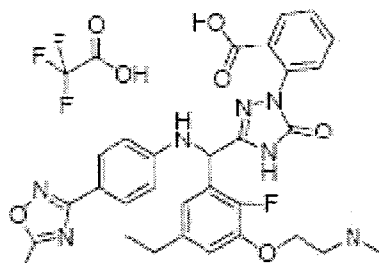
¹H-NMR (CDCl₃) Two isomers:

δ 1.08 (t, J=7.8Hz, 3H) 2.32 (s, 6H) 2.38 (s, 3H) 2.49 (q, J=7.8Hz, 2H) 2.61 (s, 3H) 2.70 (d, J=5.5Hz, 2H) 3.59 (s, 3H) 4.02 (d, J=5.5Hz, 2H) 6.46 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H) 6.75 (dd, J=8.1, 2.2Hz, 1H) 6.81 (d, J=8.6Hz, 2H) 7.86 (d, J=8.6Hz, 2H)

δ 1.23 (t, J=7.8Hz, 3H) 2.34 (s, 3H) 2.58 (s, 6H) 2.63 (q, J=7.8Hz, 2H) 2.66 (s, 3H) 2.79 (d, J=5.5Hz, 2H) 3.56 (s, 3H) 4.14 (d, J=5.5Hz, 2H) 6.96 (dd, J=8.1, 2.2Hz, 1H) 7.12 (d, J=8.6Hz, 2H) 7.28 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H) 8.01 (d, J=8.6Hz, 2H)

[0880] (139b) 2-(3-{[3-(2-dimethylaminoethoxy)-5-ethyl-2-fluorophenyl]-[4-(5-

methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-1-yl)benzoic acid trifluoroacetate
[0881] [Chemical Formula 355]



٥ يتم إجراء نفس الطريقة كما في المثال رقم ٢ و) ، فيما عدا استعمال ٢-هيدرازين حمض بنزويك هيدروكلوريد 2-hydrazinobenzoic acid hydrochloride بدلا من (١-أكسي بيريدين-٢-يل) هيدرازين (1-oxypyridin-2-yl)hydrazine في مثال رقم ٢ و) ، و ٥٠٥ مجم من المركب {2-[3-(2-dimethylaminoethoxy)-5-ethyl-2-fluorophenyl]-2-[4-(5-methyl- [1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester بدلا من [2-(4-cyanophenylimino)-2-(2-fluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylsulfanylethylidene] carbamic acid methyl ester ، للحصول على المركب المعنون (٤٣٣ مجم).

الرنين النووي المغناطيسي

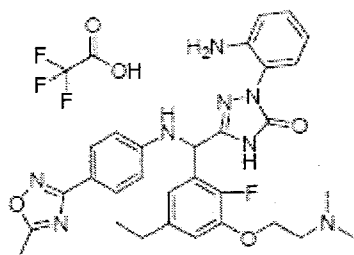
(١٣٩ ج)

١٥ (التركيب الكيميائي رقم ٣٥٦)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.19 (t, J=7.7Hz, 3H) 2.60 (s, 3H) 2.62 (q, J=7.7Hz, 2H) 3.00 (s, 6H) 3.62 (t, J=5.8Hz, 2H) 4.43 (t, J=5.8Hz, 2H) 5.95 (s, 1H) 6.82 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.03 (dd, J=8.0, 1.5Hz, 1H) 7.07 (dd, J=5.7, 1.5Hz, 1H) 7.48 (dd, J=7.3, 1.0Hz, 1H) 7.50 (td, J=7.3, 1.0Hz, 1H) 7.64 (td, J=7.3, 1.0Hz, 1H) 7.79 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.95 (dd, J=7.3, 1.0Hz, 1H)

[0882] (139c) 2-(2-aminophenyl)-5-[[3-(2-dimethylaminoethoxy)-5-ethyl-2-fluorophenyl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-methyl}-2,4-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-one trifluoroacetate

[0883] [Chemical Formula 356]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم (١٣٥ ح) - (١٣٥ ط) ، فيما عدا استعمال المركب

2-(3-{[3-(2-dimethylaminoethoxy)-5-ethyl-2-fluorophenyl]-[4-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-1-

2-(3-{(3-dimethylcarbamoylmethoxy-5-ethyl-2- من بدلا yl)benzoic acid ٥

fluorophenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-5-oxo-4,5-

dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)benzoic acid في المثال رقم ١٣٥ ح) ، لتوفر المركب

المعنون.

الرنين النووي المغناطيسي

(١٣٩ د) ١٠

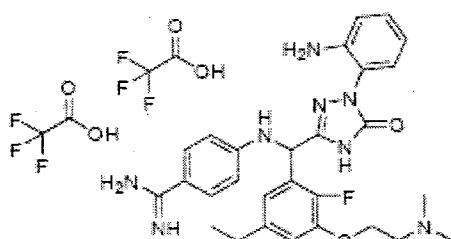
(التركيبية الكيميائية رقم ٣٥٧)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.20 (t, J=7.5Hz, 3H) 2.60 (s, 3H) 2.63 (q, J=7.5Hz, 2H) 3.00 (s, 6H) 3.62 (t, J=5.2Hz, 2H) 4.43 (t, J=5.2Hz, 2H) 5.99 (s, 1H) 6.81 (d, J=8.8Hz, 2H) 6.82 (t, J=7.5Hz, 1H) 6.95 (d, J=8.3Hz, 1H) 7.02-7.07 (m, 2H) 7.18 (t, J=7.5Hz, 1H) 7.25 (d, J=7.5Hz, 1H) 7.78 (d, J=8.8Hz, 2H)

[0884] (139d) 4-({[1-(2-aminophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-[3-(2-dimethylaminoethoxy)-5-ethyl-2-fluorophenyl]methyl}amino)benzamidine

bistrifluoroacetate

[0885] [Chemical Formula 357]



٢٠

يتم إجراء نفس الطريقة كما في المثال رقم (از) ، فيما استعمال ١٣.٢ مجم من

المركب 2-(2-aminophenyl)-5-{{3-(2-dimethylaminoethoxy)-5-ethyl-2-fluorophenyl}-

[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-2,4-dihydro-1H-

2-(3-{{(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-[4- [1,2,4]triazol-3-one trifluoroacetate

(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-

[1,2,4]triazol-1-yl)benzoic acid (في المثال از) ، للحصول على المركب المعنون كزيت

بلا لون .

الرنين النووي المغناطيسي

مثال رقم ١٤٠

(١١٤٠) ١٠

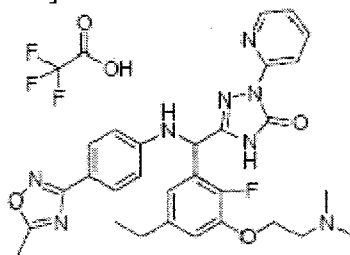
(التركيب الكيميائية رقم ٣٥٨)

¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.20 (t, J=7.8Hz, 3H)2.63 (q, J=7.8Hz, 2H)3.01 (s, 6H)3.64 (t, J=5.6Hz, 2H)4.44 (t, J=5.6Hz, 2H)6.05 (s, 1H)6.88 (d, J=8.7Hz, 2H)6.93 (t, J=7.5Hz, 1H)7.04 (d, J=7.5Hz, 1H)7.05 (dd, J=5.4,2.2Hz, 1H)7.07 (dd, J=7.8,2.2Hz, 1H)7.22 (t, J=7.5Hz, 1H)7.29 (d, J=7.5Hz, 1H)7.65 (d, J=8.7Hz, 2H)

[0886] Example 140: 4-({[3-(2-dimethylaminoethoxy)-5-ethyl-2-fluorophenyl]-(5-oxo-1-pyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl} amino)benzamidine bistrifluoroacetate

[0887] (140a) 5-{{[3-(2-dimethylaminoethoxy)-5-ethyl-2-fluorophenyl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-2-pyridin-2-yl-2,4-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-one trifluoroacetate

[0888] [Chemical Formula 358]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في المثال رقم ٢) ، فيما عدا استعمال المركب (بيريدين-٢-يل)هيدرازين (١-أكسي بيريدين-٢-يل)هيدرازين بدلاً من (pyridin-2-yl)hydrazine (1-oxypyridin-2-yl)hydrazine في المثال رقم ٢) ، و ٣٠ مجم من المركب

2-[3-(2-dimethylaminoethoxy)-5-ethyl-2-fluorophenyl]-2-[4-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid ٥

[2-(4-cyanophenylimino)-2-(2-fluoro- من بدلاً (مثال رقم ١٣٩) methyl ester

، 3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester

للحصول على المركب المعنون (٢٠ مجم) كمادة صلبة بيضاء اللون .

الرنين النووي المغناطيسي

(١٤٠ اب) ١٠

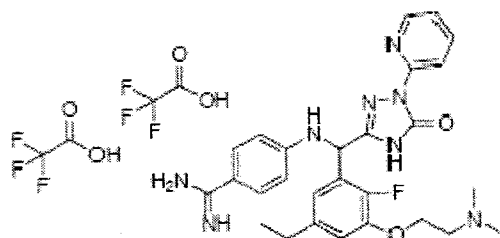
(التركيب الكيميائي رقم ٣٥٩)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.19 (t, J=7.7Hz, 3H) 2.59 (s, 3H) 2.61 (q, J=7.7Hz, 2H) 3.01 (s, 6H) 3.63 (d, J=5.1Hz, 2H) 4.42 (d, J=5.1Hz, 2H) 5.98 (s, 1H) 6.81 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.02 (dd, J=7.7, 2.1Hz, 1H) 7.06 (dd, J=6.5, 2.1Hz, 1H) 7.31 (dd, J=7.9, 5.1Hz, 1H) 7.78 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.95 (t, J=7.9Hz, 1H) 8.06 (d, J=7.9Hz, 1H) 8.42 (d, J=5.1Hz, 1H)

[0889] (140b) 4-({[3-(2-dimethylaminoethoxy)-5-ethyl-2-fluorophenyl]-(5-oxo-1-pyridin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl} amino)benzamidine

bistrifluoroacetate

[0890] [Chemical Formula 359]



٢٠

يتم إجراء نفس الطريقة كما في المثال رقم ١ز) ، فيما عدا أن ٢٠ مجم من

5-{{[3-(2-dimethylaminoethoxy)-5-ethyl-2-fluorophenyl]-[4-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-2-pyridin-2-yl-2,4-dihydro-1H-

2-(3-((2-fluoro-4,5- (المركب تستخدم بدلا من [1,2,4]triazol-3-one trifluoroacetate dimethoxyphenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl)-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)benzoic acid (المثال از) ، لتوفر المركب المعنون (٦.٥ مجم) كزيت بلا لون .

الرنين النووي المغناطيسي

مثال رقم ١٤١

(١٤١ أ)

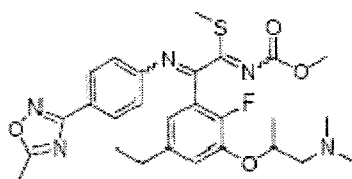
(التركيب الكيميائي رقم ٣٦٠)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.22 (t, J=7.7Hz, 3H) 2.65 (q, J=7.7Hz, 2H) 3.01 (s, 6H) 3.63 (d, J=5.3Hz, 2H) 4.44 (d, J=5.3Hz, 2H) 6.01 (s, 1H) 6.88 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.05 (dd, J=6.0, 2.1Hz, 1H) 7.07 (dd, J=7.6, 2.1Hz, 1H) 7.31 (dd, J=7.6, 5.0Hz, 1H) 7.65 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.94 (t, J=7.6Hz, 1H) 8.05 (d, J=7.6Hz, 1H) 8.43 (d, J=5.0Hz, 1H)

[0891] Example 141: 4-([3-(2-dimethylamino-1-methylethoxy)-5-ethyl-2-fluorophenyl]-(5-oxo-1-pyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methylamino)benzamidinium bistrifluoroacetate

[0892] (141a) {2-[3-(2-dimethylamino-1-methylethoxy)-5-ethyl-2-fluorophenyl]-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester

[0893] [Chemical Formula 360]



٢٠

يتم إجراء نفس الطريقة كما في المثال رقم ١٣٥ و) ، فيما عدا أنه يتم استعمال المركب (2-

2-chloro-N,N-dimethylacetamide بدلا من chloropropyl)dimethylamine hydrochloride

في المثال (١٣٥) ن لتوفر المركب المعنون (٤١ مجم) كزيت اصفر فاتح اللون .

الرنين النووي المغناطيسي

(١٤١ ب)

٢٥

(التركيب الكيميائي رقم ٣٦١)

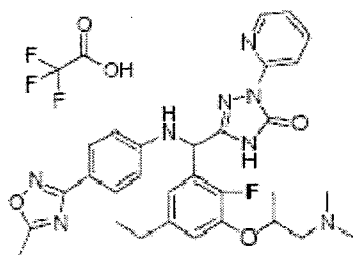
¹H-NMR (CDCl₃) Two isomers:

δ 1.17 (t, J=7.6Hz, 3H)1.23 (d, J=6.3Hz, 3H)2.24 (s, 6H)2.30-2.61 (m, 2H)2.46 (s, 3H)2.47 (q, J=7.6Hz, 2H)2.61 (s, 3H)3.59 (s, 3H)4.51 (sext, J=6.3Hz, 1H)6.52 (dd, J=5.1,2.1Hz, 1H)6.82 (d, J=8.8Hz, 2H)6.83 (dd, J=7.6,2.1Hz, 1H)7.87 (d, J=8.8Hz, 2H)^o

δ 1.24 (t, J=7.6Hz, 3H)1.31 (d, J=6.3Hz, 3H)2.30-2.61 (m, 2H)2.31 (s, 3H)2.33 (s, 6H)2.64 (q, J=7.6Hz, 2H)2.65 (s, 3H)3.55 (s, 3H)4.32 (sext, J=6.3Hz, 1H)7.02 (dd, J=7.6,2.1Hz, 1H)7.15 (d, J=8.8Hz, 2H)7.29 (dd, J=5.1,2.1Hz, 1H)8.02 (d, J=8.8Hz, 2H)

[0894] (141b) 5-{{[3-(2-dimethylamino-1-methylethoxy)-5-ethyl-2-fluorophenyl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenylamino]methyl}-2-pyridin-2-yl-2,4-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-one trifluoroacetate

[0895] [Chemical Formula 361]



١٥ يتم إجراء نفس الطريقة كما في المثال رقم ٢و) فيما عدا استعمال (بيريدين-٢-يل)هيدرازين

(pyridin-2-yl)hydrazine بدلا من (١-أكسي بيريدين-٢-يل) هيدرازين (1-oxypyridin-2-

yl)hydrazine (في المثال ٢و) ، و ٢٦ مجم من المركب 1-[3-(2-dimethylamino-

methylethoxy)-5-ethyl-2-fluorophenyl]-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester بدلا من

٢٠ [2-(4-cyanophenylimino)-2-(2-fluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-

methysulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester ، للحصول على المركب المعنون

(٨مجم) كمادة صلبة بيضاء اللون .

الرنين النووي المغناطيسي

(١٤١ ج)

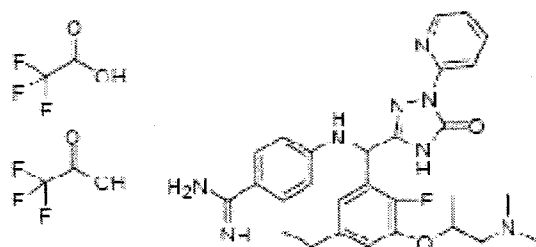
٢٥ (التركيبية الكيميائية رقم ٣٦٢)

¹H-NMR (CD₃OD) Two isomers:

δ 1.20 and 1.21 (t, J=7.8Hz, 3H) 1.31 and 1.32 (d, J=6.4Hz, 3H) 2.60 (s, 3H) 2.63 (q, J=7.8Hz, 2H) 3.00 (s, 6H) 3.40 (dd, J=13.7, 3.1Hz, 1H) 3.53 (dd, J=13.7, 10.0Hz, 1H) 4.94 (m, 1H) 5.98 and 5.99 (s, 1H) 6.81 and 6.82 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.01 (d, J=7.6Hz, 1H) 7.03 (d, J=5.5Hz, 1H) 7.31 (ddd, J=7.7, 5.3, 0.8Hz, 1H) 7.79 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.95 (td, J=7.7, 1.3Hz, 1H) 8.06 (dd, J=7.7, 0.8Hz, 1H) 8.44 (dd, J=5.3, 1.3Hz, 1H)

[0896] (141c) 4-({[3-(2-dimethylamino-1-methylethoxy)-5-ethyl-2-fluorophenyl]-(5-oxo-1-pyridin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino)benzamidine bistrifluoroacetate

[0897] [Chemical Formula 362]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في المثال رقم (١٥)، فيما عدا استعمال ١٥.٢ جم من المركب

5-{{[3-(2-dimethylamino-1-methylethoxy)-5-ethyl-2-fluorophenyl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-2-pyridin-2-yl-2,4-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-one trifluoroacetate ١٥
بدلاً من 2-(3-{{(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)benzoic acid (٨.١٨ جم)

كزيت بلا لون .

الرنين النووي المغناطيسي

٢٠ مثال رقم ١٤٢

(١٤٢ أ)

(التركيب الكيميائي رقم ٣٦٣)

¹H-NMR (CD₃OD) Two isomers:

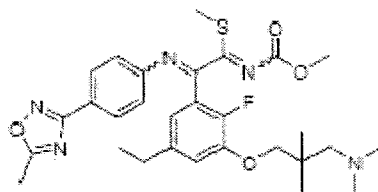
δ 1.20 and 1.21 (t, J=7.8Hz, 3H) 1.31 and 1.32 (d, J=6.4Hz, 3H) 2.64 and 2.65 (q, J=7.8Hz, 2H) 3.00 (s, 6H) 3.42 (dd, J=13.6, 2.4Hz, 1H) 3.54 (dd, J=13.6, 10.2Hz,

1H)4.94 (m, 1H)6.02 and 6.03 (s, 1H)6.88 and 6.89 (d, J=8.8Hz, 2H)7.01-7.04 (m, 2H)7.32 (ddd, J=7.4,5.2,1.0Hz, 1H)7.65 (d, J=8.8Hz, 2H)7.95 (td, J=7.4,1.3Hz, 1H)8.05 (dd, J=7.4,1.0Hz, 1H)8.44 (dd, J=5.2,1.3Hz, 1H)

[0898] Example 142: 2-(3-{(4-carbamimidoyl-phenylamino)-[3-(3-dimethylamino-2,2-dimethylpropoxy)-5-ethyl-2-fluorophenyl]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-1-yl)benzoic acid bistrifluoroacetate

[0899] (142a) {2-[3-(3-dimethylamino-2,2-dimethylpropoxy)-5-ethyl-2-fluorophenyl]-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester

[0900] [Chemical Formula 363]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في مثال رقم ١٣٥ (ز) ، فيما عدا استعمال المركب (3-chloro-

2,2-dimethylpropyl)dimethylamine بدلا من 2-chloro-N,N-dimethylacetamide في مثال

رقم ١٣٥ (و) ، للحصول على المركب المعنون.

١٥ الرنين النووي المغناطيسي

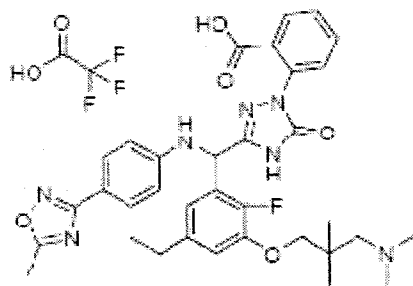
(١٤٢ ب)

(التركيب الكيميائية رقم ٣٦٤)

¹H-NMR (CDCl₃)δ 0.94 (s, 6H)1.07 (t, J=7.8Hz, 3H)2.27 (s, 6H)2.29 (s, 2H)2.34 (s, 3H)2.55 (q, J=7.8Hz, 2H)2.63 (s, 3H)3.57 (s, 3H)3.75 (s, 2H)6.43 (dd, J=5.4,1.8Hz, 1H)6.76 (dd, J=8.0,1.8Hz, 1H)6.82 (d, J=8.9Hz, 2H)7.87 (d, J=8.9Hz, 2H)

[0901] (142b) 2-(3-{[3-(3-dimethylamino-2,2-dimethylpropoxy-5-ethyl-2-fluorophenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-1-yl)benzoic acid trifluoroacetate

[0902] [Chemical Formula 364]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في مثال رقم ٢٠ ، فيما عدا استعمال المركب 2-hydrazinobenzoic acid hydrochloride بدلا من (1-oxypyridin-2-yl)hydrazine في مثال ٢٠ ، و ٣٥ مجم من المركب بدلا

2-[3-(3-dimethylamino-2,2-dimethylpropoxy)-5-ethyl-2-fluorophenyl]-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester
[2-(4-cyanophenylimino)-2-(2-fluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methylsulfanylethylidene] carbamic acid methyl ester
للحصول على المركب المعنون (٣٣ مجم) كزيت بلا لون.

١٠ الرنين النووي المغناطيسي

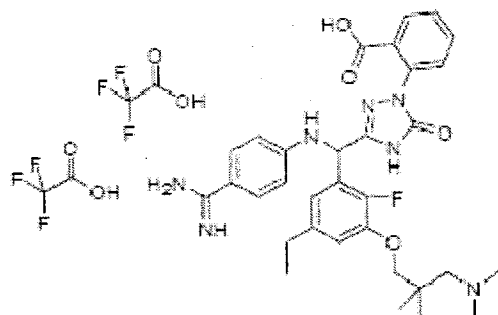
(١٤٢ ج)

(التركيبية الكيميائية رقم ٣٦٥)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.20 (t, J=7.8Hz, 3H) 1.24 (s, 3H) 1.25 (s, 3H) 2.60 (s, 3H) 2.63 (q, J=7.8Hz, 2H) 2.99 (s, 6H) 3.35 (s, 2H) 4.00 (s, 2H) 5.95 (s, 1H) 6.81 (d, J=9.0Hz, 2H) 7.00 (d, J=7.5Hz, 1H) 7.02 (d, J=5.0Hz, 1H) 7.48 (d, J=7.6Hz, 1H) 7.49 (t, J=7.6Hz, 1H) 7.63 (td, J=7.6, 1.2Hz, 1H) 7.89 (d, J=9.0Hz, 2H) 7.94 (dd, J=7.6, 1.2Hz, 1H) [0903] (142c) 2-(3{(4-carbamimidoylphenylamino)-[3-(3-dimethylamino-2,2-dimethylpropoxy)-5-ethyl-2-fluorophenyl]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-1-yl}benzoic acid bistrifluoroacetate

٢٠

[0904] [Chemical Formula 365]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في مثال رقم (١٢) ، فيما عدا استعمال المركب

(3-{[3-(3-dimethylamino-2,2-dimethylpropoxy-5-ethyl-2-fluorophenyl)-[4-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-1-

2-(3-{(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-[4-(5-yl)benzoic acid trifluoroacetate ٥

methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-

1-yl)benzoic acid في المثال رقم (١٢) ، للحصول على المركب المعنون (١٢ مجم) كزيت

أبيض اللون .

الرنين النووي المغناطيسي

١٠ مثال رقم ١٤٣

(١٤٣)

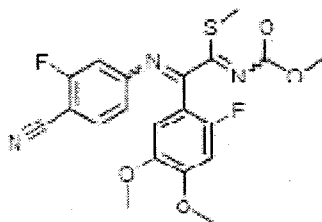
(التركيبية الكيميائية رقم ٣٦٦)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.20 (t, J=7.8Hz, 3H) 1.22 (s, 3H) 1.24 (s, 3H) 2.61 (q, J=7.8Hz, 2H) 2.97 (s, 6H) 3.30 (s, 2H) 3.96 (s, 2H) 5.97 (s, 1H) 6.85 (d, J=8.7Hz, 2H) 6.98 (d, J=5.0Hz, 1H) 7.01 (d, J=7.3Hz, 1H) 7.45 (d, J=7.6Hz, 1H) 7.48 (t, J=7.6Hz, 1H) 7.62 (t, J=7.6Hz, 1H) 7.63 (d, J=8.7Hz, 2H) 7.93 (d, J=7.6Hz, 1H)

[0905] Example 143: (R) and (S)-2-fluoro-4-{[(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate

[0906] (143a) {2-[4-cyano-3-fluorophenylimino]-2-(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester

[0907] [Chemical Formula 366]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في المثال رقم ٣٧ أ ، فيما عدا استعمال المركب -٢-فلورو-
٤، ٥-ثاني ميثوكسي بنزالدهايد 2-fluoro-4,5-dimethoxybenzaldehyde بدلا من ٣، ٤-
ثاني ميثوكسي بنزالدهايد 3,4-dimethoxybenzaldehyde في مثال رقم ٣٧ أ) ، للحصول على
المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

طيف الكتلة = ٤٣٤

(١٤٣ ب)

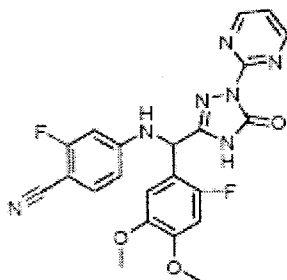
(التركيبية الكيميائية رقم ٣٦٧)

¹H-NMR (CDCl₃)δ 2.36 (s, 3H)3.63 (s, 3H)3.92 (s, 3H)3.94 (s, 3H)6.60 (m, 1H)6.62 (d, J=12.4Hz, 1H)6.88 (d, J=8.8Hz, 1H)7.38 (d, J=6.8Hz, 1H)7.54 (t, J=7.2Hz, 1H)

Mass spectrum (ESI)m/z: 434 (M+H)⁺

[0908] (143b) 2-fluoro-4-[[[(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzonitrile

[0909] [Chemical Formula 367]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في مثال رقم ١٧ و) ، فيما عدا استعمال المركب

{2-[4-cyano-3-fluorophenylimino]-2-(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-1-

methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester بدلا من المركب

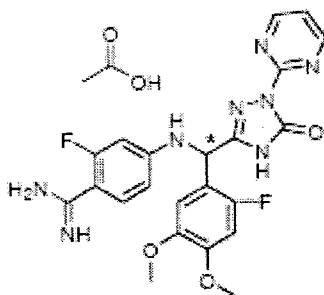
{2-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-
1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester
على المركب المعنون.

الرنين النووي المغناطيسي

(١٤٣ ج) ٥

(التركيبية الكيميائية رقم ٣٦٨)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 3.77 (s, 3H) 3.84 (s, 3H) 5.91 (s, 1H) 6.57 (dd, J=12.4, 2.0Hz, 1H) 6.63 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H) 6.87 (d, J=11.6Hz, 1H) 7.00 (d, J=7.2Hz, 1H) 7.37 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.42 (dd, J=8.8, 7.6Hz, 1H) 8.79 (d, J=4.8Hz, 2H)
[0910] (143c) (R) and (S)-2-fluoro-4-{{[(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate
[0911] [Chemical Formula 368]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم (٢٢) - (٢٣)، فيما عدا استعمال المركب

[2-fluoro-4-{{[(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-
4-{{(2-fluoro-3,5- بدلا من 1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzonitrile ١٥

dimethoxyphenyl)-[5-oxo-1-(1-oxypyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-
2-fluoro-4-{{[(2- في المثال رقم ٢٣)، لتوفر المركب ٢٠

fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-
3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate ٢٠

الرنين النووي المغناطيسي

طيف الكتلة = ٤٨٣

٣.٥ مجم من هذا المركب ينحل ضوئياً باستعمال عمود سومكيرال أو إيه-٢٥٠٠
SUMICHIRAL OA-2500، و الناتج الأول (١ مجم) من المركب المعنون يحصل .

زمن بقاء HPLC = ١٥ دقيقة .

مثال رقم ١٤٤ ٥

(التركيبية الكيميائية رقم ٣٦٩)

¹H-NMR (CD₃OD)δ 3.67 (s, 3H)3.73 (s, 3H)5.78 (s, 1H)6.50 (dd, J=14.4, 2.4Hz, 1H)6.61 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H)6.75 (d, J=11.6Hz, 1H)7.01 (d, J=6.8Hz, 1H)7.22 (t, J=4.8Hz, 1H)7.37 (t, J=8.4Hz, 1H)8.68 (d, J=4.8Hz, 2H)

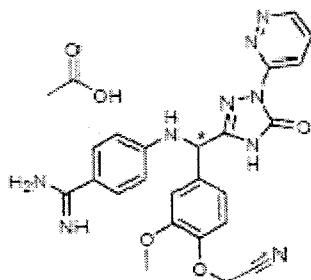
Mass spectrum (ESI)m/z: 483 (M+H)⁺

A 3.5 mg portion of this compound was optically resolved using a SUMICHIRAL OA-2500 column, and the first fraction (1.0 mg) of the title compound was obtained.

HPLC retention time: 15 min

[0912] Example 144: (R) and (S)-4-[[[4-cyanomethoxy-3-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyridazin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0913] [Chemical Formula 369]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ١١٩ - (١١٩ أ ب) ، فيما عدا

{2-(4-cyanomethoxy-3-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester استعمال ٢٠

{2-(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid

methyl ester في مثال رقم ١١٩ أ) ، لتوفر الناتج الأول من المركب المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي

زمن بقاء HPLC = ١٢ دقيقة .

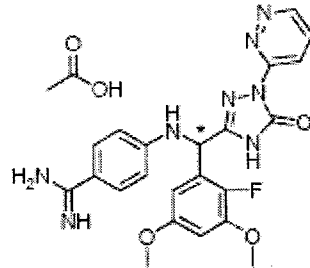
مثال رقم ١٤٥ :

(التركيب الكيميائي رقم ٣٧٠)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.93 (s, 3H) 3.84 (s, 3H) 4.91 (s, 2H) 5.65 (s, 1H) 6.87 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.06 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H) 7.13 (dd, $J=8.4, 2.0\text{Hz}$, 1H) 7.28 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) 7.60 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.75 (dd, $J=9.2, 4.8\text{Hz}$, 1H) 8.53 (dd, $J=9.2, 1.2\text{Hz}$, 1H) 9.01 (dd, $J=4.8, 1.2\text{Hz}$, 1H)

HPLC retention time: 12 min

[0914] Example 145: (R) and (S)-4-[[[(2-fluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyridazin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate
[0915] [Chemical Formula 370]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ٣ هـ - ٣ ز) ، فيما عدا أن الميثيل

يوديد methyl iodide يستعمل بدلا من ١-فلورو-٢-يودوإيثان 1-fluoro-2-iodoethane ١٥

في المثال (٣ هـ) ، ويتم استعمال ٣-هيدرازينو بيرازيدازين هيدروكلوريد

3-hydrazinopyridazine hydrochloride بدلا من ٢-هيدرازين بيريميدين

2-hydrazinopyrimidine في مثال (٣ و) ، لتوفر المركب 4-[[[(2-fluoro-3,5-

dimethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyridazin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-

yl)methyl]amino}benzamidinium acetate. ٢٠

الرنين النووي المغناطيسي

طيف الكتلة = ٤٦٥

جزء ٥.٥ مجم من هذا المركب ينحل ضوئياً باستعمال عمود سوميكرال أو غيره-٢٥٠٠ ،

والناتج الأول (٢.٤ مجم) من المركب المعنون يحصل .

زمن بقاء HPLC = ١٤ دقيقة .

مثال رقم ١٤٦

٥ (التركيب الكيميائي رقم ٣٧١)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.93 (s, 3H) 3.71 (s, 3H) 3.84 (s, 3H) 5.97 (s, 1H) 6.59-6.64 (m, 2H) 6.86 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.61 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.76 (dd, J=8.8,4.8Hz, 1H) 8.50 (dd, J=8.8,1.2Hz, 1H) 9.01 (dd, J=4.8,1.2Hz, 1H)

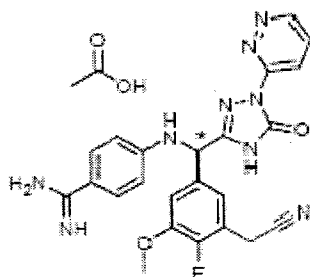
Mass spectrum (ESI) m/z: 465 (M+H)⁺

A 5.5 mg portion of this compound was optically resolved using a SUMICHIRAL OA-2500 column, and the first fraction (2.4 mg) of the title compound was obtained.

HPLC retention time: 14 min

[0916] Example 146: (R) and (S)-4-[[[(3-cyanomethyl-4-fluoro-5-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyridazin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidine acetate

[0917] [Chemical Formula 371]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في مثال رقم ١١٩ ، فيما عدا استعمال المركب

{2-(4-fluoro-3-cyanomethyl-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester (مثال رقم ٢٠

١٣١ ج) بدلا من {2-(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester في المثال

١١٩ ، للحصول على المركب المعنون 4-[[[(3-cyanomethyl-4-fluoro-5-

methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyridazin-3-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methylamino}benzamidinium acetate

الرنين النووي المغناطيسي

طيف الكتلة = ٤٧٤

جزء ١٢ مجم من هذا المركب ينحل ضوئياً باستعمال عمود سوميكرال أو إيه-٢٥٠٠،

والناتج الأول (٤.٥ مجم) من المركب المعنون يحصل .

زمن بقاء HPLC = ١٠ دقيقة .

مثال رقم ١٤٧

(التركيبية الكيميائية رقم ٣٧٢)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.94 (s, 3H) 3.85 (s, 3H) 3.86 (s, 2H) 5.72 (s, 1H) 6.87 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.20 (dd, J=6.0, 2.0Hz, 1H) 7.33 (dd, J=7.6, 2.0Hz, 1H) 7.61 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.77 (dd, J=9.2, 4.8Hz, 1H) 8.52 (dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H) 9.03 (dd, J=4.8, 1.6Hz, 1H)

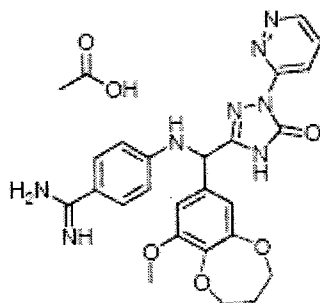
Mass spectrum (ESI) m/z: 474 (M+H)⁺

A 12 mg portion of this compound was optically resolved using a SUMICHIRAL OA-2500 column, and the first fraction (4.5 mg) of the title compound was obtained.

HPLC retention time: 10 min

[0918] Example 147: 4-[[[9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-(5-oxo-1-pyridazin-3-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methylamino}benzamidinium acetate

[0919] [Chemical Formula 372]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في مثال رقم ١١٩ ، فيما عدا أن المركب

{2-(9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-2-[4-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid

methyl ester (مثال رقم ٣٠ ج) ، بدلا من المركب {2-(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-2-

[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanyl-

ethylidene} carbamic acid methyl ester (مثال رقم ١١٩ أ) ، للحصول على المركب

المعنون. ٥

الرنين النووي المغناطيسي

طيف الكتلة = ٤٨٩

مثال رقم ١٤٨

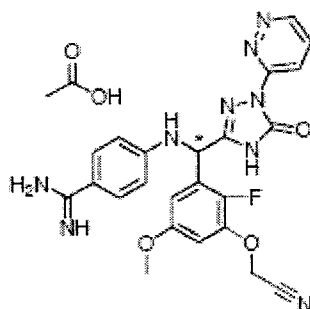
(التركيب الكيميائي رقم ٣٧٣)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.94 (s, 3H) 2.13 (m, 2H) 3.79 (s, 3H) 4.11 (m, 4H) 5.61 (s, 1H) 6.81 (d, J=2.0Hz, 1H) 6.87 (d, J=8.8Hz, 2H) 6.91 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.61 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.77 (dd, J=9.2, 5.2Hz, 1H) 8.49 (dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H) 9.03 (dd, J=5.2, 1.6Hz, 1H)

Mass spectrum (ESI) m/z: 489 (M+H)⁺

[0920] Example 148: (R) and (S)-{[(3-cyanomethoxy-2-fluoro-5-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyridazin-3-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate

[0921] [Chemical Formula 373]



٢٠ يتم إجراء نفس الطريقة كما في مثال رقم ١١٦ أ)، فيما عدا أن المركب

{2-(2-fluoro-3-hydroxy-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester (مثال رقم

(د٣) يستعمل بدلا من {2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester في مثال رقم ١١٦، لتوفير المركب {2-(3-cyanomethoxy-2-fluoro-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester .

يتم إجراء نفس الطريقة كما في المثال رقم ١١٩ ، فيما عدا أن هذا المركب يستعمل بدلا من المركب {2-(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester في مثال ١١٩ ، للحصول على المركب {[(3-cyanomethoxy-2-fluoro-5-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyridazin-3-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino} benzamidine .acetate

الرنين النووي المغناطيسي .

طيف الكتلة = ٤٩٠ .

جزء ١٤ مجم من هذا المركب ينحل ضوئيا باستعمال عمود سوميكيرال أو إيه-٢٥٠٠ ، والناتج الأول (٥.١ مجم) من المركب المعنون يحصل .
زمن بقاء HPLC = ١٠ دقيقة .

مثال رقم ١٤٩

(التركيبية الكيميائية رقم ٣٧٤)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.95 (s, 3H) 3.73 (s, 3H) 5.05 (s, 2H) 6.02 (s, 1H) 6.76-6.79 (m, 2H) 6.87 (d, J=9.2Hz, 2H) 7.63 (d, J=9.2Hz, 2H) 7.77 (dd, J=9.2,4.8Hz, 1H) 8.47 (dd, J=9.2,1.6Hz, 1H) 9.03 (dd, J=4.8,1.6Hz, 1H)

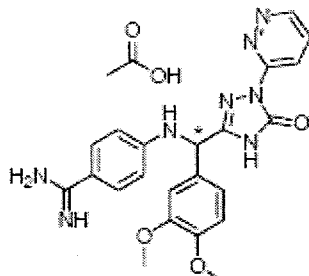
Mass spectrum (ESI) m/z: 490 (M+H)⁺

A 14 mg portion of this compound was optically resolved using a SUMICHIRAL OA-2500 column, and the first fraction (5.1 mg) of the title compound was obtained.

HPLC retention time: 10 min

[0922] Example 149: (R) and (S)-4-[[[(3,4-dimethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyridazin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidinium acetate

[0923] [Chemical Formula 374]



٥ يتم إجراء نفس الطريقة كما في مثال رقم ١١٩ ، فيما عدا استعمال المركب

{2-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester (مثال رقم ٣٦) بدلا من المركب

{2-(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester في المثال رقم

١٠ ١١٩ ، لتوفير المركب 4-[[[(3,4-dimethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyridazin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidinium acetate.

الرنين النووي المغناطيسي .

طيف الكتلة = ٤٤٧

جزء ١٣ مجم من هذا المركب ينحل ضوئيا باستعمال عمود سوميكرال أو غيره-٢٥٠٠ ،

١٥ والنتائج الأولى (٢.٧ مجم) من المركب المعنون يحصل .

زمن بقاء HPLC = ١٤ دقيقة .

مثال رقم ١٥٠

(التركيبية الكيميائية رقم ٣٧٥)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.93 (s, 3H) 3.79 (s, 3H) 3.80 (s, 3H) 5.65 (s, 1H) 6.87 (d, J=9.2Hz, 2H) 6.92 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.08 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H) 7.16 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.59 (d, J=9.2Hz, 2H) 7.76 (dd, J=9.2, 4.8Hz, 1H) 8.47 (dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H) 9.03 (dd, J=4.8, 1.6Hz, 1H)

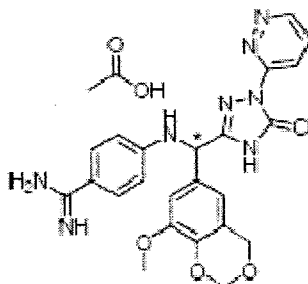
Mass spectrum (ESI)m/z: 447 (M+H)⁺

A 13 mg portion of this compound was optically resolved using a SUMICHIRAL OA-2500 column, and the first fraction (2.7 mg) of the title compound was obtained.

HPLC retention time: 14 min

[0924] Example 150: (R) and (S)-4-[[[8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-(5-oxo-1-pyridazin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate

[0925] [Chemical Formula 375]



١٠ يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ١١٩ (أ) - ١١٩ (ب) ، فيما عدا استعمال المركب

{2-(8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester (المثال ٢١)

(ح) بدلا من المركب {2-(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid

methyl ester في المثال رقم ١١٩ (أ) ، لتوفر الناتج الأول من المركب المعنون . ١٥

الرنين النووي المغناطيسي

زمن بقاء HPLC = ١٦ دقيقة .

مثال رقم ١٥١

(التركيب الكيميائي رقم ٣٧٦)

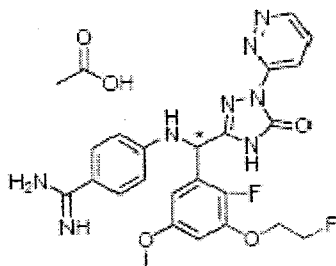
¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.92 (s, 3H)3.81 (s, 3H)4.84 (d, J=2.4Hz, 2H)5.21 (s, 2H)5.54 (s, 1H)6.82-6.90 (m, 3H)7.06 (d, J=2.0Hz, 1H)7.58 (d, J=9.2Hz,2H)7.73 (dd, J=9.2,4.8Hz, 1H)8.55 (dd, J=9.2,1.2Hz, 1H)8.98 (dd, J=4.8,1.2Hz, 1H)

HPLC retention time: 16 min

[0926] Example 151: (R) and (S)-4-[[[2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyridazin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-

yl)methylamino}benzamidine acetate

[0927] [Chemical Formula 376]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ١١٩ (أ) - (١١٩ ب) ، فيما عدا استعمال المركب

{2-[2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfonylethylidene}carbamic acid methyl ester (مثال رقم ٣هـ)

بدلاً من المركب {2-(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfonylethylidene}carbamic acid

methyl ester في المثال رقم ١١٩ (أ) ، لتوفر الناتج الأول من المركب المعنون .

١٠ الرنين النووي المغناطيسي

زمن بقاء HPLC = ١٣ دقيقة .

مثال رقم ١٥٢

(١٥٢)

(التركيب الكيميائي رقم ٣٧٧)

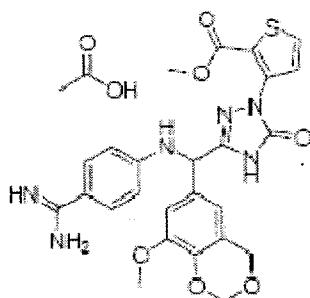
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.94 (s, 3H) 3.70 (s, 3H) 4.22-4.29 (m, 2H) 4.66-4.77 (m, 2H) 6.00 (s, 1H) 6.62-6.67 (m, 2H) 6.86 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.61 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.76 (dd, J=8.8, 4.0Hz, 1H) 8.47 (d, J=8.8Hz, 1H) 9.03 (d, J=4.0Hz, 1H) (data for racemic mixture)

HPLC retention time: 13 min

[0928] Example 152: (R) and (S)-3-{3-[4-carbamimidoylphenylamino)-(8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro[1,2,4]triazol-1-yl}thiophene-2-carboxylic acid methyl ester acetate

(152a) 3-{3-[4-carbamimidoylphenylamino)-(8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro[1,2,4]triazol-1-yl}thiophene-2-carboxylic acid methyl ester acetate

[0929] [Chemical Formula 377]



بعد إضافة ٣٢ مجم من المركب 3-hydrazinothiophene-2-carboxylic acid methyl ester

[CAS No.75681-13-9] و ٠.٠٣ مل من ثالث إيثيل أمين triethylamine لمحلول من ٩٠

مجم من المركب {2-(8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-2-[4-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid

methyl ester (المثال ٢١ ح) في ١ مل من DMF ، المخلوط قلب في ٨٥ درجة مئوية لمدة

٢٠ ساعة تحت بيئة من النيتروجين nitrogen atmosphere . مخلوط التفاعل ركز ، و المتبقي

يذاب في ٠.٨ مل من الميثانول ، ٠.٨ مل من THF و ٠.١ مل من حمض الأسيتيك

١٠ . بعد إضافة ١٠٠ مجم من سيانوبوروهيدريد الصوديوم acetic acid

sodium cyanotrihydroborate للمحلول ، المخلوط قلب في درجة حرارة الغرفة لمدة ١٨

ساعة و ٣٠ دقيقة . مخلوطا لتفاعل ينقى بكروماتوجرافية chromatography سائل عالي

الأداء معكوس الحالة (أسيتونيتريل acetonitrile : ماء ، ٠.١ ٪ حمض أسيتيك acetic acid)

للحصول على المنتج الخام .

١٥ إلى محلول من المنتج الخام المحصل في ٣ مل من ميثانول methanol : ماء : حمض أسيتيك

بنسبة ١ : ١ : ١ مذيب مخلط ، أضيف ١٠٠ مجم من مسحوق الحديد iron powder ،

والمخلوط قلب في ٦٥ درجة مئوية لمدة ١٦ ساعة تحت بيئة من النيتروجين . بعد ترشيح

مخلوط التفاعل ، ينقى بكروماتوجرافية سائل عالي الأداء معكوسة الطور (اسيتونيتريل

acetoneitrile - ماء ، ٠.١ ٪ حمض أسيتيك (acetic acid) لتوفر ٢٧.٩٩ مجم من المركب

المعنون كمادة صلبة بيضاء اللون .

الرنين النووي المغناطيسي

طيف الكتلة = ٥٣٧

٥ (١٥٢ ب)

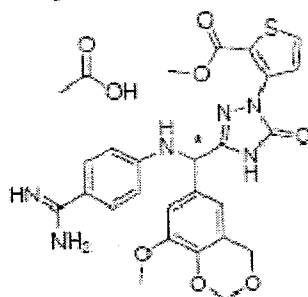
(التركيبية الكيميائية رقم ٣٧٨)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.93 (s, 3H) 3.75 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 4.86 (s, 2H) 5.24 (s, 2H) 5.61 (s, 1H) 6.81 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H) 6.87 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.03 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H) 7.20 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.63 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.76 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H)

Mass spectrum (ESI) m/z : 537 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[0930] (152b) (R) and (S)-3-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro[1,2,4]triazol-1-yl}thiophene-2-carboxylic acid methyl ester acetate

[0931] [Chemical Formula 378]



١٥

يتم استعمال عمود سوميكيرال أو إي-٢٥٠٠ A SUMICHIRAL OA-2500 للانحلال

الضوئي ل، ٢٧.٩٩ مجم من المركب 3-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(8-

methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro[1,2,4]triazol-1-

yl}thiophene-2-carboxylic acid methyl ester acetate ، و الناتج الأول (١٠.٢٥ مجم) من

٢٠ المركب المعنون يحصل كمادة صلبة بيضاء اللون .

الرنين النووي المغناطيسي .

مثال رقم ١٥٣

(التركيبية الكيميائية رقم ٣٧٩)

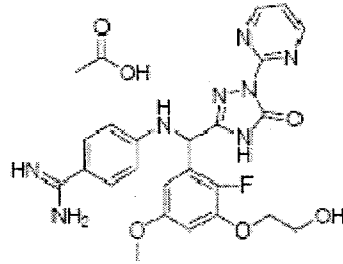
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.91 (s, 3H) 3.75 (s, 3H) 3.84 (s, 3H) 4.87 (s, 2H) 5.24 (s, 2H) 5.58 (s, 1H) 6.81 (d, J=1.2Hz, 1H) 6.86 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.03 (br.s, 1H) 7.20 (d, J=5.6Hz, 1H) 7.62 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.76 (d, J=5.2Hz, 1H)

HPLC retention time: 9 min (Column name: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ × 25 cm, Manufacturer: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Mobile phase: 0.05 M ammonium acetate-methanol solution, Elution rate: 20 ml/min)

[0932] Example 153: (R) and (S)-4-([2-fluoro-3-(2-hydroxyethoxy)-5-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino)benzamidinium acetate

[0933] (153a) 4-([2-fluoro-3-(2-hydroxyethoxy)-5-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino)benzamidinium acetate

[0934] [Chemical Formula 379]



١٥

بعد إضافة ٢٠٠ مجم من كربونات البوتاسيوم potassium carbonate و ٠.١ مل من ٢-

(٢-بروموايثوكسي)رباعي هيدرو-٢ H - بيران لمحول من ٨٠ مجم من المركب

2-(2-bromoethoxy)tetrahydro-2H-pyran to a solution of 80 mg of [2-(2-fluoro-3-

hydroxy-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-

methysulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester (مثال رقم ٣د) في ١ مل ٢٠

من DMF ، المخلوط قلب في درجة حرارة الغرفة لمدة ١٤ ساعة . الماء أضيف

لمخلوط التفاعل و يتم إجراء الاستخلاص عن طريق أسيتات الايثيل ethyl acetate .

الطبقة العضوية تغسل بالماء و تجفف خلال بريسب (علامة تجارية) PRESEP™.

الرشح ركز ، و المتبقي ينقى بكروماتوجرافية chromatography عمود هلام سيليك

silica gel (أسيتات الايثيل - هبتان ethyl acetate-heptane) لتوفر ٦٩ مجم من زيت أصفر اللون.

إلى محلول من الزيت الأصفر اللون المحصل (٦٩ مجم) في ١ مل من DMF أضيف ١٣ مجم من ٢-هيدرازينو بيريميدين 2-hydrazinopyrimidine و ٠.٠١٦ مل من ثالث إيثيل أمين triethylamine ، وقلب المخلوط في ٨٥ درجة مئوية تحت بيئة من النيتروجين nitrogen atmosphere . مخلوط التفاعل ركز ، والمتبقي يذاب في ١ مل من الميثانول methanol ، ١ مل من THF و ٠.١ مل من حمض الأسيتيك acetic acid . بعد إضافة ١٠٠ مجم من سيانوثالث هيدروبورات الصوديوم sodium cyanotrihydroborate للمحلول ، المخلوط قلب في درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات . مخلوط التفاعل ينقى بكروماتوجرافية سائل عالي الأداء معكوسة الحالة (أسيتونيتريل acetonitrile - ماء ، ٠.١٪ حمض أسيتيك acetic acid) لتوفر المنتج الخام .

إلى محلول من المنتج الخام المحصل في ٣ مل من ميثانول methanol : ماء : حمض أسيتيك بنسبة ١ : ١ : ١ مذيب مخطط يضاف ١٠٠ مجم من مسحوق الحديد iron powder ، والمخلوط قلب في ٦٠ درجة مئوية لمدة ٢ يوم تحت بيئة من النيتروجين nitrogen atmosphere . بعد ترشيح مخلوط التفاعل ، ينقى بكروماتوجرافية سائل عالي الأداء معكوسة الحالة (أسيتونيتريل acetonitrile - ماء ، ٠.١٪ حمض أسيتيك acetic acid) لتوفر المركب المعنون (١٣.٨٩ مجم) .

الرنين النووي المغناطيسي

٢٠ طيف الكتلة = ٤٩٥

(١٥٣ ب)

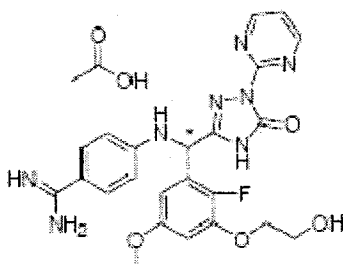
(التركيبية الكيميائية رقم ٣٨٠)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.94 (s, 3H) 3.71 (s, 3H) 3.88 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H) 4.10 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H) 5.99 (s, 1H) to give 6.55-6.72 (m, 2H) 6.86 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.34 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.62 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.77 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

Mass spectrum (ESI) m/z : 495 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0935] (153b) (R) and (S)-4-({[2-fluoro-3-(2-hydroxyethoxy)-5-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl} amino)benzamidinium acetate

[0936] [Chemical Formula 380]



١٠ يتم استعمال عمود سوميكيرال أو إيه-٢٥٠٠ A SUMICHIRAL OA-2500 للأنحل الضوئي

ل، ١٣.٨٩ مجم من المركب-5-4-({[2-fluoro-3-(2-hydroxyethoxy)-5-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl} amino)benzamidinium acetate ، الناتج الأول (٥.٨٩ مجم) من المركب المعنون يحصل كمادة صلبة بيضاء اللون .

الرنين النووي المغناطيسي

١٥ مثال رقم ١٥٤

(١٥٤ أ)

(التركيب الكيميائي رقم ٣٨١)

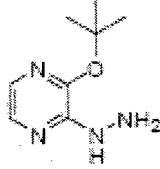
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.91 (s, 3H) 3.71 (s, 3H) 3.82-3.94 (m, 2H) 4.02-4.16 (m, 2H) 5.95 (s, 1H), 6.57-6.70 (m, 2H) 6.85 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.30 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H) 7.61 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.76 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 2H)

HPLC retention time: 8 min (Column name: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mm ϕ $\times$ 25 cm, Manufacturer: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Mobile phase: 0.05 M ammonium acetate-methanol solution, Elution rate: 40 ml/min)

[0937] Example 154: (R) and (S)-4-({[2-fluoro-3,5-dimethoxyphenyl]-(5-oxo-1-(3-oxo-3,4-dihydropyrazin-2-yl))-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl} amino)benzamidinium acetate

[0938] (154a) (3-t-butoxypyrazin-2-yl)hydrazine

[0939] [Chemical Formula 381]



- إلى محلول من ٥.٦٤ جم من ثاني أيزوبروبيل أمين diisopropylethylamine في ١٠٠ مل من THF ، أضيف ٢١.١ مل من بيوتيل ليثيوم عادي (٢.٥٥ مولار ، محلول هكسان عادي) (n-butyllithium (2.55M, n-hexane solution) في -٧٥ درجة مئوية تحت بيئة من النيتروجين nitrogen atmosphere ، و بعد تقليب المخلوط لمدة ٣٠ دقيقة ، محلول من ٦.٧٨ جم من ٣-ثالث بيوتوكسي بيرازين [CAS No.70090-30-1] 3-t-butoxypyrazine (كاس رقم ٧٠٠٩٠-٣٠-١) في ٣٠ مل من THF اضيف نقطة نقطة . بعد التقليب في نفس درجة الحرارة لمدة ٤ ساعات ، محلول من ١٧.٩ جم من اليود في ١٠٠ مل من THF أضيف نقطة نقطة و المخلوط قلب طوال الليل في درجة حرارة الغرفة . لاحقا ، ٨٠٠ مل من سلفيت صوديوم مائي aqueous sodium sulfite مشبع و ٨٠٠ مل من أسيتات الايثيل ethyl acetate تضاف ، و الطبقة العضوية تغسل بـ ٣٠٠ مل من كلوريد صوديوم مائي aqueous sodium chloride مشبع وتجفف فوق سلفات ماغنسيوم لامائية anhydrous magnesium sulfate . عامل التفكك رشح و الرشيع ركز عبر ضغط مختزل . المتبقي ينقى بكماتوجرافية chromatography عمود هلام سيليك silica gel (هبتان - أسيتات الايثيل ethyl acetate-heptane) لتوفر ٢-ثالث بيوتوكسي -٣-يودوبيرازين 2-t-butoxy-3-iodopyrazine (٠.٧٧ جم) كزيت اصفر اللون.
- هذا المركب أذيب في ١٠ مل من THF ، ومن ثم ١ مل من هيدرازين أحادي الهيدرة hydrazine monohydrate أضيف و المخلوط سخن حتى الارتجاع لمدة ٥ يوم . لاحقا ،

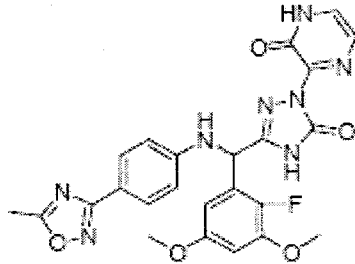
أضيف ٢٠٠ مل من أسيتات الايثيل ethyl acetate و ٥٠ مل من الماء ، والطبقة العضوية تغسل بـ ٥٠ مل من الماء و ٥٠ مل من كلوريد صوديوم مائي aqueous sodium chloride مشبع بالترتيب ومن ثم جفف فوق سلفات ماغنسيوم لامائية anhydrous magnesium sulfate . عامل التفكك رشح والرشيح ركز عبر ضغط مختزل . المتبقي ينقى بكروماتوجرافية عمود هلام سيليك silica gel (اسيتات الايثيل-هبتان ethyl acetate-heptane) لتوفر المركب لمعنون ٥ (٠.٢٨ جم) كمادة صلبة بلون ذهبي .

الرنين النووي المغناطيسي

(١٥٤ ب)

(التركيبية الكيميائية رقم ٣٨٢)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.59 (s, 9H) 3.87 (br.s, 2H) 6.22 (br.s, 1H) 7.33 (d, J=3.3Hz, 1H) 7.56 (d, J=3.3Hz, 1H)
[0940] (154b) 3-(3-((2-fluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-1-yl)-1H-pyrazin-2-one
[094F] [Chemical Formula 382]



بعد إضافة ٢ مل من حمض ثالث فلوروأسيتيك trifluoroacetic acid لمحلول من ١٣٩ مجم من ٣-ثالث-بيوتوكسي بيرازين-٢-يل (3-t-butoxypyrazin-2-yl)hydrazine هيدرازين في ٢ مل من ثاني كلوروميثان dichloromethane ، المخلوط قلب في درجة حرارة الغرفة لمدة ٢ ساعة . لاحقاً ن ٥٠ مل من الطولوين toluene تضاف ، المخلوط ركز عبر ضغط مختزل ، ومن ثم أضيف ٥٠ مل من ٢٠

الميثانول methanol والمخلوط ركز عبر ضغط مختزل . المتبقي أذيب في ٢٠ مل من DMF.

يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ٣هـ - ٣و) ، فيما عدا أن يوديد الميثيل methyl iodide يستعمل بدلا من ١-فلورو-٢-يودوميثان 1-fluoro-2-iodoethane في المثال ٣هـ) ، و المحلول المذكورة سلفا من DMF ٤ مل يستعمل بدلا من ٢-هيدرازين بيريميدين 2-hydrazinopyrimidine في المثال ٣و) ، للحصول على المركب لمعنون (٣٤ مجم) كمادة صلبة صفراء اللون.

الرنين النووي المغناطيسي

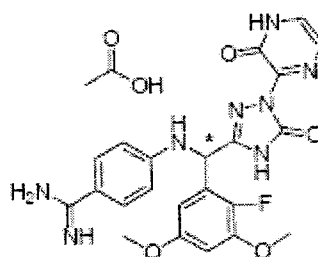
(١٥٤ ج)

١٠ (التركيب الكيميائي رقم ٣٨٣)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 2.59 (s, 3H) 3.73 (s, 3H) 3.85 (s, 3H) 5.94 (s, 1H) 6.61 (s, 1H) 6.63 (s, 1H) 6.79 (d, J=9.1Hz, 2H) 7.38 (d, J=3.6Hz, 1H) 7.50 (d, J=3.6Hz, 1H) 7.78 (d, J=9.1Hz, 2H)

[0942] (154c) (R) and (S)-4-((2-fluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-[5-oxo-1-(3-oxo-3,4-dihydro-1H-pyrazin-2-yl)]-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl} amino)benzamidine acetate

[0943] [Chemical Formula 383]



يتم إجراء نفس الطريقة كما في الأمثلة رقم ٣ز - ٣ح) ، فيما عدا أن المركب

٢٠ 3-(3-((2-fluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylamino]-methyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-1-yl)-1H-pyrazin-2-

one يستعمل بدلا من 5-[[2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]-[4-(5-

methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-2-pyrimidin-2-yl-2,4-dihydro-
[1,2,4]triazol-3-one (في المثال ٣ ح) ، للحصول على الناتج الأول من المركب المعنون كمادة
صلبة بيضاء اللون .

الرنين النووي المغناطيسي

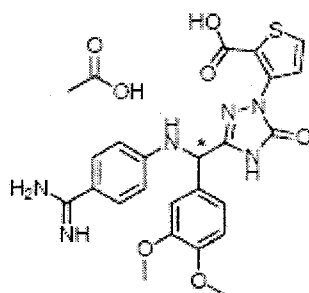
مثال رقم ١٥٥ ٥

(التركيبية الكيميائية رقم ٣٨٤)

¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.95 (s, 3H)3.72 (s, 3H)3.85 (s, 3H)5.92 (s, 1H)6.59-6.64 (m, 2H)6.83 (d, J=8.8Hz, 2H)7.50 (br.s, 1H)7.61 (d, J=8.8Hz, 2H)7.70 (br.s, 1H)

[0944] Example 155: (R) and (S)-3-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro[1,2,4]triazol-1-yl}thiophene-2-carboxylic acid acetate

[0945] [Chemical Formula 384]



بعد إضافة ٣٠ مجم من of 3-hydrazinothiophene-2-carboxylic acid methyl ester

١٥ و ٢٥ ميكرو لتر من ثالث إيثيل أمين triethylamine لمحلول من ٨٠ مجم من

2-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester (مثال رقم ٣٦ د) في ٣ مل من

DMF ، المخلوط قلب في ٨٥ درجة مئوية لمدة ١٨ ساعة تحت بيئة من النيتروجين . مخلوط

التفاعل ركز ، و المتبقي يذاب في ٢ مل من الميثانول methanol و ٢ مل من THF . بعد

٢٠ إضافة ٣٥ ميكرو لتر من حمض الأسيتيك acetic acid و ٥٦ مجم من صوديوم سيانوثالث

هيدروبورات cyanotrihydroborate للمحلول ، المخلوط قلب في درجة حرارة الغرفة لمدة

١٥ ساعة . لاحقاً ٢ مل من محلول هيدروكسيد صوديوم aqueous 1N sodium hydroxide
 ١ عياري أضيف لمخلوط التفاعل ، و يستمر التقليب في درجة حرارة الغرفة لمدة ٢
 ساعة . بعد إضافة ٢ مل من حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid ١ عياري
 لمخلوط التفاعل ، يتم إجراء الاستخلاص بأسيئات الايثيل ethyl acetate . الطبقة
 العضوية تغسل بواسطة محلول ملحي مشبع و تجفف فوق سلفات الماغنسيوم اللامائية
 anhydrous magnesium sulfate . عامل التفكك رشح و الرشيع يركز عبر ضغط
 مختزل . المتبقي ينقى بكروماتوجرافية chromatography عمود هلام سيليك silica gel
 (ميثانول -أسيئات الايثيل methanol-ethyl acetate) لتوفر ٧٠ مجم من المركب 3-(3-{(3,4-
 dimethoxyphenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-5-oxo-
 4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)thiophene-2-carboxylic acid. ١٠

إلى محلول من هذا المركب في ٣ مل من ميثانول methanol : ماء : حمض أسيتيك
 acetic acid بنسبة ١ : ١ : ١ مذيب مخطط أضيف ٧٠ مجم من مسحوق الحديد
 iron powder ، و المخلوط قلب في ٦٠ درجة مئوية لمدة ١٦ ساعة تحت بيئة
 من النيتروجين . بعد ترشيح مخلوط التفاعل ، ينقى بكروماتوجرافية سائل عالي
 الأداء معكوس الطور (اسيتونيتريل acetonitrile - ماء، ٠.١ % حمض ثالث
 فلوروأسيتيك trifluoroacetic acid) لتوفر ٤٠ مجم من المركب 3-(3-{(4-
 carbamimidoylphenylamino)-(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-
 dihydro[1,2,4]triazol-1-yl}thiophene-2-carboxylic acid trifluoroacetate

طيف الكتلة = ٤٩٥

٢٠ ٤٠ مجم من هذا المركب 3-(3-{(4-carbamimidoylphenylamino)-(3,4-

dimethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro[1,2,4]triazol-1-yl}thiophene-2-

carboxylic acid trifluoroacetate تتحل ضوئياً باستعمال عمود سوميكيرال أو إيه-٢٥٠٠

SUMICHIRAL OA-2500 ، والناتج الأول (١٧.٢٥ مجم) من المركب المعنون يحصل

كمادة صلبة بيضاء اللون.

الرنين النووي المغناطيسي

مثال رقم ١٥٦

(التركيبية الكيميائية رقم ٣٨٥) ٥

Mass spectrum (ESI)m/z: 495 (M+H)⁺

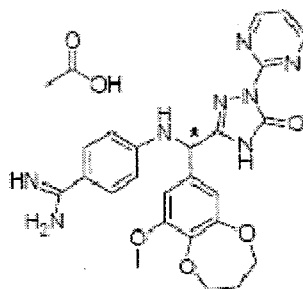
40 mg of this compound was optically resolved using a SUMICHIRAL OA-2500 column, and the first fraction (17.25 mg) of the title compound was obtained as a white solid.

¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.95 (s, 3H)3.83 (s, 3H)3.85 (s, 3H)5.55 (s, 1H)6.87 (d, J=8.8Hz, 2H)6.98 (d, J=8.4Hz, 1H)7.07-7.09 (m, 2H)7.15 (d, J=2.0Hz, 1H)7.43 (d, J=5.2Hz, 1H)7.62 (d, J=8.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 19 min (Column name: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ × 25 cm, Manufacturer: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Mobile phase: 0.05 M ammonium acetate-methanol solution, Elution rate: 20 ml/min)

[0946] Example 156: (R) and (S)-4-{[(9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0947] [Chemical Formula 385]



٢٠

يتم إجراء نفس الطريقة كما في المثال رقم (٣٠د) ، فيما عدا أنه يتم استعمال المركب ٢-

هيدرازينو بيريميدين 2-hydrazinopyrimidine بدلا من (٣-فلوروبيريدين-٢-يل)هيدرازين

3-fluoropyridin-2-yl)hydrazine في مثال ٣٠ د) ، لتوفر الناتج الأول من المركب

المعنون .

الرنين النووي المغناطيسي ٢٥

طيف الكتلة = ٤٨٩ (بيانات لمخلوط راسيمي)

زمن بقاء hplc = ١٥ دقيقة .

مثال رقم ١٥٧

(١٥٧ أ)

٥ (التركيب الكيميائي رقم ٣٨٦)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.93 (s, 3H) 2.12-2.19 (m, 2H) 3.81 (s, 3H) 4.10-4.15 (m, 4H) 5.54 (s, 1H) 6.80 (d, J=1.6Hz, 1H) 6.85 (d, J=8.8Hz, 2H) 6.90 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.31 (t, J=5.2Hz, 1H) 7.60 (d, J=9.2Hz, 2H) 8.77 (d, J=5.2Hz, 2H)

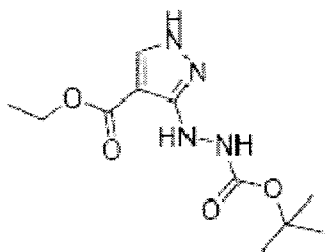
Mass spectrum (ESI) m/z: 489 (M+H)⁺ (data for racemic mixture)

HPLC retention time: 15 min

[0948] Example 157: 5-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}-1H-pyrazole-4-carboxylic acid acetate

(157a) 3-(N'-t-butoxycarbonylhydrazino)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid ethyl ester

[0949] [Chemical Formula 386]



بعد إضافة ١٠ مل من محلول مائي يحتوي على ٦.٦٦ جم من نيتريت صوديوم

sodium nitrite و ١٠٠ مل من محلول حمض هيدروكلوريك ٣٥% hydrochloric acid

محتوي على ٦٤.٣ جم من كلوريد قصدير ثنائي الهيدرة chloride dihydrate بالترتيب إلى

٢٠ ٦٥ مل من محلول حمض هيدروكلوريك ٣٥% hydrochloric acid ٣٥% محتوي على ١٥.٧ جم

من المركب 3-amino-1H-pyrazole-4-carboxylic acid ethyl ester مع تبريد فوق الثلج ،

المخلوط قلب لمدة ٢ ساعة . الراسب رشح و أذيب في ١٥٠ مل من الماء . ومن قم يضاف

٣٠٠ مل من ثاني كلوروميثان dichloromethane ، المخلوط يضبط القلوية عن طريق

كربونات البوتاسيوم potassium carbonate ، ومن ثم ٣٣.١ جم من ثالث-ثالث بوتيل ثنائي كربونات di-t-butyl dicarbonate تضاف و المخلوط قلب لمدة ٦٠ ساعة في درجة حرارة الغرفة . المحلول فصل ، المحلول المائي يستخلص مرتين مع ٢٠٠ مل من ثاني كلوروميثان dichloromethane ، والطبقات العضوية تدمج و تجفف فوق سـلفات ماغنسيوم لامائية anhydrous magnesium sulfate . عامل التفكك رشح و الرشيع ركز عبر ضغط مختزل . المتبقي ينقى بكروماتوجرافية chromatography عمود هلام سيليك silica gel (هبتان-اسيتات الايثيل ethyl acetate-heptane) لتوفر المركب المعنون (٤.٣٥ جم) كمادة صلبة بيضاء اللون.

الرنين النووي المغناطيسي

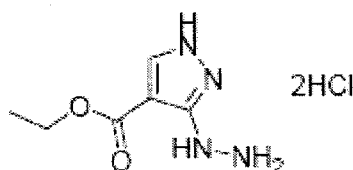
١٠ (١٥٧ ب)

(التركيبية الكيميائية رقم ٣٨٧)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.34 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H) 1.43 (s, 9H) 1.67 (br.s, 2H) 4.29 (q, $J=7.3\text{Hz}$, 2H) 6.92 (br.s, 1H) 7.79 (s, 1H)

[0950] (157b) 3-hydrazino-1H-pyrazole-4-carboxylic acid ethyl ester bishydrochloride

[0951] [Chemical Formula 387]



بعد إضافة ٢٥ مل من حمض ثالث فلوروأسيتيك trifluoroacetic acid لمحلول من ٣.٣ جم

من المركب 3-(N'-t-butoxycarbonylhydrazino)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid ethyl ester

٢٠ ester في ٥٠ مل من ثاني كلوروميثان dichloromethane ، المخلوط قلب لمدة ٢ ساعة في

درجة حرارة الغرفة . لاحقا ، ١٠٠ مل من الطولين toluene يضاف و المذيب فصل عبر

ضغط مختزل . المتبقي يذاب في كمية صغيرة من الميثانول methanol ، و بعد إضافة

محلول ٤ عياري محتوي على حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid في اسيتات الايثيل ethyl acetate حتى يصبح المحلول حمضيا ، المذيب فصل عبر ضغط مختزل . المتبقي يعالج مع ٥٠ مل من ثالث بيوتيل ميثيل إيثير t-butylmethyl ether ، و المادة الصلب ترشح و تجفف عبر ضغط مختزل لتوفر المركب المعنون (٣.٣ جم) كمادة صلب بيضاء اللون .

٥ الرنين النووي المغناطيسي

رنين نووى

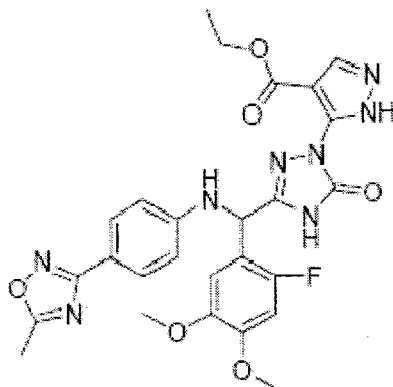
١٥٧ ث

التركيب الكيميائية ٣٨٨

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 1.25 (t, J=7.3Hz, 3H) 4.19 (q, J=7.3Hz, 2H) 8.18 (br.s, 1H) 8.23 (s, 1H) 9.90 (br.s, 4H) 12.55 (br.s, 1H)

[0952] (157c) 5-(3-((2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl))-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid ethyl ester

[0953] [Chemical Formula 388]



١٥

تم تسخين محلول ٠.١٤ جم 3-hydrazino-1H-pyrazole-4-carboxylic acid ethyl

ester ٠.٢٣٦ كمثال [2-(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl

ester ٢٠ ١ د - و ٠.٢٠٩ مللى لتر إيثيل أين triethylamine فى ٦ مللى لتر DMF عند ٨٥

درجة مئوية لمدة ١٥ ساعة تحت جو نيتروجيني nitrogen atmosphere بعد تبريد خليط التفاعل إلى R.T وتم إزالة المذيب تحت ضغط مقلل وإذابة الراسب في ٧ مللى لتسر ميثانول methanol ثم تم إضافة ٠.٢٥١ جم سيانو ثلاثي هيدروبورات الصوديوم sodium cyanotrihydroborate و ٠.٠٨٦ مللى لتر حمض أسيتيك acetic acid و ٠.٥ جم MS3A وتم تقليب خليط التفاعل عند R.T لمدة ٢٠ ساعة .

بعد ذلك تم إضافة ١٠٠ مللى لتر أسيتات إيثيل ethyl acetate و ٥٠ مللى لتر ماء وتم غسل الطبقة العضوية بواسطة ٥٠ مللى لتر ماء و ٥٠ مللى لتر ماء ملح مشبع بهذا الترتيب وجفت على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate.

تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل وتنقية الراسب بواسطة كروماتوجراف عمود جيلاتين سيليكات أسيتات إيثيل - هيبتان - silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate) لكى يعطى مركب العنوان ٠.٥١٢ جم كصلب أخضر فاتح.

الرنين النووي

١٥٧ د

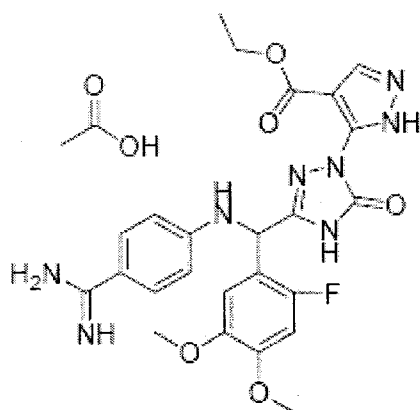
١٥

التركيب الكيميائية ٣٤٩

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.16 (t, J=7.4Hz, 3H) 2.58 (s, 3H) 3.78 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 4.11-4.18 (m, 2H) 5.94 (s, 1H) 6.82 (d, J=9.0Hz, 2H) 6.85 (d, J=8.2Hz, 1H) 7.10 (d, J=5.9Hz, 1H) 7.79 (d, J=9.0Hz, 2H) 8.24 (s, 1H)

[0954] (157d) 5-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}-1H-pyrazole-4-carboxylic acid ethyl ester acetate

[0955] [Chemical Formula 389]



إلى محلول ٠.١٥٢ جم من 5-(3-{(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-[4-(5-

methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid ethyl ester

٠.١٥٠ methanol : ماء : حمض أسيتيك acetic acid = ١ : ١ : ١ مذيب مخلوط تم إضافة ٠.١٥٠ ٥

جم بودرة حديد وتم تقليب الخليط عند ٦٠ درجة مئوية لمدة ٢٠ ساعة بعد ترشيح خليط التفاعل تم تنقيته بواسطة كروماتوجراف سائل عكسي الطور عالي الأداء (أسيتو نيتريل acetonitrile - ماء ٠.١ حمض أسيتيك acetic acid) لكي يعطى ٠.٠٩١ جم من مركب

العنوان .

الرنين النووي

١٠

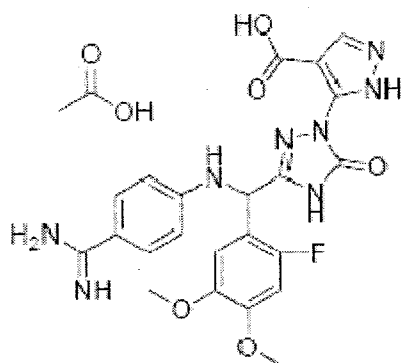
١٥٧ ذ

التركيب الكيميائي ٣٩٠

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.19 (t, J=7.4Hz, 3H) 1.97 (s, 3H) 3.80 (s, 3H) 3.84 (s, 3H) 4.17 (m, 2H) 5.93 (s, 1H) 6.87 (d, J=8.7Hz, 2H) 6.88 (d, J=10.3Hz, 1H) 7.08 (d, J=6.9Hz, 1H) 7.63 (d, J=8.7Hz, 2H) 8.25 (s, 1H)

[0956] (157e) 5-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}-1H-pyrazole-4-carboxylic acid acetate

[0957] [Chemical Formula 390]



بعد إضافة ٠.٠٥٦ مللى لتر من ثلاثى إيثيل أمين triethylamine ٠.٠٠١٥ جم
من ٤- ثنائى ميثيل أمينو بيريدين 71 mg of di-t-butyl dicarbonate و ٧١ مللى جم من ثنائى - T - ثنائى كربونات بيونيل dicarbonate
إلى محلول ٠.٠٦٨ جم من 5-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(2-fluoro-4,5-

dimethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}-1H-pyrazole-4-
carboxylic acid ethyl ester acetate فى ٤ مللى لتر أسيتو نيتريل acetonitrile - تم
تقليب خليط التفاعل عند R.T لمدة ١٥ دقيقة . تم إزالة المذيب تحت ضغط مقل ثم تم
إضافة ١ مللى لتر ميثانول methanol و ١ مللى لتر من No محلول هيدروكسيد
صوديوم مائى aqueous sodium hydroxide وتم تقليب خليط التفاعل اكثر عند R.T لمدة
٦ ساعات بعد ذلك تم إضافة ٢ مللى لتر حمض أسيتيك acetic acid و ١ مللى لتر
ماء و ١ مللى لتر ميثانول لخليط التفاعل والذي تم تشخينه عند ٥٠ درجة مئوية لمدة ١٥
ساعة .

بعد التبريد تم عمل تنقية بواسطة كروماتوجراف سائل liquid chromatography
عكسى الطور عالى الأداء (أسينو نيتريل - ماء acetonitrile-water و ٠.١٪ حمض أسيتيك
acetic acid) لكى يعطى ٠.٠٣٤ جم من مركب العنوان .

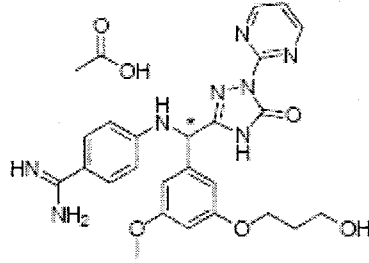
الرنين النووى

التركيبية الكيميائية

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.98 (s, 3H) 3.79 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 5.94 (s, 1H) 6.86 (d, J=10.6Hz, 1H) 6.86 (d, J=9.1Hz, 2H) 7.04 (d, J=6.8Hz, 1H) 7.64 (d, J=9.1Hz, 2H) 8.23 (s, 1H)

[0958] Example 158: 4-((R) and (S)-[3-(3-hydroxypropoxy)-5-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl)amino)benzamidine acetate

[0959] [Chemical Formula 391]



١٠

بعد إضافة ٢٠٠ مللى جرام كربونات بوتاسيوم potassium carbonate و ٠.٠٠١ مللى

لتر (٣- برومو بروبوكسى - T - بيوتيل ثنائى ميثيل سيلان (3-bromopropoxy)-t-

butyldimethylsilane إلى محلول ١٠٠ مللى جرام 2-(3-hydroxy-5-methoxyphenyl)-2-[4-

(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic

acid methyl ester مثال ٤ ث فى ١ مللى لتر DMF تم تقليب خليط التفاعل عند R.T لمدة ١٥

١٧ ساعة تم اضافة الماء لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بواسطة أسيتات الإيثيل

ethyl acetate وتم غسل الطبقة العضوية بالماء وماء البحر المشبع بهذا الترتيب وجففت خلال

PRESEP علامة تجارية - تم تركيز المرشح لكى يعطى زيت أصفر - ١٢٣ مللى جرام .

إلى محلول من الزيت الأسفر ١٢٣ مللى جرام المحصول عليه فى ١ مللى لتر

DMF تم إضافة ٢٢ مللى جرام من ٢- هيدروازونيوبيريميدين of 2-hydrazinopyrimidine ٢٠

و ٠.٠٢٨ مللى لتر ثلاثى إيثيل أمين triethylamine وتم تقليب الخليط عند ٨٥ درجة لمدة ١٢

ساعة تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere تم تركيز خليط التفاعل وإذابة الراسب فى

١.٥ مللى لتر ميثانول methanol و ٠.١ مللى لتر حمض أسيتيك acetic acid بعد إضافة ١٠٠ مللى جم سيانو ثلاثى هيدرو بورات الصوديوم sodium cyanotrihydroborate إلى المحلول - تم تقليب خليط التفاعل عند R.T لمدة ٣ أيام .

تم تنقية خليط التفاعل كخام بواسطة كروماتوجراف سائل liquid chromatography عكسي الطور على الأداء - أسيتو نيتريل acetonitrile - ماء ٠.١٪ حمض أسيتيك ٥ acetic acid - لكى يعطى منتج خام من 5-({3-[3-(t-butyl dimethylsilanyloxy)propoxy]-2-methoxyphenyl}-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl)-2-pyrimidin-2-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-one

إلى محلول من المنتج الخام المحصول عليه فى ٣ مللى لتر ميثانول methanol : ماء : حمض أسيتيك = ١ : ١ : ١ مذيب مخلوط تم إضافة ١٠٠ مللى جرام بودرة حديد وتم تقليب الخليط عند ٦٠ درجة مئوية لمدة ١٨ ساعة تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere بعد ترشيح خليط التفاعل تم تنقيته بواسطة كروماتوجراف سائل عكسي الطور على الأداء (اسيتو نيتريل acetonitrile - ماء ٠.١٪ مللى حمض أسيتيك acetic acid) لكى يعطى 4-({3-[3-(hydroxypropoxy)-5-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino)benzamidinium acetate ١٥ بإستخدام عمود سوميشيرال ٢٥٠٠ - OA وتم الحصول على الجزء الأول (٧.٦٥ مللى جم) من مركب العنوان كصلب أبيض .

الرنين النووي

٢٠ زمن إبقاء HPLC : ٧ دقائق (اسم العمود: سوميشيرال ٢٥٠٠ - OA ٣٠٠ ملل *)

٢٥ سم .

الصنع : سوميكا لخدمات التحليل الكيميائي والمحدودة الطور المتحرك : M٠٠٠٥

محلول أسيتات - ميثانول أمونيوم methanol-methanol acetate - معدل الفصل : ٤٠ مللى لتر / دقيقة .

مثال ١٥٩ :

أ ١٥٩

٥

الصيغة الكيميائية ٣٩٢

Mass spectrum (ESI)m/z: 491 (M+H)⁺

This compound was optically resolved using a SUMICHIRAL OA-2500 column, and the first fraction (7.65 mg) of the title compound was obtained as a white solid.

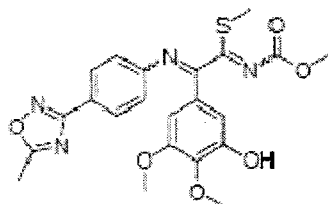
¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.92 (s, 3H)3.23-3.37 (m, 2H)3.63-3.81 (m, 5H)4.04 (t, J=6.0Hz, 2H)5.60 (s, 1H)6.45 (s, 1H)6.72 (s, 2H)6.86 (d, J=8.4Hz, 2H)7.34 (t, J=4.4Hz, 1H)7.60 (d, J=8.4Hz, 2H)8.78 (d, J=4.4Hz, 2H)

HPLC retention time: 7 min (Column name: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ × 25 cm, Manufacturer: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Mobile phase: 0.05 M ammonium acetate-methanol solution, Elution rate: 40 ml/min)

[0960] Example 159: 4-({(R) and (S)-[3-(2-hydroxyethoxy)-4,5-dimethoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino)benzamidinium acetate

[0961] (159a) {2-(3-hydroxy-4,5-dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester

[0962] [Chemical Formula 392]



إلى محلول من 3-hydroxy-4,5-dimethoxybenzaldehyde في ٥٠ مللى لتر DMF

تم إضافة ١.٤٩ جم إيميدازول imidazole و ٤.٥ مللى لتر كلورو وثلاثي أيزو بروبيل

٢٥ سيلان chlorotriisopropylsilane - تم تقليب الخليط عند R.T لمدة ٢١ ساعة و ٣٠ دقيقة -

تم إضافة الماء لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate تم غسل

الطبقة العضوية بحمض كبريتيك 1N hydrochloric acid مبرد بالتلج وماء هيدروجيني
كربونات صوديوم مائي aqueous sodium hydrogencarbonate مشبع وماء وماء بحر مشبع
بهذا الترتيب 3,4-dimethoxy-5-triisopropylsilanyloxybenzaldehyde ٦.٠٨ كزيت أصفر
فاتح

٥ إلى محلول من الزيت الأصفر الفاتح المحصول عليه ٦.٠٨ جم في ٢٠٠ مللى لتر
ثنائي كلورو ميثان dichloromethane تم إضافة ٣.١٤ جم ٤ - (٥ - ميثيل - [٤.٢.١] اوكا
ديازول - ٣ - يل) فينيل أمين (5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamine ٦ جم من
MS3A و ١.١٢ جم من Yb (OTF)₃ و ٤.٥ مللى لتر من سيانيد ثلاثي ميثيل سيليل
trimethylsilyl cyanide تحت جو نيتروجيني nitrogen atmosphere وتم تقليب خليط التفاعل
١٠ عند R.T لمدة ١٥ ساعة و ٣٠ دقيقة تم ترشيح خليط التفاعل وتركيز المرشح تحت ضغط
مقلل تم تنقية الراسب كخام بواسطة كروموتوجراف عمود جيلائين سيليك NH (أسيتات إيثيل
ethyl acetate) لكى يعطى منتج خام من (3,4-dimethoxy-5-
triisopropylsilanyloxyphenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-
yl)phenylamino]acetonitrile .

١٥ إلى محلول من المنتج الخام المحصول عليه في ٢٢٥ مللى لتر ميثانول : THF = ٢
: ١ مذيب مخلوط تم إضافة ٤٠ مللى لتر من ٢٠٪ محلول مائي من كبريتيك الأمونيوم
ammonium sulfide وتم تقليب الخليط عند R.T لمدة ٧ ساعات تم إضافة الماء لخليط التفاعل
وعمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate منتج خام من (3,4-dimethoxy-5-
triisopropylsilanyloxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-
yl)phenylamino]thioacetamide ٢٠ .

إلى محلول من المنتج الخام المحصول عليه في ٧٠ لتر ثنائي كلورو ميثان
dichloromethane تم إضافة ٢.٢ جم من Me₃O⁺ BF₄⁻ وتم تقليب الخليط عند R.T لمدة

١٦ ساعة و ٣٠ دقيقة - تم إضافة محلول هيدروجين كربونات صوديوم مائية aqueous sodium hydrogencarbonate لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بثنائي كلورو الميثان dichloromethane وتم غسل الطبقة العضوية بالماء وماء البحر المشبع بهذا الترتيب وجففت على سلفات صوديوم لا مائية anhydrous sodium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل . ٥

إلى محلول من الراسب = ١٠٠ مللى لتر طولوين toluene تم إضافة ٤.٦ مللى لتر ٦.٤.٢ كلويدين 2,4,6-collidine و ٢.٣ مللى لتر كلورو فورمات ميثيل methyl chloroformate وتم تقليب الخليط عند ٨٠ درجة لمدة ساعة تحت جو نيتروجيني nitrogen atmosphere تم إضافة الماء لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate تم غسل الطبقة العضوية هيدروكلوريك 1N hydrochloric acid مبرد بالتلج والماء وهيدروجين كربونات صوديوم مائية aqueous sodium hydrogencarbonate مشبعه والماء وماء البحر المشبع بهذا الترتيب 2-(3,4-dimethoxy-5-triisopropylsilyloxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester و ٢.٥٣ جم كزيت أصفر . ١٠

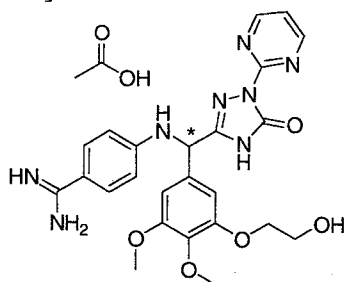
١٥ إلى محلول من ٢.٥٣ جم من الزيت الأصفر المحصول عليه فى ٢٠ مللى لتر THF تم إضافة ٠.٢ م مللى لتر TBAF (١٠٠ M محلول THF) وتم تقليب الخليط عند صفر درجة مئوية لمدة ٢ ساعة تم إضافة كلوريد أمونيوم مائى aqueous ammonium chloride مشبع لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate مركب العنوان ١.٢٢ جم كصاب أصفر .

الزنين النووى ٢٠

١٥٩ ب

¹H-NMR (CDCl₃) Main isomer:

δ 2.32 (s, 3H)2.65 (s, 3H)3.65 (s, 3H)3.93 (s, 3H)3.97 (s, 3H)5.82 (s, 1H)7.00 (d, J=2.0Hz, 1H)7.14 (d, J=8.8Hz, 2H)7.19 (d, J=2.0Hz, 1H)8.00 (d, J=8.8Hz, 2H) [0963] (159b) 4-((R) and (S)-[3-(2-hydroxyethoxy)-4,5-dimethoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl} amino)benzamidinium acetate [0964] [Chemical Formula 393]



بعد إضافة ٣٠٠ مللى جرام من كربونات البوتاسيوم potassium carbonate و٠.١ مللى لتر من ٢- (٢- برومو إيثوكسى) رباعي هيدرو -2- بيـران 2-(2-bromoethoxy)tetrahydro-2H-pyran إلى محلول ١٠٠ مللى جرام من 2-(3-hydroxy-4,5-dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester في ١ مللى لتر DMF تم تقليب الخليط عند R.T لمدة ٢٠ ساعة تم إضافة الماء لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate تم غسل الطبقة العضوية بالماء وماء البحر المشبع وجففت خلال PRESEP (علامة تجارية) تم تركيز المرشح وتنقية الراسب بواسطة كروماتوجراف chromatography عمود جيلاتيني سيليكات silica gel (أسيتات إيثيل - هيباتن heptane-ethyl acetate) لى يعطى (2-{3,4-dimethoxy-5-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)ethoxy]phenyl}-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]-1-methylsulfanylethylidene) carbamic acid methyl ester ٨٠ مللى جم كزيت أصفر.

إلى محلول من الزيت الأصفر المحصول عليها (٨٠ مللى جم) في ١ مللى لتر DMF تم إضافة ١٥ مللى جرام ٢- هيدرازينو بيريميدين 2-triethylamine و ٠.٠١٩ مللى لتر ثلاثى إيثيل أمين triethylamine وتم تقليب الخليط عند ٨٥ درجة مئوية لمدة ١٢ ساعة تحت

جو نيتروجيني nitrogen atmosphere - تم تركيز خليط التفاعل وإذابة الراسب في ١.٥ مللى لتر ميثانول methanol و ٠.١ مللى لتر حمض أسيتيك acetic acid بعد إضافة ١٠٠ مللى جرام سيانو ثلاثي هيدروبورات الصوديوم sodium cyanotrihydroborate للمحلول وتم تقليب خليط التفاعل عند R.T لمدة ٣ أيام تم تنقية خليط التفاعل كخام بواسطة كروموتوجراف سائل عكسي الطور عالي الأداء (أسيتو نيتريل acetonitrile - ماء ٠.١٪ حمض أسيتيك acetic acid) لكى يعطى منتج خام من 5-((3,4-dimethoxy-5-[2-(tetrahydropyran-2-yl)ethoxy]phenyl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl)-2-pyrimidin-2-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-one .

إلى محلول من المنتج الخام المحصول عليه في ٣ مللى لتر ميثانول methanol : ماء : حمض أسيتيك acetic acid = ١ : ١ : ١ مذيب مخلوط تم إضافة ١٠٠ مللى جرام بودرة حديد وتم تقليب خليط التفاعل عند ٦٠ درجة لمدة ١٨ ساعة تحت جو نيتروجين بعد ترشيح خليط التفاعل تم تنقيته بواسطة كروموتوجراف سائل عكسي الطور عالي الأداء (أسيتو بنزيل acetonitrile - ماء ٠.١٪ حمض أسيتيك acetic acid لكى يعطى 4-((3-(2-hydroxyethoxy)-4,5-dimethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl)amino)benzamidinium acetate ١٥ .

طيف الكتلة : ٥٠٧ .

تم تحليل هذا المركب بصرياً باستخدام عمود سوميشيرال ٢٥٠٠ - OA وتم الحصول على جزء أول من ٧.٢٣ مللى جم - من مركب العنوان كصلب أصفر فاتح .

الرنين النووي

٢٠ زمن إبقاء HPLC : ٧ دقائق (إسم العمود سميشيرال إلى ٢٥٠٠ - OA و ٣٠ مم *)

٢٥ × سم والمصنع سوميكا لخدمات التحليل الكيميائي - المحدود الطور المتحرك ٠.٠٥ M

محلول ميثانول - أسيتات أمونيوم methanol-amonium acetate ومعدل الفصل : ٤٠ مللى
لتر / دقيقة .

مثال ٦٠ :

أ ١٦٠

الصيغة الكيميائية ٣٩٤

٥

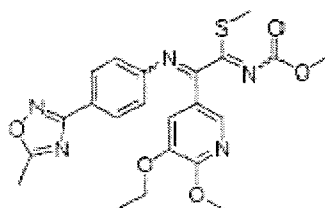
Mass spectrum (ESI)m/z: 507 (M+H)⁺

This compound was optically resolved using a SUMICHIRAL OA-2500 column, and the first fraction (7.23 mg) of the title compound was obtained as a light yellow solid.

¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.92 (s, 3H)3.77 (s, 3H)3.82 (s, 3H)3.84 (t, J=4.8Hz, 2H)3.97-4.12 (m, 2H)5.60 (s, 1H)6.86 (d, J=8.8Hz, 2H)6.90 (s, 2H)7.31 (t, J=4.8Hz, 1H)7.60 (d, J=8.8Hz, 2H)8.77 (d, J=4.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 7 min (Column name: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ × 25 cm, Manufacturer: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Mobile phase: 0.05 M ammonium acetate-methanol solution, Elution rate: 40 ml/min)

[0965] Example 160: 4-[[[(R) and (S)-(5-ethoxy-6-methoxypyridin-3-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidino]acetate [0966] (160a) {2-(5-ethoxy-6-methoxypyridin-3-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester [0967] [Chemical Formula 394]



٢٠

بعد إضافة ٧.٥ مم من كربونات البوتاسيوم potassium carbonate و ٦ مللى لتر

يوديد إيثيل ethyl iodide إلى محلول ٣.٩ جم من ٢-كلورو بيريدين ٣- 2-

chloropyridin-3-ol في ٦٠ مللى لتر DMF تم تقليب الخليط لمدة ١ ساعة و ٣٠ دقيقة عند

٨٠ درجة تم إضافة الماء لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate

٢٥ تم غسل الطبقة العضوية بالماء وماء البحر المشبع بهذا الترتيب وجففت على سلفات

ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate - تم سحب العامل المجفف وتركيز

المرشح تحت ضغط مقلل. بعد إضافة ٢٨٪ محلول ميثانول - ميثوكسيد صوديوم sodium methoxide-methanol للراسب والتقليب عند ٨٠ درجة لمدة ٣ ساعا تم تقليب الخليط أكثر عند ١٠٠ لمدة ٣ ساعات.

تم إضافة الماء لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate تم غسل الطبقة العضوية بالماء وماء الملح المشبع بعد الترتيب ٥ و anhydrous 3-ethoxy-2-methoxypyridine ٤.١ جم كزيت عديم اللون إلى محلول ٤.١ جم من الزيت عديم اللون المحصول عليها و ٤.٢٥ جم أسيتات صوديوم sodium acetate في ٤٠ مللى لتر حمض أسيتيك acetic acid تم إضافة محلول ٢.٨٣ مللى لتر من البرومين bromine في ١٠ مللى لتر حمض أسيتيك acetic acid عند ١٠ درجة مئوية .

تم تقليب الخليط عند ١٠ درجة لمدة ١ ساعة تم عند R.T لمدة ٣ ساعات - تم صب ١٠ خليط التفاعل في ماء مثلج وتم معادلته بواسطة NO محلول هيدروكسيد صوديوم مائي aqueous sodium hydroxide ثم تم إستخلاصه بأسيتات الإيثيل ethyl acetate تم غسل الطبقة العضوية بالماء وماء البحر بهذا الترتيب و silica gel column chromatography (heptane- ethyl acetate) لى تعطى 5-bromo-3-ethoxy-2-methoxypyridine ٥.٢٨ جم كزيت أصفر فاتح . ١٥

إلى محلول ٥.٢٨ جم من الزيت الأصفر الفاتح في ٨٠ مللى لتر THF تم إضافة قطرات ٩.٠٧ مللى لتر N - بيوتيل ليثيوم (٢.٦٤ M محلول هكسان) n-butyllithium (2.64 M, hexane solution) عند ٧٨ درجة خلال فترة ٢٠ دقيقة بعد التقليب عد ٧٨ درجة لمدة ٣ ساعات تم إضافة ٤.٥٩ مللى لتر n - فورميل مورفولين N-formylmorpholine بعد تقليب آخر عند ٧٨ درجة لمدة ٢٠ دقيقة تم رفع درجة الحرارة ببطء إلى R.T تم إضافة كلوريد أمونيوم مائي مشبع aqueous ammonium chloride لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل تم غسل الطبقة العضوية بالماء ٢٠

وماء البحر المشبع الترتيب ثم silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate) لكي تعطى 5-ethoxy-6-methoxypyridine-3-carbaldehyde ٢.٢٣ جم كزيت أصفر فاتح .

بعد إضافة ٥٣٣ مللى جم من 4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamine إلى محلول ٥٠٠ مللى جرام من الزيت الأصفر المحصول عليه فى ١٠ مللى لتر THF تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere تم تقليب الخليط عند R.T لمدة ٢ ساعة ثم تم إضافة ٠.٦٩ مللى لتر سيانيد ثلاثى إيثيل سيليل trimethylsilyl cyanide وتم تقليب خليط التفاعل عند R.T لمدة ١ يوم تم ترشيح خليط التفاعل وتركيز المرشح تحت ضغط مقل إلى محلول من الراسب فى ٢٠ مللى لتر ميثانول THF = ٣ : ١ مذيب مخلوط تم إضافة ٢٠ مللى لتر من ٢٠٪ محلول كبريتيد أمونيوم ammonium sulfide مائى وتم تقليب خليط التفاعل لمدة ١ يوم عند R.T تم إضافة الماء لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص لكي يعطى 2-(5-ethoxy-6-methoxypyridin-3-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]thioacetamide ١.٠٦ جم كصلب أبيض .

إلى محلول من ١.٠٦ جم الصلب الأبيض المحصول عليه فى ٢٠ مللى لتر أسيتو نيتريل acetonitrile تم إضافة ٤٣١ Me₃O⁺ BF₄⁻ وتم تقليب الخليط عند R.T لمدة ١ ساعة و ٣٠ دقيقة تم إضافة هيدروجين كربونات صوديوم مائية aqueous sodium hydrogencarbonate مشبعة لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص من أسيتات الإيثيل ethyl acetate - تم غسل الطبقة العضوية بالماء وماء الملح المشبع بهذا الترتيب وجففت على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقل .

إلى محلول من الراسب فى ٢٠ مللى لتر طولوين toluene تم إضافة ١.٢٢ مللى لتر ٦.٤.٢ - كوليدين 2,4,6-collidine و ٠.٦١ مللى لتر كلورو فورمات ميثيل

methanol و ٠.١ مللى لتر حمض أسيتيك acetic acid .
 nitrogen atmosphere تم تركيز خليط التفاعل وإذابة الراسب فى ٢ مللى لتر ميثانول
 DMF تم تقليب خليط التفاعل عند ٨٥ درجة لمدة ٢١ ساعة تحت جو نيتروجين
 yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester فى ١ مللى
 {2-(5-ethoxy-6-methoxypyridin-3-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-
 ١٥

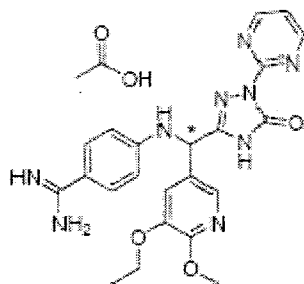
٥ مركب العنوان ٧٥٠ مللى جم كصلب أصفر .

طيف الكتلة : ٤٧٠ .

١٦٠ ب

الصيغة الكيميائية ٣٩٥ .

[0968] (160b) 4-{{[(R) and (S)-(5-ethoxy-6-methoxypyridin-3-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate
 [0969] [Chemical Formula 395]



بعد إضافة ٢٣.٥ مللى جرام من ٢- هيدرازينو بيريميدين 2-hydrazinopyrimidine
 و ٠.٠٣٠ مللى لتر من ثلاثى إيثيل أمين triethylamine إلى محلول ١٠٠ مللى جرام من

١٥ {2-(5-ethoxy-6-methoxypyridin-3-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-

yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester
 لتر DMF تم تقليب خليط التفاعل عند ٨٥ درجة لمدة ٢١ ساعة تحت جو نيتروجين
 nitrogen atmosphere تم تركيز خليط التفاعل وإذابة الراسب فى ٢ مللى لتر ميثانول
 methanol و ٠.١ مللى لتر حمض أسيتيك acetic acid .

بعد إضافة ١٠٠ مللى جرام سيانو ثلاثى هيدروبورات صوديوم sodium cyanotrihydroborate للمحلول تم تقليب الخليط عند R.T لمدة ٢٣ ساعة تم تنقية خليط التفاعل كخام بواسطة كروموجراف سائل عكسي الطور عالي الأداء - أسيتو نيتريل acetonitrile - ماء ٠.١ % 0.1 liquid chromatography (acetonitrile-water, 0.1 % acetic acid) ، حمض أسيتيك acetic acid - لكي يعطى 5-{{(5-ethoxy-6-methoxypyridin-3-yl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-2-pyrimidin-2-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-one .

إلى محلول من المنتج الخام المحصول عليه فى ٣ مللى لتر من ميثانول methanol : ماء : حمض أسيتيك acetic acid = ١ : ١ : ١ مذيب محلول تم إضافة ١٠٠ مللى جرام بودرة ١٠. تحديد وتم تقليب الخليط عند ٦٠ درجة مئوية لمدة ١١ ساعة و ٣٠ دقيقة تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere بعد ترشيح خليط التفاعل تم تنقيته بواسطة كروموتوجرافى سائل عكسي الطور عالي الأداء (أسيتو نيتريل acetonitrile - ماء ٠.١ % حمض أسيتيك acetic acid) لكي يعطى 4-{{[(5-ethoxy-6-methoxypyridin-3-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate .

١٥ طيف الكتلة : ٤٦٢

تم تحليل هذا المركب بصرياً باستخدام عمود سوميشيرال ٢٥٠٠ - OA وتم الحصول على جزء أول ٥.٣٧ مللى جرام من مركب العنوان - كصلب أبيض .

الرنين النووي

٢٠ زمن إبقاء HPLC : ١٢٠ دقيقة - اسم العمود : سوميشيرال ٢٥٠٠ - OA ٣٠ مم *
٢٠ × ٢٥ سم - المصنع سوميكا لخدمات التحليل الكيميائي والمحدودة والطور المتحرك : ٠.٠٥ m محلول أسيتات أمونيوم - ميثانول methanol-ammonium acetate ومعدل الفصل ٣٠ مللى لتر / دقيقة .

مثال ١٦١ :

: أ ١٦١

التركيبية الكيميائية ٣٩٦

Mass spectrum (ESI)m/z: 462 (M+H)⁺

This compound was optically resolved using a SUMICHIRAL OA-2500 column, and the first fraction (5.37 mg) of the title compound was obtained as a white solid.

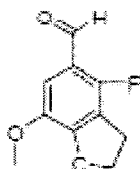
¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.33 (t, J=5.8Hz, 3H) 1.92 (s, 3H) 3.91 (s, 3H) 3.99 (q, J=5.8Hz, 2H) 5.69 (s, 1H) 6.88 (d, J=8.4Hz, 2H) 7.30 (d, J=4.8Hz, 1H) 7.38 (s, 1H) 7.60 (d, J=8.4Hz, 2H) 7.83 (s, 1H) 8.76 (d, J=4.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 12 min (Column name: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ × 25 cm, Manufacturer: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Mobile phase: 0.05 M ammonium acetate-methanol solution, Elution rate: 30 ml/min)

[0970] Example 161: (R) and (S)-4-[[4-fluoro-7-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0971] (161a) 4-fluoro-7-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-carbaldehyde

[0972] [Chemical Formula 396]



إلى معلق ٥٠ جم من بروميد ميثيل ثلاثي فوسفونيوم

٢٠ of methyltriphenylphosphonium bromide في ٣٠٠ مللى لتر طولوين toluene تم إضافة

٤٥ مللى لتر بالتقطير من N - بيوتيل ليثيوم n-butyllithium (٢.٥٥ N محلول هكسان

hexane) عند صفر درجة مئوية تحت جو نيتروجيني nitrogen atmosphere تم تقليب الخليط

عند R.T لمدة ٢ ساعة وتم السماح بالتوقف بعد ذلك تم اضافة ١٥٠ مللى لتر من المادة

الطافية لمحو ٥ جم من ٦- فلورو ٢- هيدروكسى -٣- ميثوكسى بنزالدهيد [CAS رقم ٨-

٢٥ 6-fluoro-2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde [CAS No.457628-15-8] [٤٥٧٦٢٨-١٥

في ٩٠ مللى لتر طولوين toluene - تم تقليب خليط التفاعل عند R.T لمدة ١ ساعة وتم إضافة 1N حمض هيدروكلوريد 1N hydrochloric acid لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص من أسيتات الإيثيل ethyl acetate لكي يعطى silica gel column chromatography (ethyl acetate-heptane ، ٣- فلورو -٦- ميثوكسى -٢- فينيل فينلو 3-fluoro-6-methoxy-2-

vinylphenol (٤.٣٣ مج) . ٥

بعد إضافة ٤.٣٣ جم من هذا المركب في ٢٠ مللى لتر DMF ٣ جرام إيميدازول imidazole و ٥.٥ جم كلورو ثلاثة أيزو بروبيل سيلان chlorotriisopropylsilane وتم تقليب الخليط طوال الليل عند ٥٠ درجة مئوية تم إضافة أسيتات الإيثيل Ethyl acetate لخليط التفاعل وتم عمل الغسيل بالماء ethyl acetate- silica gel column chromatography (heptane لكي يعطى (٣- فلورو -٦- ميثوكسى -٢- فينيل فينلو ٩ ثلاثي أيزو بروبيل سيلان 3-fluoro-6-methoxy-2-vinylphenoxy)triisopropylsilane (٣.٣٥ جم) . ١٠

بعد إذابة ٣.٣٥ جم من هذا المركب في ٢٠ مللى لتر THF تم إضافة قطرات ١٠ مللى لتر من معقد بوران - رباعي هيدرو فوران M1 ومحلول THF خلال التبريد على الثلج تم تقليب الخليط طوال الليل عند R.T ثم تم إضافة ١٠ لتر هيدروجين كربونات مائي مشبع و ١٠ مللى لتر من ٣٠٪ بيروكسيد هيدروجين مائي aqueous hydrogen peroxide ١٥ وتم تقليب خليط التفاعل عند R.T لمدة ٤ ساعات تم إستخلاص خليط التفاعل بأسيتات الإيثيل ethyl acetate وتم تجفيف الطبقة العضوية وجففت على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate ورشحت وتم تركيز المرشح .

تم إضافة الراسب في ٢٠ مللى لتر THF ثم تم إضافة ٢٠ مللى لتر TBAF (M1 محلول THF) وتم تقليب الخليط عند R.T لمدة ١ ساعة ثم إضافة أسيتات الإيثيل لخليط التفاعل وتم الغسيل بأسيتات الإيثيل ethyl acetate- silica gel column chromatography ٢٠

heptane ٣- فلورو -٢- (٢- هيدروكسي إيثيل) -٦- ميثوكسي فينول 3-fluoro-2-(2-

hydroxyethyl)-6-methoxyphenol (١٠٠١ جم) .

بعد إذابة ١٠٠١ جم من هذا المركب في ٢٠ مللى لتر THF تم إضافة ٢.١ جم ثلاثي فينيل فوسفين triphenylphosphine وتم تبريد خليط التفاعل إلى ٧٠ درجة بعد ذلك تم إضافة ١.٦ مللى لتر ثنائي أيزو بروبيل أزو ديكاربوكسيلات ٥ diisopropylazodicarboxylate وتم تقليب الخليط طوال الليل عند R.T تم تركيز خليط التفاعل وتنقية الراسب بواسطة كروماتوجراف عمود جيلاتين سيليك (أسيتات إيثيل هيبتان) silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate) لكى يعطى -٤- فلورو - ٧- ميثوكسي - ٣.٢ - ثنائي هيدرو بنزو فوران 4-fluoro-7-methoxy-2,3- ١٠ dihydrobenzofuran (٨٠٢ مللى جرام) .

إلى محلول ٦٦٥ مللى جرام من هذا المركب و ٧٤٠ مللى جم من N11, N1, N1, N,N,N',N',N''-pentamethyldiethylenetriamine خماسي ميثيل ثنائي إيثيل إينتريامين N,N,N',N',N''-pentamethyldiethylenetriamine في ١٥ مللى لتر THF تم إضافة قطرات ١.٦٦ مللى لتر من N - بيوتيل ليثيوم n-butyllithium (٢.٥٥ M محلول هكسان hexane) عند ٧٤.٠ درجة بعد التقليب عند ١٥ - ٧٠ درجة لمدة ساعة وتم إضافة ٠.٥ مللى لتر N - فورميل فورمالين N-formylmorpholine - تم رفع درجة حرارة خليط التفاعل ببطء إلى ٦ درجة مئوية بعد ذلك تم إضافة N1 حمض هيدروكلوريك 1N hydrochloric acid لخليط التفاعل خلال التبريد على الثلج ثم تم إستخلاصه مع خليط من الهكسان hexane و N - بيوتيل ميثيل إثير t-butyl methyl ether وجفف فوق سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate ثم سحب العامل المجفف وتركيز المرشحي تحت ضغط مقلل تم تنقية الراسب بواسطة ٢٠ كروماتوجراف عمود جيلاتين سيليك (أسيتيك إيثيل هبتان) silica gel column

chromatography (heptane-ethyl acetate) لكى يعطى مركب العنوان (٣٢١ مللى جرام)

كزيت

الرنين النووى

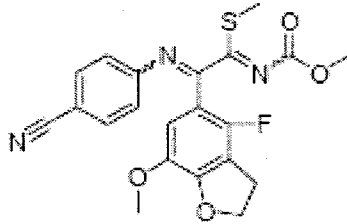
١٦١ ب

الصيغة الكيميائية ٣٩٧

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.34 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 3.89 (s, 3H) 4.82 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.24 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H) 10.18 (s, 1H)

[0973] (161b) [2-(4-cyanophenylimino)-2-(4-fluoro-7-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester

[0974] [Chemical Formula 397]



بعد إضافة ٩٦٦ مللى جرام من ٤-أمينو بنزونيتريل 4-aminobenzonitrile و ١ جم

MS3A و ٥٠٧ مللى جم و $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ و ٢ مللى لتر سيانيد ثلاثة ميثيل سيليل

4-fluoro-7-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-carbaldehyde إلى محلول trimethylsilyl

١٥ فى ٢٥ مللى لتر THF تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere تم تقليب الخليط عند R.T

لمدة ١٤ ساعة.

تم ترشيح الخليط خلال سيليت celite وتم غسيل السيليت بأسيئات الإيثيل

ethyl acetate تم تركيز الطبقة العضوية تحت ضغط مقل.

إلى محلول من الراسب فى ٣٠ مللى لتر إيثانول THF : ethanol = ٢ : ١ مذيب

٢٠ مخلوط تم إضافة ١٠ مللى لتر من ٢٠٪ محلول كبريتيد أمونيوم ammonium sulfide مائى

ثم تقليب الخليط عند R.T لمدة ٦ ساعات.

تم إضافة الماء لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل بعد غسل الطبقة العضوية بالماء وماء البحر المشبع تم تجفيفها على سلفات صوديوم لا مائية anhydrous sodium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل لكي يعطى 2-(4-cyanophenylamino)-2-(4-fluoro-7-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-

yl)thioacetamide ٥

إلى محلول من هذا المركب فى ١٠ مللى لتر أسيتو نيتريل acetonitrile تم إضافة ١ جم Me₃ O+ BF₄- وتم تقليب الخليط عند R.T لمدة ٣٠ دقيقة تم إضافة هيدروجين كربونات صوديوم مائية aqueous sodium hydrogencarbonate مشبعة لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل بعد غسل الطبقة العضوية بماء بحر مشبع تم تجفيفها على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل . ١٠

إلى محلول من هذا الراسب فى ٣٠ مللى لتر أسيتات إيثيل ethyl acetate تم إضافة ١.٥ جم من ثانى أكسيد المنجنيز manganese dioxide وتم تقليب الخليط عند R.T لمدة ساعة تم ترشيح خليط التفاعل خلال سيليت celite وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل .

بعد إضافة ٤ مللى لتر من ٦.٤.٢ كوليدين 2,4,6-collidine و ٢ مللى لتر كلورو فورمات ميثيل methyl chloroformate على محلول من الراسب فى ٥٠ مللى لتر طولوين toluene تم تقليب الخليط عند ٨٠ درجة لمدة ١ ساعة تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere بعد تبريد خليط التفاعل تم إضافة ٠.٥ N حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate بعد غسل الطبقة العضوية بماء ملح "بحر" مشبع ثم silica gel column chromatography (ethyl acetate- ٢٠ heptane) مركب العنوان (١.٦٨ جم مركب أيسومري isomeric) كصلب أصفر فاتح .

الرنيين النووى

الصيغة الكيميائية ٣٩٨

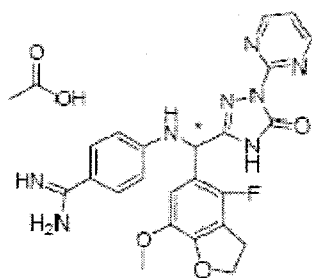
¹H-NMR (CDCl₃) Two main isomers:

δ 2.33 (s, 3H) 3.31 (t, J=8.8Hz, 2H) 3.63 (s, 3H) 3.90 (s, 3H) 4.79 (t, J=8.8Hz, 2H) 6.82 (d, J=7.2Hz, 1H) 7.07 (d, J=8.0Hz, 2H) 7.59 (d, J=8.0Hz, 2H)

δ 2.48 (s, 3H) 3.17 (t, J=7.6Hz, 2H) 3.61 (s, 3H) 3.69 (s, 3H) 4.70 (t, J=7.6Hz, 2H) 6.43 (d, J=5.6Hz, 1H) 7.33 (d, J=5.6Hz, 2H) 7.51 (d, J=8.8Hz, 2H)

[0975] (161c) (R) and (S)-4-[[4-fluoro-7-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[0976] [Chemical Formula 398]



بعد إضافة ١٤٤ مللى جم من ٢- هيدرازينو بيريميدين 2-hydrazinopyrimidine

و ٩٠٠ ميكرو لتر من ثلاثة إيثيل أمين triethylamine إلى محلول ٦٢٤ مللى جرام من .

1-[2-(4-cyanophenylimino)-2-(4-fluoro-7-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)]- ١٥

methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester في ١٢ مللى لتر DMF تم تقليب

الخليط عند ٨٥ درجة مئوية طوال الليل تحت جو نيتروجيني nitrogen atmosphere - تم

تركيز خليط التفاعل وإذابة الراسب في ٦.٦ مللى لتر ميثانول methanol : حمض أسيتيك

acetic acid = ١ : ١ مذيب مخلوط بعد إضافة ١ جم من سيانو ثلاثة هيدروبورات الصوديوم

sodium cyanotrihydroborate للمحلول تم تقليب الخليط عند R.T لمدة ساعة . تم إضافة ٢٠

أسيتات الإيثيل ethyl acetate لخليط التفاعل وتم غسل الطبقة العضوية بحمض هيدروكلوريك

hydrochloric acid مخفف وماء ملح مشبع ثم NAM silica gel column chromatography

4-[[4-fluoro-7-methoxy-2,3- يعطى لكي (methanol-ethyl acetate)

dihydrobenzofuran-5-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzonitrile ٤١٤ مللى جرام كصلب أصفر فاتح .

٥ على محلول ٤١٤ مللى جرام من هذا المركب فى ٩ مللى لتر بيريدين pyridine تم إضافة ١.٢ مللى لتر ثلاثي إيثيل أمين triethylamine و ٩ مللى لتر من ٢٠٪ محلول مائى من كبريتيد الأمونيوم ammonium sulfide وتم تقليب الخليط طوال الليل عند ٦٠ درجة تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere تم تركيز خليط التفاعل وتنقية الراسب بواسطة كروماتوجراف chromatography سائل عكسى الطور عالى الاداء - أسينو نيتريل acetonitrile ماء و ٠.٠٠١٪ حمض أسيتيك acetic acid - liquid chromatography ١٠ (acetonitrile-water, 0.1) ٪(acetic acid) لكي يعطى 4-[[4-fluoro-7-methoxy-2,3-

dihydrobenzofuran-5-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}thiobenzamide ٢٠٧ مللى جرام كصلب أصفر فاتح

١٥ إلى معلق ٢٠٧ مللى جم من هذا المركب فى ١٠ مللى لتر أسينو نيتريل acetonitrile تم إضافة ٦٨.٢ مللى جرام Me₃O⁺BF₄⁻ وتم تقليب الخليط عند R.T لمدة ١٥ دقيقة بعد إضافة ٥ مللى لتر أيزو بروبانونول isopropanol و ٠.١ مللى لتر من ٣.٣.١.١ رباعى ميثيل ثنائى سيلازن 1,1,3,3-tetramethyldisilazane و تم تقليه عند ٦٠ درجة لمدة ٣٦ ساعة تم تركيز خليط التفاعل وتنقية الراسب بواسطة كروماتوجراف سائل عكسى الطور عالى الاداء (أسينو نيتريل acetonitrile - ماء ٠.٠١٪ حمض أسيتيك acetic acid) لكي يعطى

4-[[4-fluoro-7-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate ١٧٣ مللى جرام . ٢٠

تم استخدام عمود سوميشيرال ٢٥٠٠ - A SUMICHIRAL OA-2500 لعمل تحليل
بصرى لأجل ١٧٣ مللى جرام من هذا المركب وتم الحصول على جزء اول ٧١ مللى جرام
= من مركب العنوان كصلب أبيض.

الرنين النووي

زمن إبقاء HPLC : ٢٨ دقيقة

مُثَال ١٦٢ :

أ ١٦٢

الصيغة الكيميائية ٣٩٩

A SUMICHIRAL OA-2500 column was used for optical resolution of 173 mg of this compound, and the first fraction (71 mg) of the title compound was obtained as a white solid.

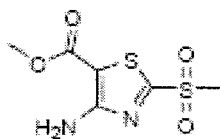
¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.92 (s, 3H)3.27 (t, J=8.8Hz, 2H)3.76 (s, 3H)4.66 (t, J=8.8Hz, 2H)5.88 (s, 1H)6.86 (d, J=8.8Hz, 2H)6.97 (d, J=5.6Hz, 1H)7.31 (t, J=4.8Hz, 1H)7.62 (d, J=8.8Hz, 2H)8.77 (d, J=4.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 28 min

[0977] Example 162: (R) and (S)-4-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro[1,2,4]triazol-1-yl}thiazole-5-carboxylic acid

[0978] (162a) 4-amino-2-methanesulfonylthiazole-5-carboxylic acid methyl ester

[0979] [Chemical Formula 399]



بعد إضافة ٤٥.٢ جم من 4-amino-2-methylsulfonylthiazole-5-carboxylic acid

methyl ester [CAS No.60093-05-2] إلى ٢ لتر ماء : ميثانول methanol = ١ : ١ مذيب

مخلوط عند R.T تم إضافة ٤٠.٨ جم أكسون (علامة تجارية) OxoneTM بأجزاء صغيرة

٢٥ خلال فترة زمنية ٣٠ دقيقة مع التقليب وتم تقليب خليط التفاعل عند R.T لمدة ٢٤ ساعة

ثم تم صبه في خليط من ١٠ لتر أسيتات إيثيل ethyl acetate و ١٠ لتر ماء بعد غسل

الطبقة العضوية بواسطة ٥ لتر ماء ملح مشبع تم تجفيفها على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل لكي يعطى مركب العنوان ٣٧.٦ جم كصلب أبيض.

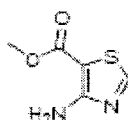
الرنين النووي

١٦٢ ب

٥

الصيغة الكيميائية ٤٠٠

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.29 (s, 3H) 3.90 (s, 3H) 6.00 (br.s, 2H)
[0980] (162b) 4-aminothiazole-5-carboxylic acid methyl ester
[0981] [Chemical Formula 400]



١٠

إلى محلول ٣٧.٦ جم من of 4-amino-2-methanesulfonylthiazole-5-carboxylic acid methyl ester في ١ لتر ميثانول : THF = ١ : ١ مذيب مخلوط عند R.T تم إضافة ١٥ جم بوروهيدريد صوديوم sodium borohydride بكميات صغيرة خلال فترة زمنية ١٠ دقائق عند تقليب خليط التفاعل عند R.T لمدة ٤٠ ساعة ثم تم صبه في خليط ٦ لتر أسيتات إيثيل ethyl acetate و ٣ لتر ماء تم غسل الطبقة العضوية بواسطة ٣ لتر ماء و ٣ لتر ماء ملح وتم إسخلاص الطبقة المائية مرة أخرى بأسيتات الإيثيل ethyl acetate ثم تم إتحاد الطبقات العضوية و silica gel column chromatography (ethyl acetate-heptane) مركب العنوان و ١٥.٣ جم كصلب أصفر فاتح .

الرنين النووي

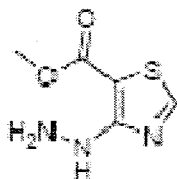
١٦٢ ث

٢٠

الصيغة الكيميائية ٤٠١

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.85 (s, 3H) 5.87 (br.s, 2H) 8.54 (s, 1H)
[0982] (162c) 4-hydrazinothiazole-5-carboxylic acid methyl ester

[0983] [Chemical Formula 401]



إلى محلول ٤- أمينو ثيازول - ٥- إستر ميثيل حمض كربوكسيليك
 4-aminothiazole-5-carboxylic acid methyl ester (١٥.٣ جم) في حمض هيدروكلوريك
 ٥ hydrochloric acid مركز ٩٠ مللى لتر - تم إضافة قطرات من محلول مائى ١٠ مللى لتر
 محتوى على نيتريت صوديوم sodium nitrite (٧.٣١ جم) عند صفر - ١٠ ثم تم تقليب خليط
 التفاعل عند صفر درجة مئوية لمدة ٣٠ دقيقة - إلى هذا الخليط ثم إضافة محلول حمض
 هيدروكلوريك hydrochloric acid مركز ١٠٠ مللى لتر - محتوى على كلوريد قصدير
 stannous chloride ٧٣.٢ جم - عند صفر - ١٠ درجة مئوية وتم تقليب الخليط عند نفس
 ١٠ درجة الحرارة لمدة ٢ ساعة .

تم ترشيح الخليط وتم إضافة المرشحي بحرص إلى معلق من كربونات بوتاسيوم
 وسيليت celite فى أسيتات إيثيل ethyl acetate (٣ لتر) خلال التقليب مع إضافة منظمة من
 كربونات البوتاسيوم potassium carbonate لمنع محلول حامضى .

بعد إضافة المادة المرشحة إلى محلول من هذا الخليط فى أسيتات إيثيل ethyl acetate
 ١٥ تم جعله قاعدى مرة أخرى مع no محلول هيدروكسيد صوديوم مائى aqueous sodium
 hydroxide تم السماح بوقف الخليط ثم تم فصل معظم المادة الطافية (طبقة عضوية A) تم
 ترشيحالمعلق الباقي خلال سيليت وتم فصل المرشح إلى طبقة عضوية B وطبقة مائية A .

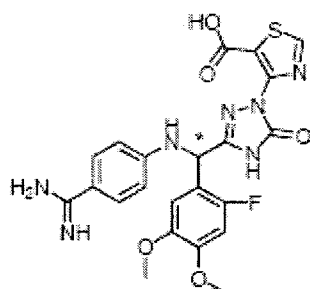
تم إضافة أسيتات إيثيل ethyl acetate (٥٠٠ مللى لتر) وسلفات ماغنسيوم لا مائية
 anhydrous magnesium sulfate للمادة المرشحة وتم تقليب الخليط ثم تم ترشيحه ثم إعاد
 ٢٠ إستخلاص فى طبقة مائية A بالمرشح الناتج = ثم تكرار غسل المادة المرشحة وإعادة
 إستخلاص الطبقة المائية A ٤ مرات بنفس الأسلوب - ثم إتحاد طبقة عضوية A وطبقة

عضوية B مع الطبقة العضوية والمحصول عليها وتم تجفيف الخليط على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate وتم سحب العامل المجفف وتركيز لامرئ تحت ضغط مقل تم تنقية الراسب بواسطة كروماتوجراف عمود جيلاتين سيليكاً ٠ أسيتات إيثيل - هيثان (ethyl acetate-methanol) silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate) لكي يعطى مركب العنوان ١١.٦ جم كصلب اصفر فاتح.

الرنين النووي

الصيغة الكيميائية ٤.٢

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.83 (s, 3H) 4.14 (br.s, 2H) 7.55 (br.s, 1H) 8.61 (s, 1H) [0984] (162d) (R) and (S)-4-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro[1,2,4]triazol-1-yl}thiazole-5-carboxylic acid [0985] [Chemical Formula 402]



بعد إضافة ١١٥ مللى جم من 4-hydrazinothiazole-5-carboxylic acid methyl ester و ٩٣ ميكرو لتر من ثلاثي إيثيل أمين triethylamine إلى محلول ٣١٥ مللى جرام من [2-(2-fluoro-3,4-dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester في ٥٠ مللى DMF تم تقليب الخليط عند ٨٥ درجة لمدة ٢٤ ساعة تحت جو نيتروجيني nitrogen atmosphere ثم تم تركيز الخليط .

تم إضافة الراسب في ٥ مللى لتر THF ثم تم إضافة ٥٣٤ ميكرو لتر من NO هيدروكسيد صوديوم مائي aqueous sodium hydroxide وتم تقليب الخليط عند R.T لمدة ١٤

ساعة بعد إضافة ١٠ مللى لتر ماء و ٧٠٠ ميكرو لتر من NO حمض هيدروكلوريد لخليط التفاعل تم إستخلاصه بأسيتات الإيثيل ethyl acetate بعد غسل الطبقة العضوية بماء الملح المشبع تم تجفيفها على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate وتم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل .

٥ إلى محلول من الراسب فى ٩ مللى لتر ميثانول methanol : ماء : حمض أسيتيك acetic acid = ١ : ١ : ١ مذيب مخلوط تم إضافة ٣٠٠ مللى جرام بودرة حديد وتم تقليب الخليط عند ٦٠ درجة مئوية لمدة ٢٠ ساعة تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere بعد ترشيح خليط التفاعل تم تنقيته بواسطة كروموتوجراف سائل liquid chromatography عكسى الطور على الأداء (اسيتو نيتريل acetonitrile - ماء ٠.١٪ حمض ثلاثى فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid) لكى يعطى ١٥٠ جرام من 4-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)- (2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro[1,2,4]triazol-1-yl}thiazole-5-carboxylic acid trifluoroacetate

طيف الكتلة : ٥١٤

١٥ تم تحليل هذا المركب بصرياً بإستخدام عمود سوميشيرال OA - ٢٥٠٠ وتم الحصول على جزء أول (٥٠ مللى جرام) من مركب العنوان كصلب أبيض. الرنين النووي

زمن إبقاء HPLC : ٢٤ دقيقة (١ سم العمود سوميشيرك OA - ٢٥٠٠ و ٣٠ مم * ٢٥ سم والمصنه : سوميكا لخدمات التحليل الكيميائى المحدودة . الطور المتحرك M٠.٥ محلول أسيتات أمونيوم - ميثانول ومعدل الفصل ٢٠ مللى

٢٠ لتر / دقيقة .

مثال ١٦٣ :

أ ١٦٣

التركيبية الكيميائية : ٤٣

Mass spectrum (ESI)m/z: 514 (M+H)⁺

This compound was optically resolved using a SUMICHIRAL OA-2500 column, and the first fraction (50 mg) of the title compound was obtained as a white solid.

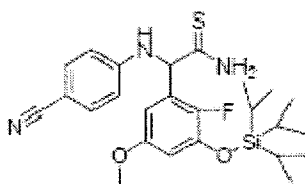
¹H-NMR (CD₃OD)δ 3.78 (s, 3H)3.83 (s, 3H)5.91 (s, 1H)6.82-6.87 (m, 3H)7.07 (d, J=7.2Hz, 1H)7.62 (d, J=8.8Hz, 2H)8.89 (s, 1H)

HPLC retention time: 24 min (Column name: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ × 25 cm, Manufacturer: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Mobile phase: 0.5 mM ammonium acetate-methanol solution, Elution rate: 25 ml/min)

[0986] Example 163: (R) and (S)-4-(3-{(4-carbamimidoylphenylamino)-[2-fluoro-3-(3-hydroxypropoxy)-5-methoxyphenyl]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)thiazole-5-carboxylic acid

[0987] (163a) 2-(4-cyanophenylamino)-2-(2-fluoro-5-methoxy-3-triisopropylsilanyloxyphenyl)thioacetamide

[0988] [Chemical Formula 403]



بعد إضافة ١٨ مللى جم من أمينو بنزو نيتريل 4-aminobenzonitrile و ٥٠ جم

MS3A و ٦.٦٥ جم من YB (OTF)3 و ٢٨.٦ مللى لتر من سيانيد ثلاثة ميثيل

سيليل trimethylsilyl cyanide إلى محلول ٥٠٠.٤ جم من 2-fluoro-5-methoxy-3-

٢٠ triisopropylsilanyloxybenzaldehyde (مثال ٣ب) في ٣٠٠ مللى لتر THF تحت جو

نيتروجيني nitrogen atmosphere.

تم تقليب الخليط عند R.T لمدة ٤ ساعات تم ترشيح الخليط خلال سيليت celite وتم

غسل السيليت باسيتات الإيثيل ethyl acetate تم تركيز الطبقة العضوية تحت ضغط مقل

تم إذابة الراسب في أسيتات إيثيل ethyl acetate وتم غسل الطبقة العضوية بالماء وماء

٢٥ الملح المشبع ثم جففت على سلفات صوديوم لا مائية anhydrous sodium sulfate ثم

سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقل - تم تعليق الصلب

المحصول عليه في أسيتات إيثيل هيبتات ethyl acetate-heptane (١ : ٢) وتم ترشيح

الصلب لكي يعطى 4-{{cyano-(2-fluoro-5-methoxy-3-

triisopropylsilanyloxyphenyl)methyl]amino}benzonitrile ٥٩.٣٢ جم .

إلى محلول ٥٩.٣٢ جم من هذا المركب في ٦٩٠ مللى لتر ميثانول : THF = ٢ : ١

٥ مذيب مخلوط تم إضافة ٢٣٠ مللى لتر من ٢٠٥ محلول كبريتيد أمونيوم ammonium sulfide

مائي وتم تقليب الخليط عند R.T لمدة ٦ ساعات بعد إضافة أسيتات إيثيل (١٠٠٠ مللى لتر)

وماء (١٠٠٠ مللى لتر) لخليط التفاعل ثم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate وتم

غسل الطبقة العضوية بماء الملح المشبع وجففت على سلفان ماغنسيوم لا مائية تم سحب

العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقل .

١٠ تم إذابة الراسب في ٢٠٠ مللى DMF ثم تم إضافة ٦.٣ جم إيميدازول imidazole

و ١٥.١ جم كلورو ثلاثة أيزو بروبيل سيلان chlorotriisopropylsilane وتم تقليب خليط

التفاعل عند R.T لمدة ٦ ساعات تم تخفيف الخليط بأسيتات الإيثيل وغسل بالماء وماء الملح

المشبع و 4-{{cyano-(2-fluoro-5-methoxy-3-

triisopropylsilanyloxyphenyl)methyl]amino}benzonitrile مركب العنوان ٥٧.٩٧ جم

١٥ كطصالب أصفر فاتح .

الرنين النووي

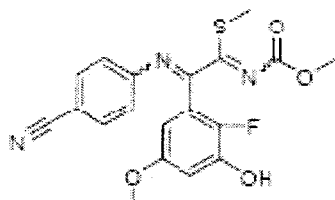
١٦٣ ب

الصيغة الكيميائية ٤٠٤

¹H-NMR (CDCl₃)δ 1.10-1.16 (m, 18H)1.25-1.35 (m, 3H)3.67 (s, 3H)5.42 (d, J=4.8Hz, 1H)6.03 (d, J=4.8Hz, 1H)6.43-6.48 (m, 2H)6.55 (d, J=8.8Hz, 2H)7.34-7.38 (m, 1H)7.38 (d, J=8.8Hz, 2H)7.42-7.46 (m, 1H)

[0989] (163b) [2-(4-cyanophenylimino)-2-(2-fluoro-3-hydroxy-5-methoxyphenyl)-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester

[0990] [Chemical Formula 404]



إلى معلق من ٥٧.٩٦ جم من 2-(4-cyanophenylamino)-2-(2-fluoro-5-methoxy-3-triisopropylsilyloxyphenyl)thioacetamide في ٢٠٠ مللى لتر أسيتو نيتريل acetonitrile تم إضافة ١٨.٥ جم $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ وتم تقليب الخليط عند R.T لمدة ٣ ساعات .

بعد إضافة ٢.١ جم من $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ لخليط التفاعل تم تقليه أكثر عند R.T لمدة ١ ساعة تم إضافة هيدروجين كربونات صوديوم مائي مشبع aqueous sodium hydrogencarbonate لخليط التفاعل وتم عمل غستخلاص باسيتات الإيثيل بعد غسل الطبقة العضوية بماء الملح المشبع تم تجفيفها على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate ثم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقل

لكى يعطى 2-(4-cyanophenylamino)-2-(2-fluoro-5-methoxy-3-triisopropylsilyloxyphenyl)thioacetimidic acid methyl ester (منتج خام) .

تم إذابة المنتج الخام في ٥٠٠ مللى لتر أسيتات إيثيل ethyl acetate وتم إضافة ١١٢ جم ثانى أكسيد المنجنيز manganese dioxide وتم تقليب الخليط عند R.T لمدة ٤ ساعات تم ترشيح الخليط وتركيز المرشح تحت ضغط مقل .

بعد إذابة الراسب في ٥٠٠ مللى لتر طولوين toluene تم إضافة ٣٩ مللى لتر من ٦.٤.٢ كوليدين 2,4,6-collidine و ٢٣ مللى لتر كلورو فورمات ميثيل methyl chloroformate وتم تقليب الخليط عند ٨٠ درجة لمدة ٤ ساعات تحت جو نيتروجيني nitrogen atmosphere بعد تبريد خليط التفاعل وتم إضافة 1N حمض هيدرو كلوريك وتم

عمل إستخلاص من باسيتات الإيثيل ethyl acetate (٥.٧٨ جم) كصلب أصفر .

[2-(4-cyanophenylimino)-2-(2-fluoro-5-methoxy-3-

إذابة

بعد

triisopropylsilanyloxyphenyl)-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester

٤٥.٧٨ جم من هذا المركب في ٤٠٠ مللى لتر THF تم إضافة ٩٠ مللى لتر TBAF (١.٠٠

M محلول THF) وتم تقليب خليط التفاعل عند R.T لمدة ١ ساعة تم إضافة كلوريد أمونيوم

مائي مشبع aqueous ammonium chloride لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص من أسيتات

الإيثيل silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate) مركب العنوان

(٢٧.٨٣ جم مركب أيسومري isomeric) كصلب اصفر فاتح .

الرنين النووي

١٦٣ ث

الصيغة الكيميائية : ٤٠٥

١٠

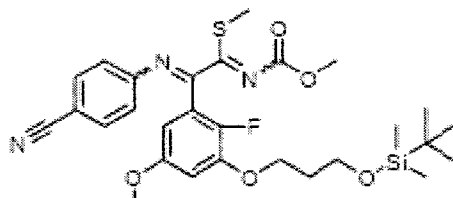
¹H-NMR (CDCl₃) Two main isomers:

δ 2.34 (s, 3H)3.62 (s, 3H)3.67 (s, 3H)5.37 (d, J=4.8Hz, 1H)6.88-6.91 (m, 1H)6.56 (dd, J=3.2, 7.2Hz, 1H)7.10 (d, J=8.4Hz, 2H)7.50 (d, J=8.4Hz, 2H)

δ 2.48 (s, 3H)3.61 (s, 3H)3.80 (s, 3H)5.26 (d, J=3.6Hz, 1H)6.17-6.19 (m, 1H)6.75 (dd, J=2.8, 6.8Hz, 1H)6.81 (d, J=8.4Hz, 2H)7.61 (d, J=8.4Hz, 2H)

[0991] (163c) (2-{3-[3-(t-butyl dimethylsilanyloxy)propoxy]-2-fluoro-5-methoxyphenyl}-2-(4-cyanophenylimino)-1-methylsulfanylethylidene)carbamic acid methyl ester

[0992] [Chemical Formula 405]



٢٠

بعد إضافة ٠.٤٨٩ جم كريونات سيزيوم cesium carbonate و ٠.٣٤٨ مللى

لتر من (3-bromopropoxy)-t-butyl dimethylsilane في ١٠ مللى DMF تم تقليب

الخليط عند R.T لمدة ٢٤ ساعة بعد ذلك تم إضافة ٥٠ مللى لتر ماء لخليط

التفاعل وتم عمل إستخلاص بواسطة ١٠٠ مللى لتر أسيتات إيثيل ethyl acetate

- تم غسل الطبقة العضوية بواسطة ٥٠ مللى لتر ماء و ٥٠ مللى لتر ماء بحر مشبع بهذا

الترتيب ثم [2-(4-cyanophenylimino)-2-(2-fluoro-3-hydroxy-5-methoxyphenyl)-1-

methysulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester لى تعطة ٠.٥١٧ جم من مركب

العنوان .

الرنين النووي

٥

١٦٣ د

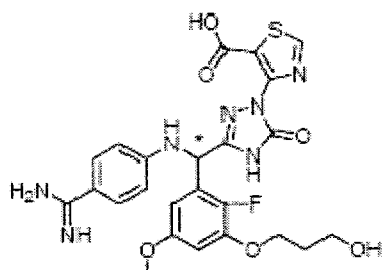
الصيغة الكيميائية : ٤٠٦

¹H-NMR (CDCl₃) Two main isomers:

δ 0.01 and 0.04 (s, 6H) 0.87 and 0.90 (s, 9H) 1.94 and 2.01 (quint, J=6.0Hz, 2H) 2.34 and 2.46 (s, 3H) 3.60 and 3.63 (s, 3H) 3.66 and 3.81 (s, 3H) 3.74 and 3.79 (t, J=6.0Hz, 2H) 4.01 and 4.10 (t, J=6.0Hz, 2H) 6.11 and 6.89 (t, J=3.4Hz, 1H) 6.52 and 6.61 (dd, J=6.7, 3.4Hz, 1H) 6.81 and 7.08 (d, J=8.5Hz, 2H) 7.47 and 7.60 (d, J=8.5Hz, 2H)

[0993] (163d) (R) and (S)-4-(3-((4-carbamimidoylphenylamino)-[2-fluoro-3-(3-hydroxypropoxy)-5-methoxyphenyl]methyl)-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)thiazole-5-carboxylic acid

[0994] [Chemical Formula 406]



بعد إضافة ١٧٢ مللى جم من 4-hydrazinothiazole-5-carboxylic acid methyl

ester فى ١٥ مللى لتر DMF تم تقليب الخليط عند ٨٥ درجة لمدة ٢٤ ساعة تحت جو

نيتروجينى nitrogen atmosphere . ٢٠

تم تركيز خليط التفاعل وإذابة الراسب فى ٣٠ مللى لتر ميثانو : THF = ٢ : ١

مذيب مخلوط بعد إضافة ١٨١ ميكرو لتر حمض اسيتيك acetic acid و ٥٦٦ مللى جرام

سيانو ثلاثة هيدرو بورات صوديوم للمحلول تم تقليب الخليط عند R.T لمدة ٢٠ ساعة بعد ذلك

تم إضافة ١٠٠ مللى لتر ماء للخليط وتم عمل إستخلاص بواسطة ٢٠٠ مللى لتر أسيتات إيثيل ethyl acetate تم غسل الطبقة العضوية وبواسطة ١٠٠ مللى لتر و ١٠٠ مللى لتر ماء بحر مشبع بهذا الترتيب ثم جففت على سلفان ماغنسيوم لا مائة تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل.

٥ تم إضافة الراسب فى ٢٠ مللى لتر ميثانول methanol ثم تم إضافة فى ٤ مللى

لتر من NO هيدروكسيد صوديوم مائى aqueous sodium hydroxide وتم تقليب خليط التفاعل عند R.T لمدة ٥ ساعات - تم إضافة حمض استيك لخليط التفاعل والذي تم تركيزه بعد ذلك تحت ضغط مقلل وتم إذابة الراسب فى ١٠ مللى لتر ميثانول ثم تم

إضافة ١٣٨ ميكرو لتر ثلاثة إيثيل أمين triethylamine و ٣١٣ مللى جرام كلوريد هيدروكسيل أمونيوم hydroxylammonium chloride و تم تسخين الخليط عند ٦٠ درجة ١٠

مئوية لمدة ٢٠ ساعة تحت جونيتروجينى nitrogen atmosphere بعد التبريد تم إضافة

١٠ مللى لتر حمض أستيك ١٠ مللى لتر ماء و ١.٠١ جم بودرة حديد لخليط

التفاعل وإستمر التسخين عند ٦٠ درجة لمدة ٢٠ ساعة تحت جونيتروجينى

nitrogen atmosphere بعد تبريد خليط التفاعل تم ترشيحه خلال سيليت celite

ونقى بواسطة كروموتوجراف عكسى الطور على الداء أسيتو نيزيل ماء ١٥

acetonitrile-water و ٠.١٪ حمض ثلاثة فلورو أسيتيك (trifluoroacetic acid) لكى يعطى 4-

(3-{(4-carbamimidoylphenylamino)-[2-fluoro-3-(3-hydroxypropoxy)-5-

methoxyphenyl]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)thiazole-5-carboxylic

acid trifluoroacetate تم تحليل هذا المركب بصرياً بإستخدام عمود سوميشيرال

٢٠ OA - ٢٥٠٠ وتم الحصول على جزء أول (١٠.٢ مللى جم) من مركب العنوان كصلب

أبيض.

الرنين النووي

زمن إبقاء HPLC : ١٦ دقيقة (اسم العمود : سوميشيرال OA-٢٥٠٠ ٣٠ مم * ×

١٥ سم والصمغ سوميكال لخدمات التحليل الكيميائي المحدودة الطور المتحرك ٠.٥ M محلول اسيتات أمونيوم - ميثانول معدل الفصل ٣٠٠ مللى لتر/ دقيقة) .

مثال ١٦٤

أ ١٦٤

٥

الصيغة الكيميائية ٤٠٧

This compound was optically resolved using a SUMICHIRAL OA-2500 column, and the first fraction (10.2 mg) of the title compound was obtained as a white solid.

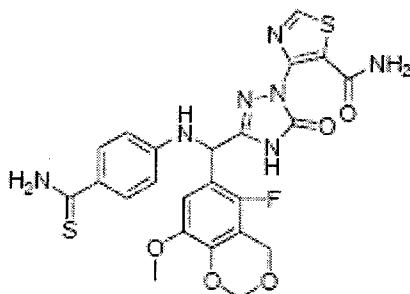
¹H-NMR (CD₃OD) δ 2.00 (quint, 6.3Hz, 2H) 3.74 (s, 3H) 3.75 (t, J=6.3Hz, 2H) 4.13 (t, J=6.3Hz, 2H) 5.94 (s, 1H) 6.52 (dd, J=6.7, 3.0, 1H) 6.56 (dd, J=5.5, 3.0, 1H) 6.75 (d, J=8.9Hz, 2H) 7.64 (d, J=8.9Hz, 2H) 8.88 (s, 1H)

HPLC retention time: 16 min (Column name: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ × 25 cm, Manufacturer: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Mobile phase: 0.5 mM ammonium acetate-methanol solution, Elution rate: 30 ml/min)

[0995] Example 164: (R) and (S)-4-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(5-fluoro-8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}thiazole-5-carboxylic acid amide

[0996] (164a) 4-{3-[(5-fluoro-8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-(4-thiocarbamoylphenylamino)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}thiazole-5-carboxylic acid amide

[0997] [Chemical Formula 407]



إلى محلول ٢٣٥ مللى جرام من 4-{3-[(4-cyanophenylamino)-(5-fluoro-8-

methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1- ٢٥

yl}thiazole-5-carboxylic acid methyl ester مثال ١٦٥ ب في ٤ مللى لتر بيريدين pyridine تم إضافة ٠.٢ مللى لتر ثلاثة إيثيل أمين triethylamine و ٤ مللى لتر من ٢٠٪ محلول كبريتيد أمونيوم ammonium sulfide مائى وتم تقليب الخليط طوال الليل عند ٦٠ درجة تحت جو نيتروجيني nitrogen atmosphere - تم تركيز خليط لتفاعل وتنقية الراسب بواسطة كروموتوجراف سائل عكسى الطور على الأداء (أسيتو نيتريل acetonitrile - ماء ٠.١٪ حمض أسيتيك acetic acid) لكى يعطى مركب العنوان (١٠٩ مللى جم) كصلب أصفر فاتح .

الرنين النووى

ب ١٦٤

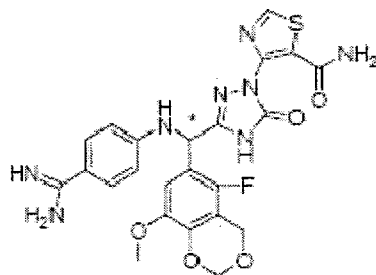
الصيغة الكيميائية ٤٠٨

١٠

Mass spectrum (ESI)m/z: 558 (M+H)⁺

[0998] (164b) (R) and (S)-4-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(5-fluoro-8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}thiazole-5-carboxylic acid amide

[0999] [Chemical Formula 408]



بعد إضافة ٣٣ مللى جرام نم Me₃ O⁺ BF₄⁻ إلى معلق ١٠٩ مللى جرام من

4-{3-[(5-fluoro-8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-(4-

thiocarbamoylphenylamino)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}thiazole-5-

carboxylic acid amide في ١ مللى لتر أسيتو نيتريل acetonitrile وتم تقليب خليط

التفاعل عند R.T لمدة ٣٠ دقيقة وبعد ذلك تم إضافة ٤ مللى لتر أيزو

بروبانول isopropanol و ٠.٠٥٥ مللى لتر من ٣.٣.١.١ رباعي ميثيل ثنائى
1,1,3,3-tetramethyldisilazane التفاعل وتم تنقية الراسب بواسطة كروماتوجراف
سائل liquid chromatography على الأداء عكسى الأداء (أسيتو بنزيل acetonitrile
ماء - ٠.١ ٥ حمض أسيتيك acetic acid) لى يعط 4-{3-[(4-

carbamimidoylphenylamino)-(5-fluoro-8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-
yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}thiazole-5-carboxylic acid amide
(٣٦ مللى جم) .

تم استخدام عمود سوميشير إلى ٢٥٠٠ - SUMICHIRAL OA-2500 لعمل تحليل
بصرى لأجل ٣٦ مللى جرام من هذا المركب وتم الحصول على جزء اول (١٢.٢٦ مللى
١٠ جرام) من مركب العنوان كصلب أبيض.

الرنين النووى

زمن إبقاء HPLC : ١٢ دقيقة (اسم العمود : سوميشيرال Sumika Chemical
Analysis Service, Ltd ٢٥٠٠ - ٣٠٠٠ مم * ٢٥ سم والصمغ سوميكال لخدمات التحليل
الكيميائى المحدودة الطور المتحرك ٠.٥ M محلول اسيتات أمونيوم - ميثانول mM
١٥ ammonium acetate-methanol معدل الفصل ٢٠ مللى لتر/ دقيقة) .

مثال ١٦٥

أ ١٦٤

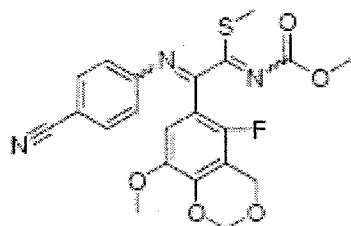
الصيغة الكيميائية ٤.٩

¹H-NMR (CD₃OD) δ 3.75 (s, 3H) 4.81-4.92 (m, 2H) 5.23 (s, 2H) 5.79 (s, 1H) 6.79 (d,
J=8.8Hz, 2H) 7.03 (d, J=6.8Hz, 1H) 7.58 (d, J=8.8Hz, 2H) 9.01 (s, 1H)
HPLC retention time: 12 min (Column name: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ ×
25 cm, Manufacturer: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Mobile phase: 0.5
mM ammonium acetate-methanol solution, Elution rate: 20 ml/min)
[1000] Example 165: (R) and (S)-4-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(5-fluoro-8-
methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-

yl}thiazole-5-carboxylic acid

[1001] (165a) [2-(4-cyanophenylimino)-2-(5-fluoro-8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester

[1002] [Chemical Formula 409]



إلى محلول ٩٣١ مللى جم من 5-fluoro-8-methoxy-4H-benzo-[1,3]dioxine-6- carbaldehyde (مثال ٣٢ ب) فى ٢٠ مللى لتر THF تم أفة ٥٢٠ مللى جم ٤ - أمينو بنزونيتريل 4-aminobenzonitrile و ١ جم MS3A و ٧٢٠ مللى جم و 3 Yb (OTF) و ١ مللى لر سيانيد ثلاثة سيليل trimethylsilyl cyanide وتم تقليب الخليط طوال الليل عند R.T تم ترشيح خليط التفاعل خلال سيليت celite وتم غسل السيليت بايثيل الإثيل ethyl acetate - تم تركيز الطبقة العضوية تحت ضغط مقل .

إلى محلول من الراسب فى ١٥ مللى لتر ميثانول THF : methanol = ٢ : ١ مذيب مخلوط تم إضافة ٥ مللى لتر ٢٠٪ ملول مائى من كبريتيد الأمونيوم ammonium sulfide وتم تقليب الخليط طوال الليل فعند R.T وتم إضافة الماء لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate بعد غسل الطبقة العضوية بالماء وماء الملح المشبع تم تجفيفها على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate ثم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقل لى يعطى منتج خام من 2-(4-cyanophenylamino)-2-(5-fluoro-8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)thioacetamide (١.٣١ جم) .

إلى محلول في هذا المركب في ١٠ مللى أسيتو نيتريل acetonitrile تم إضافة ٥٤٥ مللى جم $\text{Me}_3\text{O} + \text{BF}_4^-$ وتم تقليب الخليط عند R.T لمدة ٣٠ دقيقة - تم إضافة هيدروجين كربونات صوديوم مائية aqueous sodium hydrogencarbonate مشبعة لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate.

٥ بعد غسل الطبقة العضوية بماء الملح المشبع تم تجفيفها على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل .

إلى محلول من لاراسب في ١٥ مللى لتر أسيتات إيثيل ethyl acetate تم إضافة ٢.٨ جم ثانى أوكسيد منجنيز manganese dioxide وتم تقليب الخليط عند R.T لمدة ساعة تم ترشيح خليط التفاعل خلال سيليت وتم تركيز المرشح تحت ضغط مقلل . ١٠

بعد ذلك تم إضافة ٠.٩٣ مللى لتر نم ٦.٤.٢- كوليدين 2,4,6-collidine و ٠.٥٤ كلورو فورمات ميثيل methyl chloroformate إلى محلول الراسب في ١٠ مللى لتر طولوين toluene تم تقليب الخليط عند ٨٠ درجة لمدة ١ ساعة تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere بعد تبريد خليط التفاعل وإضافة ٠.٥ N حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate بعد غسل الطبقة العضوية بماء البحر المشبع تم silica gel column chromatography (ethyl acetate- heptane) مركب العنوان و ٠.٨٩ جم و مركب أيسو مري (كصلب أبيض فاتح . ١٥

الرنين النووي

١٦٥ ب

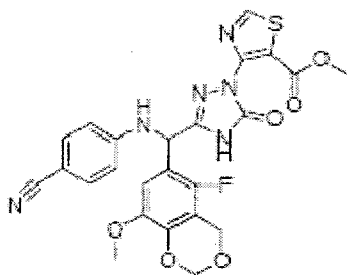
٢٠ الصيغة الكيميائية ٤١٠

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) Two main isomers:

δ 2.34 (s, 3H) 3.64 (s, 3H) 3.92 (s, 3H) 4.91 (s, 2H) 5.34 (s, 2H) 6.82 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H) 7.06 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H) 7.60 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H)

δ 2.49 (s, 3H) 3.62 (s, 3H) 3.70 (s, 3H) 4.75 (s, 2H) 5.27 (s, 2H) 6.45 (d, J=5.6Hz, 1H) 7.35 (d, J=6.4Hz, 2H) 7.52 (d, J=6.4Hz, 2H)

[1003] (165b) 4-{3-[(4-cyanophenylamino)-(5-fluoro-8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}thiazole-5-carboxylic acid methyl ester
[1004] [Chemical Formula 410]



بعد إضافة ٩٣ مللى جرام من 4-hydrazinotiazole-5-carboxylic acid methyl ester

٢٥٢ ester مثال ١٦٢ ث و ١٥٠ ميكرو لتر من ثلاثي إيثيل أمين triethylamine إلى محلول

١٠ مللى جرام من [2-(4-cyanophenylimino)-2-(5-fluoro-8-methoxy-4H-

benzo[1,3]dioxin-6-yl)-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester في

٥ مللى لتر DMF تم التقلب الخليط طوال الليل عند ٨٥ درجة تحت جو نيتروجيني

nitrogen atmosphere ثم تم تركيز خليط التفاعل .

تم إذابة الراسب في ٨.٨ لتر THF ميثانول حمض أسيتيك acetic acid = ٥ : ٥ : ١

١٥ مذيب مخلوط بعد إضافة ١ جم من سيانو ثلاثة هيدروبورات صوديوم

sodium cyanotrihydroborate للمحلول تم تقليب الخليط عند R.T لمدة ١ ساعة وتم إضافة

اسيتات الايثيل ethyl acetate لخليط التفاعل بعد غسل الطبقة العضوية بالماء وماء الملح

المشبع ثم NAM silica gel column chromatography (methanol-ethyl acetate) مركب

العنوان (٢٣٩ مللى جرام كصلب أصفر فاتح).

٢٠ الرنين النووي

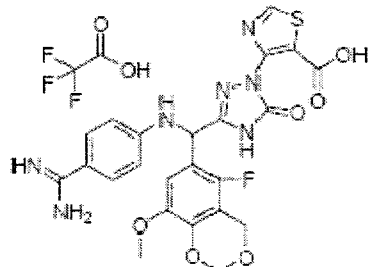
١٦٥ ث

الصيغة الكيميائية ٤١١

¹H-NMR (CD₃OD) δ 3.79 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 4.93 (s, 2H) 5.26 (s, 2H) 5.90 (s, 1H) 6.80 (d, J=9.2Hz, 2H) 6.98 (d, J=6.8Hz, 1H) 7.46 (d, J=9.2Hz, 2H) 9.16 (s, 1H)

[1005] (165c) 4-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(5-fluoro-8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}thiazole-5-carboxylic acid trifluoroacetate

[1006] [Chemical Formula 411]



إلى محلول ١٣٥ مللى جرام من 4-{3-[(4-cyanophenylamino)-(5-fluoro-8-

methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}thiazole-5-carboxylic acid methyl ester ١٠
٠.٥ نللا لتر من محلول هيدروكسيد صوديوم مائي aqueous sodium hydroxide وتم
تقليب الخليط عند R.T لمدة ١ ساعة بعد إضافة ٠.٤٥ مللى لتر من NO حمض
هيدروكلوريد 1N hydrochloric acid و ١ مللى لتر من N1 حمض هيدروكلوريك
hydrochloric acid لخليط التفاعل تم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate بعد
١٥ غسل الطبقة العضوية بماء الملح المشبع تم تجفيفها على سلفات ماغنسيوم لا مائية
anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط
مقل .

إلى محلول من الراسب في ٢ مللى لتر بير يدين pyridine ثم إضافة ٠.١ مللى لتر
ثلاثة إيثيل أمين triethylamine و ٢ مللى لتر من ٢٠ % محلول مائي من كبريتيد
٢٠ الأمونيوم ammonium sulfide وتم تقليب الخليط طوال الليل عند ٦٠ تحت جو نيتروجيني
nitrogen atmosphere تم تركيز خليط التفاعل وتم إضافة حمض أسيتيك acetic acid للراسب

وتم تركيز الخليط مرة أخرى - ثم تنقيته بواسطة كروماتوجراف عمود جيلاتين سيليكاً

(ميثانول - أسيتات - إيثيل heptane-ethyl acetate silica gel column chromatography)

لكي يعطى 4-{3-[(5-fluoro-8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-(4-

thiocarbamoylphenylamino)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}thiazole-5-

carboxylic acid (١٠٦ مللي جرام) كصلب أصفر فاتح. ٥

إلى محلول ١٠٦ مللي جرام من هذا المركب في ١ مللي لتر أسيتو

نيتريل acetonitrile تم إضافة ١٣١ مللي جم $\text{Me}_3\text{O}+\text{BF}_4$ وتم تقليب الخليط التفاعل

عند R.T لمدة ٣٠ دقيقة بعد إضافة ٢ مللي لتر أيزو بروبانول isopropanol

و ٠.٠٧٥ مللي لتر من ٣.٣.١.١ - رباعي ميثيل ثنائي سيلازان

1,1,3,3-tetramethyldisilazane لخليط التفاعل تم التقليب عند ٦٠ درجة لمدة ٣٦ ساعة ١٠

تم تركيز الخليط التفاعل وتم تنقية الراسب بواسطة كروماتوجراف

liquid chromatography عكسي الطور عالي الأداء (أسينو نيتريل acetonitrile - ماء ٠.١ %

حمض ثلاثة فلوورو أسيتيك trifluoroacetic acid) لكي يعطى مركب العنـوان

(٦٥ مللي جم) .

طيف الكتلة : ٥٤٢

١٥

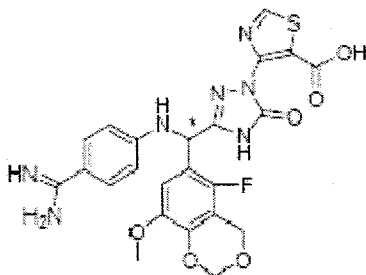
١٦٥ د

الصيغة الكيميائية ٤١٢

Mass spectrum (ESI)m/z: 542 (M+H)⁺

[1007] (165d) (R) and (S)-4-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(5-fluoro-8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}thiazole-5-carboxylic acid

[1008] [Chemical Formula 412]



تم استخدام عمود سوميشيرال ٢٥٠٠ - SUMICHIRAL OA-2500 لعمل تحليل

بصري لأجل ٦٥ مللي جرام من 4-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(5-fluoro-8-

methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-

yl}thiazole-5-carboxylic acid trifluoroacetate (١٦.٨٦)

مللي جرام) من مركب العنوان كصلب أبيض.

الرنين النووي

زمن إبقاء HPLC : ٢٩ دقيقة (اسم العمود : سوميشيرال ٢٥٠٠ - SUMICHIRAL

OA-2500 ٣٠٠ مم * ٢٥ سم والصمغ سوميكال لخدمات التحليل الكيميائي المحدودة

Sumika Chemical Analysis Service, Ltd ١٠ الطور المتحرك ٠.٥ M محلول اسيتات أمونيوم

- ميثانول ammonium acetate-methanol معدل الفصل ٣٠ مللي لتر/ دقيقة) .

مثال ١٦٦

١٦٤ أ

الصيغة الكيميائية ٤١٣

¹H-NMR (CD₃OD) δ 3.79 (s, 3H) 4.80-4.87 (m, 2H) 5.25 (s, 2H) 5.88 (s, 1H) 6.84 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.01 (d, J=6.4Hz, 1H) 7.62 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.87 (s, 1H)

HPLC retention time: 29 min (Column name: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ × 25 cm, Manufacturer: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Mobile phase: 0.5 mM ammonium acetate-methanol solution, Elution rate: 30 ml/min)

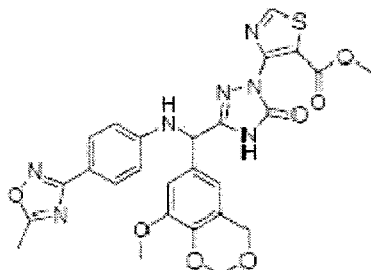
[1009] Example 166: (R) and (S)-4-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}thiazole-5-carboxylic acid

[1010] (166a)

4-(3-{(8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-[4-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)thiazole-5-carboxylic acid methyl ester

[1011] [Chemical Formula 413]



إلى محلول ٣٠٠ مللى جرام من 2-(8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-

[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-

methysulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester (مثال H21) فى ٧.٥ مللى لتر

THF تم إضافة ١١٠.٤ مللى جرام من 4-hydrazinothiazole-5-carboxylic acid methyl

ester مثال ١٦٢ ث - فى ١٨٠ ميكرو لتر ثلاثى إيثيل أمين triethylamine وتم تقليب الخليط

١٠ طوال الليل عند ٦٠ درجة تحت جو نيتروجين nitrogen atmosphere تم تركيز خليط التفاعل

وإذابة الراسب فى ٥ مللى لتر DMF و ٠.١٥ مللى لتر ثلاثى إيثيل أمين triethylamine وتم

تقليب خليط التفاعل عند ٨٠ درجة لمدة ٦ ساعات ثم تم تركيز خليط التفاعل .

تم إذابة الراسب فى ٨.٨ مللى لتر THF ميثانول : حمض أسيتيك = acetic acid

٥ : ٥ : ١ مذيب مخلوط بعد إضافة ١ جم من سيانو ثلاثة هيدروبورات الصوديوم

١٥ sodium cyanotrihydroborate للمحلول تم تقليب خليط التفاعل عند R.T لمدة ساعة تم إضافة

أسيئات إيثيل ethyl acetate لخليط التفاعل .

بعد غسل الطبقة العضوية بالماء وماء البحر المشبع تم NAM silica gel column

chromatography (methanol-ethyl acetate) مركب العنوان (٢٩٠ مللى جرام) كصلب

أصفر فاتح .

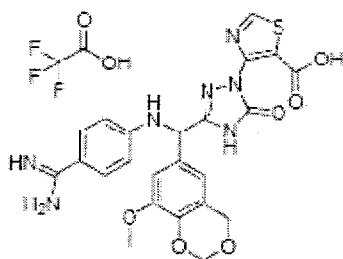
طيف الكتلة : ٥٧٨

ب ١٦٦

الصيغة الكيميائية : ٤١٤

Mass spectrum (ESI)m/z: 578 (M+H)⁺

[10٢2] (166b) 4-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}thiazole-5-carboxylic acid trifluoroacetate
[1013] [Chemical Formula 414]



١٠ بعد إذابة ٢٩٠ مللى جرام من 4-(3-{(8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-[4-

(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino)methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}thiazole-5-carboxylic acid methyl ester في ٣ مللى لتر ميثانول methanol تم إضافة ١ مللى من no محلول هيدروكسيد صوديوم مائي aqueous sodium hydroxide وتم تقليب الخليط التفاعل عند R.T لمدة ٠.٥ ساعة بعد ذلك تم

١٥ إضافة ٠.٩٥ مللى لتر نم NO حمض هيدروكلوريد hydrochloric acid و ٣ مللى لتر من حمص الاسيتيك acetic acid و ١ مللى ماء و ٣٠٠ مللى جرام بودرة حديد لخليط التفاعل وتم تقليبه طوال الليل عند ٦٠ درجة .

بعد ذلك تم إضافة ١ مللى لتر حمض أسيتيك acetic acid لخليط التفاعل وتم التقليب عند ٦٠ درجة مئوية لمدة ٦ ساعات بعد التبريد إلى R.T تم إضافة

٢٠ ٠.٤ مللى لتر حمض ثلاثي فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid لخليط التفاعل بعد ترشيح خليط التفاعل تم تنقية بواسطة كرومو توجراف liquid

chromatography عكسي الطور عالي الأداء (أسيتو بنزيل acetonitrile - ماء - ٠.١٪
حمض ثلاثي فلورو أسيتك trifluoroacetic acid) لكي يعطى ١٧٥ مللي جرام من مركب
العنوان كصلب أبيض.

الرنين النووي

١٦٦ ث

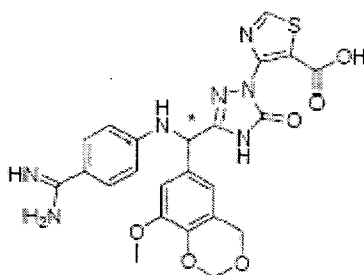
٥

الصيغة الكيميائية ٤١٥

Mass spectrum (ESI)m/z: 524 (M+H)⁺

[1014] (166c) (R) and (S)-4-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}thiazole-5-carboxylic acid

[1015] [Chemical Formula 415]



تم استخدام عمود سوميشير إلى ٢٥٠ - A SUMICHIRAL OA-2500 لعمل

١٥ تحليل بصرى لأجل 4-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(8-methoxy-4H-

benzo[1,3]dioxin-6-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}thiazole-5-

carboxylic acid trifluoroacetate وتم الحصول على (٢١.٥١ مللي جم) من مركب العنوان

كصلب أبيض.

الرنين النووي

زمن إبقاء HPLC : ٢٦ دقيقة (اسم العمود : سوميشيرال OA -٢٥٠٠ -٣٠٠ مم *

× ٢٥ سم والصنمغ سوميكسان لخدمات التحليل الكيميائي المحدودة الطور المتحرك ٠.٥ M محلول اسيتات أمنيوم - ميثانول معدل الفصل ٣٠ مللى لتر/ دقيقة) .

مثال ١٦٧

أ ١٦٧

٥

الصيغة الكيميائية ٤١٦

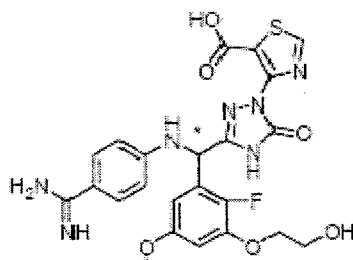
¹H-NMR (CD₃OD) δ 3.85 (s, 3H) 4.82-4.90 (m, 2H) 5.24 (s, 2H) 5.54 (s, 1H) 6.81 (s, 1H) 6.85 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.04 (s, 1H) 7.61 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.87 (s, 1H)

HPLC retention time: 26 min (Column name: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ × 25 dm, Manufacturer: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Mobile phase: 0.5 mM ammonium acetate-methanol solution, Elution rate: 30 ml/min)

[1016] Example 167: (R) and (S)-4-(3-((4-carbamimidoylphenylamino)-[2-fluoro-3-(2-hydroxyethoxy)-5-methoxyphenyl]methyl))-5-oxo-4,5-dihydro[1,2,4]triazol-1-yl)thiazole-5-carboxylic acid

١٥

[1017] [Chemical Formula 416]



بعد إضافة ٣١٣ مللى جرام كربونات بوتاسيوم potassium carbonate

و ٢٢٢ ميكرو لتر من 2-(2-bromoethoxy)tetrahydro-2H-pyran الى محلول ٥٢٠

٢٠ مللى جرام من 2-(2-fluoro-3-hydroxy-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl

ester (مثال ٣ د) في ١٠ مللى لتر DMF تم تقليب الخليط التفاعل عند R.T

لمدة ٢٩ ساعة تم إضافة الماء لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص من أسيتات

الإيثيل ethyl acetate بعد غسل الطبقة العضوية بالماء تم تجفيفها على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate وتم سحب العامل المجفف وتركيز المرشّيح تحت ضغط مقلّل .

بعد إذابة ٢٨٠ مللى جم من الراسب المحصول عليه فى ١٠ مللى لتر DMF ٨٣ مللى جم 4-hydrazinothiazole-5-carboxylic acid methyl ester مثال ١٦٢ ث ٥ و٦٧ ميكرو لتر ثلاثة إيثيل أمين triethylamine تم إضافتهم للمحلول وقد التقلب عند ٨٥ درجة لمدة ٢٤ ساعة تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere ثم تم تركيز خليط التفاعل. تم إذابة الراسب فى ٥ مللى لتر THF ثم تم إضافة ٤٧٩ ميكرو لتر من NO هيدروكسيد صوديوم مائى aqueous sodium hydroxide وتم تقليب الخليط عند R.T لمدة ١٦ ساعة بعد إضافة ١٠ مللى لتر ماء و ٥٠٠٠ ميكرو لتر من NO حمض هيدروكلوريك ١٠ hydrochloric acid لخليط التفاعل ثم إستخلاصه بأسيتات الإيثيل بعد غسل الطبقة العضوية بالماء .

الملح المشبع تم تجفيفها على سلفات ماغنسيوم لا مائية تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشّح تحت ضغط مقلّل .

١٥ إلى محلول من الراسب فى ٩ مللى لتر ميثانول methanol : ماء : حمض أسيتيك = ١ : ١ : ١ مذيب مخلوط غم إضافة ٣٠٠ مللى جرام بودرة حديد وتم تقليب الخليط عند ٦٠ درجة مئوية لمدة ٢٤ ساعة تحت جو نيتروجينى nitrogen atmosphere بعد ترشّيح خليط التفاعل تم تقيته بواسطة كروماتوجراف سائل liquid chromatography عكسى الطور عالى الأداء (أسيتو نيتريل acetonitrile - ماء ٠.١٪ حمض ثلاثة فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid) لى يعطى 4-(3-{(4-carbamimidoylphenylamino)-[2-fluoro-3-(2-

hydroxyethoxy)-5-methoxyphenyl)methyl}-5-oxo-4,5-dihydro[1,2,4]triazol-1-yl)thiazole-5-carboxylic acid trifluoroacetate

طيف الكتلة : ٥٤٤

تم تحليل المركب بصرياً باستخدام عمود سوميشيرال OA - ٢٥٠٠ وتم الحصول على جزء أول (١٠ مللى جرام ٩ من مركب العنوان كصلب أبيض .
الرنين النووي

٥ زمن إبقاء HPLC : ٢٠ دقيقة (اسم العمود : سوميشيرال OA - ٢٥٠٠ ٣ مم * ×
٢٥ سم والصمغ سوميكاني لخدمات التحليل الكيميائي المحدودة الطور المتحرك ٠.٥ M
محلول اسيتات أمونيوم - ميثانول معدل الفصل ٣٠ مللى لتر / دقيقة) .

مثال ١٦٨

أ ١٦٨

الصيغة الكيميائية ٤١٧

١٠

Mass spectrum (ESI)m/z: 544 (M+H)⁺

This compound was optically resolved using a SUMICHIRAL OA-2500 column, and the first fraction (10 mg) of the title compound was obtained as a white solid.

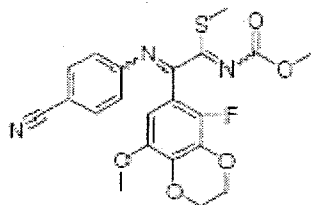
¹H-NMR (CD₃OD) δ 3.74 (s, 3H) 3.88 (dd, J=5.2, 4.4Hz, 2H) 4.10 (dd, J=5.2, 4.4Hz, 2H) 5.95 (s, 1H) 6.62-6.68 (m, 2H) 6.85 (d, J=9.2Hz, 2H) 7.63 (d, J=9.2Hz, 2H) 8.90 (s, 1H)

HPLC retention time: 20 min (Column name: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ × 25 cm, Manufacturer: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Mobile phase: 0.5 mM ammonium acetate-methanol solution, Elution rate: 30 ml/min)

[1018] Example 168: (R) and (S)-3-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(5-fluoro-8-methoxy-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}thiophene-2-carboxylic acid

[1019] (168a) [2-(4-cyanophenylimino)-2-(5-fluoro-8-methoxy-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester

[1020] [Chemical Formula 417]



بعد إضافة ١٧ مللى لتر من سيانيد ثلاثة ميثيل سيليل trimethylsilyl cyanide إلى معلق ١٧.٤ جم من 5-fluoro-8-methoxy-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxine-6-carbaldehyde مثال ٤١ ث - ٦.٦٨ جم من ٤- سيانفو بنزوبنيل 4-cyanobenzonitrile و ١٧ جم MS3A ٥ جم Yb (OTf)₃ في ٤٠٠ مللى لتر THF تم تقليب خليط التفاعل عند R.T لمدة ١٤ ساعة تم ترشيح الخليط خلال سيليت celite وغسل السيليت بأسيتات الإيثيل ethyl acetate تم تركيز الطبقة العضوية تحت ضغط مقل تم غسل الراسب بأسيتات الإيثيل والهيتات heptane مذيب مخلوط لكى يعطى ٢٨.٠١ جم.

١٠ إلى محلول ٢٨ جم من هذا المركب فى ٣٧٥ مللى لتر ميثانول : THF = ٢ : ١ مذيب مخلوط تم إضافة ٢٥٠ مللى لتر نم ٢٠٪ محلول مائى من كبريتيد المونيوم وتم تقليب الخليط طوال الليل عند R.T بعد ذلك تم إضافة ٥٠٠ مللى رت ماء لخليط التفاعل وتم ترشيح الراسب تم غسل الصلب بالماء وجفف لكى يعطى 4-[[cyano-(5-fluoro-8-methoxy-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)methyl]amino}benzonitrile ٢٨ جم.

١٥ الرنين النووى

إلى محلول ١.٠٢ جم من هذا المركب فى ١ مللى أسيتو نيتريل acetonitrile تم إضافة ٠.٤٢٦ جم Me O+ BF₄- وتم تقليب الخليط عند R.T لمدة ٣٠ دقيقة .

تم إضافة هيدروجين كربونات صوديوم مائية aqueous sodium hydrogencarbonate مشبعة لخليط التفاعل وتم عمل إستخلاص من أسيتات الإيثيل تم غسل الطبقة العضوية بماء

الملح المشبع ثم جففت على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate تم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضغط مقل.

إلى محلول من الراسل في ١٠ مللى لتر أسيتات إيثيل ethyl acetate تم إضافة ٢ جم من ثاني أكسيد المنجنيز manganese dioxide وتم تقليب الخليط عند R.T لمدة ١ ساعة .

تم ترشيح خليط التفاعل خلال سيليت وتم تركيز المرشح تحت ضغط مقل .

بعد ذلك تم إضافة ٠.٧٣ مللى لتر ٦.٤.٢ - كوليدين 2,4,6-collidine و ٠.٤٢ مللى

لتر كلوروفورمات ميثيل methyl chloroformate إلى محلول من الراسب في ١٠ مللى لتر

طولوين toluene وتم تقليب الخليط عند ٨٠ لمدة ١ ساعة حت جو نيتروجيني

nitrogen atmosphere بعد تبريد خليط التفاعل تم إضافة N. 05 حمض هيدروكلوريك

hydrochloric acid وتم عمل إستخلاص بأسيتات الإيثيل ethyl acetate تم غسل الطبقة

العضوية بماء الملح المشبع ثم جففت على سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium

sulfate ثم سحب العامل المجفف وتركيز المرشح تحت ضاغط مقل تم تمييز الراسب على

أنه الراسب ١ .

بعد ذلك تم استخدام ٥.٠٣ جم من 2-(4-cyanophenylamino)-2-(5-fluoro-8-

methoxy-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)thioacetamide لإستكمال التركيب هنا كان

إجراء التفاعل كان نفس المشروح سابقا ولكن الكواشف المستخدمة كانت ٢.١ جم Me3

O+ BR4- ١٠ جرام ثاني أوكسيد المنجنيز manganese dioxide ٣.٦ مللى لتر ٦.٤.٢ -

كوليدين 2,4,6-collidine و ٢.١ مللى لتر كلورو فورمات ميثيل methyl chloroformate .

إتحد الراسب الناتج مع الراسب ١ ونقى بواسطة كروموتورجاف عمود جيلاتين

سيليك (أسيتات أينيل - هيبتان) silica gel column chromatography (heptane-ethyl acetate

لكى يعطى مركب العنوان (٣.٠٨ جم خليط أيسومري isomeric) كصلب أبيض فاتح .

الرنين النووي

الصيغة الكيميائية ٤١٨

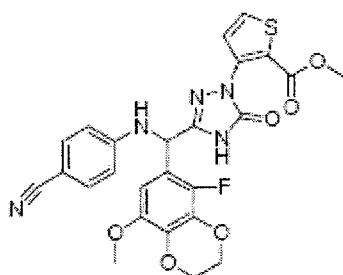
¹H-NMR (CDCl₃) Two main isomers:

δ 2.34 (s, 3H) 3.65 (s, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.27-4.29 (m, 2H) 4.32-4.37 (m, 2H) 6.81 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.02-7.08 (m, 2H) 7.59 (d, J=8.0Hz, 2H)

δ 2.48 (s, 3H) 3.65 (s, 3H) 3.72 (s, 3H) 4.32-4.37 (m, 2H) 4.40-4.44 (m, 2H) 6.17 (d, J=4.8Hz, 1H) 7.02-7.08 (m, 2H) 7.50 (d, J=8.0Hz, 2H)

[1021] (168b) 3-{3-[(4-cyanophenylamino)-(5-fluoro-8-methoxy-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}thiophene-2-carboxylic acid methyl ester

[1022] [Chemical Formula 418]



إلى محلول ٢ جم من 2-(4-cyanophenylimino)-2-(5-fluoro-8-methoxy-2,3-

dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl

ester في ٢٤ مللى لتر DMF تم إضافة ٧٢٠ مللى جم -٣- هيدرازينو نيوفين -٢- إستر ١٥

ميثيل حمض كربوكسيليك 3-hydrazinothiophene-2-carboxylic acid methyl ester و ١٠٢

مللى لتر من ثلاثة إيثيل أمين وتم تقليب الخليط طوال الليل عند ٨٥ درجة تحت جو نيتروجين

.nitrogen atmosphere

تم تركيز خليط التفاعل وإذابة الراسب في ٢١ مللى لتر ميثانول THF : حمض

أسيتيك acetic acid = ١٠ : ١٠ : ١ مذيب مخلوط بعد إضافة ٢ جم من سيانو ثلاثة هيدرو ٢٠

بورات الصوديوم للمحلول تم تقليب الخليط طوال الليل عند R.T تم إضافة أسيتات الإيثيل

ethyl acetate لخليط التفاعل تم غسل الطبقة العضوية بحمض هيدروكلوريك hydrochloric

acid مخفض وماء ملح مشبع ثم -methanol- silica gel column chromatography NAM

ethyl acetate) مركب العنوان (١.٧٢ جم) كصلب أبيض فاتح .

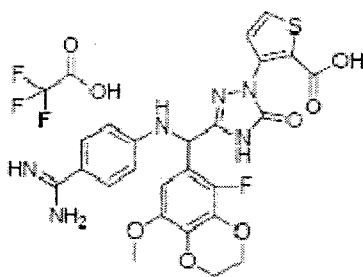
الرنين النووي

١٦٨ ث

الصيغة الكيميائية ٤١٩

[1023] (168c) 3-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(5-fluoro-8-methoxy-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}thiophene-2-carboxylic acid trifluoroacetate

[1024] [Chemical Formula 419]



١٠

إلى محلول ٤٧٢ مللى جم من 3-{3-[(4-cyanophenylamino)-(5-fluoro-8-

methoxy-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}thiophene-2-carboxylic acid methyl ester

إضافة ethanol ١٠ مللى إيثانول ١.٢٢ مللى ٤٨٨ مللى جم كلوريد هيدروكسيل ألومنيوم hydroxylammonium chloride و ١.٢٢ مللى

١٥ لتر ثلاثي إيثيل أمين triethylamine وتم تقليب الخليط طوال الليل عند ٦٨ درجة مئوية تحت ضغط مقلل.

تم تركيز خليط التفاعل وإذابة الراسب في ١٠ مللى لتر حمض أسيتيك

acetic acid بعد إضافة ١ مللى لتر حمض أسيتيك acetic acid غير هيدرويدي

acetic anhydride و ٥٠٠ مللى جرام من ١٠٪ بلاديوم كربون (مائي)

٢٠ palladium-carbon (hydrous) للمحلول تم تقليب الخليط لمدة ٣ ساعات تحت جو

هيدروجيني hydrogen.

تم ترشيح خليط التفاعل خلال سيليت celite وتركيز المرشح تحت ضغط مقلل.

تم إضابة الراسب في ٤ مللى لتر ميثانول methanol و ٧ مللى لتر من NO محلول هيدروكسيد صوديوم مائى aqueous sodium hydroxide وتم تقليب الخليط عند R.T لمدة ١ ساعة بعد إضافة ٢.٥ مللى لتر من حمض ثلاثة فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid تم تنقية المحلول بواسطة كروماتوجراف liquid chromatography عمود جيلاتين سيليك phase silica gel (أسيتو نيتريل acetone - ماء ٠.١ % حمض ثلاثة فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid) لى يعطى مركب العنوان (٣٥٠ مللى جم) كصلب أصفر فاتح .

الرنين النووى

١٠ طيف الكتلة : ٥٤١

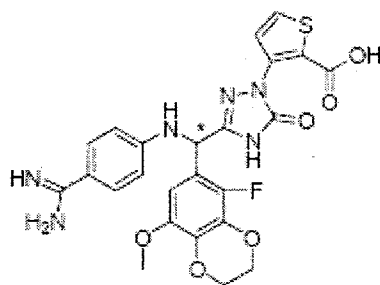
١٦٨ د

الصيغة الكيميائية ٤٢٠

Mass spectrum (ESI)m/z: 541 (M+H)⁺

[1025] (168d) (R) and (S)-3-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(5-fluoro-8-methoxy-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}thiophene-2-carboxylic acid

[1026] [Chemical Formula 420]



تم إستخدام عمود سوميشيرال ٢٥٠٠ - A SUMICHIRAL OA-2500 لعمل تحليل

٢٠ بصرى لأجل ١٢٠ مللى جم من 3-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(5-fluoro-8-

methoxy-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-

٣٨.٥) 1-yl}thiophene-2-carboxylic acid trifluoroacetate وتم الحصول على جزء أول

مللى جم) من مركب العنوان كصلب أبيض .الرنين النووي .

زمن بقاء HPLC : ٢١ دقيقة (اسم العمود : SUMICHIRAL OA - 2500 ، ٣٠ mmφ ×

٢٥ سم ، المصنع : سوميكا للتحاليل الكيميائية ذات الخدمات المحدودة ، طور الحركة :

٥ M ٠.٠٥ من محلول أسيتات الأمونيوم - ميثانول ammonium acetate-methanol ، معدل

النقاوة : ٢٠ مل / دقيقة)

مثال ١٦٩ :

(١٦٩)

[الصيغة الكيميائية ٤٢١]

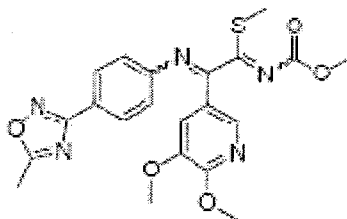
¹H-NMR (CD₃OD)δ 3.76 (s, 3H)4.29 (s, 4H)5.87 (s, 1H)6.65 (d, J=6.0Hz, 1H)6.84 (d, J=8.8Hz, 2H)7.09 (d, J=5.2Hz, 1H)7.44 (d, J=5.2Hz, 1H)7.61 (d, J=8.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 21 min (Column name: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ × 25 cm, Manufacturer: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Mobile phase: 0.05 M ammonium acetate-methanol solution, Elution rate: 20 ml/min)

[1027] Example 169: 3-{3-[(R) and (S)-(4-carbamimidoylphenylamino)-(5,6-dimethoxypyridin-3-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}thiophene-2-carboxylic acid acetate

[1028] (169a) {2-(5,6-dimethoxypyridin-3-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester

[1029] [Chemical Formula 421]



- إلى محلول من ١ جم ٥ ، ٦- ثاني ميثوكسي بيريدين ٣- كربالدهيد [رقم CAS هو ٥٢٦٠٥ - ٩٩ - ٩] [CAS No.52605-99-9] 5,6-dimethoxypyridine-3-carbaldehyde في ١٠ مل من THF تم إضافة ١.١٥ جم من ٤-(٥- ميثيل- [١ ، ٢ ، ٤] أوكساديازول-٣-يل) فنيل الأمين 4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamine ، ٥ جم من MS3A و ٣٧١ مجم من $Yb(OTf)_3$ تحت جو من النيتروجين nitrogen atmosphere ، وبعد التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين ، أضيف ٤.٥ مل من سيانيد ثالث ميثيل السيليل trimethylsilyl cyanide وقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة ونصف .
- رشح خليط التفاعل ، وركز الرشيع تحت ضغط منخفض . وأضيف مذيب مخلط من ثاني كلور الميثان dichloromethane ، الهبتان heptane وخلات الإثيل ethyl acetate وتم ترشيح الخليط ليعطي (٢.١٩ جم) من 4-(5-(5,6-dimethoxypyridin-3-yl)-[4-(5-methyl[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]acetonitrile في صورة صلب أبيض اللون .
- الرنين النووي المغناطيسي :
- ^1H-NMR ($CDCl_3$) δ 2.64 (s, 3H) 3.93 (s, 3H) 4.06 (s, 3H) 4.28 (d, J=8.0Hz, 1H) 5.45 (d, J=8.0Hz, 1H) 6.86 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.20 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.95-8.05 (m, 3H)
- إلى محلول من ٢.١٩ جم من الصلب الأبيض الناتج في ٤٠ مل مذيب مخلط من الميثانول : THF = ٣ : ١ تم إضافة ٤٠ مل من ٢٠٪ محلول مائي من سلفيد الأمونيوم ammonium sulfide ، وقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٨ ساعات . وبعد إضافة الماء إلى خليط التفاعل ، تم ترشيحه ليعطي 2-(5,6-dimethoxypyridin-3-yl)-2-[4-(5-methyl[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]thioacetamide (٢.١٨ جم) من صورة صلب أبيض اللون .

إلى محلول ٢.١٨ جم من الصلب الأبيض الناتج في ٢٠ مل من الأسيتونيتريل
 acetonitrile تم إضافة ٩٢٠ مجم من $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ ، وقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة
 لمدة ٣٠ دقيقة . أضيف كربونات هيدروجين الصوديوم المائية aqueous sodium
 hydrogencarbonate المشبعة إلى خليط التفاعل ، وأجري الاستخلاص بواسطة خلاط الإيثيل
 ٥ . غسلت الطبقة العضوية بالماء ومحلول محلي مشبع بنفس الترتيب وبعد ذلك جففت عبر
 سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate . رشحت المادة المجففة وركز
 الرشيع تحت ضغط منخفض .

وبعد إضافة ٦ جم من ثاني أكسيد المنجنيز manganese dioxide إلى محلول من
 الراسب في ٨٠ مل من خلاط الإيثيل ، قلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة .
 ١٠ . رشح خليط التفاعل ، وركز الرشيع تحت ضغط منخفض .

وبعد ذلك تم إضافة ١.٨٦ مل من ٢ ، ٤ ، ٦ - كوليدين 2,4,6-collidine و ٠.٨٧ مل
 من كلور فورمات المثل إلى محلول من الراسب في ٢٠ مل من التولوين ، قلب الخليط عند
 ٨٠ م لمدة ساعة واحدة تحت جو من النيتروجين nitrogen atmosphere . أضيف الماء إلى
 خليط التفاعل وأجري الاستخلاص بخلاط الإيثيل ethyl acetate . غسلت الطبقة العضوية
 ١٥ بحمض هيدروكلوريك hydrochloric acid ٠.٥ عياري مبرد - ثلجي ، ماء ، كربونات
 هيدروجين الصوديوم المائية aqueous sodium hydrogencarbonate المشبعة ، ماء ومحلول
 محلي مشبع بنفس الترتيب ، ثم جففت عبر سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium
 sulfate . رشحت المادة المجففة وركز الرشيع تحت ضغط منخفض . تم تنقية الراسب

بكروماتوجرافية chromatography عمود هلام السيليكا silica gel (هبتان - خلات الإثيل

heptane-ethyl acetate) ليعطي مركب العنوان (١.٣٦ جم) في صورة صلب أصفر .

الرنين النووي المغناطيسي ($CDCl_3$) للأيزومير الرئيسي :

(١٦٩ ب)

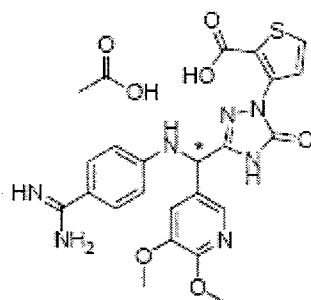
٥ [الصيغة الكيميائية ٤٢٢]

1H -NMR ($CDCl_3$) Main isomer:

δ 2.34 (s, 3H) 2.66 (s, 3H) 3.67 (s, 3H) 3.97 (s, 3H) 4.09 (s, 3H) 7.16 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.74 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.98-8.07 (m, 3H)

[1030] (169b) 3-{3-[(R) and (S)-(4-carbamimidoylphenylamino)-(5,6-dimethoxypyridin-3-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}thiophene-2-carboxylic acid acetate

[1031] [Chemical Formula 422]



بعد إضافة ٣٨ مجم من ٣- هيدرازينو ثيوفين-٢- حمض كربوكسيليك مثيل

١٥ إستر 3-hydrazinothiophene-2-carboxylic acid methyl ester و ٠.٠٣ مل من ثالث إثيل

الأمين triethylamine إلى محلول من ١٠٠ مجم من 4-{2-(5,6-dimethoxypyridin-3-yl)-2-

(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester في ١ مل من DMF ، قلب الخليط عند ٩٠° لمدة ١٢ ساعة تحت جو من

النيتروجين nitrogen atmosphere . ركز خليط التفاعل ، وأذيب الراسب في ١.٥ مل من

٢٠ الميثانول methanol و ٠.١ مل من حمض الخليك acetic acid . بعد إضافة ١٠٠ مجم من

سيانو ثالث هيدروبورات الصوديوم sodium cyanotrihydroborate إلى المحلول ، قلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات . يلي ذلك ، إضافة ١ مل من محلول هيدروكسيد صوديوم مائي aqueous sodium hydroxide ٥ عيارى وقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين . بعد ذلك أضيف ٠.٣ مل من حمض الخليك acetic acid ، وتمت تنقية خليط التفاعل بكروماتوجرافية chromatography السائل ذات الأداء العالي منعكس - الطور (أسيتونيتريل acetonitrile - ماء ، ٠.١٪ حمض خليك acetic acid) ليعطي منتج

خام

إلى محلول من هذا المركب في ٣ مل مذيب مخلط من ميثانول methanol : ماء : حمض خليك = ١:١:١ أضيف ١٠٠ مجم من مسحوق الحديد iron powder ، وقلب الخليط عند ٦٠ م لمدة ١٢ ساعة تحت جو من النيتروجين nitrogen atmosphere . وبعد ترشيح خليط التفاعل ، تم تنقيته بكروماتوجرافية السائل عالي الأداء منعكس - الطور (أسيتونيتريل acetonitrile - ماء ، ٠.١٪ من حمض الخليك acetic acid) ليعطي 3-(3-{(5,6-dimethoxypyridin-3-yl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)thiophene-2-carboxylic acid طيف الكتلة (ESI) m/z : ٤٩٦ (M+H)⁺ ١٥

ينحل هذا المركب ضوئياً باستخدام عمود SUMICHIRAL OA- 2500 وتم الحصول على الجزء الأول من مركب العنوان (١٦.٥٥ مجم) في صورة صلب أبيض . الرنين النووي المغناطيسي :

زمن بقاء HPLC : ١٦ دقيقة (اسم العمود : SUMICHIRAL OA - 2500 ، ٣٠ mmφ × ٢٥ سم ، المصنع : سوميكا للتحاليل الكيميائية ذات الخدمات المحدودة ، طور الحركة : ٢٠

M ٠.٠٥ من محلول أسيتات الأمونيوم - ميثانول ammonium acetate-methanol ، معدل

النقاوة : ٢٥ مل / دقيقة)

مثال ١٧٠ :

(١٧٠)

٥ [الصيغة الكيميائية ٤٢٣]

Mass spectrum (ESI)m/z: 496 (M+H)⁺

This compound was optically resolved using a SUMICHIRAL OA-2500 column, and the first fraction (16.55 mg) of the title compound was obtained as a white solid.

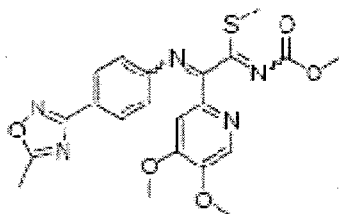
¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.93 (s, 3H)3.84 (s, 3H)3.92 (s, 3H)5.68 (s, 1H)6.87 (d, J=8.8Hz, 2H)7.07 (d, J=5.2Hz, 1H)7.41 (d, J=2.0Hz, 1H)7.43 (d, J=5.2Hz, 1H)7.61 (d, J=8.8Hz, 2H)7.83 (d, J=2.0Hz, 1H)

HPLC retention time: 16 min (Column name: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ × 25 cm, Manufacturer: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Mobile phase: 0.05 M ammonium acetate-methanol solution, Elution rate: 25 ml/min)

[1032] Example 170: 3-{3-[(R) and (S)-(4-carbamimidoylphenylamino)-(4,5-dimethoxypyridin-2-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}thiophene-2-carboxylic acid

[1033] (170a) {2-(4,5-dimethoxypyridin-2-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester

[1034] [Chemical Formula 423]



أجريت نفس الخطوات العملية كما في مثال (١٩ ب) ، ماعدا استخدام ٤ ،

٥ - ثاني ميثوكسي بيريدين -٢- كربالدهيد [CAS رقم ٦٢٨٨٥ - ٥١ - ٢]

4,5-dimethoxypyridine-2-carbaldehyde [CAS No.62885-51-2] بدلاً من ٢ - ميثوكسي -

٢٥ ٦ - ميثيل بيريدين -٤- كربالدهيد 2-methoxy-6-methylpyridine-4-carbaldehyde في مثال

(١٩ ب) ، ليعطي مركب العنوان . الرنين النووي المغناطيسي (CD_3OD) للأيزومير الرئيسي

: Main isomer

(١٧٠ ب)

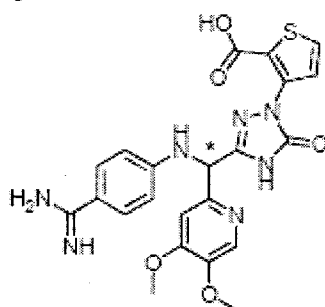
[الصيغة الكيميائية ٤٢٤]

1H -NMR (CD_3OD) Main isomer:

δ 2.36 (s, 3H) 2.66 (s, 3H) 3.68 (s, 3H) 4.00 (s, 3H) 4.02 (s, 3H) 7.19 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.81 (s, 1H) 8.04 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.18 (s, 1H)

[1035] (170b) 3-{3-[(R) and (S)-(4-carbamimidoylphenylamino)-(4,5-dimethoxypyridin-2-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}thiophene-2-carboxylic acid

[1036] [Chemical Formula 424]



أجريت نفس الخطوات العملية كما في مثال (١٥٥) ، ماعدا استخدام

{2-(4,5-dimethoxypyridin-2-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-
1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester ١٥

dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-
3-{3- ليعطي (١٥٥) ، ليعطي methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester

[(4-carbamimidoylphenylamino)-(4,5-dimethoxypyridin-2-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}thiophene-2-carboxylic acid trifluoroacetate

٢٠ طيف الكتلة m/z (ESI) : ٤٩٦ (M+H)⁺

ينحل ٢٠ مجم كجزء من هذا المركب ضوئياً باستخدام عمود SUMICHIRAL OA-

2500 ، وتم الحصول على الجزء الأول من مركب العنوان (٣.٦٨ مجم) . الرنين النووي

المغناطيسي :

زمن بقاء HPLC : ٢٠ دقيقة (اسم العمود : SUMICHIRAL OA - 2500 ، ٣٠ mmφ ×

٢٥ سم ، المصنع : سوميكا للتحاليل الكيميائية ذات الخدمات المحدودة ، طور الحركة :

M ٠.٠٥ من محلول أسيتات الأمونيوم - ميثانول ammonium acetate-methanol ، معدل

النقاوة : ٢٠ مل / دقيقة)

: مثال ١٧١ :

[الصيغة الكيميائية ٤٢٥]

Mass spectrum (ESI)m/z: 496 (M+H)⁺

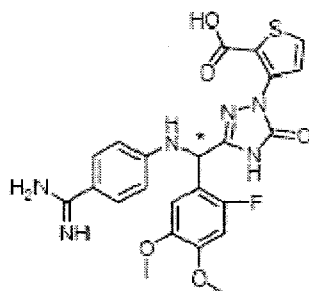
A 20 mg portion of this compound was optically resolved using a SUMICHIRAL OA-2500 column, and the first fraction (3.68 mg) of the title compound was obtained.

¹H-NMR (CD₃OD)δ 3.90 (s, 3H)3.91 (s, 3H)5.66 (s, 1H)6.92 (d, J=8.8Hz, 2H)7.09 (d, J=5.2Hz, 1H)7.25 (s, 1H)7.43 (d, J=5.2Hz, 1H)7.64 (d, J=8.8Hz, 2H)8.13 (s, 1H)

HPLC retention time: 20 min (Column name: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ × 25 cm, Manufacturer: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Mobile phase: 0.05 M ammonium acetate-methanol solution, Elution rate: 20 ml/min)

[1037] Example 171: (R) and (S)-3-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro[1,2,4]triazol-1-yl}thiophene-2-carboxylic acid

[1038] [Chemical Formula 425]



بعد إضافة ٥٦٦ مجم من ٣- هيدرازينو ثيوفين-٢- حمض كربوكسيليك ميثيل إستر
 3-hydrazinothiophene-2-carboxylic acid methyl ester و ٤٥٧ ميكرو لتر من ثالث إيثيل
 الأمين of triethylamine إلى محلول من ١.٥٥ جم من 2-(2-fluoro-4,5-
 dimethoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-
 methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester (مثال ١١) في ٥٠ مل من DMF ،
 قلب الخليط عند ٨٥ م لمدة ٢٣ ساعة تحت جو من النيتروجين nitrogen atmosphere . ثم
 ركز خليط التفاعل . وأذيب جزء من الراسب ٤٠٠ مجم في ١٠ مل من الميثانول
 methanol ، وأضيف ٧٠٨ ميكرو لتر من محلول هيدروكسيد صوديوم مائي
 aqueous sodium hydroxide ٥ عيارى ، وقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٤
 ساعة . يلي ذلك إضافة ٨٠٠ ميكرو لتر من حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid ٥
 عيارى وماء إلى خليط التفاعل ، أجرى الاستخلاص بخلات الإيثيل ethyl acetate .
 غسلت الطبقة العضوية بمحلول ملحي مشبع ثم جففت عبر سلفات ماغنسيوم لامائية
 anhydrous magnesium sulfate . رشحت المادة المجففة وركز الرشيع تحت ضغط
 منخفض .

١٥ إلى محلول من الراسب في ١٢ مل مذيب مخطط من ميثانول methanol : ماء :
 حمض خليك acetic acid = ١:١:١ أضيف ٤٠٠ مجم من مسحوق الحديد iron powder ،
 وقلب الخليط عند ٦٠ م لمدة ١٦ ساعة تحت جو من النيتروجين nitrogen atmosphere .
 وبعد ترشيح خليط التفاعل ، تم تنقيته بكروماتوجرافية chromatography السائل عالي الأداء
 منعكس- الطور (أسيتونيتريل acetonitrile - ماء ، ٠.١٪ من حمض ثالث فلور الخليك

3-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(2- (trifluoroacetic acid
fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro[1,2,4]triazol-1-yl]thiophene-
2-carboxylic acid trifluoroacetate
طيف الكتلة (ESI) m/z : ٥١٣ (M+H)⁺

ينحل هذا المركب ضوئياً باستخدام عمود SUMICHIRAL OA- 2500 وتم الحصول
على الجزء الأول من مركب العنوان (٣٠٠٠٢ مجم) في صورة صلب أبيض . الرنين النووي
المغناطيسي :

زمن بقاء HPLC : ١٦ دقيقة (اسم العمود : SUMICHIRAL OA – 2500 ، ٣٠ mmφ ×

٢٥ سم ، المصنع : سوميكا للتحاليل الكيميائية ذات الخدمات المحدودة ، طور الحركة : ٠.٥

M من محلول أسيتات الأمونيوم – ميثانول ammonium acetate-methanol ، معدل النقاوة : ١٠

٣٥ مل / دقيقة)

مثال ١٧٢ :

(١٧٢)

[الصيغة الكيميائية ٤٢٦]

Mass Spectrum (ESI)m/z: 513 (M+H)⁺

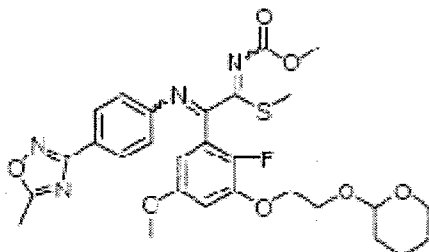
This compound was optically resolved using a SUMICHIRAL OA-2500 column, and the first fraction (30.02 mg) of the title compound was obtained as a white solid.

¹H-NMR (CD₃OD)δ 3.78 (s, 3H)3.82 (s, 3H)5.88 (s, 1H)6.82-6.87 (m, 3H)7.08 (d, J=7.2Hz, 2H)7.42 (d, J=5.2Hz, 1H)7.62 (d, J=8.8Hz, 2H)

HPLC retention time: 16 min (Column name: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ × 25 cm, Manufacturer: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Mobile phase: 0.5 mM ammonium acetate-methanol solution, Elution rate: 35 ml/min)

[1039] Example 172: (R) and (S)-4-({[2-fluoro-3-(2-hydroxyethoxy)-5-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino)benzamidinium acetate

[1040] (172a) (2-{2-fluoro-5-methoxy-3-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)ethoxy]phenyl}-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene)carbamic acid methyl ester
[1041] [Chemical Formula 426]



بعد إضافة ٢٠٠ مجم من كربونات البوتاسيوم potassium carbonate و ٠.١ مل من

2-(2-bromoethoxy)tetrahydro-2H-pyran to a solution of 80 mg of [2-(2-fluoro-3-hydroxy-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-

methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester إلى محلول من ٨٠ مجم من (مثال

١٠ (د) في ١ مل من DMF ، قلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعة . أضيف الماء

إلى خليط التفاعل وأجرى الاستخلاص بخلات الايثيل ethyl acetate . غسلت الطبقة العضوية

بالماء وجففت عبر PRESEPT™ . ركز الرشيع وتم تنقية الراسب بكروماتوجرافية

chromatography عمود هلام السيليكا (خلات الايثيل - هبتان ethyl acetate-heptane) ليعطي

مركب العنوان (٦٩ مجم) كزيت أصفر . الرنين النووي المغناطيسي :

١٥ طيف الكتلة (ESI) m/z : ٥٨٧ (M+H)⁺

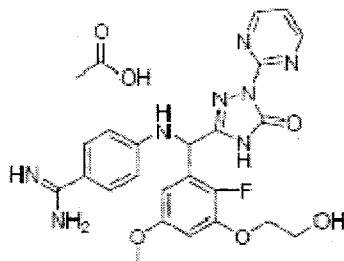
(١٧٢ب)

[الصيغة الكيميائية ٤٢٧]

¹H-NMR (CDCl₃)δ 1.40-1.90 (m, 6H)2.32 and 2.46 (s, 3H)2.62 and 2.65 (s, 3H)3.42-4.28 (m, 12H)4.65 and 4.71 (br.t, J=3.2Hz, 1H)6.10-6.17 and 6.95-7.01 (m, 1H)6.54 and 6.75 (dd, J=2.8, 6.8Hz, 1H)6.84 and 7.11 (d, J=8.4Hz, 2H)7.89 and 8.03 (d, J=8.4Hz, 2H)

Mass spectrum (ESI)m/z: 587 (M+H)⁺

[1042] (172b) 4-([2-fluoro-3-(2-hydroxyethoxy)-5-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl)amino)benzamidinium acetate
[1043] [Chemical Formula 427]



٥ بعد إضافة ١٣ مجم من ٢- هيدرازينو بيريميدين 2-hydrazinopyrimidine و ١٦.٠٠

مل من ثالث إيثيل الأمين triethylamine إلى محلول من ٦٩ مجم من 2-{2-fluoro-5-

methoxy-3-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)ethoxy]phenyl}-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene)carbamic acid methyl

ester في ١ مل من DMF ، قلب الخليط عند ٨٥ °م لمدة ١٦ ساعة تحت جو من النيتروجين

١٠ nitrogen atmosphere . ركز خليط التفاعل ليعطى منتج خام من 5-({2-fluoro-5-methoxy-

3-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)ethoxy]phenyl}-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]methyl)-2-pyrimidin-2-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-one

طيف الكتلة (ESI) m/z : ٦٣٩ (M+Na)⁺

أذيب هذا المركب في ١ مل من الميثانول methanol ، ١ مل من THF و ٠.١ مل

١٥ من حمض الخليك acetic acid . بعد اضافة ١٠٠ مجم من سيانو ثالث هيدرو بورات

الصوديوم sodium cyanotrihydroborate إلى المحلول ، قلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة

لمدة ٣ ساعات . تم تنقية خليط التفاعل بكروماتوجرافية chromatography السائل عالي الأداء

منعكس - الطور (أسيتونيتريل acetonitrile - ماء ، ٠.١٪ حمض الخليك acetic acid)

ليعطى منتج خام من 5-({2-fluoro-5-methoxy-3-[2-(tetrahydropyran-2-

2-(4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino)methyl-2-
pyrimidin-2-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-one

الرنين النووي المغناطيسي :

طيف الكتلة (ESI) m/z : ٦٤١ (M+Na)⁺

٥ إلى محلول من هذا المركب في ٣ مل مذيب مخلوط من ميثانول methanol : ماء :

حمض الخليك acetic acid = ١:١:١ أضيف ١٠٠ مجم من مسحوق الحديد iron powder ،

وقلب الخليط عند ٦٠ °م لمدة يومين تحت جو من النيتروجين nitrogen atmosphere . وبعد

ترشيح خليط التفاعل ، تم تنقيته بكميات جرافية السائل liquid chromatography عالي الأداء

منعكس- الطور (أسيتونيترييل acetonitrile - ماء ، ٠.١٪ حمض الخليك acetic acid

١٠ acid) ليعطي ١٣.٨٩ مجم من مركب 1H-NMR (CD3OD)δ 1.94 (s, 3H)3.71 (s, 3H)3.88

(t, J=4.8Hz, 2H)4.10 (t, J=4.8Hz, 2H)5.99 (s, 1H)6.55-6.72 (m, 2H)6.86 (d, J=8.8Hz,

2H)7.34 (t, J=4.8Hz, 1H)7.62 (d, J=8.8Hz, 2H)8.77 (d, J=4.8Hz, 2H)

Mass spectrum (ESI)m/z: 495 (M+H)⁺

العنوان . الرنين النووي المغناطيسي :

١٥ طيف الكتلة (ESI) m/z : ٤٩٥ (M+H)⁺

(١٧٢ج)

أو {1-amino-1-[4-({[2-fluoro-3-(2-hydroxyethoxy)-5-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-

pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-

yl)methyl}amino)phenyl)methylidene}carbamic acid ethyl ester

٢٠ إلى محلول ٥٠٠ مجم من 5-({2-fluoro-5-methoxy-3-[2-(tetrahydropyran-2-

yl)ethoxy]phenyl}-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino)methyl]-2-

pyrimidin-2-yl-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-one

في ٨ مل من DMF أضيف ٢٨٠ مجم من ٤- نيترو فنييل كربونات الاثيل [CAS رقم ٦١٣٢ -٤٥ - ٢] ethyl 4-nitrophenylcarbonate [CAS No.6132-45-2] و ٠.٧٥ مل من ثالث اثيل الامين triethylamine ، وقلب الخليط عند ٥٠° م لمدة ٤ ساعات ونصف . بعد اضافة ١ مل من حمض الخليك acetic acid إلى خليط التفاعل ، ركز تحت ضغط منخفض . تم تنقية الراسب الناتج بكروماتوجرافية عمود هلام السيليكا NAM (ميثانول - خلات الاثيل) ليعطي ٥

٤٧٤ مجم من مركب العنوان . الرنين النووي المغناطيسي :

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.30 (t, J=7.2Hz, 3H) 3.78 (s, 3H) 3.88 (t, J=4.8Hz, 2H) 4.11 (t, J=4.8Hz, 2H) 4.18 (q, J=7.2Hz, 2H) 5.98 (s, 1H) 6.64 (dd, J=3.2, 4.8Hz, 1H) 6.67 (dd, J=3.2, 6.8Hz, 1H) 6.80 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.36 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.70 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.78 (d, J=4.8Hz, 2H)

(١٧٢د)

R) and (S)-{[4-({[2-fluoro-3-(2-hydroxyethoxy)-5-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino)phenyl]iminomethyl}carbamic acid ethyl ester

أو ١٥

R) and (S)-{1-amino-1-[4-({[2-fluoro-3-(2-hydroxyethoxy)-5-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino)phenyl]methylidene}carbamic acid ethyl ester

تم استخدام عمود SUMICHIRAL OA- 2500 للانحلال الضوئي لهذا

٢٠ المركب الناتج من مثال (١٧٢ج) ، وتم الحصول على الجزء الأول من مركب العنوان

(١٧٦مجم) .

زمن بقاء HPLC : ٢١ دقيقة (اسم العمود : SUMICHIRAL OA - 2500 ، ٣٠ mmφ ×

٢٥ سم ، المصنع : سوميكا للتحاليل الكيميائية ذات الخدمات المحدودة ، طور الحركة :

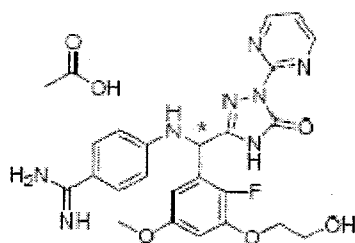
٠.٠٥ M من محلول أسيتات الأمونيوم - ميثانول ammonium acetate-methanol ، معدل

النقاوة : ٣٠ مل / دقيقة)

(١٧٢هـ)

(R) or (S)-4-({[2-fluoro-3-(2-hydroxyethoxy)-5-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl} amino)benzamidinium acetate
[1047] [Chemical Formula 428]

[الصيغة الكيميائية ٤٢٨]



إلى محلول ١٧.٦ مجم من جزء المركب الأول الناتج من مثال (١٧٢ د) في

١٠. ٠.٥ مل من الميثانول methanol أضيف ٠.٥ مل من محلول هيدروكسيد صوديوم مائي

2N aqueous sodium hydroxide ٢ عياري ، وقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة

ساعة واحدة . بعد إضافة ٠.٥ مل من حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid ٢ عياري

إلى خليط التفاعل ، تم تنقيته بكروماتوجرافية السائل عالي الأداء منعكس - الطور

(أسيتونيتريل acetonitrile - ماء ، ٠.١٪ حمض خليك acetic acid) ليعطي مركب العنوان

١٥ (٦.٧ مجم) كصلب أبيض .

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.93 (s, 3H) 3.71 (s, 3H) 3.88 (t, J=4.8Hz, 2H) 4.09 (t, J=4.8Hz, 2H) 5.97 (s, 1H) 6.63-6.66 (m, 2H) 6.86 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.32 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.61 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.77 (d, J=4.8Hz, 2H)

زمن بقاء HPLC : ٨ دقائق (اسم العمود : SUMICHIRAL OA - 2500 ، ٤.٦ mmφ ×

٢٠ ٢٥ سم ، المصنع : سوميكا للتحاليل الكيميائية ذات الخدمات المحدودة ، طور الحركة :

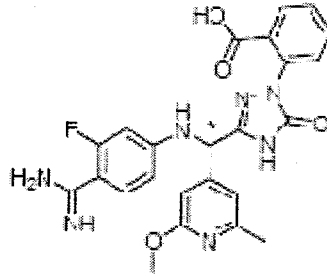
٠.٠٠٥ M من محلول أسيتات الأمونيوم - ميثانول ammonium acetate-methanol ، معدل

النقاوة : ١ مل / دقيقة)

مثال ١٧٣ :

2-{3-[(R) and (S)-(4-carbamimidoyl-3-fluorophenylamino)-(2-methoxy-6-methylpyridin-4-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}benzoic acid
[1049] [Chemical Formula 429]

[الصيغة الكيميائية ٤٢٩]



أجريت نفس الخطوات العملية كما في الأمثلة (١٣٧) - (٣٧ ج) ، ماعدا

١٠ استخدام ٢- ميثوكسي-٦- ميثيل بيريدين -٤- كربالدهيد مثال 2-methoxy-6-

methylpyridine-4-carbaldehyde (١٩ أ) بدلاً من ٣ ، ٤- ثاني ميثوكسي بنزالدهيد

3,4-dimethoxybenzaldehyde في مثال ١٣٧ ، ليعطي مركب العنوان .

طيف الكتلة (ESI) m/z : ٤٩٢ (M+H)⁺

Mass spectrum (ESI)m/z: 492 (M+H)⁺

¹H-NMR (CD₃OD)δ 2.43 (s, 3H)3.88 (s, 3H)5.64 (s, 1H)6.60 (dd, J=14.4,2.4Hz, 1H)6.69 (dd, J=8.8,2.4Hz, 1H)6.76 (s, 1H)6.98 (s, 1H)7.35-7.52 (m, 4H)7.70 (dd, J=7.2,1.6Hz, 1H)

زمن بقاء HPLC : ١٣ دقيقة (اسم العمود : SUMICHIRAL OA - 2500 ، ٣٠ mmφ ×

٢٠ ٢٥ سم ، المصنع : سوميكا للتحاليل الكيميائية ذات الخدمات المحدودة ، طور الحركة :

M ٠.٠٠٥ من محلول أسيتات الأمونيوم - ميثانول ammonium acetate-methanol ، معدل

النقاوة : ٢٥ مل / دقيقة)

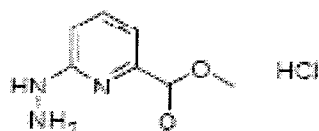
مثال ١٧٤ :

(R) and (S)-4-([1-(6-aminopyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-[2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]methyl)amino)benzamidinium acetate

(١٧٤)

6-hydrazinopyridine-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride
[1052] [Chemical Formula 430]

[الصيغة الكيميائية ٤٣٠]



١٠

تم تقليب محلول من ٢.١٢ جم من ٦- بروم بيريدين -٢- حمض كربوكسيليك ميثيل

الإستر 6-bromopyridine-2-carboxylic acid methyl ester ، ٠.٦٥ جم من ١ ، ١ - مكرر

ثنائي (ثاني فنيل فوسفين) فيروسين 1,1'-bis (diphenylphosphino)ferrocene ، ٠.٣٥٨ جم

من مكرر ثلاثي (ثاني بنزيلدين أسيتون) ثاني البلاديوم (صفر) tris(dibenzylideneacetone)

١٥ dipalladium(0) ، ٣.١٩ جم من كربونات السيزيوم cesium carbonate و ١.٢٩ جم من

كربازات ثلاثي البيوتيل t-butyl carbazate في ١٥ مل من التولوين عند ١٠٠ م لمدة ٢٠

ساعة تحت جو من النيتروجين nitrogen atmosphere . ركز المذيب تحت ضغط منخفض ،

أضيف ٤٠ مل من محلول ١٠٪ من كلوريد الهيدروجين في الميثانول methanol إلى

الراسب ، وسخن الخليط حتى الارتداد لمدة ٢٠ ساعة . بعد التبريد ، تم تنقية خليط التفاعل

٢٠ بكماتوجرافية السائل liquid chromatography عالي الأداء منعكس - الطور (أسيتونيتريل

acetonitrile - ماء ، ٠.١٪ حمض ثلاثي فلور الخليك (trifluoroacetic acid) ليعطي مركب

العنوان (٠.٤٨ جم) كصلب أصفر اللون .

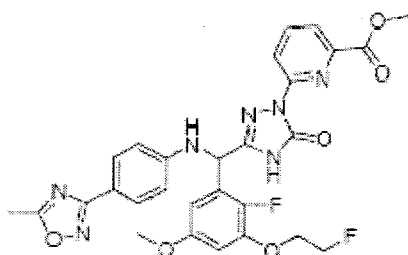
¹H-NMR (CD₃OD) δ 3.98 (s, 3H) 4.90 (br.s, 4H) 7.11 (d, J=7.5Hz, 1H) 7.72 (d, J=7.7Hz, 1H) 7.88 (dd, J=7.7, 7.5Hz, 1H)

(١٧٤ب)

6-(3-{[2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester

[1054] [Chemical Formula 431]

١٠ [الصيغة الكيميائية ٤٣١]



بعد إضافة ١٤٩ مجم من ٦- هيدرازينو بيريدين-٢- حمض كربوكسيليك

هيدروكلوريد ميثيل الاستر 6-hydrazinopyridine-2-carboxylic acid methyl ester

hydrochloride و ٩٢ ميكرو لتر من ثالث إيثيل الأمين triethylamine إلى محلول من ٢٥٥

١٥ مجم من

{2-[2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester

(مثال ٣هـ) في ٥ مل من DMF ، قلب الخليط عند ٨٥ م لمدة ٢٤ ساعة تحت جو من

النيتروجين nitrogen atmosphere . ركز خليط التفاعل ، وأذيب الراسب في ١٠ مل من

٢٠ الميثانول methanol . وبعد اضافة ٨٧ ميكرو لتر من حمض الخليك acetic acid و ٣١٧ مجم

من سيانو ثالث هيدرو بورات الصوديوم sodium cyanotrihydroborate إلى المحلول ، قلب

الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ ساعة . أضيف الماء إلى خليط التفاعل وأجرى الاستخلاص بخلات الاثيل . غسلت الطبقة العضوية بمحلول ملحي مشبع وبعد ذلك جففت عبر سلفات ماغنسيوم لامائية anhydrous magnesium sulfate . رشحت المادة المجففة وركز الرشيع تحت ضغط منخفض . أجريت التنقية بكروماتوجرافية السائل عالي الأداء منعكس - الطور (أسيتونيتريل - acetonitrile - ماء ، ٠.١٪ حمض ثلاثي فلور الخليك

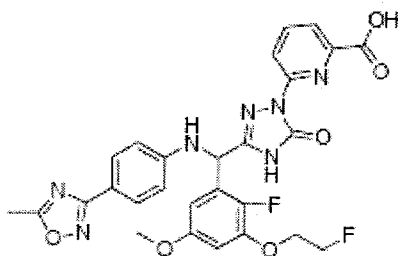
٥ trifluoroacetic acid) ليعطي مركب العنوان (١٦٧ مجم) كصلب أبيض اللون .

¹H-NMR (CD₃OD) δ 2.57 (s, 3H) 3.72 (s, 3H) 3.94 (s, 3H) 4.22 (m, 1H) 4.28 (m, 1H) 4.65 (m, 1H) 4.78 (m, 1H) 5.98 (s, 1H) 6.61 (m, 1H) 6.65 (m, 1H) 6.80 (d, J=9.0Hz, 2H) 7.77 (d, J=9.0Hz, 2H) 7.98 (dd, J=7.8, 1.0Hz, 1H) 8.05 (t, J=7.8Hz, 1H) 8.23 (dd, J=7.8; 1.0Hz, 1H)

[1055] (174c) 6-(3-([2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl)-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)pyridine-2-carboxylic acid

[1056] [Chemical Formula 432]

١٥ [الصيغة الكيميائية ٤٣٢]



بعد إذابة ١٦٧ مجم من

6-(3-([2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl)-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)pyridine-2-carboxylic acid methyl ester

في ٦ مل من مذيب مخلوط من ميثانول THF : methanol = ٢ : ١ ، يضاف ٥٦٢ ميكرو لتر

من محلول هيدروكسيد صوديوم مائي 5N aqueous sodium hydroxide عياري وقلب

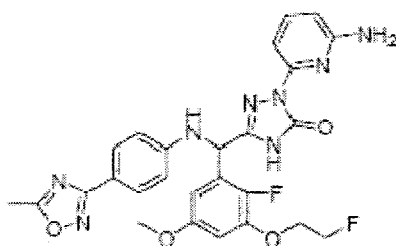
الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ ساعة . ضبط الخليط لدرجة الحموضة
بحمض الخليك acetic acid وركز تحت ضغط منخفض . أذيب الراسب في الميثانول
methanol ، ورشح المحلول عبر السيليت celite وبعد ذلك نقي بكماتوجرافية السائل
liquid chromatography عالي الأداء عكسي - الطور (أسيتونيتريل - ماء ،
٥ ٠.١٪ حمض ثلاثي فلور الخليك trifluoroacetic acid) ليعطي مركب العنوان (٨١ مجم)
كصالب أصفر باهت .

¹H-NMR (CD₃OD) δ 2.59 (s, 3H) 3.74 (s, 3H) 4.25 (m, 1H) 4.32 (m, 1H) 4.67 (m, 1H) 4.79 (m, 1H) 5.98 (s, 1H) 6.68 (s, 1H) 6.69 (s, 1H) 6.83 (d, J=8.9Hz, 2H) 7.80 (d, J=8.9Hz, 2H) 8.05 (dd, J=7.4, 1.0Hz, 1H) 8.07 (t, J=7.4Hz, 1H) 8.32 (dd, J=7.4, 1.0Hz, 1H) ١٠

(١٧٤د)

[1057] (174d) 2-(6-aminopyridin-2-yl)-5-([2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl)-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-one
[1058] [Chemical Formula 433]

[الصيغة الكيميائية ٤٣٣]



بعد إضافة ٤١ ميكرو لتر من ثالث إيثيل الأمين triethylamine و ٦٣ ميكرو لتر

من ثاني فوسفوريل الأزيد diphenylphosphorylazide إلى محلول من ٨١ مجم من

6-(3-([2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl)-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)pyridine-2-carboxylic acid ٢٠

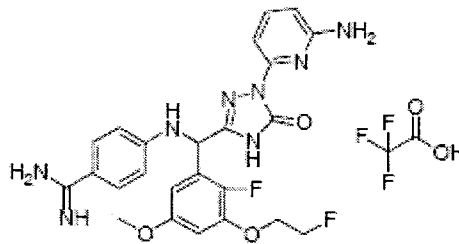
في ٤ مل من ١، ٤-ديوكسان 1,4-dioxane تحت جو من النيتروجين
 nitrogen atmosphere ، سخن الخليط لمدة ٢٠ ساعة عند ٨٠ م° . بعد التبريد ، رشح خليط
 التفاعل وتم تنقيته بكموماتوجرافية السائل عالي الأداء منعكس - الطور (أسيتونيتريل
 acetonitrile - ماء ، ٠.١٪ حمض ثالث فلور الخليك) ليعطي مركب العنوان (٣٣ مجم)
 كصلب أبيض .

¹H-NMR (CD₃OD) δ 2.59 (s, 3H) 3.75 (s, 3H) 4.25 (m, 1H) 4.33 (m, 1H) 4.67 (m, 1H) 4.79 (m, 1H) 5.98 (s, 1H) 6.67 (d, J=8.3Hz, 1H) 6.68 (dd, J=5.1, 3.1Hz, 1H) 6.72 (dd, 6.5, 3.1Hz, 1H) 6.83 (d, J=8.9Hz, 2H) 7.30 (d, J=8.3Hz, 1H) 7.81 (d, J=8.9Hz, 2H) 7.87 (t, J=8.3Hz, 1H)

(١٧٤ هـ) ١٠

[1059] (174e) 4-(((1-(6-aminopyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-[2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]methyl)amino)benzamidine trifluoroacetate
 [1060] [Chemical Formula 434]

[الصيغة الكيميائية ٤٣٤] ١٥



إلى محلول من ٣٣ مجم

2-(6-aminopyridin-2-yl)-5-{{[2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-one

٢٠ في ٣ مل مذيب مخلوط من ميثانول methanol : ماء : حمض خليك acetic acid = ١:١:١

أضيف ٣٤ مجم من مسحوق الحديد iron powder ، وقلب الخليط عند ٦٠ م° لمدة ٢٠ ساعة

تحت جو من النيتروجين nitrogen atmosphere . وبعد ترشيح خليط التفاعل ، تم تنقيته

بكروماتوجرافية السائل عالي الأداء منعكس- الطور (أسيتونيتريل - ماء ،

٠.١٪ من حمض ثالث فلور الخليك (trifluoroacetic acid) ليعطي مركب العنوان (١١ مجم)

كصلب بني باهت .

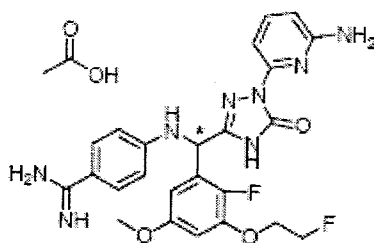
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 3.74 (s, 3H)4.25 (m, 1H)4.32 (m, 1H)4.67 (m, 1H)4.79 (m, 1H)6.04 (s, 1H)6.61 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H)6.63 (dd, $J=5.1, 3.1\text{Hz}$, 1H)6.71 (dd, 6.6, 3.1Hz, 1H)6.88 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H)7.24 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H)7.65 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H)7.78 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H)

(١٧٤ و)

(174f) (R) and (S)-4-([1-(6-aminopyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-[2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]methyl)amino)benzamidine acetate

[1062] [Chemical Formula 435]

[الصيغة الكيميائية ٤٣٥]



ينحل ١١ مجم من المركب

١٥

4-([1-(6-aminopyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-[2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]methyl)amino)benzamidine trifluoroacetate

ضوئياً باستخدام عمود SUMICHIRAL OA- 2500 وتم الحصول على الجزء الأول من

مركب العنوان (٣ مجم) في صورة صلب أبيض .

٢٠ الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.90 (s, 3H)3.71 (s, 3H)4.23 (m, 1H)4.31 (m, 1H)4.66 (m, 1H)4.78 (m, 1H)5.93 (s, 1H)6.38 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H)6.63 (dd, $J=6.8, 3.1\text{Hz}$, 1H)6.68 (dd, 5.1, 3.1Hz, 1H)6.85 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H)7.21 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H)7.48 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H)7.61

(d, J=8.9Hz, 2H)

زمن بقاء HPLC : ٨ دقائق (اسم العمود : SUMICHIRAL OA - 2500 ، ٢٠ mmφ ×

٢٥ سم ، المصنع : سوميكا للتحاليل الكيميائية ذات الخدمات المحدودة ، طور الحركة :

M ٠.٠٥ من محلول أسيتات الأمونيوم - ميثانول ammonium acetate-methanol ، معدل

النقاوة : ١٠ مل / دقيقة) ٥

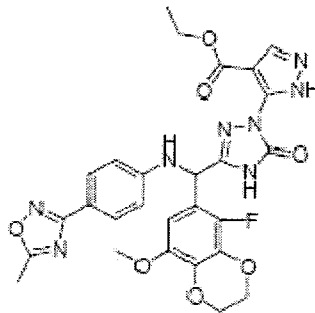
مثال ١٧٥ :

175: 5-{3-[4-(4-carbamimidoylphenylamino)-(5-fluoro-8-methoxy-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}-1H-pyrazole-4-carboxylic acid ethyl ester acetate

١٠ (١١٧٥)

(175a) 5-(3-{(5-fluoro-8-methoxy-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid ethyl ester
[1065] [Chemical Formula 436]

١٥ [الصيغة الكيميائية ٤٣٦]



تم تسخين محلول من ٦٢ مجم من ٣-هي-درازين-١-بي-رازول-٤-

حمض كربوكسيليك إيثيل إستر مكرر ثنائي هيدروكلوريد 3-hydrazino-

1H-pyrazole-4-carboxylic acid ethyl ester bishydrochloride (مثال ١٥٧ ب) ، ١٠٦ مجم

٢٠ من

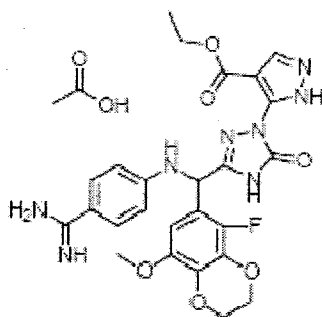
[2-(5-fluoro-8-methoxy-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester

في (مثال ١٤د) و ٨٨ ميكرو لتر من ثالث ايثيل الأمين triethylamine في ٥ مل من DMF عند ٨٥° م لمدة ١٥ ساعة تحت جو من النيتروجين nitrogen atmosphere مع استمرار التقليب . وبعد تبريد خليط التفاعل حتى درجة حرارة الغرفة ، استبعد المذيب تحت ضغط منخفض . أذيب الراسب في ٨ مل من الميثانول methanol ، وتم إضافة ١٣٣ مجم من سيانو ثالث هيدروبورات الصوديوم sodium cyanotrihydroborate ، ٤٩ ميكرو لتر من حمض الخليك acetic acid و ٠.٥ جم من MS3A وقلب الخليط عند ١٠ درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ ساعة . ثم أضيف ١٠٠ مل من خللات الاثيل ethyl acetate و ٥٠ مل من الماء ، وغسلت الطبقة العضوية بالماء ٥٠ مل و ٥٠ مل من محلول ملحي مشبع بنفس الترتيب وبعد ذلك جففت عبر سلفات ماغنسيوم لامتية anhydrous magnesium sulfate . رشحت المادة المجففة ، وركز الرشيع تحت ضغط منخفض ، ونقى الراسب بكروماتوجرافية chromatography عمود هلام السيليكا (خلات الاثيل - ميثانول ethyl acetate-methanol) ليعطي مركب العنوان (٦٨ مجم) كصلب أخضر باهت .

طيف الكتلة (ESI) m/z : ٦١٥ (M+H)⁺

(١٧٥ب)

175b) 5-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(5-fluoro-8-methoxy-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}-1H-pyrazole-4-carboxylic acid ethyl ester acetate
[1067] [Chemical Formula 437]



إلى محلول من ٦٨ مجم من

5-(3-{(5-fluoro-8-methoxy-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid ethyl ester

في ٦ مل مذيب مخلوط من ميثانول methanol : ماء : حمض خليك acetic acid = ١:١:١

أضيف ٦٨ مجم من مسحوق الحديد iron powder ، وقلب الخليط عند ٦٢.٥ °م لمدة ٤٠

ساعة تحت جو من النيتروجين nitrogen atmosphere . وبعد التبريد ، رشح خليط التفاعل

١٠ عبر السيليت celite وتم تنقيته بكروماتوجرافية السائل liquid chromatography عالي الأداء

منعكس- الطور (أسيتونيتريل acetonitrile - ماء ، ٠.١٪ من حمض الخليك acetic acid) .

تم الحصول على مركب العنوان (١٦ مجم) كصلب أبيض .

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.20 (t, J=7.3Hz, 3H) 1.97 (s, 3H) 3.79 (s, 3H) 4.14-4.21 (m, 2H) 4.30 (s, 4H) 5.93 (s, 1H) 6.66 (d, J=6.6Hz, 1H) 6.87 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.65 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.26 (s, 1H)

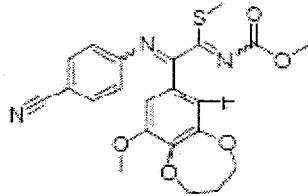
مثال ١٧٦ :

176: (R) and (S)-2-{3-[4-carbamimidoylphenylamino)-(6-fluoro-9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}nicotinic acid

٢٠. (١٧٦)

(176a) [2-(4-cyanophenylimino)-2-(5-fluoro-9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester
[1070] [Chemical Formula 438]

[الصيغة الكيميائية ٤٣٨]



إلى محلول من ١.٢٩٤ جم من

6-fluoro-9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-carbaldehyde

٥ (مثال ٤٢ب) ، ٦٨٠ مجم من ٤-سيانوبنزونيتريل 1.3 ، 4-cyanobenzonitrile ، ١.٣ جم

من MS3A و ٣٥٥ مجم من $Yb(OTf)_3$ في ٢٠ مل من THF أضيف ١.٢ مل من سيانيد

١٠ ثالث ميثيل السيليل trimethylsilyl cyanide ، وقلب الخليط طوال الليل عند درجة حرارة

الغرفة . رشح خليط التفاعل عبر السيليت ، وغسل السيليت celite بخلات الإثيل

ethyl acetate . ركزت الطبقة العضوية تحت ضغط منخفض .

إلى محلول من هذا المركب في ١٥ مل مذيب مخطط من الميثانول methanol :

THF = ٢ : ١ تم إضافة ٥ مل من ٢٠٪ محلول مائي من سلفيد الأمونيوم

١٥ anhydrous magnesium sulfate ، وقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤

ساعات . تم إضافة الماء إلى خليط التفاعل وأجرى الاستخلاص بخلات الإثيل

ethyl acetate . غسلت الطبقة العضوية بمحلول ملحي وجففت عبر سلفات ماغنسيوم لأمائية

anhydrous magnesium sulfate . رشحت المادة المجففة وركز الرشيع تحت ضغط منخفض

ليعطى

2-(4-cyanophenylamino)-2-(6-fluoro-9-methoxy-3,4-dihydrobenzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)thioacetamide

إلى محلول من هذا المركب في ٢٠ مل من الأسيتونيتريل acetonitrile تم إضافة ١ جم من $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ ، وقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة . أضيف كربونات هيدروجين الصوديوم المائية aqueous sodium hydrogencarbonate المشبعة إلى خليط التفاعل ، وأجرى الاستخلاص بواسطة خلاط الإيثيل . غسلت الطبقة العضوية بمحلول ملحي مشبع وبعد ذلك جففت عبر سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate . رشحت المادة المجففة وركز الرشيع تحت ضغط منخفض .

١٠ وبعد إضافة ٦ جم من ثاني أكسيد المنجنيز manganese dioxide إلى محلول من الراسب في ١٠ مل من خلاط الإيثيل ، قلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤٥ دقيقة . رشح خليط التفاعل عبر السيليت ، وركز الرشيع تحت ضغط منخفض .

وإلى محلول من الراسب في ٢٠ مل من التولوين تم إضافة ٣ مل من ٢ ، ٤ ، ٦-كوليدين 2,4,6-collidine و ١.٥ مل من كلور فورمات المثل methyl chloroformate وقلب الخليط عند ٨٠ م لمدة ٣٠ دقيقة تحت جو من النيتروجين nitrogen atmosphere . وبعد تبريد خليط التفاعل ، أضيف حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid ٠.٥ عياري وأجرى الاستخلاص بواسطة خلاط الإيثيل . غسلت الطبقة العضوية بمحلول ملحي مشبع وبعد ذلك جففت عبر سلفات ماغنسيوم لا مائية anhydrous magnesium sulfate . رشحت المادة المجففة وركز الرشيع تحت ضغط منخفض . تم تنقية الراسب بكروماتوجرافية عمود هلام

٢٠ السيليكا silica gel column chromatography (هبتان - خلاط الإيثيل ethyl acetate-heptane)

ليعطي مركب العنوان (١.٢٦٣ جم ، خليط أيزوميري (main isomers) في صورة صلب أصفر باهت .

الرنين النووي المغناطيسي ($CDCl_3$) للأيزوميرين الرئيسيين :

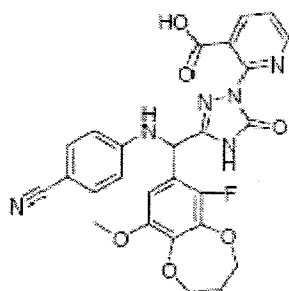
δ 2.31-2.34 (m, 2H) 2.34 (s, 3H) 3.63 (s, 3H) 3.88 (s, 3H) 4.36 (t, J=5.6Hz, 2H) 4.45 (t, J=5.6Hz, 2H) 7.06 (d, J=8.4Hz, 2H) 7.10 (d, J=5.6Hz, 1H) 7.60 (d, J=8.4Hz, 2H) 8.23-8.27 (m, 2H) 2.48 (s, 3H) 3.63 (s, 3H) 3.69 (s, 3H) 4.26 (t, J=5.6Hz, 2H) 4.32-4.38 (m, 2H) 6.23 (d, J=5.6Hz, 1H) 6.81 (d, J=8.4Hz, 2H) 7.50 (d, J=8.4Hz, 2H)

(١٧٦ ب)

(176b) 2-{3-[(4-cyanophenylamino)-(6-fluoro-9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}nicotinic acid

[1072] [Chemical Formula 439]

[الصيغة الكيميائية ٤٣٩]



١٥ بعد إضافة ٨٤ مجم من حمض ٢- هيدرازين نيكوتينيك 2-hydrazinonicotinic acid

و ١٥٣ ميكرو لتر من ثالث إيثيل الأمين triethylamine إلى محلول من ٢٢٩ مجم من

[2-(4-cyanophenylimino)-2-(6-fluoro-9-methoxy-3,4-dihydro-2H-

benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester

في ١٥ مل من THF ، سخن الخليط عند ٦٠ م لمدة ٤٨ ساعة تحت جو من النيتروجين

٢٠ nitrogen atmosphere . بعد التبريد ، ركز الخليط تحت ضغط منخفض . أذيب الراسب في

٨ مل من DMF ، وأضيف ١٥٣ ميكرو لتر من ثالث إيثيل الأمين triethylamine وسخن

الخليط عند ٨٥° لمدة ٢٤ ساعة تحت جو من النيتروجين nitrogen atmosphere . وبعد التبريد ، ركز الخليط تحت ضغط منخفض .

ثم أذيب الراسب في ١٠ مل من الميثانول methanol . وبعد إضافة ١٤٤ ميكرو لتر من حمض الخليك acetic acid و ٢٥١ مجم من سيانو ثالث هيدروبورات الصوديوم sodium cyanotrihydroborate إلى المحلول ، قلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٤ ساعة . ثم أضيف ٥٠ مل من الماء إلى خليط التفاعل وأجرى الاستخلاص بواسطة ٢٠٠ مل من خلات الاثيل acetic acid . غسلت الطبقة العضوية بالماء ٥٠ مل و ٥٠ مل من محلول ملحي مشبع بنفس الترتيب وبعد ذلك جففت عبر سلفات ماغنسيوم لامائية anhydrous magnesium sulfate . رشحت المادة المجففة ، وركز الرشيع تحت ضغط منخفض . ونقى الراسب بكروماتوجرافية chromatography عمود هلام السيليكا NAM (خلات الاثيل-ميثانول methanol-ethyl acetate) ليعطي مركب العنوان (١٤٦ مجم) كصلب أصفر باهت .

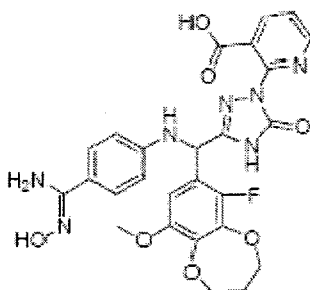
¹H-NMR (CD₃OD) δ 2.18-2.25 (m, 2H) 3.77 (s, 3H) 4.13-4.28 (m, 4H) 5.93 (s, 1H) 6.78 (d, J=6.6Hz, 1H) 6.80 (d, J=8.9Hz, 2H) 7.45 (d, J=8.9Hz, 2H) 7.56 (dd, J=7.9, 4.7Hz, 1H) 8.49 (dd, J=7.9, 1.8Hz, 1H) 8.66 (dd, J=4.7, 1.8Hz, 1H)

(١٧٦ ج)

(176c) 2-(3-((6-fluoro-9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)phenylamino]methyl))-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)nicotinic acid

[1074] [Chemical Formula 440]

[الصيغة الكيميائية ٤٤٠]



وبعد اضافة ١١٤ مجم من كلوريد هيدروكسيل الأمونيوم hydroxylammonium chloride

و ٢٦٧ ميكرو لتر من ثالث إيثيل الأمين triethylamine إلى محلول من ١٤٦ مجم

2-{3-[(4-cyanophenylamino)-(6-fluoro-9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}nicotinic acid

في ١٠ مل من الميثانول methanol ، سخن الخليط لمدة ٢٨ ساعة عند ٦٠ °م .

وبعد تبريد خليط التفاعل ، تم تنقيته بكروماتوجرافية السائل عالي الأداء منعكس

١٠ - الطور (أسيتونيتريل acetonitrile - ماء ، ٠.١٪ حمض الخليك acetic acid)

ليعطي مركب العنوان (٦١ مجم) كصالب أصفر باهت . الرنين النووي

المغناطيسي

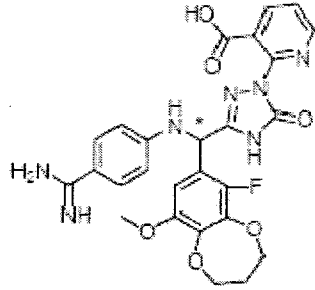
¹H-NMR (CD₃OD) δ 2.18-2.25 (m, 2H) 3.77 (s, 3H) 4.13-4.28 (m, 4H) 5.96 (s, 1H) 6.77 (d, J=6.1Hz, 1H) 6.87 (d, J=9.1Hz, 2H) 7.51 (d, J=9.1Hz, 2H) 7.59 (dd, J=8.1, 4.3Hz, 1H) 8.41 (dd, J=8.1, 1.5Hz, 1H) 8.68 (dd, J=4.3, 1.5Hz, 1H)

(١٧٦ د)

(176d) (R) and (S)-2-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(6-fluoro-9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}nicotinic acid

٢٠

[1076] [Chemical Formula 441]



إلى محلول ٦١ مجم من

2-(3-((6-fluoro-9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)phenylamino]methyl)-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)nicotinic acid

في ٦ مل من مذيب مخلوط ميثانول methanol : ماء : حمض خليك acetic acid = ١:١:١

وتم إضافة ٦٠ مجم من مسحوق الحديد iron powder ، وتم تقليب الخليط عند ٦٠ °م لمدة ٣٠

ساعة تحت جو من النيتروجين nitrogen atmosphere . بعد التبريد ، تم ترشيح خليط التفاعل

١٠ عبر السيليت celite ونقي بكميات متويزة trifluoroacetic acid السائل ذات الأداء العالي

منعكس - الطور (أسيتونيتريل acetonitrile - ماء ، ٠.١٪ ثالث فلورو حمض الخليك)

ليعطي

2-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(6-fluoro-9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}nicotinic acid^{١٥}

طيف الكتلة (ESI) m/z : ٥٥٠ (M+H)⁺

ينحل هذا المركب ضوئياً باستخدام عمود SUMICHIRAL OA- 2500 وتم الحصول

على الجزء الأول من مركب العنوان (٩.٦ مجم) في صورة صلب أبيض . الرنين النووي

المغناطيسي :

¹H-NMR (CD₃OD) δ 2.17-2.25 (m, 2H) 3.78 (s, 3H) 4.10-4.30 (m, 4H) 5.96 (s, 1H) 6.79 (d, J=6.2Hz, 1H) 6.86 (d, J=9.0Hz, 2H) 7.54 (dd, J=8.3, 4.3Hz, 1H) 7.65 (d, J=9.0Hz, 2H) 8.30 (dd, J=8.3, 1.3Hz, 1H) 8.66 (dd, J=4.3, 1.3Hz, 1H)

× mmφ ٣٠ ، SUMICHIRAL OA – 2500 : (اسم العمود : ٢٤ دقيقة)

Sumika Chemical Analysis Service, Ltd ٢٥ سم ، المصنع : سوميكا للتحاليل الكيميائية

ذات الخدمات المحدودة ، طور الحركة : M ٠.٠٠٥ من محلول أسيتات الأمونيوم – ميثانول

ammonium acetate-methanol ، معدل النقاوة : ٢٠ مل / دقيقة)

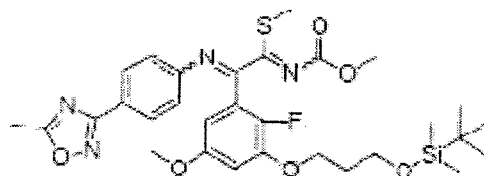
مثال ١٧٧ :

177: 5-(3-{(4-carbamimidoylphenylamino)-[2-fluoro-3-(3-hydroxypropoxy)-5-methoxyphenyl]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid acetate

(١٧٧)

(177a) (2-{3-[3-(t-butyltrimethylsilyloxy)propoxy]-2-fluoro-5-methoxyphenyl}-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene)carbamic acid methyl ester
[1079] [Chemical Formula 442]

[الصيغة الكيميائية ٤٤٢]



بعد إضافة ٣١٣ مجم من كربونات السيزيوم و ٠.٢٥٧ مل من (٣-

٢٠ بروموبروبوكسي)-ثلاثي بيوتيل ثاني ميثيل السيلان إلى محلول من ٣٣٩ مجم من

(3-bromopropoxy)-t-butyltrimethylsilane to a solution of 339 mg of [2-(2-fluoro-3-hydroxy-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester

(مثال ٣د) في ٨ مل من DMF ، قلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ ساعة . يلي ذلك ، إضافة ١٠٠ مل من الماء إلى خليط التفاعل وأجرى الاستخلاص بخلات الاثيل ethyl acetate ٣٠٠ مل . غسّلت الطبقة العضوية بالماء ٥٠ مل و ٥٠ مل من محلول ملحي مشبع بنفس الترتيب وبعد ذلك جففت عبر سلفات ماغنسيوم لامائية anhydrous magnesium sulfate . رشحت المادة المجففة ، وركز الرشيع تحت ضغط منخفض . ونقى الراسب بكميات متوالية trifluoroacetic acid عمود هلام السيليكا (خلات الاثيل - هبتان ethyl acetate-heptane) ليعطي مركب العنوان (٤١٣ مجم) .

الرنين النووي المغناطيسي (CD₃OD) للأيزوميرين الرئيسيين :

¹H-NMR (CDCl₃) Two main isomers:

δ 0.01 (s, 6H) 0.87 (s, 9H) 1.95 (quint, J=6.6Hz, 2H) 2.57 (s, 3H) 2.64 (s, 3H) 3.65 (s, 3H) 3.66 (s, 3H) 3.75 (t, J=6.6Hz, 2H) 4.03 (t, J=6.6Hz, 2H) 6.12 (dd, J=4.5, 3.6Hz, 1H) 6.51 (dd, J=6.9, 3.6Hz, 1H) 6.86 (d, J=8.5Hz, 2H) 7.91 (d, J=8.5Hz, 2H)
 δ 0.06 (s, 6H) 0.92 (s, 9H) 2.04 (quint, J=6.6Hz, 2H) 2.35 (s, 3H) 2.67 (s, 3H) 3.52 (s, 3H) 3.83 (t, J=6.6Hz, 2H) 3.85 (s, 3H) 4.13 (t, J=6.6Hz, 2H) 6.72 (dd, J=7.1, 3.5Hz, 1H) 6.97 (dd, J=4.5, 3.5Hz, 1H) 7.13 (d, J=8.7Hz, 2H) 8.04 (d, J=8.7Hz, 2H)

(١٧٧ب)

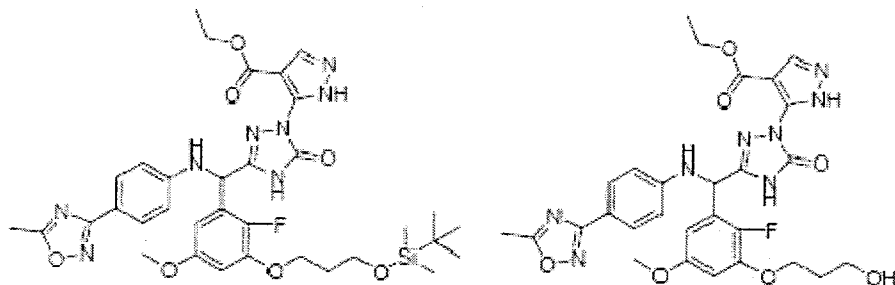
[1080] (177b) 5-[3-({3-[3-(t-butyl dimethylsilyloxy)propoxy]-2-fluoro-5-methoxyphenyl}-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl)-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl]-1H-pyrazole-4-carboxylic acid ethyl ester

و

5-(3-{[2-fluoro-3-(3-hydroxypropoxy)-5-methoxyphenyl]-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid ethyl ester

[1081] [Chemical Formula 443]

[الصيغة الكيميائية ٤٤٣]



تم تقليب محلول من ٨٧ مجم من ٣-هيدرازين-١H-بيرازول-٤-حمض

كربوكسيليك إيثيل إستر 3-hydrazino-1H-pyrazole-4-carboxylic acid ethyl ester

٥ bishydrochloride مكرر ثنائي هيدروكلوريد (مثال ١٥٧ب) ، ٢٠٦ مجم من

(2-{3-[3-(t-butyl dimethylsilyloxy)propoxy]-2-fluoro-5-methoxyphenyl}-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene)carbamic acid methyl ester

و ٠.١٦ مل من ثالث إيثيل الأمين triethylamine في ١٠ مل من DMF عند ٨٥ °م لمدة ١٥

١٠ ساعة تحت جو من النيتروجين nitrogen atmosphere . ركز المذيب تحت ضغط منخفض .

أذيب الراسب في ٧ مل من الميثانول methanol ، وتم إضافة ٢٠٥ مجم من سيانو

ثالث هيدروبورات الصوديوم sodium cyanotrihydroborate ، ٠.١١٣ مل من حمض الخليك

acetic acid و ٠.٥ جم من MS3A وقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ ساعة .

١٥ ثم أضيف ١٠٠ مل من خلاص الإيثيل و ٥٠ مل من الماء ، وغسلت الطبقة العضوية بالماء

٥٠ مل و ٥٠ مل من محلول ملح مشبع بنفس الترتيب وبعد ذلك جففت عبر سلفات

ماغنسيوم لامائية anhydrous magnesium sulfate . رشحت المادة المجففة ، وركز الرشيع

تحت ضغط منخفض ، ونقى الراسب بكميات جرافية chromatography عمود هلام السيليكا

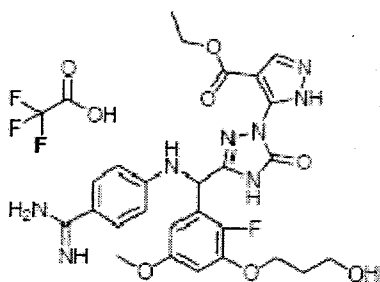
NAM (خلات الاثيل - ميثانول ethyl acetate-methanol) ليعطي مركبات العنوان (٥٣ مجم ،

٦٤ مجم ، بالترتيب) . الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 0.01 (s, 6H)0.84 (s, 9H)1.14 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)1.95 (quint, $J=6.5\text{Hz}$, 2H)2.55 (s, 3H)3.60 (s, 3H)3.71 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H)4.04-4.15 (m, 4H)5.90 (s, 1H)6.59 (dd, $J=7.2, 2.9\text{Hz}$, 1H)6.62 (dd, $J=5.4, 2.9\text{Hz}$, 1H)6.79 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H)7.77 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H)8.21 (s, 1H)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.19 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)1.97 (quint, $J=6.5\text{Hz}$, 2H)2.55 (s, 3H)3.70 (s, 3H)3.71 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H)4.06-4.15 (m, 4H)5.88 (s, 1H)6.60 (s, 1H)6.61 (s, 1H)6.78 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H)7.75 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H)8.21 (s, 1H)

[الصيغة الكيميائية ٤٤٤]



إلى محلول من ٥٣ مجم من

(177c) 5-(3-((4-carbamimidoylphenylamino)-[2-fluoro-3-(3-hydroxypropoxy)-5-methoxyphenyl]methyl)-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid ethyl ester trifluoroacetate
[1083] [Chemical Formula 444]

و ٦٤ مجم من

5-(3-((4-carbamimidoylphenylamino)-[2-fluoro-3-(3-hydroxypropoxy)-5-methoxyphenyl]methyl)-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid ethyl ester

في ٦ مل مذيب مخلوط من ميثانول methanol : ماء : حمض خليك acetic acid = ١:١:١

أضيف ١٥٠ مجم من مسحوق الحديد iron powder ، وقلب الخليط عند ٦٢.٥ م لمدة ٢٠

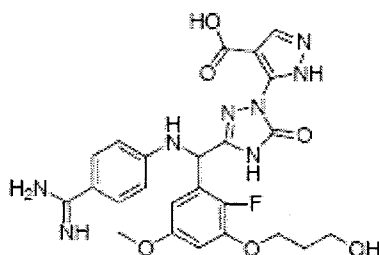
ساعة تحت جو من النيتروجين nitrogen atmosphere . وبعد التبريد ، رشح خليط
التفاعل عبر السيليت celite وتم تنقيته بكماتوجرافية trifluoroacetic acid السائل عالي
الأداء منعكس- الطور (أسيتونيتريل acetonitrile - ماء ، ٠.١٪ من حمض ثالث فلور
الخليك trifluoroacetic acid) . تم الحصول على مركب العنوان (٥٤.٩ مجم) كصلب
أبيض . ٥

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.17 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H) 1.99 (quint, $J=6.2\text{Hz}$, 2H) 3.74 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H) 3.75 (s, 3H) 4.14 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H) 4.15-4.20 (m, 2H) 5.88 (s, 1H) 6.61 (dd, $J=4.9, 2.9\text{Hz}$, 1H) 6.67 (dd, $J=6.8, 2.9\text{Hz}$, 1H) 6.87 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H) 7.64 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H) 8.25 (s, 1H)

(١٧٧ د) ١٠

5-(3-((4-carbamimidoylphenylamino)-[2-fluoro-3-(3-hydroxypropoxy)-5-methoxyphenyl]methyl)-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid
[1085] [Chemical Formula 445]

[الصيغة الكيميائية ٤٤٥] ١٥



بعد إضافة ٣٨ ميكرو لتر من ثالث إيثيل الأمين triethylamine ، ٠.٣ مجم من ٤-
ثاني ميثيل أمين بيريدين 4-dimethylaminopyridine و ٤٦ مجم من ثاني-ثالث-بيوتيل ثاني
كربونات di-t-butyl dicarbonate إلى محلول ٥٥ مجم

5-(3-((4-carbamimidoylphenylamino)-[2-fluoro-3-(3-hydroxypropoxy)-5-methoxyphenyl]methyl)-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid ethyl ester trifluoroacetate

في ٦ مل مذيب مخلط من أسيتونيتريل DMF: acetonitrile = ٢ : ١ ، قلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ ساعة . استبعد المذيب تحت ضغط منخفض ، بعد ذلك أضيف ١ مل ميثانول methanol و ١ مل من محلول هيدروكسيد صوديوم مائي aqueous sodium hydroxide ١ عيارى وقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٨ ساعات . وبعد إضافة ٥ مل من مذيب مخلط من ميثانول methanol : ماء : حمض خليك acetic acid = ١ : ١ : ١ إلى خليط التفاعل ، تم تقليبها وسخن عند ٥٠ م لمدة ١٥ ساعة . برد الخليط وتم تنقيته مباشرة بكروماتوجرافية السائل liquid chromatography عالي الأداء منعكس- الطور (أسيتونيتريل - ماء ، ٠.١ % حمض الخليك acetic acid) ليعطى ١٦ مجم من مركب العنوان . الرنين النووي المغناطيسي :

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.99 (quint, J=6.2Hz, 2H) 3.71 (s, 3H) 3.74 (t, J=6.2Hz, 2H) 4.12 (t, J=6.2Hz, 2H) 5.93 (s, 1H) 6.61 (dd, J=4.9, 2.9Hz, 1H) 6.63 (dd, J=6.7, 2.9Hz, 1H) 6.83 (d, J=9.0Hz, 2H) 7.61 (d, J=9.0Hz, 2H) 8.03 (s, 1H)

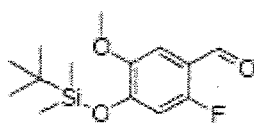
مثال ١٧٨ :

[1086] Example 178: (R) and (S)-2-(3-((4-carbamimidoylphenylamino)-[2-fluoro-4-(2-hydroxyethoxy)-5-methoxyphenyl]methyl))-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)benzoic acid

(١٧٨)

[1087] (178a) 4-(t-butyl dimethylsilanyloxy)-2-fluoro-5-methoxybenzaldehyde
[1088] [Chemical Formula 446]

[الصيغة الكيميائية ٤٤٦]



أجريت نفس الخطوات العملية كما في مثال (٤أ) ، ماعدا استخدام ٢- فلورو-٤-

هيدروكسي-٥- ميثوكسي بنزالدهيد [CAS رقم ٧٩٤١٨ -٧٢- ٢] 2-fluoro-4-hydroxy-5-

methoxybenzaldehyde [CAS No.79418-77-2] بدلاً من ٣- هيدروكسي-٥-ميثوكسي

بنزالدهيد 3-hydroxy-5-methoxybenzaldehyde في مثال (٤أ) ، واستخدم ثلاثي بيوتيل كلور

٥ ثاني ميثيل سيلان t-butylchlorodimethylsilane بدلاً من كلورو ثالث أيزوبروبيل السيلان

chlorotriisopropylsilane ، ليعطي مركب العنوان كزيت عديم اللون . الرنين النووي

المغناطيسي (CD₃OD) :

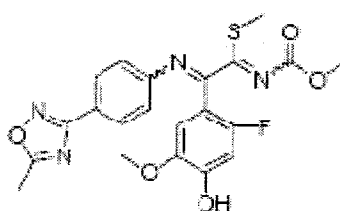
¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.15 (s, 6H) 0.99 (s, 9H) 3.87 (s, 3H) 6.60 (d, J=11.6Hz, 1H) 7.26 (d, J=8.4Hz, 1H) 10.17 (s, 1H)

(١٧٨ب) ١٠

(178b) {2-(2-fluoro-4-hydroxy-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester

[1090] [Chemical Formula 447]

[الصيغة الكيميائية ٤٤٧]



١٥

أجريت نفس الخطوات العملية كما في الأمثلة (٤ب) - (٤ج) ماعدا استخدام 4-(t-

butyldimethylsilanyloxy)-2-fluoro-5-methoxybenzaldehyde بدلاً من 3-methoxy-5-

triisopropylsilanyloxybenzaldehyde في مثال (٤ب) ، ليعطي مركب العنوان كصلب

أصفر . الرنين النووي المغناطيسي (CDCl₃) للأيزوميرين الرئيسيين :

¹H-NMR (CDCl₃) Two main isomers:

δ 2.31 (s, 3H)2.62 (s, 3H)3.61 (s, 3H)3.84 (s, 3H)5.32 (s, 1H)6.44 (d, J=10.0Hz, 1H)6.67 (d, J=6.4Hz, 1H)7.07-7.10 (m, 2H)7.86-7.89 (m, 2H)

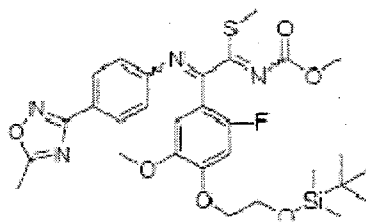
δ 2.46 (s, 3H)2.65 (s, 3H)3.61 (s, 3H)3.94 (s, 3H)5.39 (s, 1H)6.61 (d, J=11.6Hz, 1H)6.81-6.83 (m, 2H)7.46 (d, J=7.2Hz, 1H)7.98-8.01 (m, 2H)

(ج١٧٨) ٥

(178c) (2-{4-[2-(t-butyltrimethylsilyloxy)ethoxy]-2-fluoro-5-methoxyphenyl}-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene)carbamic acid methyl ester

[1092] [Chemical Formula 448]

[الصيغة الكيميائية ٤٤٨] ١٠



أجريت نفس الخطوات العملية كما في مثال (٣هـ) ، ماعدا استخدام

{2-(2-fluoro-4-hydroxy-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene}carbamic acid methyl ester بدلاً من

[2-(2-fluoro-3-hydroxy-5-methoxyphenyl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester ١٥

(٣هـ) ، واستخدم (2-bromoethoxy)-t-butyltrimethylsilane بدلاً من 1-fluoro-2-

iodoethane ليعطي مركب العنوان كصلب أصفر . الرنين النووي المغناطيسي ($CDCl_3$)

للأيزوميرين الرئيسيين : main isomers

1H -NMR ($CDCl_3$) Two main isomers:

δ 0.05 (s, 6H)0.88 (s, 9H)2.47 (s, 3H)2.62 (s, 3H)3.59 (s, 3H)3.79 (s, 3H)3.82-3.86 (m, 4H)6.46 (d, J=10.8Hz, 1H)6.58 (d, J=8.0Hz, 1H)6.83 (d, J=8.4Hz, 2H)7.90 (d, J=8.4Hz, 2H)

δ 0.09 (s, 6H)0.89 (s, 9H)2.32 (s, 3H)2.65 (s, 3H)3.61 (s, 3H)3.90 (s, 3H)4.00 (t,

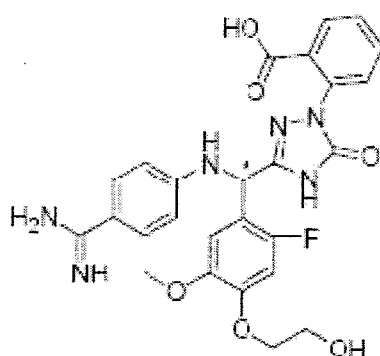
J=5.2Hz, 2H)4.13 (t, J=5.2Hz, 2H)6.60 (d, J=12.4Hz, 1H)7.10 (d, J=8.4Hz, 2H)7.49 (d, J=7.2Hz, 1H)8.01 (d, J=8.4Hz, 2H)

(١٧٨د)

(178d) (R) and (S)-2-(3-((4-carbamimidoylphenylamino)-[2-fluoro-4-(2-hydroxyethoxy)-5-methoxyphenyl]methyl)-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)benzoic acid

[1094] [Chemical Formula 449]

[الصيغة الكيميائية ٤٤٩]



١٠ أجريت نفس الخطوات العملية كما في الأمثلة (٣و) - (٣ح) ماعدا استخدام

(2-{4-[2-(t-butyltrimethylsilyloxy)ethoxy]-2-fluoro-5-methoxyphenyl}-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfonylethylidene)carbamic acid methyl ester بدلاً من (٣و) - (٣ح) ماعدا استخدام

١٥ methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfonylethylidene}carbamic acid methyl ester في مثال (٣و) و ٢- هيدرازين بنزويك حمض هيدروكلوريد

2-hydrazinobenzoic acid hydrochloride بدلاً من ٢- هيدرازين بيريميدين

2-hydrazinopyrimidine في مثال (٣و) ، ليعطي مركب العنوان كصلب أبيض . الرنين

النوى المغناطيسي (CD₃OD) :

¹H-NMR (CD₃OD)δ 3.78-3.84 (m, 2H)3.82 (s, 3H)3.96-4.12 (m, 2H)5.89 (s, 1H)6.80-6.88 (m, 3H)7.13 (d, J=7.2Hz, 1H)7.34-7.46 (m, 3H)7.54-7.62 (m, 2H)7.70 (d, J=7.2Hz, 1H)

زمن بقاء HPLC : ١٦ دقيقة (اسم العمود : SUMICHIRAL OA - 2500 ، ٣٠ mmq ×
 ٢٥ سم ، المصنع : سوميكا للتحاليل الكيميائية ذات الخدمات المحدودة ، طور الحركة :
 M ٠.٠٥ من محلول أسيتات الأمونيوم - ميثانول ammonium acetate-methanol ، معدل
 النقاوة : ٢٠ مل / دقيقة)

مثال ١٧٩ :

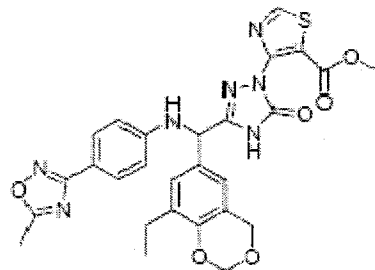
Example 179: (R) and (S)-4-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(8-ethyl-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}thiazole-5-carboxylic acid

١٠ (١٧٩ أ)

(179a) 4-(3-((8-ethyl-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl)-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)thiazole-5-carboxylic acid methyl ester

[1097] [Chemical Formula 450]

١٥ [الصيغة الكيميائية ٤٥٠]



بعد إضافة ٧١ مجم 4-hydrazinothiazole-5-carboxylic acid methyl ester (مثال ١٦٢ ج)

و ٣٠٠ ميكرو لتر من ثالث اثيل الأمين triethylamine إلى محلول من ١٩٨ مجم (8-ethyl-

4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-

٢٠ methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester (مثال ٢٧ ب) في ٦ مل من THF ،

قلب الخليط طوال الليل عند ٦٠°م تحت جو من النيتروجين nitrogen atmosphere . ثم ركز خليط التفاعل . أذيب الراسب في ٦ مل من DMF ، ثم أضيف ٠.٣ مل من ثالث إيثيل الأمين triethylamine وقلب الخليط عند ٨٠°م لمدة ٦ ساعات . ركز خليط التفاعل ، وأذيب الراسب في ٢.٢ مل من مذيب مخلوط من THF : ميثانول methanol : حمض خليك ٥ = acetic acid : ٥ : ٥ : ١ . بعد إضافة ٠.٢ جم من سيانو ثالث هيدروبورات الصوديوم sodium cyanotrihydroborate إلى المحلول ، قلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات . أضيف خلات الاثيل إلى خليط التفاعل . بعد غسل الطبقة العضوية بالماء ومحلول ملحي مشبع ، جففت عبر سلفات ماغنسيوم لامائية anhydrous magnesium sulfate . رشحت المادة المجففة وركز الرشيع تحت ضغط منخفض ١٠ . تم تنقية الراسب بكروماتوجرافية trifluoroacetic acid عمود هلام السيليكا NAM (خلات الاثيل - ميثانول methanol-ethyl acetate) ليعطي مركب العنوان (١٧٩ مجم) كصلب أصفر باهت .

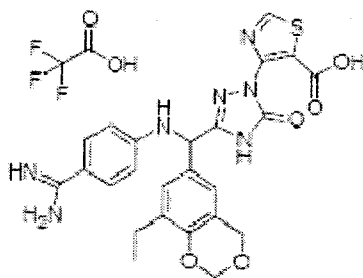
طيف الكتلة (ESI) m/z : ٥٧٦ (M+H)⁺

(١٧٩ب)

(179b) 4-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(8-ethyl-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}thiazole-5-carboxylic acid trifluoroacetate

[1099] [Chemical Formula 451]

[الصيغة الكيميائية ٤٥١]



بعد إذابة ١٧٩ مجم من 4-(3-{(8-ethyl-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-[4-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)thiazole-5-carboxylic acid methyl ester في ٢ مل من الميثانول methanol ، أضيف

٥ ٠.٥ مل من محلول هيدروكسيد صوديوم مائي aqueous sodium hydroxide ٥ عياري وقلب

الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة . بعد إضافة ٠.٥ مل من حمض

هيدروكلوريك hydrochloric acid ٥ عياري إلى خليط التفاعل ، أجرى الاستخلاص

بخلات الاثيل ethyl acetate . جفت الطبقة العضوية عبر سافات ماغنسيوم لامائية

anhydrous magnesium sulfate . رشحت المادة المجففة وركز الرشيع تحت ضغط

١٠ منخفض .

أذيب الراسب في ١ مل من الميثانول methanol ، وأضيف ١.٣ مل من حمض

الخليك acetic acid و ١ مل من الماء ثم ٢٠٠ مجم من مسحوق الحديد iron powder وقلب

الخليط عند ٦٠ م لمدة ٢٠ ساعة . بعد اضافة ٠.٤ مل من حمض ثالث فلور الخليك إلى

خليط التفاعل ، رشح ونقى بعد ذلك بكميات متويزة trifluoroacetic acid السائل عالي الأداء

١٥ عكسي - الطور (أسيتونيتريل acetonitrile - ماء ، ٠.١٪ حمض ثلاثي فلور الخليك

trifluoroacetic acid) ليعطي مركب العنوان (١٤٣ مجم) كصلب أبيض .

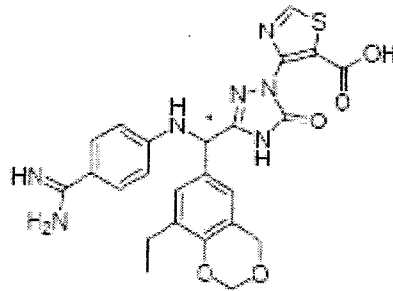
طيف الكتلة (ESI) m/z : ٥٢٢ (M+H)⁺

(١٧٩ج)

(179c) (R) and (S)-4-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(8-ethyl-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}thiazole-5-carboxylic acid

[1101] [Chemical Formula 452]

[الصيغة الكيميائية ٤٥٢]



تم استخدام عمود SUMICHIRAL OA- 2500 للتحلل الضوئي لـ

١٤٣ مجم مـ 4-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(8-ethyl-4H-

benzo[1,3]dioxin-6-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}thiazole-5-

carboxylic acid trifluoroacetate وتم الحصول على الجزء الأول من مركب

العنوان (٣٠.٣٦ مجم) في صورة صلب أبيض .

الرنين النووي المغناطيسي :

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H) 2.61 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.85-4.89 (m, 2H) 5.25 (s, 2H) 5.53 (s, 1H) 6.85 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.03 (s, 1H) 7.21 (s, 1H) 7.61 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.88 (s, 1H)

زمن بقاء HPLC : ١٧ دقيقة (اسم العمود : SUMICHIRAL OA - 2500 ، ٣٠ mmφ ×

٢٥ سم ، المصنع : سوميكا للتحاليل الكيميائية ذات الخدمات المحدودة ، طور الحركة : ٠.٥

M من محلول أسيتات الأمونيوم - ميثانول ammonium acetate-methanol ، معدل

٢٠ النقاوة : ٣٠ مل / دقيقة)

مثال ١٨٠ :

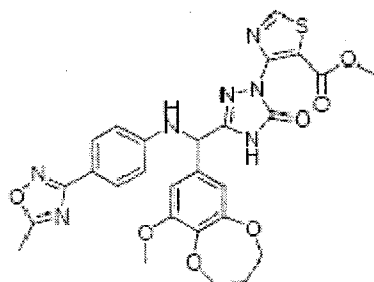
Example 180: (R) and (S)-4-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}thiazole-5-carboxylic acid

(١٨٠) ٥

[1103] (180a) 4-(3-{(9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)thiazole-5-carboxylic acid methyl ester

[1104] [Chemical Formula 453]

[الصيغة الكيميائية ٤٥٣] ١٠



بعد إضافة ٥٥ مجم 4-hydrazinothiazole-5-carboxylic acid methyl ester (مثال ١٦٢ ج)

و ٣٠٠ ميكرو لتر من ثالث اثيل الأمين triethylamine إلى محلول من ١٦٠ مجم

2-(9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-2-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylimino]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid ١٥

methyl ester (مثال ٣٠ ج) في ٥ مل من THF ، قلب الخليط طوال الليل عند ٦٠ م تحت جو

من النيتروجين nitrogen atmosphere . ثم ركز خليط التفاعل . أذيب الراسب في ٥ مل من

DMF ، ثم أضيف ٠.٣ مل من ثالث إيثيل الأمين triethylamine وقلب الخليط عند ٨٠ م لمدة

٦ ساعات .

٢٠ ركز خليط التفاعل وأذيب الراسب في ٢.٢ مل من مذيب مخلوط من THF : ميثانول : حمض

خليك acetic acid = ٥ : ٥ : ١ . بعد إضافة ٠.٢ جم من سيانو ثالث هيدرو بورات

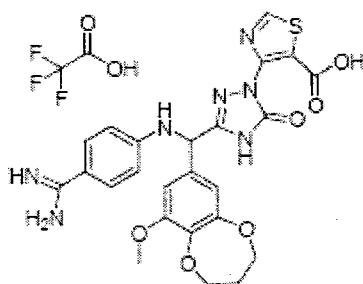
الصوديوم sodium cyanotrihydroborate إلى المحلول ، قلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات . أضيف خللات الاثيل إلى خليط التفاعل . بعد غسل الطبقة العضوية بالماء ومحوول ملحى مشبع ، جففت عبر سلفات ماغنسيوم لامائية anhydrous magnesium sulfate . رشحت المادة المجففة وركز الرشيع تحت ضغط منخفض . تم تنقية الراسب بكروماتوجرافية trifluoroacetic acid عمود هلام السيليكا NAM (خللات الاثيل - ميثانول methanol-ethyl acetate) ليعطي مركب العنوان (١٣٥ مجم) كصلب أصفر باهت .

طيف الكتلة (ESI) m/z : ٥٩٢ (M+H)⁺

(٨٠ ب)

180b) 4-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}thiazole-5-carboxylic acid trifluoroacetate
[1106] [Chemical Formula 454]

[الصيغة الكيميائية ٤٥٤]



١٥

بعد إذابة ١٣٥ مجم من 4-(3-{(9-methoxy-3,4-dihydro-2H-

benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phenylamino]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)thiazole-5-carboxylic acid methyl ester في ٢ مل من الميثانول methanol ، أضيف ٠.٥ مل من محلول

هيدروكسيد صوديوم مائي 5N aqueous sodium hydroxide ٥ عياري وقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة . بعد إضافة ٠.٥ مل من حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid ٥ عياري إلى خليط التفاعل ، أجرى الاستخلاص بخلات الاثيل ethyl acetate . جففت الطبقة العضوية عبر سلفات ماغنسيوم لامائية anhydrous magnesium sulfate ٥ . رشحت المادة المجففة وركز الرشيع تحت ضغط منخفض .

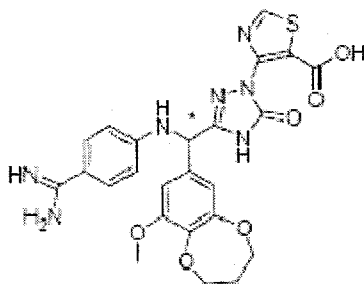
أذيب الراسب في ١ مل من الميثانول methanol ، وأضيف ١.٣ مل من حمض الخليك acetic acid و ١ مل من الماء ثم ١٥٠ مجم من مسحوق الحديد iron powder وقلب الخليط عند ٦٠ م لمدة ٢٠ ساعة . بعد اضافة ٠.٤ مل من حمض ثالث فلور الخليك trifluoroacetic acid إلى خليط التفاعل ، رشح ونقى بعد ذلك بكموماتوجرافية السائل عالي الأداء عكسي - الطور (أسيتونيتريل acetonitrile - ماء ، ٠.١٪ حمض ثلاثي فلور الخليك trifluoroacetic acid) ليعطي مركب العنوان (١٠٩ مجم) كصلب أبيض .

طيف الكتلة m/z (ESI) : ٥٣٨ (M+H)⁺

١٥ (١٨٠ ج)

(180c) (R) and (S)-4-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}thiazole-5-carboxylic acid
[1108] [Chemical Formula 455]

٢٠ [الصيغة الكيميائية ٤٥٥]



تم استخدام عمود 2500 OA- SUMICHIRAL للتحليل الضوئي لـ ١٠٩ مجم من

4-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}thiazole-5-carboxylic acid trifluoroacetate وتم الحصول على الجزء الأول من مركب العنوان

(٣٠.٥٣ مجم) في صورة صلب أبيض . الرنين النووي المغناطيسي :

¹H-NMR (CD₃OD) δ 2.11-2.20 (m, 2H) 3.83 (s, 3H) 4.10-4.19 (m, 4H) 5.52 (s, 1H) 6.80 (d, J=2.0Hz, 1H) 6.85 (d, J=8.8Hz, 2H) 6.89 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.61 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.88 (s, 1H)

١٠ زمن بقاء HPLC : ٢٢ دقيقة (اسم العمود : SUMICHIRAL OA - 2500 ، ٣٠ mmφ ×

٢٥ سم ، المصنع : سوميكا للتحاليل الكيميائية Sumika Chemical Analysis Service, Ltd

ذات الخدمات المحدودة ، طور الحركة : ٠.٥ M من محلول أسيتات الأمونيوم - ميثانول

ammonium acetate-methanol ، معدل النقاوة : ٣٠ مل / دقيقة)

مثال ١٨١ :

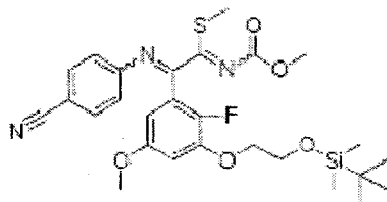
Example 181: 4-([2-fluoro-3-(2-hydroxyethoxy)-5-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl)amino)benzamidinium acetate

(١٨١)

(181a) (2-{3-[2-(t-butyltrimethylsilyloxy)ethoxy]-2-fluoro-5-methoxyphenyl}-2-(4-cyanophenylimino)-1-methylsulfanylethylidene)carbamic acid methyl ester

٢٠

[1111] [Chemical Formula 456]



بعد إضافة ١.٨ جم من كربونات البوتاسيوم potassium carbonate و ٣ جم من (٢-برومو

إيثوكسي)-ثلاثي-بيوتيل ثاني مثيل السيلان (2-bromoethoxy)-t-butyl dimethylsilane إلى

٥ محلول من ٣.٤٥ جم من [2-(4-cyanophenylimino)-2-(2-fluoro-3-hydroxy-5-

methoxyphenyl)-1-methylsulfanylethylidene]carbamic acid methyl ester (مثال

٦٣ب) في ١٠ مل من DMF ، قلب الخليط عند ٥٠°م لمدة ٥ ساعات . أضيف الماء إلى

خليط التفاعل وأجرى الاستخلاص بخلات الاثيل ethyl acetate . غسلت الطبقة العضوية

بالماء وجففت عبر سلفات ماغنسيوم لامائية anhydrous magnesium sulfate . رشحت المادة

١٠ المجففة وركز الرشيع تحت ضغط منخفض . تم تنقية الراسب بكروماتوجرافية

ethyl acetate- trifluoroacetic acid عمود هلام السيليكا silica gel (هبتان- خلات الاثيل

heptane) ليعطي مركب العنوان (٣.٧٣ جم ، خليط أيزوميري main isomers) كصاب

أصفر باهت .

الرنين النووي المغناطيسي ($CDCl_3$) للأيزوميرين الرئيسيين :

δ 0.05 (s, 6H) 0.88 (s, 9H) 2.47 (s, 3H) 3.64 (s, 3H) 3.67 (s, 3H) 3.92 (t, J=4.8Hz, 2H) 3.98 (t, J=4.8Hz, 2H) 6.13-6.17 (m, 1H) 6.53 (dd, J=2.8, 6.8Hz, 1H) 6.81 (d, J=8.4Hz, 2H) 7.48 (d, J=8.4Hz, 2H)

δ 0.10 (s, 6H) 0.90 (s, 9H) 2.33 (s, 3H) 3.60 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) 3.98 (t, J=4.8Hz, 2H) 4.08 (t, J=4.8Hz, 2H) 6.74 (dd, J=2.8, 6.8Hz, 1H) 6.90-6.94 (m, 1H) 7.08 (d, J=8.4Hz, 2H) 7.60 (d, J=8.4Hz, 2H)

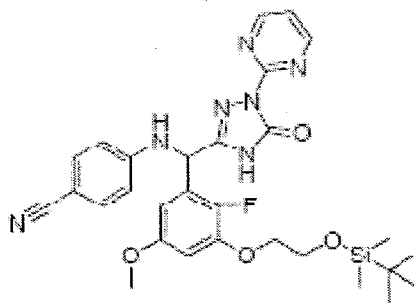
Mass spectrum (ESI)m/z: 560 (M+H)⁺

طيف الكتلة (ESI) m/z : ٥٦٠ (M+H)⁺

(١٨١ب)

(181b) 4-[(3-[2-(t-butyl dimethylsilyloxy)ethoxy]-2-fluoro-5-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl)amino]benzonitrile [1113] [Chemical Formula 457]

[الصيغة الكيميائية ٤٥٧]



بعد إضافة ٦٠٠ مجم من ٢-هيدرازين بيريميدين 2-hydrazinopyrimidine

١٠ و ١.٥ مل من ثالث ايثيل الأمين triethylamine إلى محلول من ٣.٢ جم 2-{3-[2-

(t-butyl dimethylsilyloxy)ethoxy]-2-fluoro-5-methoxyphenyl}-2-(4-

cyanophenylimino)-1-methylsulfanylethylidene)carbamic acid methyl ester في ٣٠ مل

من THF ، قلب الخليط طوال الليل عند ٦٠ م تحت جو من النيتروجين

nitrogen atmosphere . ثم أضيف ٣٠ مل من الميثانول methanol و ٤.٥ مل من حمض

١٥ الخليك acetic acid إلى خليط التفاعل . وبعد اضافة ٣ جم من سيانو ثالث هيدروبروات

الصوديوم sodium cyanotrihydroborate إلى المحلول ، قلب الخليط عند درجة

حرارة الغرفة لمدة ٥ ساعات . أضيف خلات الاثيل إلى خليط التفاعل . بعد غسل

الطبقة العضوية بالماء ومحلول ملحي مشبع ، جففت عبر سلفات ماغنسيوم لامائية

anhydrous magnesium sulfate . رشحت المادة المجففة وركز الرشيع تحت ضغط منخفض

ليعطي مركب العنوان (٣.٤ جم ، منتج خام) كصلب أصفر باهت .

¹H-NMR (CD₃OD) δ 0.08 (s, 6H) 0.87 (s, 9H) 3.65 (s, 3H) 3.94-4.01 (m, 2H) 4.07-4.12 (m, 2H) 5.95 (s, 1H) 6.61 (dd, J=2.8, 4.8Hz, 1H) 6.67 (dd, J=2.8, 6.8Hz, 1H) 6.80 (d, J=9.2Hz, 2H) 7.36 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.45 (d, J=9.2Hz, 2H) 8.78 (d, J=4.8Hz, 2H)

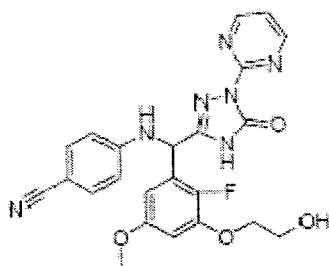
طيف الكتلة (ESI) m/z : ٥٩٢ (M+H)⁺

(١٨١ ج)

(181c) 4-([2-fluoro-3-(2-hydroxyethoxy)-5-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl)amino)benzonitrile

[1115] [Chemical Formula 458]

[الصيغة الكيميائية ٤٥٨]



بعد إذابة ٣.٤ جم من 4-([3-[2-(t-butyltrimethylsilyloxy)ethoxy]-2-fluoro-5-

methoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-

yl)methyl)amino]benzonitrile ١٥ في ١٠٠ مل من حمض الخليك acetic acid ، أضيف ٥ مل

من الماء وقلب الخليط طوال الليل عند ٥٠ م . ركز خليط التفاعل ، ونقى الراسب

بكروماتوجرافية trifluoroacetic acid عمود هلام السيليكا NAM (ميثانول- خلات الاثيل

methanol-ethyl acetate) ليعطي مركب العنوان (٢.٢٥ جم) كصلب أصفر باهت . الرنين

النووي المغناطيسي (CDCl₃) :

¹H-NMR (CD₃OD) δ 3.73 (s, 3H) 3.88 (t, J=4.8Hz, 2H) 4.11 (t, J=4.8Hz, 2H) 5.95 (s, 1H) 6.61 (dd, J=2.8, 4.8Hz, 1H) 6.68 (dd, J=2.8, 6.8Hz, 1H) 6.80 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.36

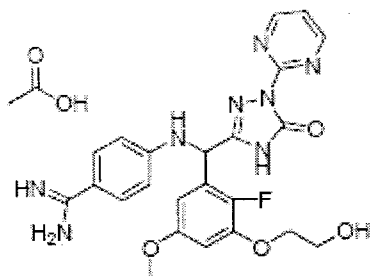
(t, J=4.8Hz, 1H)7.45 (d, J=8.8Hz, 2H)8.78 (d, J=4.8Hz, 2H)

طيف الكتلة m/z (ESI) ٤٧٨ : (M+H)⁺

(١٨١د)

(181d) 4-([2-fluoro-3-(2-hydroxyethoxy)-5-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl} amino)benzamidinium acetate
[1117] [Chemical Formula 459]

[الصيغة الكيميائية ٤٥٩]



إلى محلول من ٢.٢٥ جم من 4-([2-fluoro-3-(2-hydroxyethoxy)-5-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl} amino)benzonitrile
في ٣٠ مل من البيريدين أضيف ١.٥ مل من ثالث إيثيل الأمين triethylamine و ٣٠ مل من محلول مائي لسلفيد الأمونيوم ammonium sulfide ٢٠٪ ، وقلب الخليط طوال الليل عند ٦٠°م تحت جو من النيتروجين nitrogen atmosphere . ركز خليط التفاعل ، أضيف حمض الخليك acetic acid إلى الراسب ، وركز الخليط مرة أخرى .

١٥ غسل الراسب بمذيب مخلوط من خلاص الاثيل - ميثانول ليعطى 4-([2-fluoro-3-(2-hydroxyethoxy)-5-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl} amino)thiobenzamide (٢ جم) كصلب أصفر باهت .

بعد تعليق ٢ جم من هذا المركب في ٢٥ مل من الأسيتونيتريل acetonitrile ، تم إضافة ٦٥٢ مجم من Me₃O⁺BF₄⁻ ، وقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة

. بعد ذلك ، أضيف ٣١٥ مجم أخرى من $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ واستمر التقليب لمدة ٣٠ دقيقة .

بعد ذلك ، أضيف ٢٠ مل من أيزوبروبانول isopropanol و ٠.٨٣ مل من ١،١ ، ٣،٣ -

رابع مثيل ثنائي سيلازان إلى خليط التفاعل ، وتم تقليبه طوال الليل عند ٦٠ م . ركز خليط

التفاعل وتم تنقية الراسب بكميات جرافية trifluoroacetic acid هلام السيليكا عكسي الطور

(أسيتونيتريل acetonitrile - ماء ، ٠.١٪ حمض الخليك acetic acid) ليعطي مركب العنوان

(١.١٢٨ جم) . الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.91 (s, 3H) 3.71 (s, 3H) 3.82-3.94 (m, 2H) 4.02-4.16 (m, 2H) 5.95 (s, 1H) 6.57-6.70 (m, 2H) 6.85 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.30 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H) 7.61 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.76 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 2H)

١٠ طيف الكتلة m/z (ESI) : ٤٩٥ $(\text{M}+\text{H})^+$

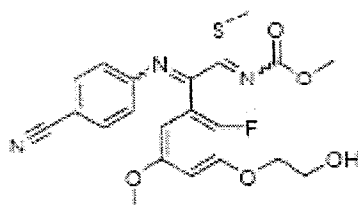
مثال ١٨٢ :

Example 182: 4-(3-((4-carbamimidoylphenylamino)-[2-fluoro-3-(2-hydroxyethoxy)-5-methoxyphenyl]methyl)-5-oxo-4,5-dihydro[1,2,4]triazol-1-yl)thiazole-5-carboxylic acid trifluoroacetate

١٥ (١٨٢)

(182a) {2-(4-cyanophenylimino)-2-[2-fluoro-3-(2-hydroxyethoxy)-5-methoxyphenyl]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic acid methyl ester
[1120] [Chemical Formula 460]

[الصيغة الكيميائية ٤٦٠]



٢٠

بعد إضافة ٠.٠٩ مل من حمض الخليك acetic acid و ١.٣ مل من TBAF

(١ M ، محلول THF) إلى محلول من ٦١٦ مجم من 2-(3-[2-(t-

butyldimethylsilanyloxy)ethoxy]-2-fluoro-5-methoxyphenyl}-2-(4-cyanophenylimino)-1-methylsulfanylethylidene)carbamic acid methyl ester (مثال ١١٨١) في ٥ مل من THF ، قلب الخليط طوال الليل عند درجة حرارة الغرفة . تم إضافة كلوريد أمونيوم مائية مشبعة aqueous ammonium chloride إلى خليط التفاعل وأجرى الاستخلاص بخلات الاثيل ethyl acetate . جففت الطبقة العضوية عبر سلفات ماغنسيوم لامائية anhydrous magnesium sulfate . رشحت المادة المجففة وركز الرشيع تحت ضغط منخفض . ونقى الراسب بكروماتوجرافية trifluoroacetic acid عمود هلام السيليكا (خلات الاثيل - هبتان ethyl acetate-heptane) ليعطي مركب العنوان (٣٩٤ مجم ، خليط أيزوميري) كصلب أصفر باهت .

١٠ الرنين النووي المغناطيسي ($CDCl_3$) للأيزوميرين الرئيسيين :

1H -NMR ($CDCl_3$) Two main isomers:

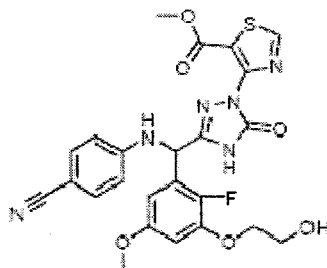
δ 2.47 (s, 3H) 3.64 (s, 3H) 3.67 (s, 3H) 3.90-3.96 (m, 2H) 4.13 (t, J=4.4Hz, 2H) 6.16 (t, J=3.2Hz, 1H) 6.54 (dd, J=3.2, 6.4Hz, 1H) 6.82 (d, J=8.4Hz, 2H) 7.51 (d, J=8.4Hz, 2H)
 δ 2.34 (s, 3H) 3.61 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 3.96-4.01 (m, 2H) 4.04 (t, J=4.4Hz, 2H) 6.73 (dd, J=3.2, 6.4Hz, 1H) 6.97 (t, J=3.2Hz, 1H) 7.09 (d, J=8.4Hz, 2H) 7.62 (d, J=8.4Hz, 2H)

(١٨٢ب)

(182b) 4-(3-((4-cyanophenylamino)-[2-fluoro-3-(2-hydroxyethoxy)-5-methoxyphenyl]methyl)-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)thiazole-5-carboxylic acid methyl ester

[1122] [Chemical Formula 461]

[الصيغة الكيميائية ٤٦١]



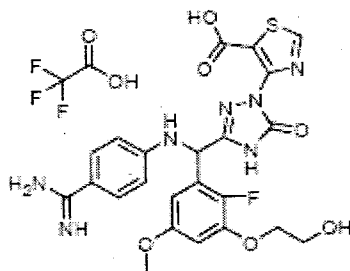
بعد اضافة ١٥٣ مجم من ٤-هيدرازين ثيازول-٥- حمض كربوكسيليك مثيل استر
 4-hydrazinothiazole-5-carboxylic acid methyl ester (مثال ١٦٢ ج) و ٦٠٠ ميكرو لتر من
 ثالث اثيل الأمين triethylamine إلى محلول من ٣٩٤ مجم 2-[2-(4-cyanophenylimino)-2-fluoro-3-(2-hydroxyethoxy)-5-methoxyphenyl]-1-methylsulfanylethylidene} carbamic
 acid methyl ester في ٦ مل من THF ، قلب الخليط عند ٦٠ م لمدة ٤ ساعات تحت جو
 من النيتروجين nitrogen atmosphere . ركز خليط التفاعل ، أذيب الراسب في ٥ مل من
 DMF ، ٦٠٠ ميكرو لتر من ثالث اثيل الأمين triethylamine وقلب الخليط طوال الليل عند
 ٨٥ م .

ركز خليط التفاعل وأذيب الراسب في ١٠ مل مذيب مخطط من ميثانول :
 ١٠ THF = ١:١ . بعد اضافة ٥٠٠ ميكرو لتر من حمض الخليك acetic acid و ٧٠٠ مجم
 سيانو ثالث هيدروبورات الصوديوم sodium cyanotrihydroborate إلى المحلول ، قلب
 الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٩ ساعة . وتم إضافة الماء إلى خليط التفاعل
 وأجرى الاستخلاص بخلات الاثيل ethyl acetate . غسلت الطبقة العضوية بمحلول
 ملحي مشبع وجففت عبر سلفات ماغنسيوم لامائية anhydrous magnesium sulfate .
 ١٥ رشحت المادة المجففة وركز الرشيع تحت ضغط منخفض . نقي الراسب بكروماتوجرافية
 trifluoroacetic acid عمود هلام السيليكا NAM (ميثانول- خلات الاثيل methanol-ethyl
 acetate) ليعطي مركب العنوان (٣٧٥ مجم) . الرنين النووي المغناطيسي (CD₃OD) :

¹H-NMR (CD₃OD) δ 3.74 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 3.88 (t, J=4.8Hz, 2H) 4.10 (t, J=4.8Hz, 2H) 5.95 (s, 1H) 6.60-6.62 (m, 1H) 6.66-6.70 (m, 1H) 6.80 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.45 (d, J=8.8Hz, 2H) 9.15 (s, 1H)

(182c) 4-(3-((4-carbamimidoylphenylamino)-[2-fluoro-3-(2-hydroxyethoxy)-5-methoxyphenyl]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro[1,2,4]triazol-1-yl)thiazole-5-carboxylic acid trifluoroacetate
[1124] [Chemical Formula 462]

[الصيغة الكيميائية ٤٦٢]



بعد إذابة ٣٧٥ مجم من 4-(3-((4-cyanophenylamino)-[2-fluoro-3-(2-

hydroxyethoxy)-5-methoxyphenyl]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)thiazole-5-carboxylic acid methyl ester ١٠ في ١٠ مل من THF ، أضيف ٤٩٤

ميكرو لتر من محلول هيدروكسيد صوديوم مائي 5N aqueous sodium hydroxide ٥ عياري

وقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ ساعات . بعد إضافة ٨٠٠ ميكرو لتر من

حمض هيدروكلوريك hydrochloric acid ٥ عياري وماء إلى خليط التفاعل ، أجرى

الاستخلاص بخلات الاثيل ethyl acetate . غسلت الطبقة العضوية بمحلول ملحي

مشبع ثم جففت عبر سلفات ماغنسيوم لامائية anhydrous magnesium sulfate . رشحت ١٥

المادة المجففة وركّز الرشّيح تحت ضغط منخفض . إلى محلول من الراسب في ٨

مل من الإيثانول ethanol أضيف ٢٤١ مجم من كلوريد هيدروكسيل الأمونيوم

hydroxylammonium chloride و ٦٧٧ ميكرو لتر من ثالث إيثيل الأمين triethylamine وقلب

الخليط عند ٧٠°م لمدة ١٨ ساعة تحت جو من النيتروجين nitrogen atmosphere .

ركز خليط التفاعل ، وأذيب الراسب في ١٠ مل من حمض الخليك acetic acid .
 بعد اضافة ٠.٥ مل من أنهيدريد الخليك acetic anhydride و ١٠٠ مجم من ١٠٪ بلاديوم
 - كربون (مائي) palladium-carbon (hydrous) إلى المحلول ، قلب الخليط لمدة ساعتين
 تحت جو من الهيدروجين hydrogen . رشح خليط التفاعل عبر السيليت celite وركز الرشيع
 تحت ضغط منخفض . نقى الراسب بكميات جرافية trifluoroacetic acid السائل عالي الأداء
 عكسي - الطور (أسيتونيتريل acetonitrile - ماء ، ٠.١٪ حمض ثلاثي فلور الخليك
 trifluoroacetic acid) ليعطي مركب العنوان (٢٦٠ مجم) .

طيف الكتلة (ESI) m/z : ٥٤٤ (M+H)⁺ ، الرنين النووي المغناطيسي

Mass spectrum (ESI)m/z: 544 (M+H)⁺

¹H-NMR (CD₃OD)δ 3.74 (s, 3H)3.88 (br.s, 2H)4.10 (br.s, 2H)6.00 (s, 1H)6.59-6.61
 (br.s, 1H)6.68 (br.d, J=6.8Hz, 1H)6.86 (d, J=8.4Hz, 2H)7.63 (d, J=8.4Hz, 2H)8.28
 (br.s, 1H)8.80 (br.s, 1H)9.13 (s, 1H)

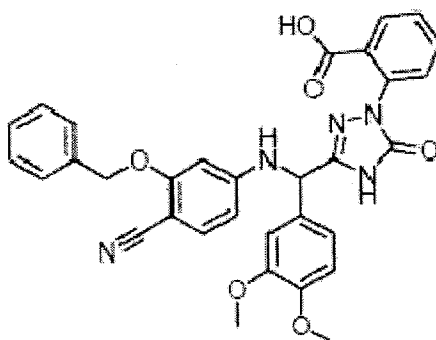
مثال ١٨٣ :

Example 183: 2-{3-[(R) and (S)-(4-carbamimidoyl-3-hydroxyphenylamino)-(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}benzoic acid

(١٨٣ أ)

(183a) 2-{3-[(3-benzyloxy-4-cyanophenylamino)-(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}benzoic acid
 [1127] [Chemical Formula 463]

٢٠ [الصيغة الكيميائية ٤٦٣]



أجريت نفس الخطوات العملية كما في الأمثلة (١٣٧) - (٣٧) ، ماعدا استخدام ٢ -

بنزيلوكسي -٤- أمينو بنزونيتريل [CAS رقم ٢٨٤٠٤٤ - ٤٠ - ٢] 2-benzyloxy-4-

aminobenzonitrile [CAS No.284044-40-2] بدلاً من ٢ - فلورو -٤- أمينو بنزونيتريل

4-aminobenzonitrile في مثال (١٣٧) ، ليعطي مركب العنوان . الرنين النووي

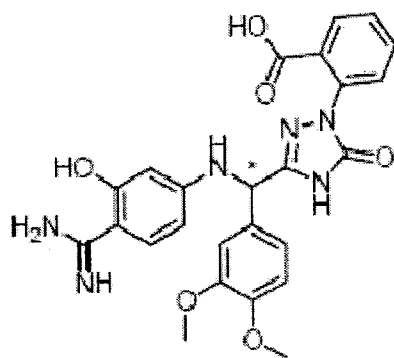
المغناطيسي : ٥

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 3.76 (s, 3H) 3.77 (s, 3H) 5.11 (d, J=3.6Hz, 2H) 5.63 (d, J=6.4Hz, 1H) 6.43 (dd, J=8.4,1.6Hz, 1H) 6.59 (d, J=1.6Hz, 1H) 6.97 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.05 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H) 7.16 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.30-7.47 (m, 9H) 7.62 (td, J=7.6,1.6Hz, 1H) 7.78 (dd, J=8.4,2.0Hz, 1H)

(١٨٣ب) ١٠

(183b) 2-{3-[(R) and (S)-(4-carbamimidoyl-3-hydroxyphenylamino)-(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}benzoic acid
[1129] [Chemical Formula 464]

[الصيغة الكيميائية ٤٦٤]



١٥

بعد إضافة ٧٢ مجم من كلوريد هيدروكسيل الأمونيوم hydroxylammonium

chloride و ٢٠٣ ميكرو لتر من ثالث إيثيل الأمين triethylamine إلى محلول من ١٢٠ مجم من

2-{3-[(3-benzyloxy-4-cyanophenylamino)-(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-

dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}benzoic acid في ٣ مل من الإيثانول ethanol ، تم تقليب

الخليط عند ٧٠ م لمدة ٣٦ ساعة تحت جو من النيتروجين nitrogen atmosphere . وركز
خليط التفاعل .

تم إذابة الراسب في ٤ مل من حمض الخليك acetic acid . بعد إضافة ٠.٤ مل من
حمض خليك لا مائي acetic anhydride و ٢٥ مجم من ١٠٪ بلاديوم - كربون (مائي)
palladium-carbon (hydrous) لهذا المحلول ، تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة
٩ ساعات تحت جو من الهيدروجين hydrogen . يلي ذلك ، إضافة ٢٥ مجم من ١٠٪
بلاديوم - كربون (مائي) palladium-carbon (hydrous) إلى خليط التفاعل ، وقلب الخليط
عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٩ ساعة تحت جو من الهيدروجين hydrogen . تم ترشيح
خليط التفاعل عبر السيليت celite ، وركز الرشيح تحت ضغط منخفض . وتمت تنقية الراسب
بكروماتوجرافية trifluoroacetic acid السائل ذات الأداء العالي منعكس - الطور
١٠ (أسيتونيتريل acetonitrile - ماء ، ٠.١٪ حمض خليك acetic acid) ليعطي ٣٠ مجم من

2-{3-[(4-carbamimidoyl-3-hydroxyphenylamino)-(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-5-
oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}benzoic acid trifluoroacetate

كصلب أصفر باهت .

١٥ طيف الكتلة (ESI) m/z : ٥٠٥ (M+H)⁺

ينحل هذا المركب ضوئياً باستخدام عمود SUMICHIRAL OA- 2500 وتم الحصول

على الجزء الأول من مركب العنوان (١.٥٩ مجم) في صورة صلب أبيض . الرنين النووي

المغناطيسي :

¹H-NMR (CD₃OD)δ 3.84 (s, 3H)3.88 (s, 3H)5.39 (s, 1H)6.44 (dd, J=9.2,2.0Hz, 1H)6.75 (br.s, 1H)6.99 (d, J=8.4Hz, 1H)7.05 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H)7.22 (d, J=2.4Hz, 1H)7.39-7.47 (m, 4H)7.68 (m, 1H)

زمن بقاء HPLC : ٢٣ دقيقة (اسم العمود : SUMICHIRAL OA - 2500 ، ٣٠ mmφ ×

٢٥ سم ، المصنع : سوميكا للتحاليل الكيميائية ذات الخدمات المحدودة ، طور الحركة :

M ٠.٠٠٥ من محلول أسيتات الأمونيوم - ميثانول ammonium acetate-methanol ، معدل

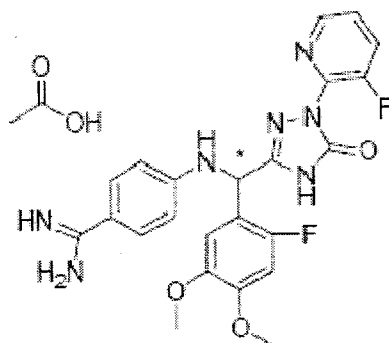
النقاوة : ٢٠ مل / دقيقة)

مثال ١٨٤ :

Example 184: (R) and (S)-4-((2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-[1-(3-fluoropyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]methyl}amino)benzamidinium acetate

[1131] [Chemical Formula 465]

[الصيغة الكيميائية ٤٦٥]



تم انحلال ٧٦ مجم من

4-((2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-[1-(3-fluoropyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]methyl}amino)benzamidinium acetate

(مثال ١٢٥) ، ضوئياً باستخدام عمود SUMICHIRAL OA- 2500 وتم الحصول على الجزء

الأول من مركب العنوان (٣٣.٧٨ مجم) في صورة صلب أبيض . الرنين النووي

المغناطيسي :

¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.91 (s, 3H)3.69 (s, 3H)3.80 (s, 3H)5.94 (s, 1H)6.81 (d, J=11.2Hz, 1H)6.85 (d, J=8.8Hz, 2H)7.08 (d, J=7.2Hz, 1H)7.51 (Sept, J=4.0Hz, 1H)7.59 (d, J=8.8Hz, 2H)7.80 (t, J=8.4Hz, 1H)8.35 (d, J=4.8Hz, 1H)

زمن بقاء HPLC : ١٢ دقيقة

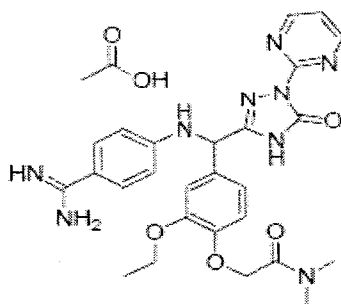
تم إنتاج المركبات التالية عن طريق عمليات الإنتاج العامة للمركبات الخاصة بهذا الاختراع وكذلك بواسطة العمليات المتشابهة كما في الأمثلة الموصوفة بأعلى . إذا لم يذكر غير ذلك ، البيانات الخاصة بمركبات المثال التالي التي تشمل الأيزوميرين الضوئيين optical isomers المدونين هي بيانات خاصة بالجزء الأول .

مثال X-1 :

ExampleX-1: 2-{4-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]-2-ethoxyphenoxy}-N,N-dimethylacetamide acetate

[1134] [Chemical Formula 466]

[الصيغة الكيميائية ٤٦٦]



الرنين النووي المغناطيسي :

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.36 (t, J=6.8Hz, 3H) 1.94 (s, 3H) 2.94 (s, 3H) 3.08 (s, 3H) 4.04 (q, J=6.8Hz, 2H) 4.79 (s, 2H) 5.64 (s, 1H) 6.86 (d, J=8.4Hz, 2H) 6.92 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.05 (d, J=8.0Hz, 1H) 7.17 (s, 1H) 7.35 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.61 (d, J=8.4Hz, 2H) 8.78 (d, J=4.8Hz, 2H)

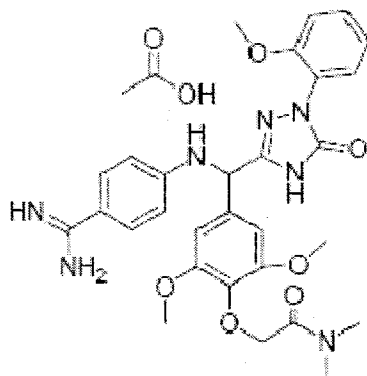
طيف الكتلة (ESI) m/z : ٥٣٢ (M+H)⁺

مثال X-2 :

ExampleX-2: 2-(4-{(4-carbamimidoylphenylamino)-[1-(2-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]-2,6-dimethoxyphenoxy}-N,N-

dimethylacetamide acetate
[1136] [Chemical Formula 467]

[الصيغة الكيميائية ٤٦٧]



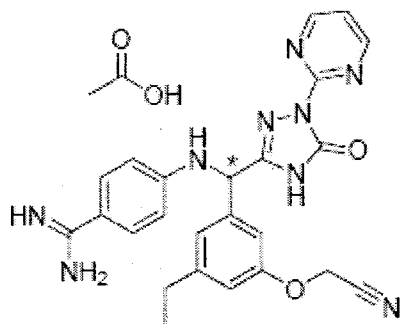
٥ الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.93 (s, 3H) 2.96 (s, 3H) 3.14 (s, 3H) 3.80 (s, 3H) 3.83 (s, 6H) 4.59 (s, 2H) 5.63 (s, 1H) 6.84-6.91 (m, 4H) 7.03 (ddd, $J=1.2, 7.6, 7.6\text{Hz}$, 1H) 7.15 (dd, $J=1.2, 8.4\text{Hz}$, 1H) 7.31 (dd, $J=1.6, 7.6\text{Hz}$, 1H) 7.44 (ddd, $J=1.6, 7.6, 8.4\text{Hz}$, 1H) 7.64 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H)

١٠ مثال X-3

ExampleX-3: 4-{[(R) and (S)-(3-cyanomethoxy-5-ethylphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamide acetate
[1138] [Chemical Formula 468]

[الصيغة الكيميائية ٤٦٨]



١٥

الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.21 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H) 1.93 (s, 3H) 2.65 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H) 4.96 (s,

2H)5.64 (s, 1H)6.82-6.92 (m, 3H)7.07 (s, 1H)7.13 (s, 1H)7.31 (br.s, 1H)7.60 (d, J=9.2Hz, 2H)8.78 (br.s, 2H)

زمن بقاء HPLC : ١١ دقيقة

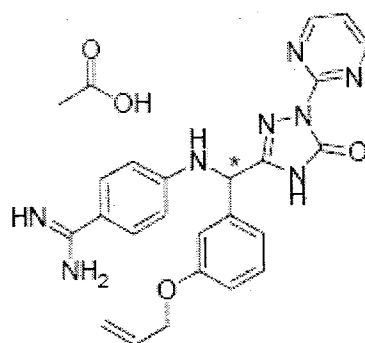
مثال X-4

HPLC retention time: 11 min

ExampleX-4: 4-{[(R) and (S)-(3-allyloxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate

[1140] [Chemical Formula 469]

[الصيغة الكيميائية ٤٦٩]



١٠

الرنين النووي المغناطيسي :

¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.92 (s, 3H)4.53 (ddd, J=1.6,1.6,5.2Hz, 2H)5.20 (tdd, J=1.6,1.6,10.8Hz, 1H)5.36 (tdd, J=1.6, 1.6, 17.2Hz, 1H)6.01 (tdd, J=5.2, 10.8, 17.2Hz, 1H)6.81-6.91 (m, 3H)7.08-7.18 (m, 2H)7.28 (t, J=8.0Hz, 1H)7.30 (t, J=4.8Hz, 1H)7.60 (d, J=8.8Hz, 2H)8.77 (d, J=4.8Hz, 2H)

زمن بقاء HPLC : ١١ دقيقة

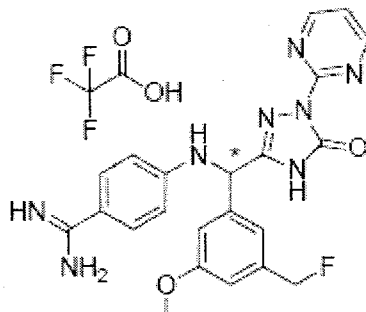
مثال X-5

HPLC retention time: 11 min

ExampleX-5: 4-{[(R) and (S)-(3-fluoromethyl-5-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine trifluoroacetate

[1142] [Chemical Formula 470]

[الصيغة الكيميائية ٤٧٠]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 3.82 (s, 3H) 5.36 (d, $J=47.6\text{Hz}$, 2H) 5.74 (s, 1H) 6.88 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 6.96 (s, 1H) 7.13 (s, 1H) 7.16 (s, 1H) 7.38 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.62 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.80 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

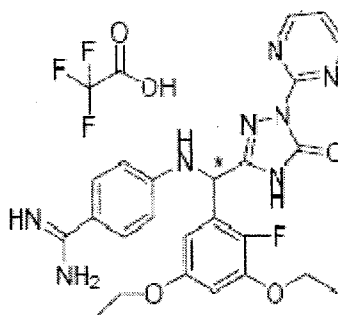
زمن بقاء HPLC : ١٣ دقيقة

مثال X-6

HPLC retention time: 13 min

Example X-6: 4-[(3-ethoxy-5-hydroxymethylphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium trifluoroacetate
[1144] [Chemical Formula 471]

[الصيغة الكيميائية ٤٧١]



الرنين النووي المغناطيسي :

١٥

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.37 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H) 4.05 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H) 4.59 (s, 2H) 5.70 (s, 1H) 6.88 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 6.92 (s, 1H) 7.01 (br.s, 1H) 7.11 (s, 1H) 7.38 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.62 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.79 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

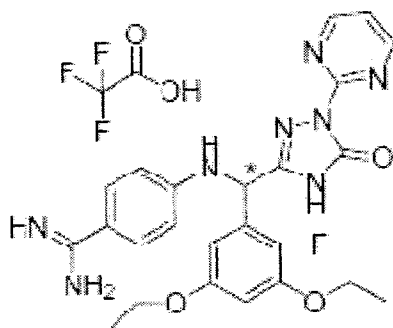
زمن بقاء HPLC : ١١ دقيقة

مثال X - 7

HPLC retention time: 11 min

ExampleX-7: 4-{[(R) and (S)-(3,5-diethoxy-2-fluorophenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium trifluoroacetate
[1146] [Chemical Formula 472]

[الصيغة الكيميائية ٤٧٢]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.31 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H) 1.40 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H) 3.86-4.01 (m, 2H) 4.06 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H) 6.00 (s, 1H) 6.52-6.63 (m, 2H) 6.86 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.36 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.63 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.76 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

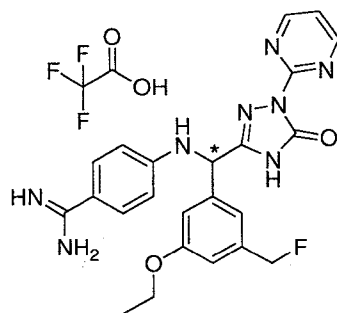
زمن بقاء HPLC : ١٢ دقيقة

مثال X - 8

HPLC retention time: 12 min

[1147] ExampleX-8: 4-{[(R) and (S)-(3-ethoxy-5-fluoromethylphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium trifluoroacetate
[1148] [Chemical Formula 473]

[الصيغة الكيميائية ٤٧٣] ٢٠



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.38 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H) 4.06 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H) 5.35 (d, $J=47.6\text{Hz}$, 2H) 5.73 (s, 1H) 6.88 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 6.94 (s, 1H) 7.10 (s, 1H) 7.15 (s, 1H) 7.38 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.62 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.80 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

زمن بقاء HPLC : ١٢ دقيقة

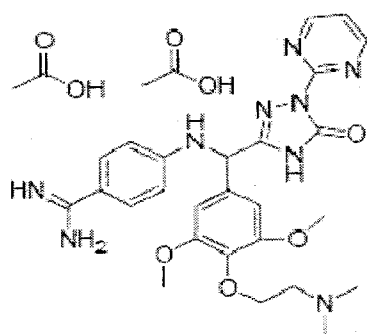
مثال 9 - X

HPLC retention time: 12 min

Example X-9: 4-[[[4-(2-dimethylaminoethoxy)-3,5-dimethoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidinium bisacetate

[Chemical Formula 474]

[الصيغة الكيميائية ٤٧٤]



الرنين النووي المغناطيسي : ١٥

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.98 (br.s, 6H) 2.75 (br.s, 6H) 3.14 (br.s, 2H) 3.84 (br.s, 6H) 4.09 (br.s, 2H) 5.53 (br.s, 1H) 6.86 (br.s, 2H) 6.93 (br.s, 2H) 7.26 (br.s, 1H) 7.60 (br.s, 2H) 8.74 (br.s, 2H)

طيف الكتلة (ESI) m/z : ٥٣٤ $(\text{M}+\text{H})^+$

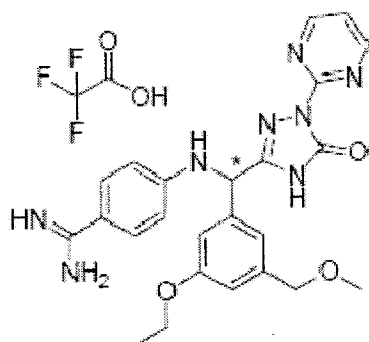
مثال X - 10

Mass spectrum (ESI)m/z: 534 (M+H)⁺

ExampleX-10: 4-{[(R) and (S)-(3-ethoxy-5-methoxymethylphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine trifluoroacetate

[Chemical Formula 475]

[الصيغة الكيميائية ٤٧٥]



الرنين النووي المغناطيسي :

¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.37 (t, J=6.8Hz, 3H)3.37 (s, 3H)4.04 (q, J=6.8Hz, 2H)4.43 (s, 2H)5.70 (s, 1H)6.83-6.96 (m, 3H)7.01-7.08 (m, 1H)7.10 (s, 1H)7.38 (t, J=4.8Hz, 1H)7.62 (d, J=9.2Hz, 2H)8.80 (d, J=4.8Hz, 2H)

زمن بقاء HPLC : ١٢ دقيقة

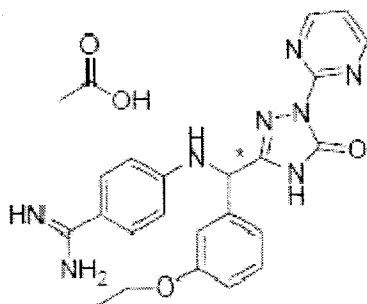
مثال X - 11

HPLC retention time: 12 min

ExampleX-11: 4-{[(R) and (S)-(3-ethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate

[Chemical Formula 476]

[الصيغة الكيميائية ٤٧٦]



$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.34 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H) 1.91 (s, 3H) 4.01 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H) 5.64 (s, 1H) 6.80-6.92 (m, 3H) 7.05-7.14 (m, 2H) 7.27 (dd, $J=8.0, 8.4\text{Hz}$, 1H) 7.32 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.60 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H) 8.77 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

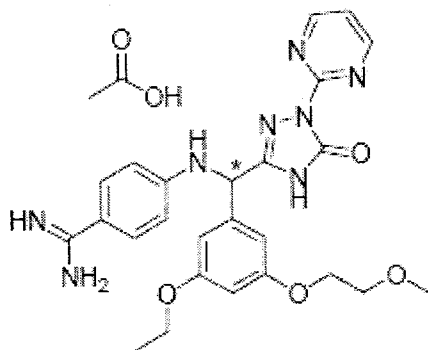
زمن بقاء HPLC : ١١ دقيقة

مثال X - 12

HPLC retention time: 11 min

Example X-12: 4-{[(R) and (S)-[3-ethoxy-5-(2-methoxyethoxy)phenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate
[Chemical Formula 477]

[الصيغة الكيميائية ٤٧٧]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.32 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 3H) 1.91 (s, 3H) 3.37 (s, 3H) 3.62-3.74 (m, 2H) 3.97 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H) 4.00-4.10 (m, 2H) 5.56 (s, 1H) 6.41 (dd, $J=2.0, 2.4\text{Hz}$, 1H) 6.65-6.78 (m, 2H) 6.85 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.28 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.59 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.76 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

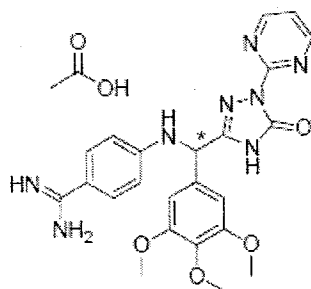
زمن بقاء HPLC : ١٣ دقيقة

مثال 13 - X

HPLC retention time: 13 min

ExampleX-13: 4-{[(R) and (S)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methyl]amino}benzamidinium acetate
[Chemical Formula 478]

[الصيغة الكيميائية ٤٧٨]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.95 (br.s, 3H) 3.74 (br.s, 3H) 3.83 (br.s, 6H) 5.63 (br.s, 1H) 6.75-7.00 (m, 4H) 7.35 (br.s, 1H) 7.62 (br.d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H) 8.79 (br.s, 2H)

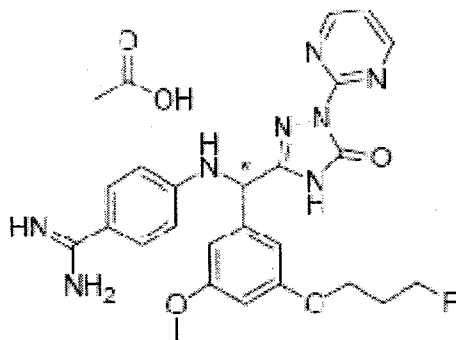
زمن بقاء HPLC : ١٣ دقيقة

مثال 14 - X

HPLC retention time: 13 min

ExampleX-14: 4-{[(R) and (S)-[3-(3-fluoropropoxy)-5-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate
[Chemical Formula 479]

[الصيغة الكيميائية ٤٧٩]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.91 (s, 3H) 2.09 (quint.d, $J=6.0, 25.6\text{Hz}$, 2H) 3.75 (s, 3H) 4.05 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H) 4.57 (td, $J=6.0, 47.6\text{Hz}$, 2H) 5.57 (s, 1H) 6.42 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) 6.74 (br.s, 2H) 6.86 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.30 (br.s, 1H) 7.60 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.77 (br.d, $J=4.0\text{Hz}$, 2H) $^\circ$

زمن بقاء HPLC : ١٣ دقيقة

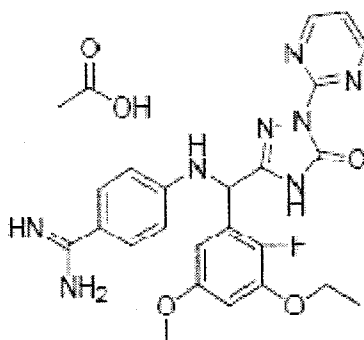
مثال X - 15

HPLC retention time: 13 min

Example X-15: 4-[(3-ethoxy-2-fluoro-5-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[Chemical Formula 480]

[الصيغة الكيميائية ٤٨٠]



$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.40 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H) 1.92 (s, 3H) 3.71 (s, 3H) 4.07 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H) 5.96 (s, 1H) 6.53-6.67 (m, 2H) 6.86 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.31 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.62 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.77 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

طيف الكتلة m/z (ESI) : ٤٧٩ $(\text{M}+\text{H})^+$

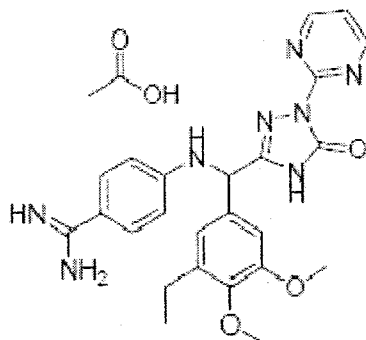
مثال X - 16

Mass spectrum (ESI) m/z : 479 $(\text{M}+\text{H})^+$

Example X-16: 4-[(3-ethyl-4,5-dimethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[Chemical Formula 481]

[الصيغة الكيميائية ٤٨١]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.16 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H) 1.93 (s, 3H) 2.62 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H) 3.76 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 5.61 (s, 1H) 6.87 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 6.99 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) 7.07 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) 7.33 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.61 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.77 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

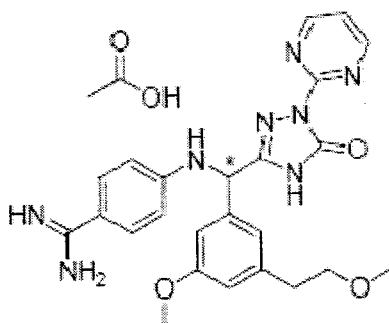
طيف الكتلة m/z (ESI) : 475 $(\text{M}+\text{H})^+$

مثال X - 17

Mass spectrum (ESI) m/z : 475 $(\text{M}+\text{H})^+$

Example X-17: 4-[[(R) and (S)-(3-methoxy-5-(2-methoxyethyl)phenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamide acetate
[Chemical Formula 482]

[الصيغة الكيميائية ٤٨٢]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.91 (s, 3H) 2.82 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H) 3.29 (s, 3H) 3.59 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H) 3.76 (s, 3H) 5.59 (s, 1H) 6.76 (s, 1H) 6.86 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 6.94-7.00 (m, 1H) 7.02 (s, 1H) 7.30 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.60 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.77 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

زمن بقاء HPLC : ١٢ دقيقة

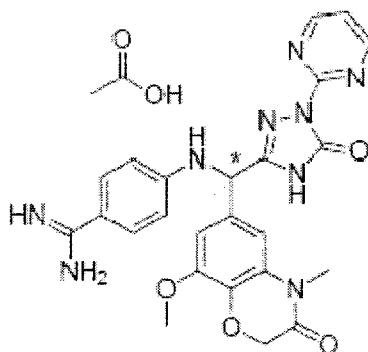
مثال X - 18

HPLC retention time: 12 min

ExampleX-18: 4-{[(R) and (S)-(8-methoxy-4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[Chemical Formula 483]

[الصيغة الكيميائية ٤٨٣]



١٠ الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.92 (s, 3H) 3.27 (s, 3H) 3.79 (s, 3H) 4.56 (s, 2H) 5.67 (s, 1H) 6.89 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 6.99 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) 7.01 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) 7.31 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.60 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.78 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

زمن بقاء HPLC : ٢١ دقيقة

مثال X - 19 ١٥

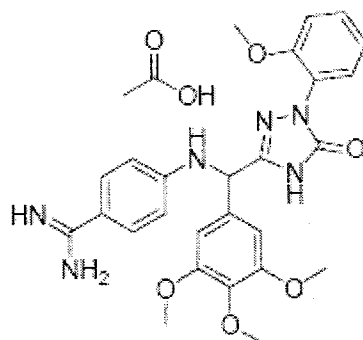
HPLC retention time: 21 min

ExampleX-19: 2-{[[1-(2-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[Chemical Formula 484]

٢٠

[الصيغة الكيميائية ٤٨٤]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.93 (s, 3H) 3.76 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) 3.84 (s, 6H) 5.62 (s, 1H) 6.86 (s, 2H) 6.87 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.03 (ddd, $J=1.2, 7.6, 7.6\text{Hz}$, 1H) 7.14 (dd, $J=1.2, 8.4\text{Hz}$, 1H) 7.31 (dd, $J=1.6, 7.6\text{Hz}$, 1H) 7.44 (ddd, $J=1.6, 7.6, 8.4\text{Hz}$, 1H) 7.64 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H)

طيف الكتلة (ESI) m/z : 505 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

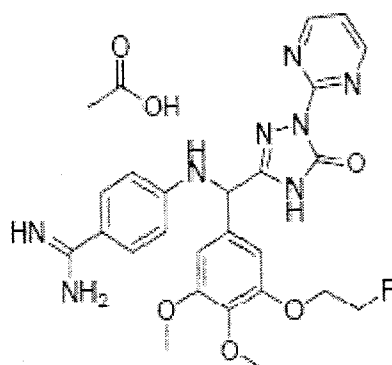
مثال X - 20

Mass spectrum (ESI) m/z : 505 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Example X-20: 4-[[[3-(2-fluoroethoxy)-4,5-dimethoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[Chemical Formula 485]

[الصيغة الكيميائية ٤٨٥]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.93 (s, 3H) 3.76 (s, 3H) 3.80 (s, 3H) 4.10-4.30 (m, 2H) 4.67 (td, $J=4.0, 48.0\text{Hz}$, 2H) 5.65 (s, 1H) 6.88 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 6.90 (s, 1H) 6.92 (s, 1H) 7.33 (t, $J=4.4\text{Hz}$, 1H) 7.61 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.78 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H)

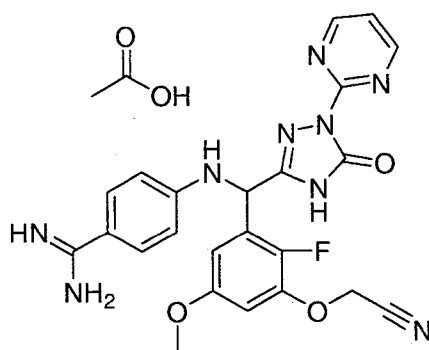
طيف الكتلة (ESI) m/z : ٥٠٩ (M+H)⁺

مثال X - 21

Mass spectrum (ESI)m/z: 509 (M+H)⁺

[1172] ExampleX-21: 4-[[[(3-cyanomethoxy-2-fluoro-5-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate

[الصيغة الكيميائية ٤٨٦]



الرنين النووي المغناطيسي :

¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.92 (s, 3H)3.74 (s, 3H)5.05 (s, 2H)5.95 (s, 1H)6.72-6.83 (m, 2H)6.85 (d, J=8.4Hz, 2H)7.29 (t, J=4.4Hz, 1H)7.61 (d, J=8.4Hz, 2H)8.76 (d, J=4.4Hz, 2H)

طيف الكتلة (ESI) m/z : ٤٩٠ (M+H)⁺

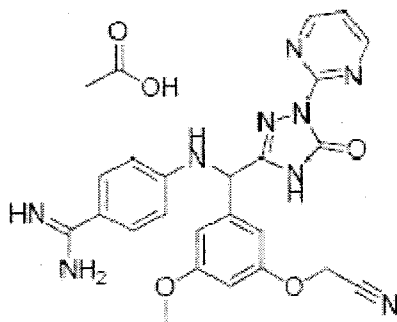
مثال X - 22

Mass spectrum (ESI)m/z: 490 (M+H)⁺

[1174] ExampleX-22: 4-[[[(3-cyanomethoxy-5-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate

[1175] [Chemical Formula 487]

[الصيغة الكيميائية ٤٨٧]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.92 (s, 3H) 3.78 (s, 3H) 4.96 (s, 2H) 5.62 (s, 1H) 6.56 (dd, $J=2.0, 2.4\text{Hz}$, 1H) 6.80-6.93 (m, 4H) 7.31 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.60 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H) 8.78 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

طيف الكتلة m/z (ESI) 472 : $(\text{M}+\text{H})^+$

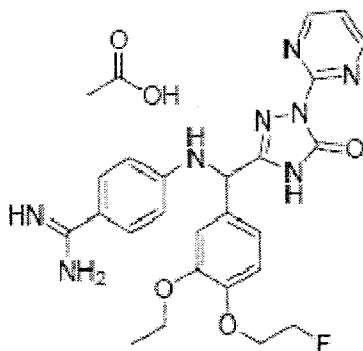
مثال X - 23

Mass spectrum (ESI) m/z : 472 $(\text{M}+\text{H})^+$

Example X-23: 4-[[[3-ethoxy-4-(2-fluoroethoxy)phenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate

[Chemical Formula 488]

[الصيغة الكيميائية ٤٨٨]



$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.36 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H) 1.95 (s, 3H) 4.05 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H) 4.14-4.30 (m, 2H) 4.60-4.80 (m, 2H) 5.65 (s, 1H) 6.87 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 6.97 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H) 7.07 (dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$, 1H) 7.17 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) 7.34 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.60 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.78 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

طيف الكتلة m/z (ESI) 493 : $(\text{M}+\text{H})^+$

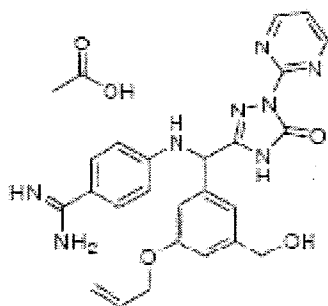
مثال X - 24

Mass spectrum (ESI)m/z: 493 (M+H)⁺

ExampleX-24: 4-{[(3-allyloxy-5-hydroxymethylphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[Chemical Formula 489]

[الصيغة الكيميائية ٤٨٩]



الرنين النووي المغناطيسي :

¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.92 (s, 3H)4.51 (ddd, J=1.6, 1.6, 5.2Hz, 2H)4.55 (s, 2H)5.19 (tdd, J=1.6, 1.6, 10.4Hz, 1H)5.34 (tdd, J=1.6, 1.6, 17.2Hz, 1H)5.66 (s, 1H)6.00 (tdd, J=5.2, 10.4, 17.2Hz, 1H)6.86 (d, J=9.2Hz, 2H)6.89 (br.s, 1H)7.04 (t, J=2.0Hz, 1H)7.13 (br.s, 1H)7.31 (t, J=4.8Hz, 1H)7.59 (d, J=9.2Hz, 2H)8.76 (d, J=4.8Hz, 2H)

طيف الكتلة m/z (ESI) : ٤٧٣ (M+H)⁺

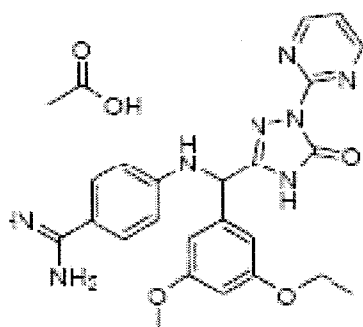
مثال X - 25

Mass spectrum (ESI)m/z: 473 (M+H)⁺

ExampleX-25: 4-{[(3-ethoxy-5-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[Chemical Formula 490]

[الصيغة الكيميائية ٤٩٠]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.33 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H) 1.92 (s, 3H) 3.75 (s, 3H) 3.99 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H) 5.59 (s, 1H) 6.41 (dd, $J=1.6, 2.4\text{Hz}$, 1H) 6.71 (br.s, 2H) 6.86 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.33 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.60 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.78 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

طيف الكتلة m/z (ESI) : ٤٦١ $(\text{M}+\text{H})^+$

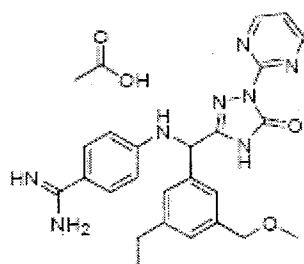
مثال X - 26

Mass spectrum (ESI) m/z : 461 $(\text{M}+\text{H})^+$

Example X-26: 4-[[[(3-ethyl-5-methoxymethylphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidine acetate

[Chemical Formula 491]

[الصيغة الكيميائية ٤٩١]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.22 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H) 1.95 (s, 3H) 2.66 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H) 3.36 (s, 3H) 4.43 (s, 2H) 5.69 (s, 1H) 6.87 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.14 (s, 1H) 7.34 (br.s, 3H) 7.61 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.78 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 2H)

طيف الكتلة m/z (ESI) : ٤٥٩ $(\text{M}+\text{H})^+$

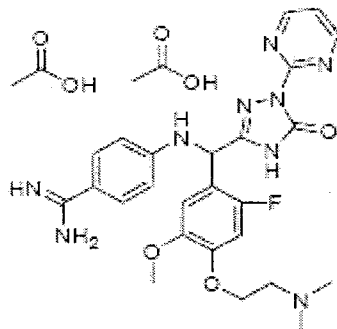
مثال X - 27

Mass spectrum (ESI) m/z : 459 $(\text{M}+\text{H})^+$

Example X-27: 4-[[[4-(2-dimethylaminoethoxy)-2-fluoro-5-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidine bisacetate

[Chemical Formula 492]

[الصيغة الكيميائية ٤٩٢]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.93 (br.s, 6H) 2.76 (br.s, 6H) 3.25 (br.s, 2H) 3.84 (br.s, 3H) 4.18 (br.s, 2H) 5.91 (br.s, 1H) 6.70-7.00 (m, 3H) 7.20 (br.s, 1H) 7.32 (br.s, 1H) 7.61 (br.s, 2H) 8.77 (br.s, 2H)

طيف الكتلة m/z (ESI) : ٥٢٢ $(\text{M}+\text{H})^+$

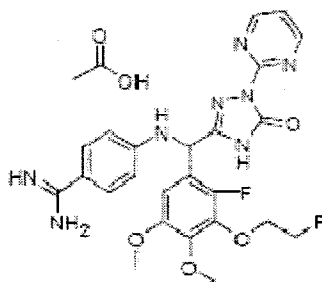
مثال X - 28

Mass spectrum (ESI) m/z : 522 $(\text{M}+\text{H})^+$

[1186] Example X-28: 4-[[[2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-4,5-dimethoxyphenyl]-(5-oxo-1H-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzimidine acetate

[1187] [Chemical Formula 493]

[الصيغة الكيميائية ٤٩٣]



الرنين النووي المغناطيسي :

١٥

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.94 (s, 3H) 3.74 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 4.25-4.39 (m, 2H) 4.56-4.76 (m, 2H) 5.97 (s, 1H) 6.87 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 6.92 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H) 7.33 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.62 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.77 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

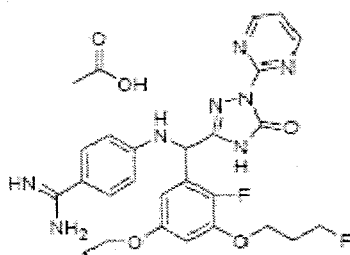
طيف الكتلة m/z (ESI) : ٥٢٧ $(\text{M}+\text{H})^+$

مثال X - 29

Mass spectrum (ESI)m/z: 527 (M+H)⁺

ExampleX-29: 4-{{{[5-ethoxy-2-fluoro-3-(3-fluoropropoxy)phenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino}benzamidine acetate
[Chemical Formula 494]

[الصيغة الكيميائية ٤٩٤]



الرنين النووي المغناطيسي :

¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.30 (t, J=6.8Hz, 3H)1.94 (s, 3H)2.16 (quint.d, J=6.0, 25.2Hz, 2H)3.93 (q, J=6.8Hz, 2H)4.14 (t, J=6.0Hz, 2H)4.62 (td, J=6.0, 47.2Hz, 2H)5.97 (s, 1H)6.55-6.69 (m, 2H)6.86 (d, J=8.8Hz, 2H)7.33 (t, J=4.8Hz, 1H)7.61 (d, J=8.8Hz, 2H)8.76 (d, J=4.8Hz, 2H)

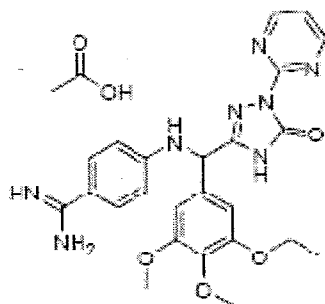
طيف الكتلة (ESI) m/z : ٥٢٥ (M+H)⁺

مثال X - 30

Mass spectrum (ESI)m/z: 525 (M+H)⁺

[1190] ExampleX-30: 4-{{{[3-ethoxy-4,5-dimethoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino}benzamidine acetate
[1191] [Chemical Formula 495]

[الصيغة الكيميائية ٤٩٥]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.35 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H) 1.93 (s, 3H) 3.74 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) 3.94-4.12 (m, 2H) 5.61 (s, 1H) 6.78-6.98 (m, 4H) 7.33 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.61 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H) 8.78 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

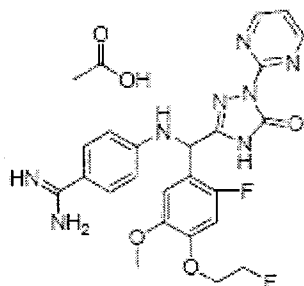
طيف الكتلة m/z (ESI) : ٤٩١ $(\text{M}+\text{H})^+$ ٥

مثال X - 31

Mass spectrum (ESI) m/z : 491 $(\text{M}+\text{H})^+$

Example X-31: 4-{[[2-fluoro-4-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate [Chemical Formula 496]

[الصيغة الكيميائية ٤٩٦]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.95 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 4.03-4.24 (m, 2H) 4.63 (td, $J=4.0$, 47.6Hz, 2H) 5.94 (s, 1H) 6.78-6.94 (m, 3H) 7.12 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H) 7.34 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.61 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.76 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

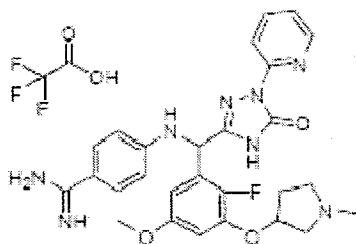
طيف الكتلة m/z (ESI) : ٤٩٧ $(\text{M}+\text{H})^+$

مثال X - 32

Mass spectrum (ESI) m/z : 497 $(\text{M}+\text{H})^+$

[1194] Example X-32: 4-{[[2-fluoro-5-methoxy-3-(1-methylpyrrolidin-3-yloxy)phenyl]-(5-oxo-1-pyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate [1195] [Chemical Formula 497]

[الصيغة الكيميائية ٤٩٧]



طيف الكتلة (ESI) m/z : ٥٣٣ : $(M+H)^+$

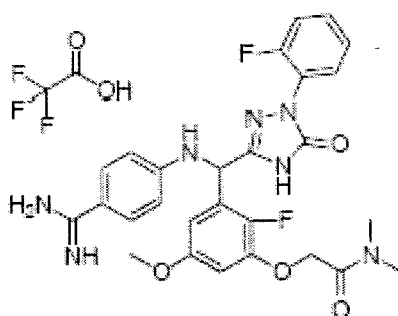
مثال 33 - X

Mass spectrum (ESI) m/z : 533 $(M+H)^+$

[1196] ExampleX-33: 2-(3-((4-carbamimidoylphenylamino)-[1-(2-fluorophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl])-2-fluoro-5-methoxyphenoxy)-N,N-dimethylacetamide trifluoroacetate

[1197] [Chemical Formula 498]

[الصيغة الكيميائية ٤٩٨]



١٠

الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 2.96 (s, 3H) 3.08 (s, 3H) 3.72 (s, 3H) 4.90 (s, 2H) 6.00 (s, 1H) 6.60-6.63 (m, 2H) 6.86 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H) 7.27 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H) 7.42-7.48 (m, 2H) 7.63 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H)

طيف الكتلة (ESI) m/z : ٥٥٢ : $(M+H)^+$

١٥

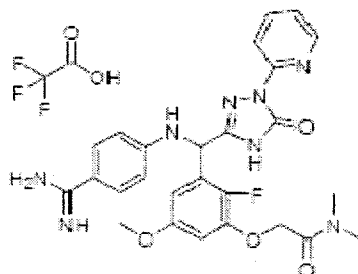
مثال 34 - X

Mass spectrum (ESI) m/z : 552 $(M+H)^+$

[1198] ExampleX-34: 2-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(5-oxo-1-pyridin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]}-2-fluoro-5-methoxyphenoxy}-N,N-dimethylacetamide trifluoroacetate

[1199] [Chemical Formula 499]

[الصيغة الكيميائية ٤٩٩]



$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 2.97 (s, 3H) 3.08 (s, 3H) 3.70 (s, 3H) 4.90 (s, 2H) 6.03 (s, 1H) 6.58-6.64 (m, 2H) 6.86 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H) 7.35 (dd, $J=6.0, 6.4\text{Hz}$, 1H) 7.63 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H) 8.02 (dt, $J=1.6, 8.0\text{Hz}$, 1H) 8.13 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H) 8.43 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H)

طيف الكتلة m/z (ESI) $^+ 535$: (M+H)

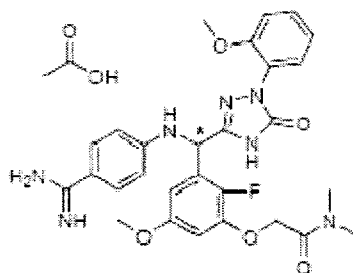
مثال 35 - X

Mass spectrum (ESI) m/z : 535 (M+H) $^+$

[1200] Example X-35: 2-(3-((R) and (S)-4-carbamimidoylphenylamino)-[1-(2-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]methyl]-2-fluoro-5-methoxyphenoxy)-N,N-dimethylacetamide acetate

[1201] [Chemical Formula 500]

[الصيغة الكيميائية ٥٠٠]



١٥

الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.90 (s, 3H) 2.97 (s, 3H) 3.09 (s, 3H) 3.71 (s, 3H) 3.80 (s, 3H) 5.94 (s, 1H) 6.60 (dd, $J=2.8, 6.8\text{Hz}$, 1H) 6.66 (dd, $J=2.8, 4.4\text{Hz}$, 1H) 6.84 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.01 (dt, $J=1.2, 7.6\text{Hz}$, 1H) 7.12 (dd, $J=0.8, 8.4\text{Hz}$, 1H) 7.29 (dd, $J=1.6, 7.6\text{Hz}$, 1H) 7.39-7.43 (m, 1H) 7.62 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H)

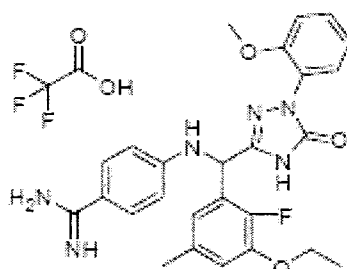
زمن بقاء HPLC : ٧ دقائق

مثال 36 - X

HPLC retention time: 7 min

ExampleX-36: 4-({(3-ethoxy-2-fluoro-5-methylphenyl)-[1-(2-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]methyl}amino)benzamidine trifluoroacetate
[Chemical Formula 501]

[الصيغة الكيميائية ٥٠١]



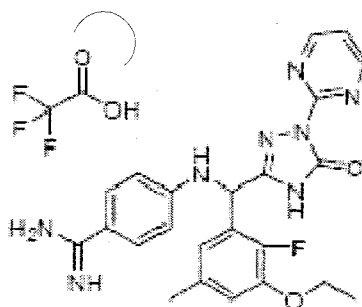
الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.41 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H) 2.29 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) 4.09 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H) 5.95 (s, 1H) 6.83-6.87 (m, 3H) 6.91 (dd, $J=1.6$, 8.0Hz, 1H) 7.02 (dt, $J=1.2$, 7.6Hz, 1H) 7.13 (dd, $J=1.2$, 8.4Hz, 1H) 7.30 (dd, $J=1.6$, 7.6Hz, 1H) 7.43 (ddd, $J=1.6$, 7.6, 8.4Hz, 1H) 7.62-7.65 (m, 2H)

طيف الكتلة m/z (ESI) : 491 $(\text{M}+\text{H})^+$ **مثال 37 - X**Mass spectrum (ESI) m/z : 491 $(\text{M}+\text{H})^+$

ExampleX-37: 4-{{[(3-ethoxy-2-fluoro-5-methylphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]methyl}amino}benzamidine trifluoroacetate
[Chemical Formula 502]

[الصيغة الكيميائية ٥٠٢]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.39 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H) 2.25 (s, 3H) 4.06 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H) 5.98 (s, 1H) 6.81-6.88 (m, 4H) 7.35 (br.s, 1H) 7.62 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H) 8.76 (br.s, 2H)

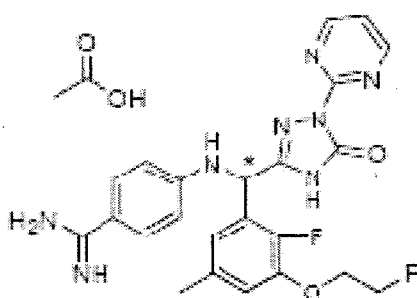
طيف الكتلة m/z (ESI) 463 : $(\text{M}+\text{H})^+$

مثال 38 - X

Mass spectrum (ESI) m/z : 463 $(\text{M}+\text{H})^+$

[1206] Example X-38: 4- $\{[(\text{R}) \text{ and } (\text{S})\text{-}[2\text{-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methylphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methylamino\}$ benzamidinium acetate
[1207] [Chemical Formula 503]

[الصيغة الكيميائية ٥٠٣]



$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.92 (s, 3H) 2.25 (s, 3H) 4.21-4.31 (m, 2H) 4.64-4.79 (m, 2H) 5.94 (s, 1H) 6.84 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 6.88-6.93 (m, 2H) 7.29 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.60 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.75 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

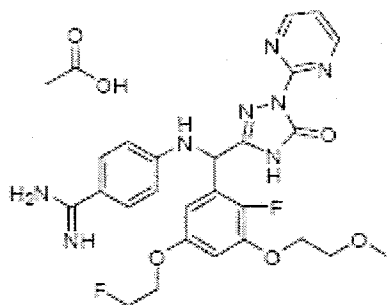
زمن بقاء HPLC : ١٢ دقيقة

مثال 39 - X

HPLC retention time: 12 min

[1208] Example X-39: 4- $\{[[2\text{-fluoro-5-(2-fluoroethoxy)-3-(2-methoxyethoxy)phenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methylamino\}$ benzamidinium acetate
[1209] [Chemical Formula 504]

[الصيغة الكيميائية ٥٠٤]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.97 (s, 3H) 3.42 (s, 3H) 3.74-3.76 (m, 2H) 4.09-4.18 (m, 4H) 4.57-4.73 (m, 2H) 6.01 (s, 1H) 6.64-6.72 (m, 2H) 6.87 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H) 7.36 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.63 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H) 8.77 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

طيف الكتلة m/z (ESI) 541: $(\text{M}+\text{H})^+$

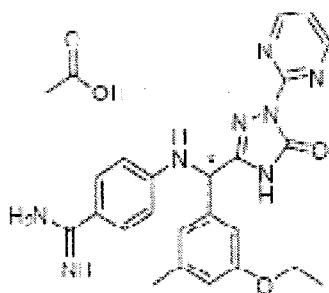
مثال 40 - X

Mass spectrum (ESI) m/z : 541 $(\text{M}+\text{H})^+$

Example X-40: 4-[(R) and (S)-(3-ethoxy-5-methylphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamide acetate

[Chemical Formula 505]

[الصيغة الكيميائية ٥٠٥]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.33 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H) 1.91 (s, 3H) 2.29 (s, 3H) 3.99 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H) 5.55 (s, 1H) 6.67 (s, 1H) 6.85 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H) 6.90 (s, 1H) 6.94 (s, 1H) 7.29 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.59 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H) 8.76 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

زمن بقاء HPLC : ١٢ دقيقة

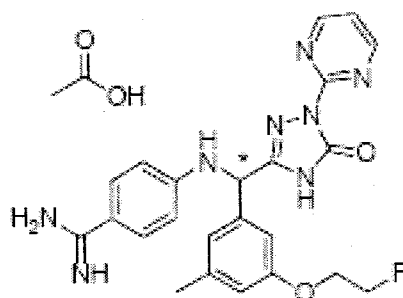
مثال 41 - X

HPLC retention time: 12 min

[1212] ExampleX-41: 4-[[*(R)* and *(S)*]-[3-(2-fluoroethoxy)-5-methylphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate

[1213] [Chemical Formula 506]

[الصيغة الكيميائية ٥٠٦]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.91 (s, 3H) 2.29 (s, 3H) 4.11-4.21 (m, 2H) 4.59-4.73 (m, 2H) 5.57 (s, 1H) 6.72 (s, 1H) 6.85 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 6.95 (s, 1H) 6.98 (s, 1H) 7.28 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.59 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.76 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

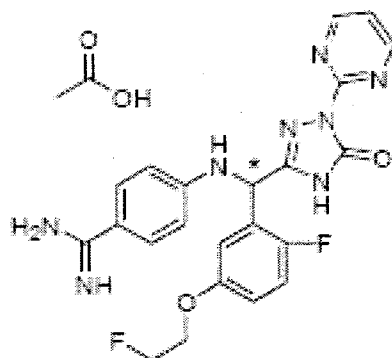
زمن بقاء HPLC : ١٢ دقيقة

مثال 42 - X

HPLC retention time: 12 min

[1214] ExampleX-42: 4-[[*(R)* and *(S)*]-[2-fluoro-5-(2-fluoroethoxy)phenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate
[1215] [Chemical Formula 507]

[الصيغة الكيميائية ٥٠٧]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.93 (s, 3H) 4.10-4.20 (m, 2H) 4.57-4.72 (m, 2H) 5.95 (s, 1H) 6.86 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 6.91-6.95 (td, $J=3.6, 9.2\text{Hz}$, 1H) 7.07 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H) 7.14 (dd, $J=2.8, 5.6\text{Hz}$, 1H) 7.31 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.61 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.76 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

زمن بقاء HPLC : ١٣ دقيقة

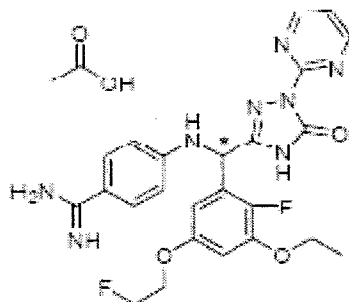
مثال X - 43

HPLC retention time: 13 min

[1216] ExampleX-43: 4-{[(R) and (S)-[3-ethoxy-2-fluoro-5-(2-fluoroethoxy)phenyl]- (5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[1217] [Chemical Formula 508]

[الصيغة الكيميائية ٥٠٨]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.40 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H) 1.91 (s, 3H) 4.05-4.16 (m, 4H) 4.56-4.71 (m, 2H) 5.94 (s, 1H) 6.63-6.66 (m, 2H) 6.86 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.30 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.61 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.76 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

زمن بقاء HPLC : ١٣ دقيقة

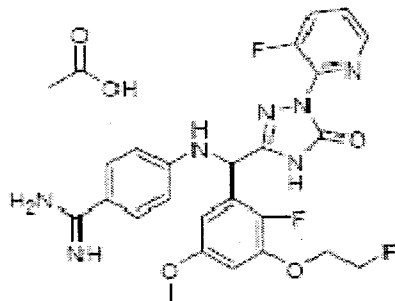
مثال X - 44

HPLC retention time: 13 min

[1218] ExampleX-44: 4-{[(2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl)-(1-(3-fluoropyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[1219] [Chemical Formula 509]

[الصيغة الكيميائية ٥٠٩]



الرنين النووي المغناطيسي :

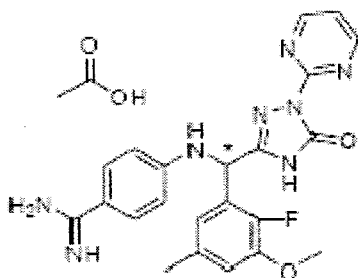
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.95 (s, 3H) 3.73 (s, 3H) 4.23-4.32 (m, 2H) 4.65-4.80 (m, 2H) 6.01 (s, 1H) 6.63-6.69 (m, 2H) 6.87 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.56 (quintet, $J=4.4\text{Hz}$, 1H) 7.64 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.83 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H) 8.37 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H)

طيف الكتلة m/z (ESI) $514 : (\text{M}+\text{H})^+$ **مثال X - 45**Mass spectrum (ESI) m/z : 514 ($\text{M}+\text{H})^+$

[1220] Example X-45: 4-[[[(R) and (S)-(2-fluoro-3-methoxy-5-methylphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidine acetate

[1221] [Chemical Formula 510]

[الصيغة الكيميائية ٥١٠]



١٥

الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.91 (s, 3H) 2.21 (s, 3H) 3.80 (s, 3H) 5.93 (s, 1H) 6.81-6.86 (m, 2H) 6.82 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H) 7.28 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.59 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H) 8.72 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

زمن بقاء HPLC : ١٢ دقيقة

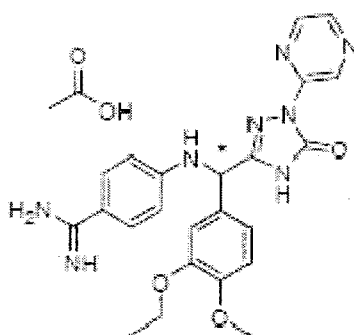
مثال X - 46

HPLC retention time: 12 min

[1222] ExampleX-46: 4-{[(R) and (S)-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrazin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[1223] [Chemical Formula 511]

[الصيغة الكيميائية ٥١١]



الرنين النووي المغناطيسي :

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.36 (t, J=6.8Hz, 3H) 1.92 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) 4.04 (q, J=6.8Hz, 2H) 5.58 (s, 1H) 6.83-6.87 (m, 2H) 6.94 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.08 (dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H) 7.14 (d, J=2.4Hz, 1H) 7.57-7.61 (m, 2H) 8.40 (d, J=2.4Hz, 1H) 8.47 (br.s, 1H) 9.42 (d, J=1.2Hz, 1H)

زمن بقاء HPLC : ١٣ دقيقة

مثال X - 47

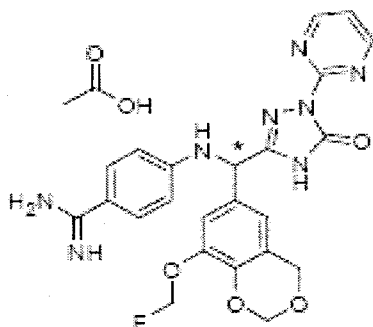
١٥

HPLC retention time: 13 min

[1224] ExampleX-47: 4-{[(R) and (S)-(8-fluoromethoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[1225] [Chemical Formula 512]

[الصيغة الكيميائية ٥١٢]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.91 (s, 3H) 4.87 (s, 2H) 5.24 (s, 2H) 5.59 (s, 1H) 5.68 (d, $J=54.0\text{Hz}$, 2H) 6.85 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.01 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H) 7.23 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H) 7.31 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.60 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.77 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

زمن بقاء HPLC : ١٦ دقيقة

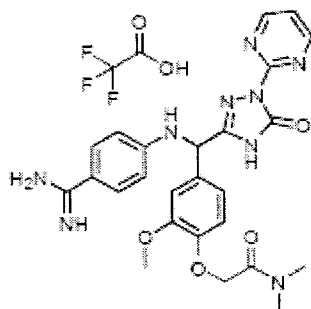
مثال X - 48

HPLC retention time: 16 min

[1226] Example X-48: 2-{4-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]-2-methoxyphenoxy}-N,N-dimethylacetamide trifluoroacetate

[1227] [Chemical Formula 513]

[الصيغة الكيميائية ٥١٣]



الرنين النووي المغناطيسي : ١٥

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 2.96 (s, 3H) 3.08 (s, 3H) 3.86 (s, 3H) 4.81 (s, 2H) 5.67 (s, 1H) 6.87 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 6.93 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H) 7.06 (dd, $J=8.4, 2.0\text{Hz}$, 1H) 7.19 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) 7.38 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.62 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.79 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

طيف الكتلة m/z (ESI) $518 : (M+H)^+$

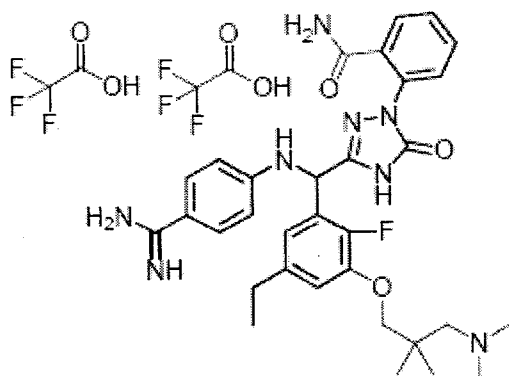
مثال X-49 :

Mass spectrum (ESI) m/z : 518 $(M+H)^+$

[1228] ExampleX-49: 2-(3-{(4-carbamimidoylphenylamino)-[3-(3-dimethylamino-2,2-dimethylpropoxy)-5-ethyl-2-fluorophenyl]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-1-yl)benzamide bistrifluoroacetate

[1229] [Chemical Formula 514]

[الصيغة الكيميائية ٥١٤]



طيف الكتلة m/z (ESI) $603 : (M+H)^+$ ١٠

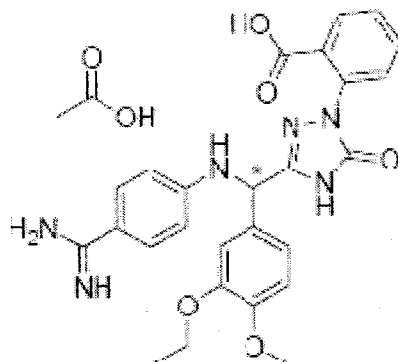
مثال X-50 :

Mass spectrum (ESI) m/z : 603 $(M+H)^+$

[1230] ExampleX-50: (R) and (S)-2-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}benzoic acid acetate

[1231] [Chemical Formula 515]

[الصيغة الكيميائية ٥١٥]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (d6-DMSO) δ 1.31 (br.s, 3H) 3.74 (s, 3H) 4.01 (br.s, 2H) 5.36 (s, 1H) 6.84 (br.d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H) 6.95 (br.d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H) 7.05 (br.d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H) 7.21-7.33 (m, 3H) 7.52 (br.d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H) 7.68 (br.d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H) 8.36 (br.s, 1H) (data for racemic mixture)

(بيانات الخليط الراسيمي)

طيف الكتلة (ESI) m/z : 503 ($M+H$)⁺ (بيانات للخليط الراسيمي)

زمن بقاء HPLC : ١٢ دقيقة

مثال X-51 : ١٠

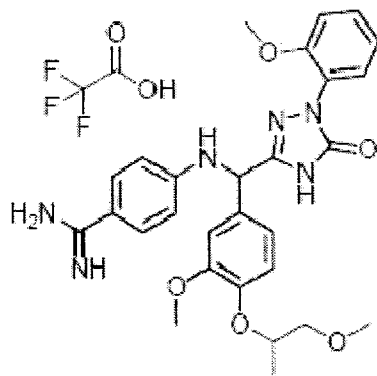
Mass spectrum (ESI) m/z : 503 ($M+H$)⁺ (data for racemic mixture)

HPLC retention time: 12 min

[1232] Example X-51: 4-({[3-methoxy-4-(2-methoxy-1-methylethoxy)phenyl]-[1-(2-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]methyl}amino)benzimidine trifluoroacetate

[1233] [Chemical Formula 516]

[الصيغة الكيميائية ٥١٦]



طيف الكتلة (ESI) m/z : ٥٣٣ (M+H)⁺

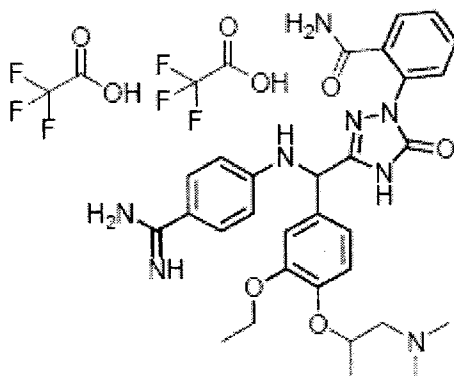
مثال X-52 :

Mass spectrum (ESI)m/z: 533 (M+H)⁺

[1234] ExampleX-52: 2-(3-((4-carbamimidoylphenylamino)-[4-(2-dimethylamino-1-methyl-ethoxy)-3-ethoxyphenyl]methyl)-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)benzamide bistrifluoroacetate

[1235] [Chemical Formula 517]

[الصيغة الكيميائية ٥١٧]



طيف الكتلة (ESI) m/z : ٥٧٣ (M+H)⁺

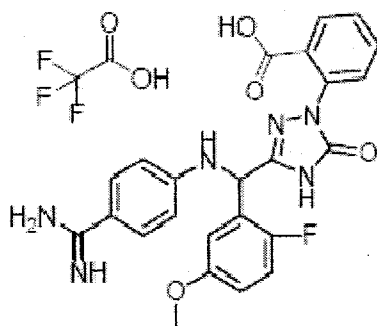
مثال X-53 :

Mass spectrum (ESI)m/z: 573 (M+H)⁺

[1236] ExampleX-53: 2-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(2-fluoro-5-methoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}benzoic acid trifluoroacetate

[1237] [Chemical Formula 518]

[الصيغة الكيميائية ٥١٨]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 3.77 (s, 3H) 5.98 (s, 1H) 6.86 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 6.93 (m, 1H) 7.05 (dd, $J=6.0, 3.2\text{Hz}$, 1H) 7.11 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H) 7.47-7.66 (m, 3H) 7.65 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.96 (dd, $J=7.6, 1.2\text{Hz}$, 1H)

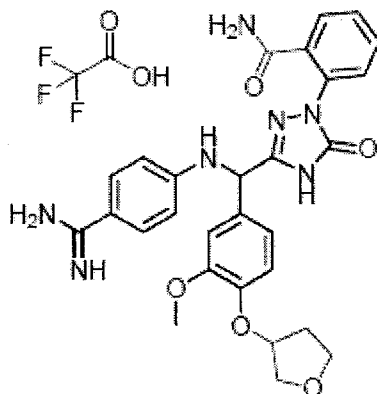
Mass spectrum (ESI) m/z : 477 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ طيف الكتلة m/z (ESI) : ٤٧٧ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

مثال X-54 : ١٠

[1238] Example X-54: 2-(3-((4-carbamimidoylphenylamino)-[3-methoxy-4-(tetrahydrofuran-3-yloxy)phenyl]methyl)-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)benzamide trifluoroacetate

[1239] [Chemical Formula 519]

[الصيغة الكيميائية ٥١٩] ١٥

طيف الكتلة m/z (ESI) : ٥٤٤ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

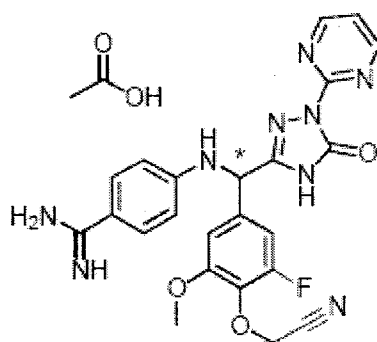
مثال X-55 :

Mass spectrum (ESI)m/z: 544 (M+H)⁺

[1240] ExampleX-55: (R) and (S)-4-[[[(4-cyanomethoxy-3-fluoro-5-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[1241] [Chemical Formula 520]

[الصيغة الكيميائية ٥٢٠]



طيف الكتلة (ESI) m/z : ٤٩٠ (M+H)⁺ (بيانات للخليط الراسيمي)

١٠ زمن بقاء HPLC : ١٣ دقيقة

مثال X-56 :

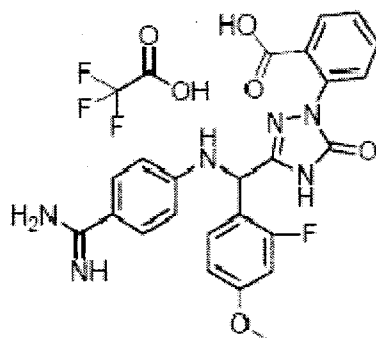
Mass spectrum (ESI)m/z: 490 (M+H)⁺(data for racemic mixture)

HPLC retention time: 13 min

[1242] ExampleX-56: 2-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}benzoic acid trifluoroacetate

[1243] [Chemical Formula 521]

[الصيغة الكيميائية ٥٢١]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 3.81 (s, 3H) 5.92 (s, 1H) 6.80 (m, 2H) 6.86 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.38-7.66 (m, 4H) 7.63 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.96 (dd, $J=7.2, 1.6\text{Hz}$, 1H)

Mass spectrum (ESI) m/z : 477 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

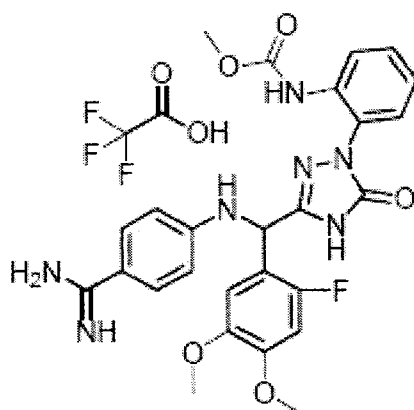
[1244] Example X-57: 2-{3-[4-carbamimidoylphenylamino)-(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}phenyl carbamic acid methyl ester trifluoroacetate

[1245] [Chemical Formula 522]

طيف الكتلة (ESI) m/z : ٤٧٧ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

مثال X-57 : ١٠

[الصيغة الكيميائية ٥٢٢]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 3.67 (s, 3H) 3.77 (s, 3H) 3.84 (s, 3H) 5.98 (s, 1H) 6.86 (m, 1H) 6.88 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.05 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H) 7.02 (m, 1H) 7.03 (m, 1H) 7.44 (dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H) 7.64 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.80 (m, 1H)

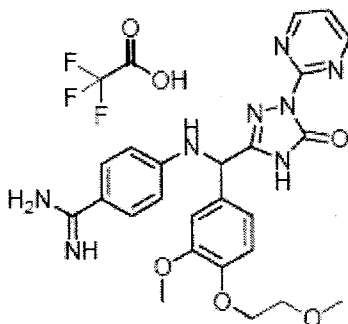
Mass spectrum (ESI) m/z : 536 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[1246] Example X-58: 4-[[[3-methoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidine trifluoroacetate

[1247] [Chemical Formula 523]

طيف الكتلة (ESI) m/z : ٥٣٦ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

مثال X-58 :



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 3.41 (s, 3H) 3.73 (m, 2H) 3.84 (s, 3H) 4.12 (m, 2H) 5.67 (s, 1H) 6.87 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 6.99 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H) 7.08 (dd, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H) 7.16 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) 7.38 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.62 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.79 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

Mass spectrum (ESI) m/z : 491 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[1248] Example X-59: 4-[[[3-allyloxy-2-fluoro-5-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate
[1249] [Chemical Formula 524]

طيف الكتلة m/z (ESI) : ٤٩١ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

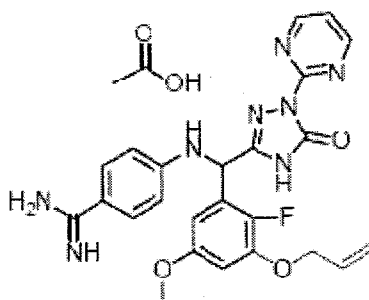
مثال X-59 :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.94 (br.s, 3H) 3.76 (br.s, 3H) 4.60 (br.s, 2H) 5.24 (br.d, $J=10\text{Hz}$, 1H) 5.45 (br.d, $J=17\text{Hz}$, 1H) 5.97 (br.s, 1H) 6.03 (m, 1H) 6.62 (br.s, 2H) 6.84 (br.s, 2H) 7.35 (br.s, 1H) 7.61 (br.s, 2H) 8.81 (br.s, 2H)

Mass spectrum (ESI) m/z : 491 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[1250] Example X-60: (R) and (S)-4-[[[3-fluoromethoxy-4-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[1251] [Chemical Formula 525]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.93 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 5.64 (s, 1H) 5.66 (d, $J=54\text{Hz}$, 2H) 6.87 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.04 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H) 7.28 (br.d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H) 7.32 (m, 2H) 7.61 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.78 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H) (data for racemic mixture)

Mass spectrum (ESI) m/z : 465 ($M+H$) $^+$ (data for racemic mixture)

HPLC retention time: 13 min

[1252] Example X-61: 4-[[[3-ethoxy-5-fluoro-4-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

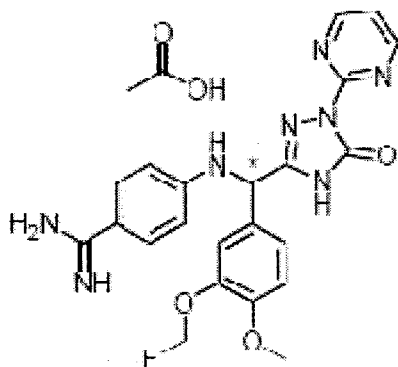
[Chemical Formula 526] [1253]

١٠ طيف الكتلة m/z (ESI) : ٤٩١ ($M+H$) $^+$

مثال X-60 :

(R) and (S)-4-[[[3-fluoromethoxy-4-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[الصيغة الكيميائية ٥٢٥]



١٥ الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.93 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 5.64 (s, 1H) 5.66 (d, $J=54\text{Hz}$, 2H) 6.87 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.04 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H) 7.28 (br.d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H) 7.32 (m, 2H) 7.61 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.78 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

(بيانات الخليط الراسيمي)

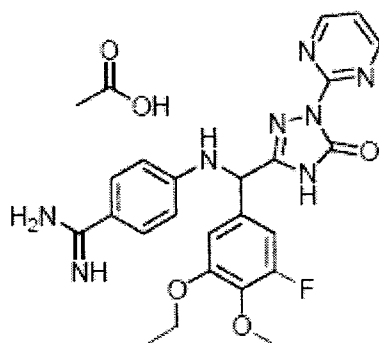
طيف الكتلة (ESI) m/z : ٤٦٥ (M+H)⁺ (بيانات الخليط الراسيمي)

زمن بقاء HPLC : ١٣ دقيقة

مثال X-61 :

4- {[(3-ethoxy-5-fluoro-4-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino} benzamidine acetate

الصيغة الكيميائية [٥٢٦] ٥



الرنين النووي المغناطيسي :

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.36 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.93 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 4.04 (q, J=7.2Hz, 2H) 5.64 (s, 1H) 6.86 (d, J=8.8Hz, 2H) 6.95 (dd, J=10.8, 1.6Hz, 1H) 7.03 (br.s, 1H) 7.32 (t, J=4.8Hz, 1H) 7.61 (d, J=8.8Hz, 2H) 8.78 (d, J=4.8Hz, 2H)

Mass spectrum (ESI) m/z: 479 (M+H)⁺

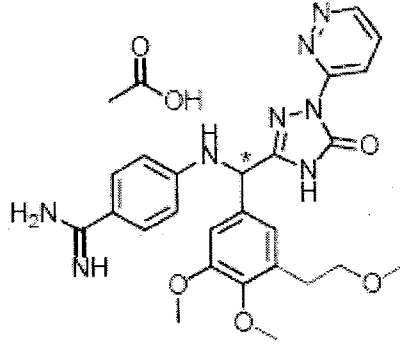
طيف الكتلة (ESI) m/z : ٤٧٩ (M+H)⁺

مثال X-62 :

[1254] Example X-62: (R) and (S)-4- {[(3,4-dimethoxy-5-(2-methoxyethyl)phenyl)-(5-oxo-1H-pyridazin-3-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino} benzamidine acetate

[1255] [Chemical Formula 527]

[الصيغة الكيميائية [٥٢٧]]



$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.94 (s, 3H) 2.84 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H) 3.54 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H) 3.77 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 5.64 (s, 1H) 6.87 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.03 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) 7.13 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) 7.60 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.77 (dd, $J=8.8, 4.8\text{Hz}$, 1H) 8.50 (dd, $J=8.8, 1.2\text{Hz}$, 1H) 9.03 (dd, $J=4.8, 1.2\text{Hz}$, 1H) (data for racemic mixture)

(بيانات للخليط الراسيمي)

طيف الكتلة m/z (ESI) $505 : (\text{M}+\text{H})^+$ (بيانات للخليط الراسيمي)

زمن بقاء HPLC : ٩ دقائق

مثال X-63 :

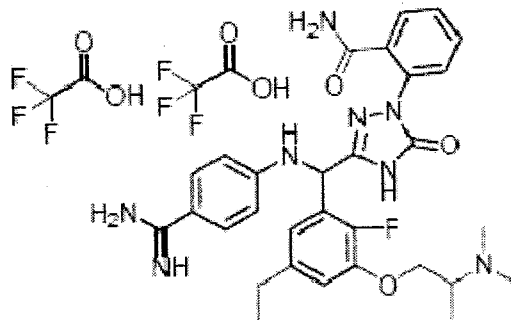
Mass spectrum (ESI) m/z : 505 ($\text{M}+\text{H})^+$ (data for racemic mixture)

HPLC retention time: 9 min

[1256] Example X-63: 2-(3-{(4-carbamimidoylphenylamino)-[3-(2-dimethylaminopropoxy)-5-ethyl-2-fluorophenyl]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)benzamide bistrifluoroacetate

[1257] [Chemical Formula 528]

[الصيغة الكيميائية ٥٢٨]



طيف الكتلة m/z (ESI) $575 : (\text{M}+\text{H})^+$

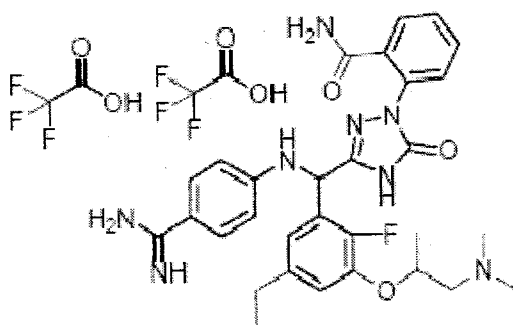
مثال X-64 :

Mass spectrum (ESI)m/z: 575 (M+H)⁺

[1258] ExampleX-64: 2-(3-((4-carbamimidoylphenylamino)-[3-(2-dimethylamino-1-methylethoxy)-5-ethyl-2-fluorophenyl]methyl))-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)benzamide bistrifluoroacetate

[1259] [Chemical Formula 529]

[الصيغة الكيميائية ٥٢٩]



طيف الكتلة (ESI) m/z : ٥٧٥ (M+H)⁺

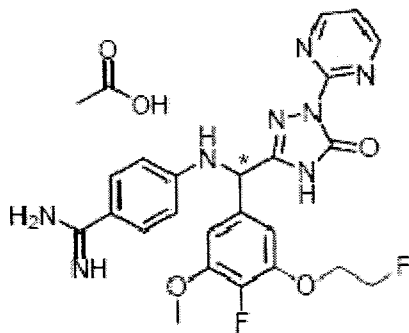
Mass spectrum (ESI)m/z: 575 (M+H)⁺

مثال X-65 :

[1260] ExampleX-65: (R) and (S)-4-[[[4-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[1261] [Chemical Formula 530]

[الصيغة الكيميائية ٥٣٠]



طيف الكتلة (ESI) m/z : ٤٩٧ (M+H)⁺ (بيانات للخليط الراسيمي)

زمن بقاء HPLC : ١٣ دقيقة

مثال X-66 :

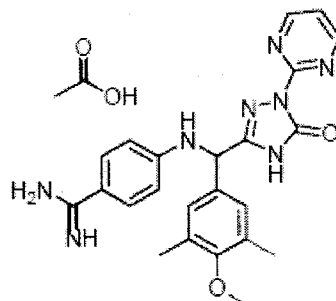
Mass spectrum (ESI)m/z: 497 (M+H)⁺(data for racemic mixture)

HPLC retention time: 13 min

[1262] ExampleX-66: 4-{[(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[Chemical Formula 531] [1263]

[الصيغة الكيميائية ٥٣١]



١٠ الرنين النووي المغناطيسي :

¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.92 (s, 3H)2.25 (s, 6H)3.68 (s, 3H)5.55 (s, 1H)6.85 (d, J=8.8Hz, 2H)7.02 (s, 2H)7.32 (t, J=4.4Hz, 1H)7.60 (d, J=8.8Hz, 2H)8.78 (d, J=4.4Hz, 2H)

طيف الكتلة (ESI) m/z : ٤٤٥ (M+H)⁺

مثال X-67 :

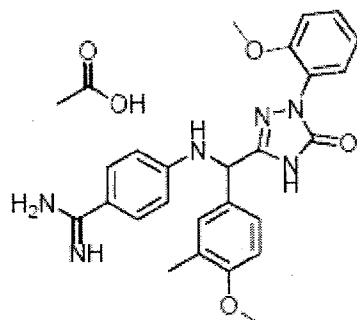
Mass spectrum (ESI)m/z: 445 (M+H)⁺

[1264] ExampleX-67: 4-{[(4-methoxy-3-methylphenyl)-[1-(2-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[1265] [Chemical Formula 532]

[الصيغة الكيميائية ٥٣٢]

٦٥٨



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.93 (s, 3H) 2.21 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 5.57 (s, 1H) 6.85 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H) 6.94 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H) 7.03 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.14 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H) 7.30 (m, 3H) 7.44 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H) 7.62 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H)

طيف الكتلة m/z (ESI) : 459 $(\text{M}+\text{H})^+$

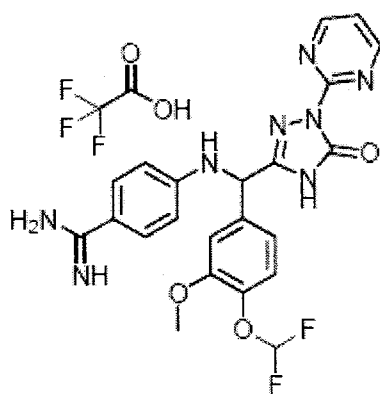
مثال X-68 :

Mass spectrum (ESI) m/z : 459 $(\text{M}+\text{H})^+$

[1266] Example X-68: 4-[[[(4-difluoromethoxy-3-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidine trifluoroacetate

[1267] [Chemical Formula 533]

[الصيغة الكيميائية ٥٣٣]



الرنين النووي المغناطيسي :

١٥

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 3.88 (s, 3H) 5.76 (s, 1H) 6.70 (t, $J=75.2\text{Hz}$, 1H) 6.88 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.15 (m, 2H) 7.32 (s, 1H) 7.38 (br.s, 1H) 7.62 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.80 (br.s, 2H)

طيف الكتلة m/z (ESI) $483 : (M+H)^+$

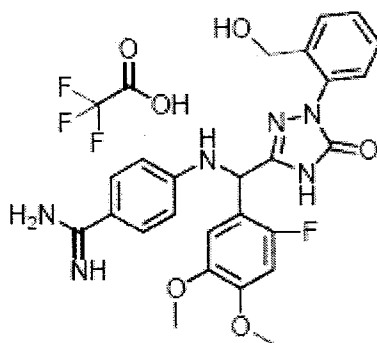
مثال X-69 :

Mass spectrum (ESI) m/z : 483 $(M+H)^+$

[1268] ExampleX-69: 4-({(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-[1-(2-hydroxymethylphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium trifluoroacetate

[1269] [Chemical Formula 534]

[الصيغة الكيميائية ٥٣٤]



١٠ الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 3.77 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 4.54 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 2H) 5.96 (s, 1H) 6.85 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H) 6.86 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.02 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H) 7.34-7.64 (m, 4H) 7.64 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H)

طيف الكتلة m/z (ESI) $493 : (M+H)^+$

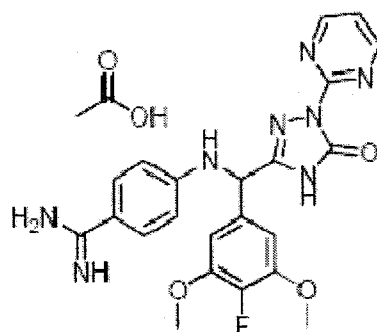
مثال X-70 : ١٥

Mass spectrum (ESI) m/z : 493 $(M+H)^+$

[1270] ExampleX-70: 4-{{(4-fluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[1271] [Chemical Formula 535]

٢٠ [الصيغة الكيميائية ٥٣٥]



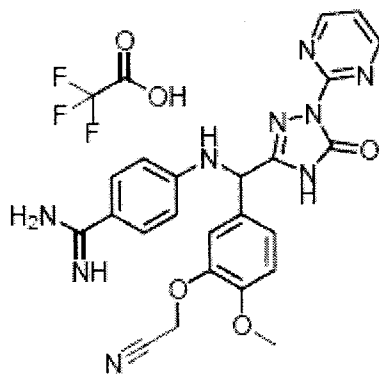
طيف الكتلة (ESI) m/z : ٤٦٥ (M+H)⁺

مثال X-71 :

Mass spectrum (ESI)m/z: 465 (M+H)⁺

[1272] ExampleX-71: 4-[[[(3-cyanomethoxy-4-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidinium trifluoroacetate [1273] [Chemical Formula 536]

[الصيغة الكيميائية ٥٣٦]



١٠ الرنين النووي المغناطيسي :

¹H-NMR (CD₃OD)δ 3.75 (s, 3H)4.85 (s, 2H)5.96 (s, 1H)6.70 (d, J=8.8Hz, 2H)6.97 (d, J=8.4Hz, 1H)7.17 (m, 2H)7.26 (t, J=4.8Hz, 1H)7.50 (d, J=8.8Hz, 2H)8.68 (d, J=4.8Hz, 2H)

طيف الكتلة (ESI) m/z : ٤٧٢ (M+H)⁺

مثال X-72 : ١٥

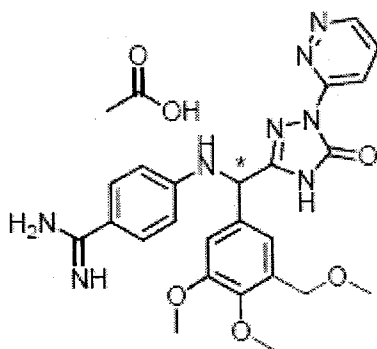
Mass spectrum (ESI)m/z: 472 (M+H)⁺

[1274] ExampleX-72: (R) and (S)-4-[[[(3,4-dimethoxy-5-methoxymethylphenyl)-(5-

oxo-1-pyridazin-3-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine
acetate

[1275] [Chemical Formula 537]

[الصيغة الكيميائية ٥٣٧]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.94 (s, 3H) 3.35 (s, 3H) 3.77 (s, 3H) 3.84 (s, 3H) 4.44 (s, 2H) 5.67 (s, 1H) 6.87 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H) 7.18 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) 7.21 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) 7.60 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H) 7.77 (dd, $J=9.2, 4.8\text{Hz}$, 1H) 8.50 (dd, $J=8.8, 1.2\text{Hz}$, 1H) 9.03 (dd, $J=4.8; 1.2\text{Hz}$, 1H) (data for racemic mixture)

(بيانات للخليط الراسيمي)

زمن بقاء HPLC : ٩ دقائق

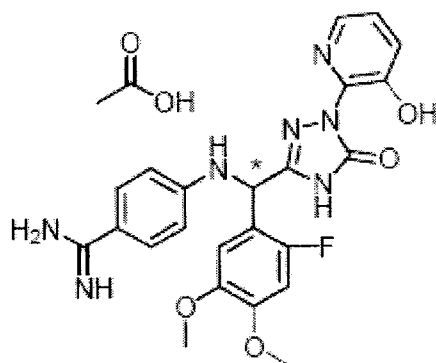
مثال X-73 :

HPLC retention time: 9 min

[1276] Example X-73: (R) and (S)-4-((2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-[1-(3-hydroxypyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate

[1277] [Chemical Formula 538]

[الصيغة الكيميائية ٥٣٨]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.95 (s, 3H) 3.74 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) 5.92 (s, 1H) 6.83 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H) 6.85 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.09 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H) 7.28 (dd, $J=8.4, 4.8\text{Hz}$, 1H) 7.40 (dd, $J=8.0, 1.2\text{Hz}$, 1H) 7.60 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.99 (dd, $J=4.8, 1.2\text{Hz}$, 1H) (data for racemic mixture)

(بيانات الخليط الراسيمي)

طيف الكتلة m/z (ESI) : 480 $(M+H)^+$ (بيانات الخليط الراسيمي)

زمن بقاء HPLC : ١٢ دقيقة

١٠ مثال X-74 :

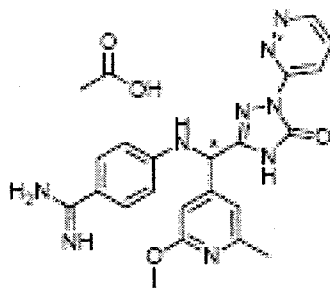
Mass spectrum (ESI) m/z : 480 $(M+H)^+$ (data for racemic mixture)

HPLC retention time: 12 min

[1278] Example X-74: (R) and (S)-4-[[[(2-methoxy-6-methylpyridin-4-yl)-(5-oxo-1-pyridazin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzimidine acetate

[1279] [Chemical Formula 539]

[الصيغة الكيميائية ٥٣٩]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.95 (s, 3H) 2.39 (s, 3H) 3.85 (s, 3H) 5.67 (s, 1H) 6.78 (s, 1H) 6.85 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 6.99 (s, 1H) 7.60 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.77 (dd, $J=9.2, 4.4\text{Hz}$, 1H) 8.50 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H) 9.03 (dd, $J=4.8, 1.2\text{Hz}$, 1H) (data for racemic mixture)

(بيانات الخليط الراسيمي)

طيف الكتلة (ESI) m/z : ٤٣٢ $(\text{M}+\text{H})^+$ (بيانات الخليط الراسيمي)

زمن بقاء HPLC : ١٢ دقيقة

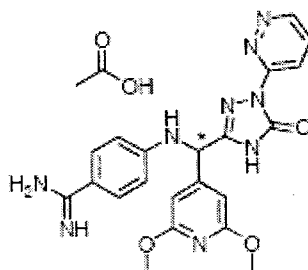
مثال X-75 :

Mass spectrum (ESI) m/z : 432 $(\text{M}+\text{H})^+$ (data for racemic mixture)

HPLC retention time: 12 min

[1280] Example X-75: (R) and (S)-4-[[[(2,6-dimethoxypyridin-4-yl)-(5-oxo-1-pyridazin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidinium acetate [1281] [Chemical Formula 540]

[الصيغة الكيميائية ٥٤٠]



١٥

الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.93 (s, 3H) 3.86 (s, 6H) 5.59 (s, 1H) 6.52 (s, 2H) 6.85 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H) 7.61 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H) 7.75 (dd, $J=9.2, 4.8\text{Hz}$, 1H) 8.56 (d, $J=9.2\text{Hz}, 1.2\text{Hz}$, 1H) 9.00 (dd, $J=4.8, 1.2\text{Hz}$, 1H) (data for racemic mixture)

(بيانات الخليط الراسيمي)

طيف الكتلة (ESI) m/z : ٤٤٨ $(\text{M}+\text{H})^+$ (بيانات الخليط الراسيمي)

زمن بقاء HPLC : ١٤ دقيقة

مثال X-76 :

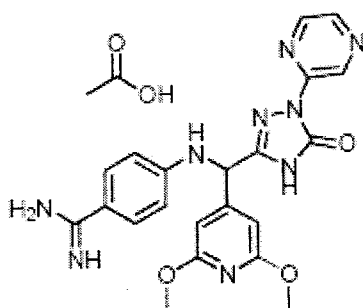
Mass spectrum (ESI)m/z: 448 (M+H)⁺(data for racemic mixture)

HPLC retention time: 14 min

[1282] ExampleX-76: 4-{{[(2,6-dimethoxypyridin-4-yl)-(5-oxo-1-pyrazin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate

[1283] [Chemical Formula 541]

[الصيغة الكيميائية ٥٤١]



الرنين النووي المغناطيسي :

¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.95 (s, 3H)3.87 (s, 6H)5.60 (s, 1H)6.50 (s, 2H)6.84 (d, J=8.4Hz, 2H)7.60 (d, J=8.4Hz, 2H)8.41 (br.s, 1H)8.48 (br.s, 1H)9.42 (br.s, 1H)

طيف الكتلة (ESI) m/z : ٤٤٨ (M+H)⁺

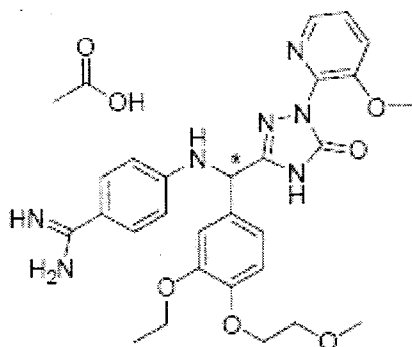
مثال X-77 :

Mass spectrum (ESI)m/z: 448 (M+H)⁺

[1284] ExampleX-77: (R) and (S)-4-({[3-ethoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-[1-(3-methoxypyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate

[1285] [Chemical Formula 542]

[الصيغة الكيميائية ٥٤٢]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.38 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H) 1.91 (s, 3H) 3.42 (s, 3H) 3.72-3.75 (m, 2H) 3.87 (s, 3H) 4.03-4.12 (m, 2H) 4.13-4.14 (m, 2H) 5.60 (s, 1H) 6.86 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H) 7.00 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H) 7.06 (dd, $J=2.0$, 8.4Hz, 1H) 7.13 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H) 7.52 (dd, $J=4.4$, 8.4Hz, 1H) 7.62 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H) 7.67 (dd, $J=1.6$, 8.4Hz, 1H) 8.10 (dd, $J=1.2$, 4.8Hz, 1H) (data for racemic mixture)

(بيانات للخليط الراسيمي)

طيف الكتلة (ESI) m/z : 534 $(M+H)^+$

١٠ زمن بقاء HPLC : ١٠ دقائق (اسم العمود : CHIRALPAKTM AD ، $2 \times 25 \text{ cm}$)

cmL ، المصنع : دايسل للصناعات الكيميائية ذات الخدمات المحدودة ، طور الحركة :

٢-بروبانول 2-propanol/هكسان hexane = ١/٢ ، ٠.١٪ ثالث فلور حمض الخليك acetic

acid ، معدل النقاوة : ٩ مل / دقيقة)

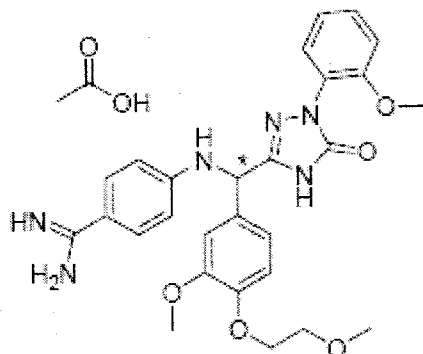
مثال X-78 :

Mass spectrum (ESI) m/z : 534 $(M+H)^+$

HPLC retention time: 10 min (column: CHIRALPAKTM AD, $2 \text{ cm} \phi \times 25 \text{ cmL}$, Manufacturer: Daicel Chemical Industries, Ltd., Mobile phase: 2-propanol/hexane=1/2, 0.1% trifluoroacetic acid, Elution rate; 9 ml/min)

[1286] Example X-78: (R) and (S)-4-([3-methoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-[1-(2-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]methyl)amino)benzamidinium acetate

[1287] [Chemical Formula 543]



الرنين النووي المغناطيسي :

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.91 (s, 3H) 3.41 (s, 3H) 3.72-3.75 (m, 2H) 3.80 (s, 3H) 3.84 (s, 3H) 4.12-4.14 (m, 2H) 5.61 (s, 1H) 6.86 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.00 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.03 (dd, J=1.6, 4.0Hz, 1H) 7.05 (dd, J=2.4, 5.2Hz, 1H) 7.13-7.15 (m, 2H) 7.31 (dd, J=2.0, 7.6Hz, 1H) 7.43 (ddd, J=1.6, 7.6, 9.2Hz, 2H) 7.63 (d, J=8.8Hz, 1H)

طيف الكتلة (ESI) m/z : ٥١٩ (M+H)⁺

زمن بقاء HPLC : ١٢ دقائق (اسم العمود : CHIRALPAKTM AD ، ٢ × cmφ ٢٥

١٠. cmL ، المصنع : دايسل للصناعات الكيميائية ذات الخدمات المحدودة ، طور الحركة :

٢-بروبانول 2-propanol / هكسان hexane = ٣/٢ ، ٠.١٪ ثالث فلور حمض الخليك ، معدل

النقاوة : ٩ مل / دقيقة)

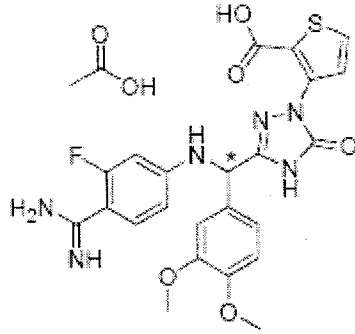
مثال X-79 :

Mass spectrum (ESI)m/z: 519 (M+H)⁺

HPLC retention time: 12 min (Column: CHIRALPAKTM AD, 2 cmφ × 25 cmL, Manufacturer: Daicel Chemical Industries, Ltd., Mobile phase: 2-propanol/hexane=2/3, 0.1% trifluoroacetic acid, Elution rate: 9 ml/min)

[1288] ExampleX-79: (R) and (S)-3-{3-[(4-carbamimidoyl-3-fluorophenylamino)-(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro[1,2,4]triazol-1-yl}thiophene-2-carboxylic acid acetate

[1289] [Chemical Formula 544]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.95 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 3.84 (s, 3H) 5.56 (s, 1H) 6.60 (dd, $J=14.4, 2.0\text{Hz}$, 1H) 6.69 (dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$, 1H) 6.97 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) 7.06-7.09 (m, 2H) 7.13 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) 7.43 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H) 7.47 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H)

زمن بقاء HPLC : ١٦ دقيقة (اسم العمود : SUMICHIRAL OA - 2500 ، ٣٠

mmφ × ٢٥ سم ، المصنع : سوميكا للتحاليل الكيميائية chemical ذات الخدمات المحدودة ،

طور الحركة : M ٠.٠٥ من محلول أسيتات الأمونيوم - ميثانول - ammonium acetate

methanol ، معدل النقاوة : ٢٥ مل / دقيقة)

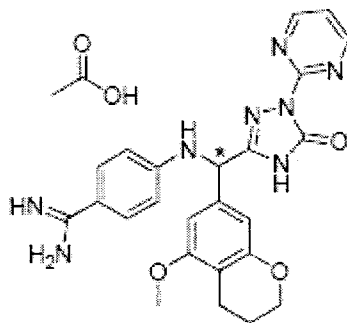
١٠. مثال X-80 :

HPLC retention time: 16 min (Column name: SUMICHIRAL OA-2500, 30 mmφ × 25 cm, Manufacturer: Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., Mobile phase: 0.05 M ammonium acetate-methanol solution, Elution rate: 25 ml/min)

[1290] Example X-80: (R) and (S)-4-[[[(5-methoxychroman-7-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)]4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzimidine acetate

[1291] [Chemical Formula 545]

[الصيغة الكيميائية ٥٤٥]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.87-1.94 (m, 5H) 2.58 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H) 3.78 (s, 3H) 4.06 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H) 5.52 (s, 1H) 6.58 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H) 6.66 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H) 6.84 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.29 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.59 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.76 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

طيف الكتلة m/z (ESI) ٤٧٣ : $(\text{M}+\text{H})^+$ (بيانات للخليط الراسيمي) ٥

زمن بقاء HPLC : ١٢ دقيقة

مثال X-81 :

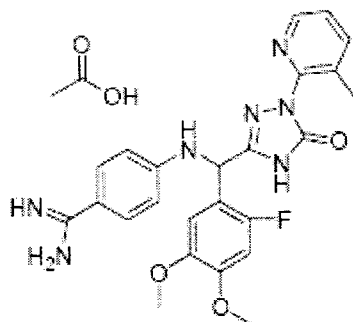
Mass spectrum (ESI) m/z : 473 $(\text{M}+\text{H})^+$ (data for racemic mixture)

HPLC retention time: 12 min

[1292] Example X-81: 4-((2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-[1-(3-methylpyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]methyl)amino)benzamidine acetate

[1293] [Chemical Formula 546]

[الصيغة الكيميائية ٥٤٦]



الرنين النووي المغناطيسي : ١٥

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.97 (s, 3H) 2.27 (s, 3H) 3.77 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 5.96 (s, 1H) 6.86 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H) 6.87 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.05 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H) 7.44 (dd, $J=4.8$, 8.0Hz, 1H) 7.64 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.86 (dd, $J=1.2$, 7.6Hz, 1H) 8.37 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H)

طيف الكتلة m/z (ESI) ٤٧٨ : $(\text{M}+\text{H})^+$ (بيانات للخليط الراسيمي)

مثال X-82 : ٢٠

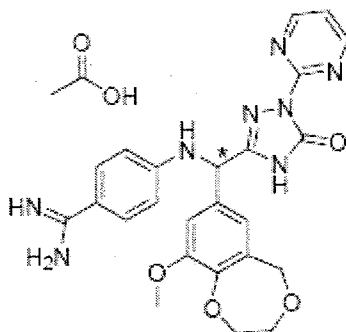
Mass spectrum (ESI) m/z : 478 $(\text{M}+\text{H})^+$ (data for racemic mixture)

[1294] Example X-82: (R) and (S)-4-[[9-methoxy-2,3-dihydro-5H-benzo[e][1,4]dioxepin-7-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-

yl)methyl]amino}benzamidine acetate

[1295] [Chemical Formula 547]

[الصيغة الكيميائية ٥٤٧]



٥ الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.93 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 3.96-4.05 (m, 4H) 4.64 (s, 2H) 5.62 (s, 1H) 6.86 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.02 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H) 7.19 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H) 7.32 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.61 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.78 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

طيف الكتلة m/z (ESI) : ٤٨٩ $(\text{M}+\text{H})^+$ (بيانات للخليط الراسيمي)

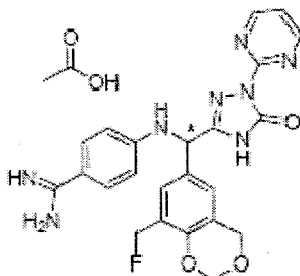
١٠ مثال X-83 :

Mass spectrum (ESI) m/z : 489 $(\text{M}+\text{H})^+$ (data for racemic mixture)

[1296] Example X-83: (R) and (S)-4-[[[(8-fluoromethyl)-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate

[1297] [Chemical Formula 548]

[الصيغة الكيميائية ٥٤٨]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.92 (s, 3H) 4.88 (m, 2H) 5.26 (s, 2H) 5.30 (s, 1H) 5.42 (s, 1H) 5.58

(s, 1H)6.84 (d, J=8.8Hz, 2H)7.24 (br.s, 1H)7.28 (t, J=4.8Hz, 1H)7.45 (br.s, 1H)7.59 (d, J=8.8Hz, 2H)8.75 (d, J=4.8Hz, 2H)

طيف الكتلة (ESI) m/z : ٤٧٧ (M+H)⁺ (البيانات للخليط الراسيمي)

زمن بقاء HPLC : ١٤ دقيقة

مثال X-84 :

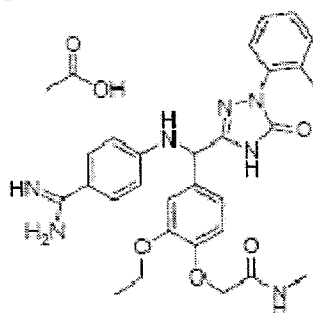
Mass spectrum (ESI)m/z: 477 (M+H)⁺(data for racemic mixture)

HPLC retention time: 14 min

[1298] ExampleX-84: 2-{4-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(5-oxo-1-o-tolyl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]-2-ethoxyphenoxy}-N-methylacetamide acetate

[1299] [Chemical Formula 549]

[الصيغة الكيميائية ٥٤٩]



الرنين النووي المغناطيسي :

¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.41 (t, J=6.8Hz, 3H)1.96 (s, 3H)2.19 (s, 3H)2.81 (s, 3H)4.11 (q, J=6.8Hz, 2H)4.51 (s, 2H)5.68 (s, 1H)6.87 (d, J=8.8Hz, 2H)7.03 (d, J=8.4Hz, 1H)7.07 (dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H)7.19 (d, J=1.6Hz, 1H)7.26-7.28 (m, 2H)7.32-7.35 (m, 2H)7.63 (d, J=8.8Hz, 2H)

طيف الكتلة (ESI) m/z : ٥٣٠ (M+H)⁺

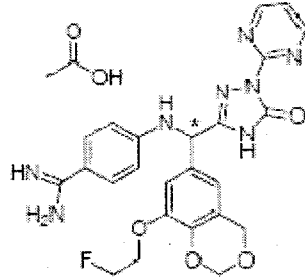
مثال X-85 :

Mass spectrum (ESI)m/z: 530 (M+H)⁺

[1300] ExampleX-85: (R) and (S)-4-{[8-(2-fluoroethoxy)-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino}benzamidinium acetate

[1301] [Chemical Formula 550]

[الصيغة الكيميائية ٥٥٠]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.92 (s, 3H) 4.20 (q, $J=4.0\text{Hz}$, 1H) 4.27 (q, $J=4.0\text{Hz}$, 1H) 4.62 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 4.74 (t, $J=4.4\text{Hz}$, 1H) 4.86 (m, 2H) 5.24 (s, 2H) 5.52 (s, 1H) 6.84 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 6.85-6.88 (m, 1H) 7.07 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H) 7.29 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.59 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.77 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

طيف الكتلة m/z (ESI) : ٥٠٧ $(\text{M}+\text{H})^+$ (البيانات للخليط الراسيمي)

١٠ زمن بقاء HPLC : ١٧ دقيقة

مثال X-86 :

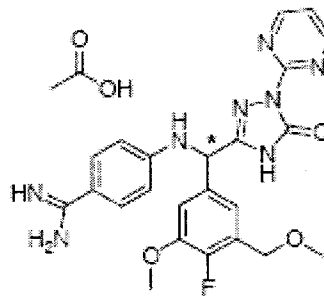
Mass spectrum (ESI) m/z : 507 $(\text{M}+\text{H})^+$ (data for racemic mixture)

HPLC retention time: 17 min

[1302] Example X-86: (R) and (S)-4-[[[4-fluoro-3-methoxy-5-methoxymethylphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[1303] [Chemical Formula 551]

[الصيغة الكيميائية ٥٥١]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.91 (s, 3H) 3.34 (s, 3H) 3.86 (s, 3H) 4.47 (s, 2H) 5.60 (s, 1H) 6.85 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.18 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H) 7.26-7.29 (m, 2H) 7.59 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.75 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 2H)

طيف الكتلة m/z (ESI) : ٤٧٩ $(\text{M}+\text{H})^+$ (البيانات للخليط الراسيمي) ٥

زمن بقاء HPLC : ١٢ دقيقة

مثال X-87 :

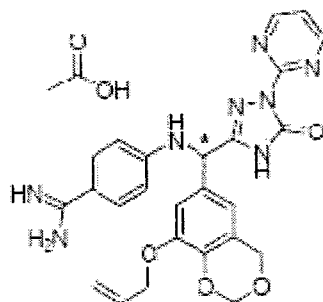
Mass spectrum (ESI) m/z : 479 $(\text{M}+\text{H})^+$ (data for racemic mixture)

HPLC retention time: 12 min

[1304] Example X-87: (R) and (S)-4-[[[(8-allyloxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidine acetate

[1305] [Chemical Formula 552]

[الصيغة الكيميائية ٥٥٢]



١٥

الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.93 (s, 3H) 4.52 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H) 4.83 (m, 2H) 5.16 (d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H) 5.22 (s, 2H) 5.33 (d, $J=16.8\text{Hz}$, 1H) 5.56 (s, 1H) 5.94-6.03 (m, 1H) 6.78-6.90 (m, 3H) 7.03 (s, 1H) 7.31 (br.s, 1H) 7.59 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H) 8.76 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H) (data for racemic mixture)

طيف الكتلة m/z (ESI) : ٥٠١ $(\text{M}+\text{H})^+$ (البيانات للخليط الراسيمي)

زمن بقاء HPLC : ١٧ دقيقة

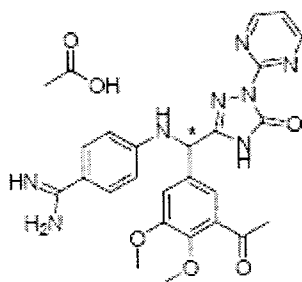
مثال X-88 :

Mass spectrum (ESI)m/z: 501 (M+H)⁺(data for racemic mixture)

HPLC retention time: 17 min

[1306] ExampleX-88: (R) and (S)-4-[[[(3-acetyl-4,5-dimethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate
[1307] [Chemical Formula 553]

[الصيغة الكيميائية ٥٥٣]



الرنين النووي المغناطيسي :

¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.91 (s, 3H)2.56 (s, 3H)3.86 (s, 3H)3.88 (s, 3H)5.62 (s, 1H)6.85 (d, J=8.8Hz, 2H)7.27 (t, J=4.8Hz, 1H)7.38 (d, J=2.0Hz, 1H)7.42 (d, J=2.0Hz, 1H)7.59 (d, J=8.8Hz, 2H)8.75 (d, J=4.8Hz, 2H)

طيف الكتلة (ESI) m/z : ٤٨٩ (M+H)⁺ (البيانات للخليط الراسيمي)

زمن بقاء HPLC : ١٣ دقيقة

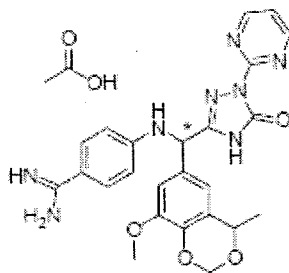
مثال X-89 :

Mass spectrum (ESI)m/z: 489 (M+H)⁺(data for racemic mixture)

HPLC retention time: 13 min

[1308] ExampleX-89: (R) and (S)-4-[[[(8-methoxy-4-methyl-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate
[1309] [Chemical Formula 554]

[الصيغة الكيميائية ٥٥٤]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.47, 1.52 (each d, $J=6.8\text{Hz}$, total 3H) 1.92 (s, 3H) 3.81, 3.82 (each s, total 3H) 5.03 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H) 5.15 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H) 5.29 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H) 5.57 (s, 1H) 6.86 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 6.92 (s, 1H) 7.07 (s, 1H) 7.32 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.61 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H) 8.78 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

طيف الكتلة (ESI) m/z : 489 $(\text{M}+\text{H})^+$ (البيانات للخليط الراسيمي)

زمن بقاء HPLC : ١٥ دقيقة

مثال X-90 :

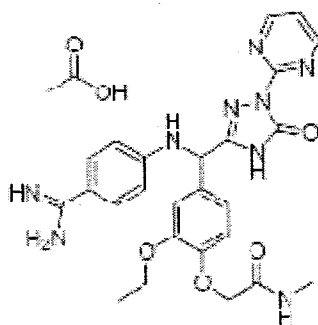
Mass spectrum (ESI) m/z : 489 $(\text{M}+\text{H})^+$ (data for racemic mixture)

HPLC retention time: 15 min

[1310] Example X-90: 2-{4-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]-2-ethoxyphenoxy}-N-methylacetamide acetate

[1319] [Chemical Formula 555]

[الصيغة الكيميائية ٥٥٥]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.40 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H) 1.97 (s, 3H) 2.81 (s, 3H) 4.06-4.14 (m, 2H) 4.50 (s, 2H) 5.67 (s, 1H) 6.87 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.02 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H) 7.10 (br.d,

J=8.4Hz, 1H)7.22 (br.s, 1H)7.37 (t, J=4.8Hz, 1H)7.62 (d, J=8.8Hz, 2H)8.80 (d, J=4.8Hz, 2H)

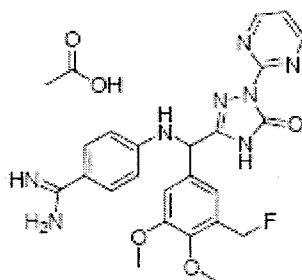
طيف الكتلة m/z : (ESI) $(M+H)^+$ ٥١٨

مثال X-91 :

Mass spectrum (ESI)m/z: 518 (M+H)⁺

[1312] ExampleX-91: 4-{[(3-fluoromethyl-4,5-dimethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate
[1313] [Chemical Formula 556]

[الصيغة الكيميائية ٥٥٦]



١٠

الرنين النووي المغناطيسي :

¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.92 (s, 3H)3.80 (s, 3H)3.86 (s, 3H)5.31 (s, 1H)5.43 (s, 1H)5.61 (s, 1H)6.86 (d, J=8.0Hz, 2H)7.19 (s, 1H)7.28 (s, 2H)7.60 (d, J=8.0Hz, 2H)8.77 (br.s, 2H)

طيف الكتلة m/z : (ESI) $(M+H)^+$ ٤٧٩

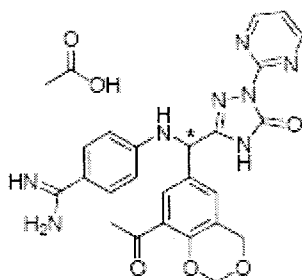
١٥

مثال X-92 :

Mass spectrum (ESI)m/z: 479 (M+H)⁺

[1314] ExampleX-92: (R) and (S)-4-{[(8-acetoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate
[1315] [Chemical Formula 557]

[الصيغة الكيميائية ٥٥٧]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.92 (s, 3H) 2.58 (s, 3H) 4.93 (m, 2H) 5.34 (s, 2H) 5.62 (s, 1H) 6.84 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.28 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.41 (br.s, 1H) 7.59 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.79 (br.s, 1H) 8.75 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

طيف الكتلة (ESI) m/z : ٤٨٧ : $(\text{M}+\text{H})^+$ (البيانات للخليط الراسيمي)

زمن بقاء HPLC : ١٦ دقيقة

مثال X-93 :

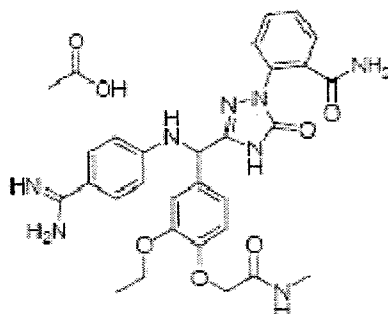
Mass spectrum (ESI) m/z : 487 ($\text{M}+\text{H})^+$ (data for racemic mixture)

HPLC retention time: 16 min

[1316] Example X-93: 2-{3-[4-(4-carbamimidoylphenylamino)-(3-ethoxy-4-methylcarbamoylmethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-1-yl}benzamidinium acetate

[1317] [Chemical Formula 558]

[الصيغة الكيميائية ٥٥٨] ١٥



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.41 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H) 1.93 (s, 3H) 2.82 (s, 3H) 4.10-4.15 (m,

2H)4.50 (s, 2H)5.63 (s, 1H)6.87 (d, J=8.8Hz, 2H)7.03 (d, J=8.4Hz, 1H)7.08 (dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H)7.19 (d, J=2.0Hz, 1H)7.46 (dt, J=1.6, 7.2Hz, 2H)7.52 (dd, J=1.2, 8.0Hz, 1H)7.57 (ddd, J=1.6, 7.2, 8.0Hz, 1H)7.63 (d, J=8.8Hz, 2H)7.66 (dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H)

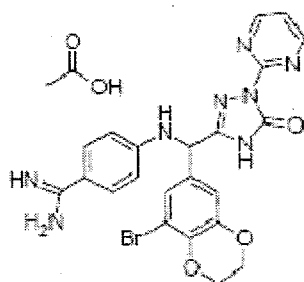
طيف الكتلة m/z (ESI) : ٥٥٩ (M+H)⁺ ٥

مثال X-94 :

Mass spectrum (ESI)m/z: 559 (M+H)⁺

[1318] ExampleX-94: 4-([(8-bromo-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate [1319] [Chemical Formula 559]

[الصيغة الكيميائية ٥٥٩]



الرنين النووي المغناطيسي :

¹H-NMR (CD₃OD+CD₃CO₂D)δ 4.26 (t, J=2.8Hz, 2H)4.34 (t, J=3.6Hz, 2H)5.67 (s, 1H)6.88 (d, J=8.8Hz, 2H)7.06 (d, J=2.0Hz, 1H)7.32 (d, J=2.0Hz, 1H)7.40 (t, J=4.4Hz, 1H)7.65 (d, J=8.8Hz, 2H)8.82 (d, J=4.4Hz, 2H)

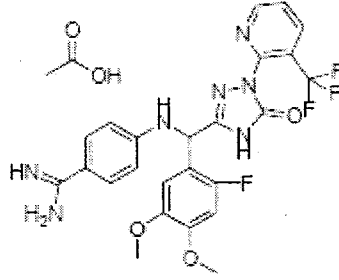
طيف الكتلة m/z (ESI) : ٥٢٣ (M+H)⁺

مثال X-95 :

Mass spectrum (ESI)m/z: 523 (M+H)⁺

[1320] ExampleX-95: 4-((2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-[5-oxo-1-(3-trifluoromethylpyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino)benzamidinium acetate [1321] [Chemical Formula 560]

[الصيغة الكيميائية ٥٦٠]



$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.91 (s, 3H) 3.75 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 5.90 (s, 1H) 6.84 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H) 6.85 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H) 7.05 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H) 7.62 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H) 7.72 (ddd, $J=0.4, 4.4, 8.0\text{Hz}$, 1H) 8.34 (dd, $J=1.2, 8.0\text{Hz}$, 1H) 8.79 (dd, $J=1.6, 5.2\text{Hz}$, 1H)

طيف الكتلة m/z (ESI) $532 : (\text{M}+\text{H})^+$ °

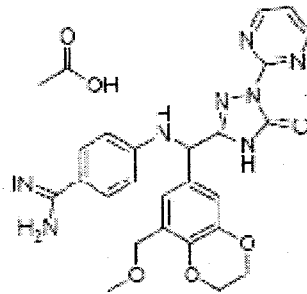
مثال X-96 :

Mass spectrum (ESI) m/z : 532 ($\text{M}+\text{H})^+$

[1322] Example X-96: 4-{[(8-methoxymethyl-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzimidine acetate

[1323] [Chemical Formula 561]

[الصيغة الكيميائية ٥٦١]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 3.41 (s, 3H) 4.22-4.32 (m, 4H) 4.51 (s, 2H) 5.77 (s, 1H) 6.92 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.06 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) 7.18 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) 7.42 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.71 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.92 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

طيف الكتلة m/z (ESI) $489 : (\text{M}+\text{H})^+$

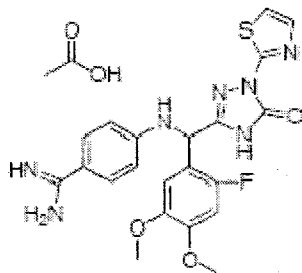
مثال X-97 :

Mass spectrum (ESI)m/z: 489 (M+H)⁺

[1324] ExampleX-97: 4-{{[(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)-(5-oxo-1-thiazol-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate

[1325] [Chemical Formula 562]

[الصيغة الكيميائية ٥٦٢] ٥



الرنين النووي المغناطيسي :

¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.93 (s, 3H)3.72 (s, 3H)3.79 (s, 3H)5.89 (s, 1H)6.79 (d, J=10.4Hz, 1H)6.84 (d, J=8.8Hz, 2H)7.10 (d, J=6.8Hz, 1H)7.23 (d, J=3.6Hz, 1H)7.49 (d, J=3.6Hz, 1H)7.58 (d, J=8.8Hz, 2H)

طيف الكتلة (ESI) m/z : ٤٧٠ (M+H)⁺

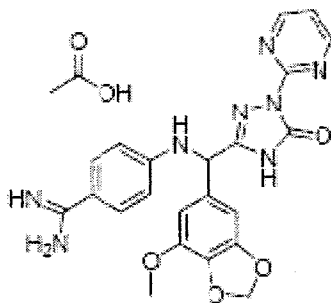
مثال X-98 :

Mass spectrum (ESI)m/z: 470 (M+H)⁺

[1326] ExampleX-98: 4-{{[(7-methoxybenzo[1,3]dioxol-5-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate

[1327] [Chemical Formula 563]

[الصيغة الكيميائية ٥٦٣]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.94 (s, 3H) 3.86 (s, 3H) 5.58 (br.s, 1H) 5.92 (s, 2H) 6.73 (br.s, 1H) 6.78-6.82 (m, 3H) 7.34 (br.s, 1H) 7.62 (br.s, 2H) 8.78 (br.s, 2H)

طيف الكتلة (ESI) m/z : ٤٦١ $(\text{M}+\text{H})^+$

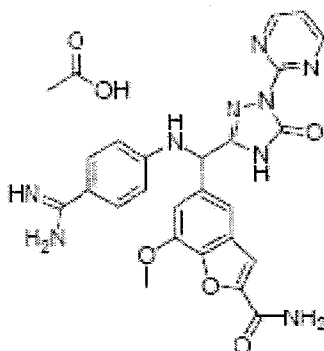
مثال X-99 :

Mass spectrum (ESI) m/z : 461 $(\text{M}+\text{H})^+$

[1328] Example X-99: 5-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(5-oxo-1- β -pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]-7-methoxybenzofuran-2-carboxylic acid amide acetate

[1329] [Chemical Formula 564]

[الصيغة الكيميائية ٥٦٤] ١٠



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.89 (s, 3H) 3.98 (s, 3H) 5.65 (s, 1H) 6.86 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H) 7.23 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.27 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H) 7.43 (s, 1H) 7.47 (br.s, 1H) 7.57 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.74 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

طيف الكتلة (ESI) m/z : ٥٠٠ $(\text{M}+\text{H})^+$

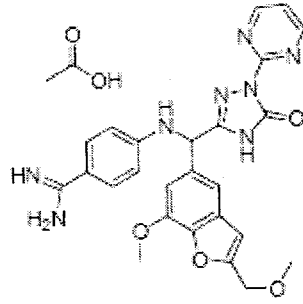
مثال X-100 :

Mass spectrum (ESI) m/z : 500 $(\text{M}+\text{H})^+$

[1330] Example X-100: 4-[[[(7-methoxy-2-methoxymethyl)benzofuran-5-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidine acetate

[1331] [Chemical Formula 565]

[الصيغة الكيميائية ٥٦٥]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.90 (s, 3H) 3.36 (s, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.49 (s, 2H) 5.67 (s, 1H) 6.68 (s, 1H) 6.84 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.09 (s, 1H) 7.23 (br.s, 1H) 7.33 (s, 1H) 7.55 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.73 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 2H)

طيف الكتلة m/z (ESI) : ٥٠١ $(\text{M}+\text{H})^+$

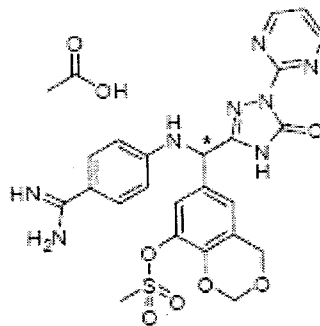
مثال X-101

Mass spectrum (ESI) m/z : 501 $(\text{M}+\text{H})^+$

[1332] Example X-101: methanesulfonic acid 6-[(R) and (S)-(4-carbamimidoylphenylamino)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]-4H-benzo[1,3]dioxin-8-yl ester acetate

[1333] [Chemical Formula 566]

[الصيغة الكيميائية ٥٦٦]



الرنين النووي المغناطيسي : ١٥

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.93 (s, 3H) 3.23 (s, 3H) 4.91 (m, 2H) 5.30 (s, 2H) 5.60 (s, 1H) 6.85 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.23 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H) 7.29 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H) 7.39 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H) 7.60 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.76 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

طيف الكتلة m/z (ESI) : ٥٣٩ $(\text{M}+\text{H})^+$ (البيانات للخليط الراسمي)

زمن بقاء HPLC : ١٦ دقيقة

مثال X-102 :

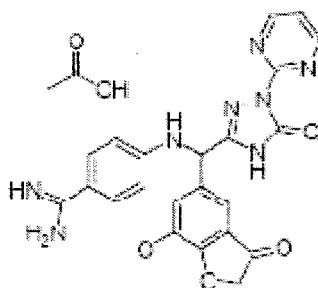
Mass spectrum (ESI)m/z: 539 (M+H)⁺(data for racemic mixture)

HPLC retention time: 16 min

[1334] ExampleX-102: 4-[[[(7-methoxy-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate

[1335] [Chemical Formula 567]

[الصيغة الكيميائية ٥٦٧]



١٠ الرنين النووي المغناطيسي :

¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.91 (s, 3H)3.92 (s, 3H)4.73 (s, 2H)5.66 (s, 1H)6.86 (d, J=8.8Hz, 2H)7.28 (t, J=4.8Hz, 1H)7.39 (s, 1H)7.49 (s, 1H)7.60 (d, J=8.8Hz, 2H)8.76 (d, J=4.8Hz, 2H)

طيف الكتلة (ESI) m/z : ٤٧٣ (M+H)⁺

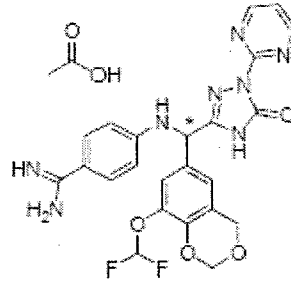
مثال X-103 : ١٥

Mass spectrum (ESI)m/z: 473 (M+H)⁺

[1336] ExampleX-103: (R) and (S)-4-[[[(8-difluoromethoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate

[1337] [Chemical Formula 568]

[الصيغة الكيميائية ٥٦٨]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.92 (s, 3H) 4.59 (br.s, 2H) 5.27 (s, 2H) 5.55 (s, 1H) 6.74 (t, $J=74.8\text{Hz}$, 1H) 6.83 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.13 (s, 1H) 7.24 (s, 1H) 7.26 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H) 7.59 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.75-8.78 (m, 2H)

طيف الكتلة (ESI) m/z : 511 ($M+H$)⁺ (البيانات للخليط الراسيمي)

زمن بقاء HPLC : ١٣ دقيقة

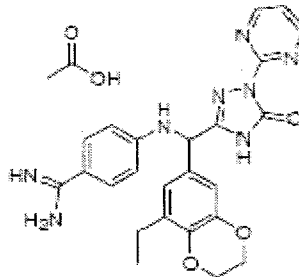
مثال X-104 :

Mass spectrum (ESI) m/z : 511 ($M+H$)⁺ (data for racemic mixture)

HPLC retention time: 13 min

[1338] Example X-104: 4-[[[(8-ethyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidinium acetate
[1339] [Chemical Formula 569]

[الصيغة الكيميائية ٥٦٩]



١٥

الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.13 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H) 1.93 (s, 3H) 2.56 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H) 4.16-4.25 (m, 4H) 5.55 (s, 1H) 6.80-6.91 (m, 4H) 7.33 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.60 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.77 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

طيف الكتلة m/z (ESI) : ٤٧٣ : $(M+H)^+$

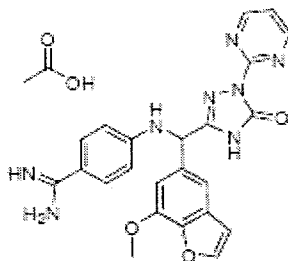
مثال X-105

Mass spectrum (ESI) m/z : 473 $(M+H)^+$

[1340] ExampleX-105: 4-[[[(7-methoxybenzofuran-5-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidinium acetate

[1341] [Chemical Formula 570]

[الصيغة الكيميائية ٥٧٠]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.91 (s, 3H)3.93 (s, 3H)5.72 (s, 1H)6.77 (s, 1H)6.86 (br.d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H)7.08 (br.s, 1H)7.28 (br.s, 1H)7.38 (br.s, 1H)7.57 (br.d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H)7.71 (s, 1H)8.75 (br.s, 2H)

طيف الكتلة m/z (ESI) : ٤٥٧ : $(M+H)^+$

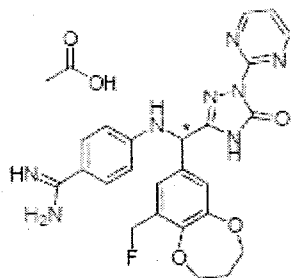
مثال X-106

Mass spectrum (ESI) m/z : 457 $(M+H)^+$

[1342] ExampleX-106: (R) and (S)-4-[[[(9-fluoromethyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidinium acetate

[1343] [Chemical Formula 571]

[الصيغة الكيميائية ٥٧١] ٢٠



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.92 (s, 3H) 2.17 (quint, $J=5.6\text{Hz}$, 2H) 4.19 (m, 4H) 5.31 (s, 1H) 5.43 (s, 1H) 5.57 (s, 1H) 6.84 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.18 (br.s, 1H) 7.25 (br.s, 1H) 7.29 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) 7.59 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.76 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

طيف الكتلة m/z (ESI) : 491 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (البيانات للخليط الراسيمي)

زمن بقاء HPLC : ١٣ دقيقة

مثال **X-107** :

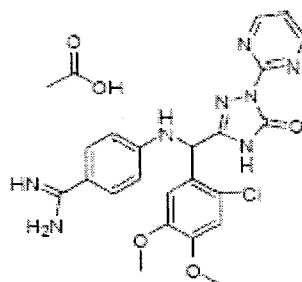
Mass spectrum (ESI) m/z : 491 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (data for racemic mixture)

HPLC retention time: 13 min

[1344] Example X-107: 4-[[[(2-chloro-4,5-dimethoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidine acetate

[1345] [Chemical Formula 572]

[الصيغة الكيميائية ٥٧٢]



١٥

الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.92 (s, 3H) 3.74 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 6.00 (s, 1H) 6.82 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.03 (s, 1H) 7.16 (s, 1H) 7.31 (br.s, 1H) 7.61 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.76 (br.s, 2H)

طيف الكتلة m/z (ESI) : 481 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

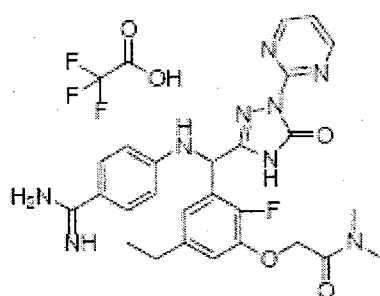
مثال X-108 :

Mass spectrum (ESI)m/z: 481 (M+H)⁺

[1346] ExampleX-108: 2-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]-5-ethyl-2-fluorophenoxy}-N,N-dimethylacetamide trifluoroacetate

[1347] [Chemical Formula 573]

[الصيغة الكيميائية ٥٧٣]



الرنين النووي المغناطيسي :

¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.17 (t, J=7.7Hz, 3H)2.50 (q, J=7.7H, 2H)2.91 (s, 3H)3.04 (s, 3H)4.90 (s, 2H)6.00 (s, 1H)6.82-6.95 (m, 4H)7.41 (br.s, 1H)7.59 (d, J=8.8Hz, 2H)8.77 (br.s, 2H)

طيف الكتلة (ESI) m/z : ٥٣٤ (M+H)⁺

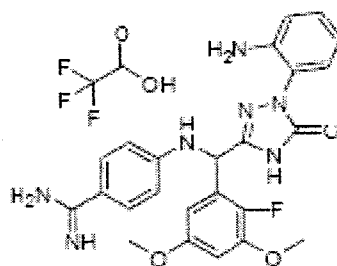
مثال X-109 :

Mass spectrum (ESI)m/z: 534 (M+H)⁺

[1348] ExampleX-109: 4-[[[1-(2-aminophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-(2-fluoro-3, 5-dimethoxyphenyl)methyl]amino}benzamidinium trifluoroacetate

[1349] [Chemical Formula 574]

[الصيغة الكيميائية ٥٧٤]



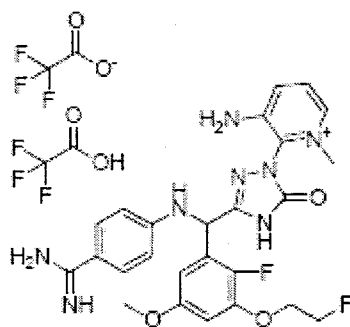
الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 3.64 (s, 3H) 3.77 (s, 3H) 6.04 (s, 1H) 6.60 (dd, $J=5.2, 2.6\text{Hz}$, 1H) 6.67 (dd, $J=7.3, 2.6$, 1H) 6.88 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H) 7.10 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.16 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.30 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.44 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.65 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H)

مثال X-110 :

[1350] Example X-110: 3-amino-2-(3-((4-carbamimidoylphenylamino)-[2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]methyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-1-yl)-1-methylpyridinium bistrifluoroacetate
[1351] [Chemical Formula 575]

[الصيغة الكيميائية ٥٧٥] ١٠



الرنين النووي المغناطيسي للأيزوميرين :

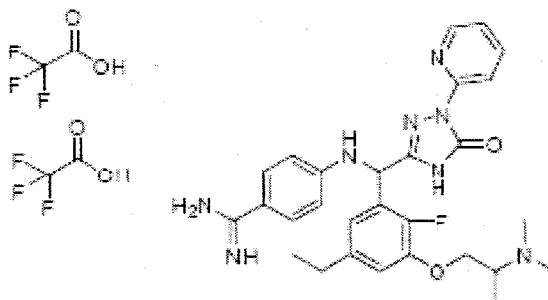
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 3.73 (s, 3H) 4.03 and 4.08 (s, 3H) 4.24 (m, 1H) 4.31 (m, 1H) 4.66 (m, 1H) 4.79 (m, 1H) 6.09 and 6.10 (m, 1H) 6.62 and 6.65 (m, 1H) 6.66-6.71 (m, 1H) 6.90 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H) 7.65 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H) 7.72 and 7.74 (dd, $J=8.1, 5.3\text{Hz}$, 1H) 7.90 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H) 8.17 and 8.20 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H)

مثال X-111 :

[1352] Example X-111: 4-[[[3-(2-dimethylaminopropoxy)-5-ethyl-2-fluorophenyl]-(5-oxo-1-pyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine
bistrifluoroacetate

[Chemical Formula 576] [1353]

[الصيغة الكيميائية ٥٧٦]



الرنين النووي المغناطيسي للأيزوميرين :

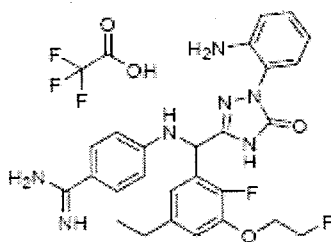
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.20 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 3H) 1.45 and 1.47 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H) 2.62 (q, $J=7.8\text{Hz}$, 2H) 2.95 (s, 6H) 3.83-3.93 (m, 1H) 4.30 (dd, $J=11.7, 7.3\text{Hz}$, 1H) 4.39 (ddd, $J=11.7, 7.3, 2.4\text{Hz}$, 1H) 6.03 (s, 1H) 6.89 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H) 7.06 (dd, $J=5.9, 0.9\text{Hz}$, 1H) 7.09 (dd, $J=7.3, 0.9\text{Hz}$, 1H) 7.32 (dd, $J=7.5, 4.6\text{Hz}$, 1H) 7.65 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H) 7.96 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H) 8.06 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H) 8.44 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H)

مثال X-112 :

[1354] Example X-112: 4-((1-(2-aminophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl))-5-ethyl-2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)phenyl methyl amino benzamidine trifluoroacetate

[1355] [Chemical Formula 577]

[الصيغة الكيميائية ٥٧٧]



الرنين النووي المغناطيسي : ١٥

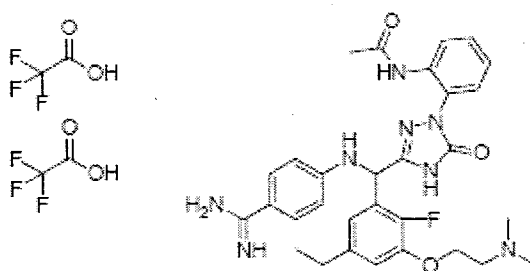
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.19 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 3H) 2.60 (q, $J=7.7\text{Hz}$, 2H) 4.25 (m, 1H) 4.33 (m, 1H) 4.67 (m, 1H) 4.80 (m, 1H) 6.03 (s, 1H) 6.88 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 6.93 (dd, $J=5.2, 2.2\text{Hz}$, 1H) 6.98 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 6.99 (d, $J=6.6, 2.2\text{Hz}$, 1H) 7.06 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.25 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.35 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.65 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H)

مثال X-113 : ٢٠

[1356] Example X-113: N-[2-(3-((4-carbamimidoylphenylamino)-[3-(2-

dimethylaminoethoxy)-5-ethyl-2-fluorophenyl)methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-1-yl)phenyl]acetamide bistrifluoroacetate
[1357] [Chemical Formula 578]

[الصيغة الكيميائية ٥٧٨]



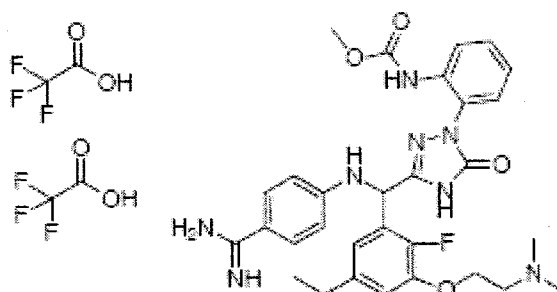
الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.20 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 3H) 1.97 (s, 3H) 2.63 (q, $J=7.8\text{Hz}$, 2H) 3.00 (s, 6H) 3.64 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H) 4.44 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H) 6.04 (s, 1H) 6.87 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H) 7.03 (dd, $J=6.0, 1.4\text{Hz}$, 1H) 7.07 (dd, $J=8.5, 1.4\text{Hz}$, 1H) 7.26 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H) 7.37 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H) 7.45 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H) 7.65 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H) 7.73 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H)

مثال X-114 :

[1358] Example X-114: [2-(3-{(4-(carbamimidoyl)phenylamino)-[3-(2-dimethylaminoethoxy)-5-ethyl-2-fluorophenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-1-yl)phenyl]carbamic acid methyl ester bistrifluoroacetate
[1359] [Chemical Formula 579]

[الصيغة الكيميائية ٥٧٩]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.20 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 3H) 2.64 (q, $J=7.7\text{Hz}$, 2H) 3.00 (s, 6H) 3.63 (t,

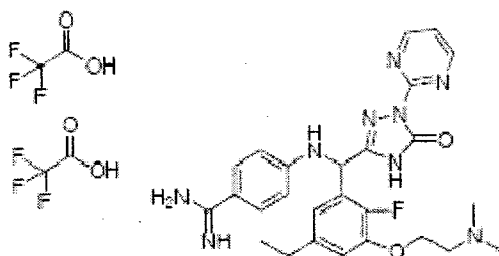
J=5.2Hz, 2H)3.68 (s, 3H)4.44 (t, J=5.2Hz, 2H)6.04 (s, 1H)6.88 (d, J=8.8Hz, 2H)7.04 (dd, J=5.6,1.7Hz, 1H)7.08 (d, J=7.8,1.7Hz, 1H)7.20 (td, J=7.7,1.5Hz, 1H)7.35-7.45 (m, 3H)7.65 (d, J=8.8Hz, 2H)

: مثال X-115

[1360] ExampleX-115: 4-[[[3-(2-dimethylaminoethoxy)-5-ethyl-2-fluorophenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine bistrifluoroacetate

[1361] [Chemical Formula 580]

[الصيغة الكيميائية ٥٨٠]



١٠

الرنين النووي المغناطيسي :

¹H-NMR (CD₃OD)δ 1.12 (t, J=7.7Hz, 3H)2.57 (q, J=7.7Hz, 2H)2.95 (s, 6H)3.55 (m, 2H)4.38 (m, 2H)6.05 (br.s, 1H)6.78-7.04 (m, 4H)7.41 (br.s, 1H)7.58 (d, J=8.8Hz, 2H)8.71 (br.s, 2H)

طيف الكتلة m/z : (ESI) ٥٢٠ : (M+H)⁺

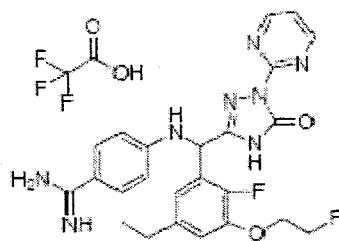
١٥

: مثال X-116

[1362] ExampleX-116: 4-[[[5-ethyl-2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)phenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine trifluoroacetate

[1363] [Chemical Formula 581]

[الصيغة الكيميائية ٥٨١]



الرنين النووي المغناطيسي :

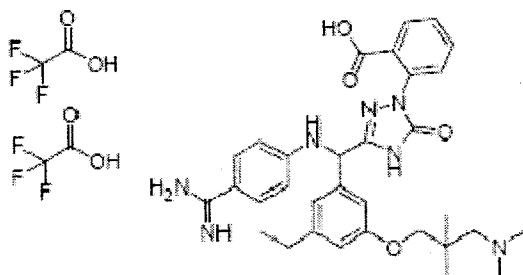
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.19 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 3H) 2.60 (q, $J=7.8\text{Hz}$, 2H) 4.26 (m, 1H) 4.34 (m, 1H) 4.68 (m, 1H) 4.80 (m, 1H) 6.02 (s, 1H) 6.88 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 6.94 (dd, $J=5.4, 1.4\text{Hz}$, 1H) 6.99 (dd, $J=7.5, 1.4\text{Hz}$, 1H) 7.37 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 1H) 7.65 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 8.80 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 2H)

مثال X-117 :

[1364] Example X-117: 2-(3-{(4-carbamimidoylphenylamino)-[3-(3-dimethylamino-2,2-dimethylpropoxy)-5-ethylphenyl]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)benzoic acid trifluoroacetate

[1365] [Chemical Formula 582]

[الصيغة الكيميائية ٥٨٢]



الرنين النووي المغناطيسي :

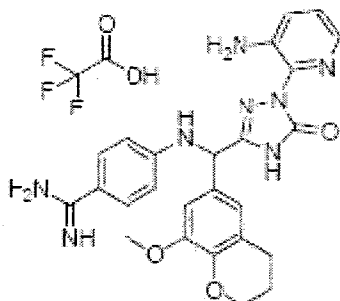
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.23 (s, 6H) 1.25 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 3H) 2.68 (q, $J=7.9\text{Hz}$, 2H) 2.95 (s, 6H) 3.31 (s, 2H) 3.92 (s, 2H) 5.68 (s, 1H) 6.89 (s, 1H) 6.90 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 6.99 (s, 1H) 7.07 (s, 1H) 7.49-7.53 (m, 2H) 7.64-7.67 (m, 3H) 7.94 (dd, $J=8.4, 1.4\text{Hz}$, 1H)

مثال X-118 :

[1366] Example X-118: 4-{[1-(3-aminopyridin-1-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-(8-methoxychroman-6-yl)methyl}amino}benzamidinium trifluoroacetate

[1367] [Chemical Formula 583]

[الصيغة الكيميائية ٥٨٣]



الرنين النووي المغناطيسي :

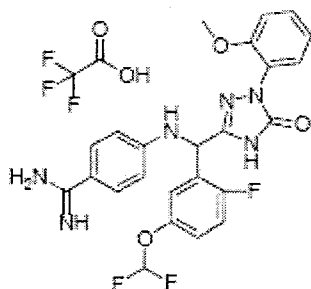
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.95 (m, 2H) 2.75 (m, 2H) 3.78 (s, 3H) 4.15 (m, 2H) 5.57 (s, 1H) 6.75-6.83 (m, 2H) 6.84 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H) 7.16-7.42 (br.s, 3H) 7.60 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H)

مثال X-119 :

[1368] Example X-119: 4-((5-difluoromethoxy-2-fluorophenyl)-[1-(2-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]methyl)amino}benzamidinium trifluoroacetate

[1369] [Chemical Formula 584]

[الصيغة الكيميائية ٥٨٤]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 3.81 (s, 3H) 6.03 (s, 1H) 6.74 (t, $J=73.9\text{Hz}$, 1H) 6.86 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H) 7.02 (td, $J=5.6, 0.9\text{Hz}$, 1H) 7.13 (dd, $J=5.6, 0.9\text{Hz}$, 1H) 7.17 (m, 1H) 7.22 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H) 7.27-7.29 (m, 2H) 7.43 (td, $J=8.4, 1.2\text{Hz}$, 1H) 7.65 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H)

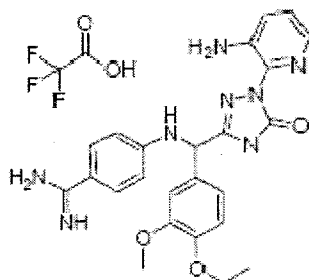
مثال X-120 :

[1370] Example X-120: 4-[[[1-(3-aminopyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]methyl]amino]benzamidinium trifluoroacetate

[1,2,4]triazol-3-yl)-(4-ethoxy-3-methoxyphenyl)methyl]amino}benzamidinium trifluoroacetate

[1371] [Chemical Formula 585]

[الصيغة الكيميائية ٥٨٥]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.39 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H) 3.75 (s, 3H) 4.05 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H) 5.68 (s, 1H) 6.88 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H) 6.97 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H) 7.07 (dd, $J=8.2, 2.2\text{Hz}$, 1H) 7.15 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H) 7.28 (dd, $J=8.4, 4.3\text{Hz}$, 1H) 7.40 (dd, $J=4.3, 1.0\text{Hz}$, 1H) 7.63 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H) 7.84 (dd, $J=4.3, 1.0\text{Hz}$, 1H)

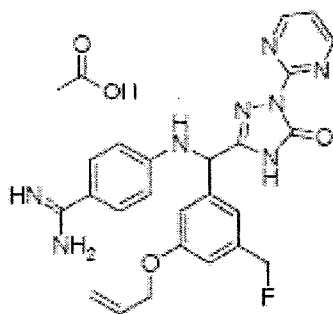
مثال X-121 :

[1372] Example X-121: 4-[[[(3-allyloxy-5-fluoromethyl)phenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[1373] [Chemical Formula 586]

[الصيغة الكيميائية ٥٨٦]

١٥

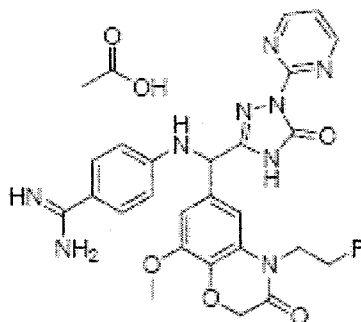


مثال X-122 :

[1374] Example X-122: 4-[[[4-(2-fluoroethyl)-8-methoxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[Chemical Formula 587]

[الصيغة الكيميائية ٥٨٧]

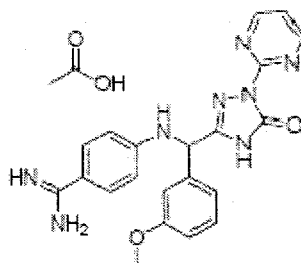


مثال X-123 :

[1376] ExampleX-123: 4-{[(3-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[1377] [Chemical Formula 588]

[الصيغة الكيميائية ٥٨٨]

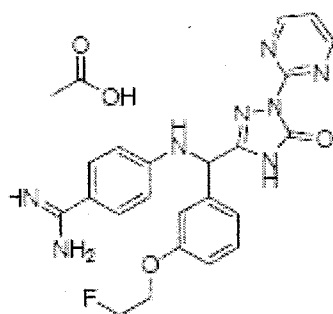


مثال X-124 :

[1378] ExampleX-124: 4-{[[3-(2-fluoroethoxy)phenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[1379] [Chemical Formula 589]

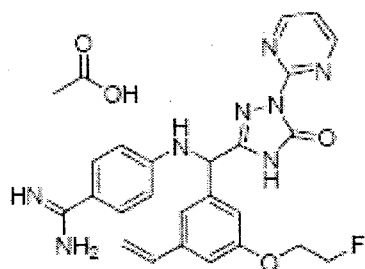
[الصيغة الكيميائية ٥٨٩]



مثال X-125 :

[1380] ExampleX-125: 4-[[[3-(2-fluoroethoxy)-5-vinylphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate
[Chemical Formula 590]

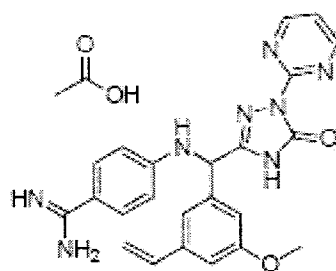
[الصيغة الكيميائية ٥٩٠]



مثال X-126 :

[1382] ExampleX-126: 4-[[[3-methoxy-5-vinylphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate
[1383] [Chemical Formula 591]

[الصيغة الكيميائية ٥٩١]

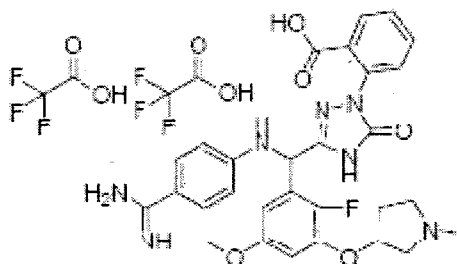


مثال X-127 :

[1384] ExampleX-127: 2-(3-((4-carbamimidoylphenylamino)-[2-fluoro-5-methoxy-3-(1-methylpyrrolidin-3-yloxy)phenyl]methyl)-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)benzoic acid bistrifluoroacetate

[1385] [Chemical Formula 592]

[الصيغة الكيميائية ٥٩٢]

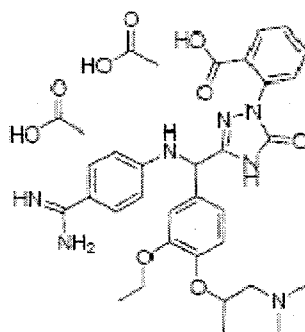


مثال X-128 :

[1386] ExampleX-128: 2-(3-((4-carbamimidoylphenylamino)-[4-(2-dimethylamino-1-methylethoxy)-3-ethoxyphenyl]methyl)-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)benzoic acid bisacetate

[1387] [Chemical Formula 593]

[الصيغة الكيميائية ٥٩٣]

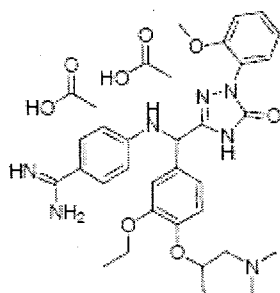


مثال X-129 :

[1388] ExampleX-129: 4-((4-(2-dimethylamino-1-methylethoxy)-3-ethoxyphenyl)-[1-(2-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]methyl)amino)benzamidine bisacetate

[1389] [Chemical Formula 594]

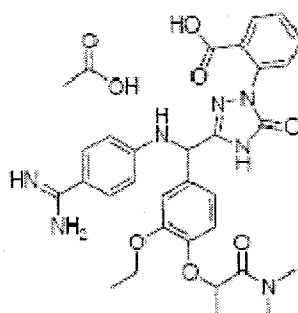
[الصيغة الكيميائية ٥٩٤]



مثال X-130 :

[1390] ExampleX-130: 2-(3-((4-carbamimidoylphenylamino)-[4-(1-dimethylcarbamoyloxy)-3-ethoxyphenyl]methyl)-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)benzoic acid acetate
[1391] [Chemical Formula 595]

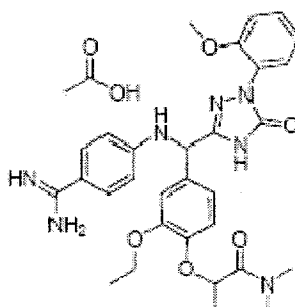
[الصيغة الكيميائية ٥٩٥]



مثال X-131 :

[1392] ExampleX-131: 2-(4-((4-carbamimidoylphenylamino)-[1-(2-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]methyl)-2-ethoxyphenoxy)-N,N-dimethylpropionamide acetate
[1393] [Chemical Formula 596]

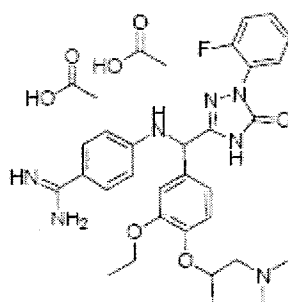
[الصيغة الكيميائية ٥٩٦]



مثال X-132 :

[1394] ExampleX-132: 4-([4-(2-dimethylamino-1-methylethoxy)-3-ethoxyphenyl]-[1-(2-fluorophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]methyl}amino)benzamidine bisacetate
[1395] [Chemical Formula 597]

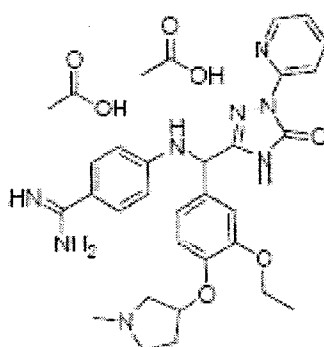
[الصيغة الكيميائية ٥٩٧]



مثال X-133 :

[1396] ExampleX-133: 4-([3-ethoxy-4-(1-methylpyrrolidin-3-yloxy)phenyl]-(5-oxo-1-pyridin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino)benzamidine diacetate
[1397] [Chemical Formula 598]

[الصيغة الكيميائية ٥٩٨]



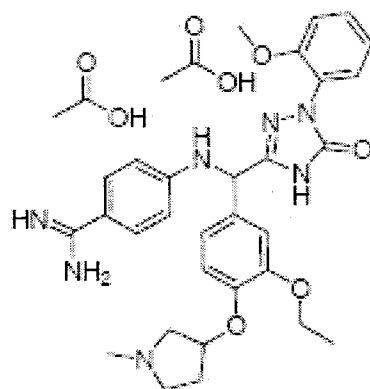
مثال X-134 :

١٥

[1398] ExampleX-134: 4-([3-ethoxy-4-(1-methylpyrrolidin-3-yloxy)phenyl]-[1-(2-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]methyl}amino)benzamidine bisacetate

[1399] [Chemical Formula 599]

[الصيغة الكيميائية ٥٩٩]

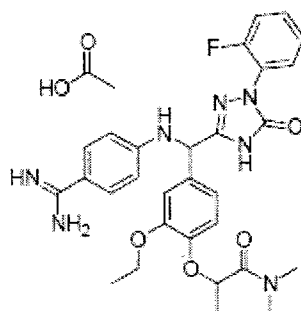


مثال X-135 :

[1400] ExampleX-135: 2-(4-((4-carbamimidoylphenylamino)-[1-(2-fluorophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl])-2-ethoxyphenoxy)-N,N-dimethylpropionamide acetate

[1401] [Chemical Formula 600]

[الصيغة الكيميائية ٦٠٠]



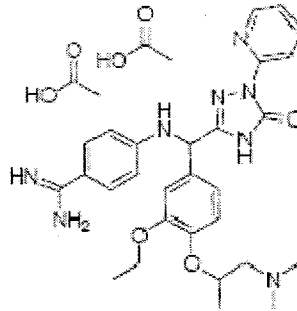
مثال X-136 :

[1402] ExampleX-136: 4-[[[4-(2-dimethylamino-1-methylethoxy)-3-ethoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyridin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidinediacetate

[1403] [Chemical Formula 601]

[الصيغة الكيميائية ٦٠١]

٧٠٠

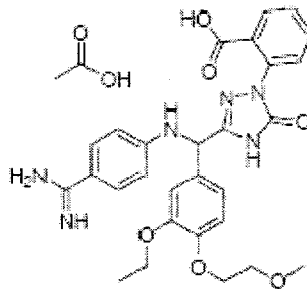


مثال X-137 :

[1404] ExampleX-137: 2-(3-((4-carbamimidoylphenylamino)-[3-ethoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl]methyl))-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)benzoic acid acetate

[1405] [Chemical Formula 602]

[الصيغة الكيميائية ٦٠٢]



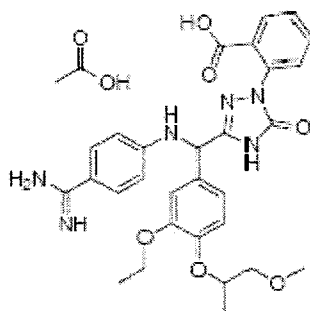
مثال X-138 :

[1406] ExampleX-138: 2-(3-((4-carbamimidoylphenylamino)-[3-ethoxy-4-(2-methoxy-1-methylethoxy)phenyl]methyl))-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)benzoic acid acetate

[1407] [Chemical Formula 603]

[الصيغة الكيميائية ٦٠٣]

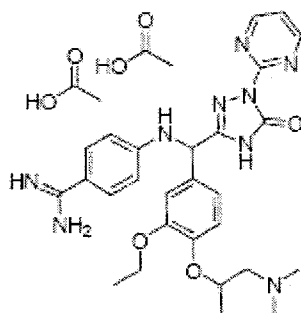
٧٠١



مثال X-139 :

[1408] ExampleX-139: 4-[[[4-(2-dimethylamino-1-methylethoxy)-3-ethoxyphenyl]]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium diacetate
[1409] [Chemical Formula 604]

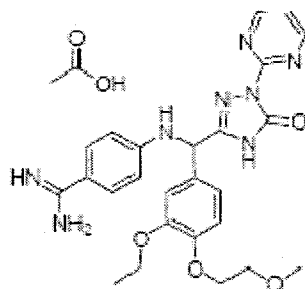
[الصيغة الكيميائية ٦٠٤]



مثال X-140 :

[1410] ExampleX-140: 4-[[[3-ethoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl]]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate
[1411] [Chemical Formula 605]

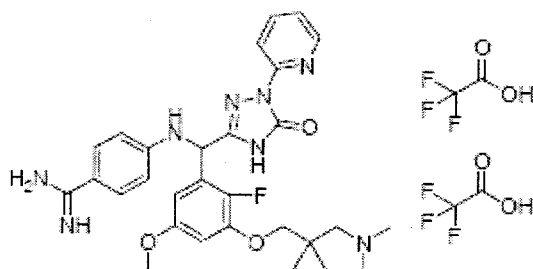
[الصيغة الكيميائية ٦٠٥]



مثال X-141 :

[1412] ExampleX-141: 4-[[[3-(3-dimethylamino)-2,2-dimethylpropoxy]-2-fluoro-5-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyridin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium bistrifluoroacetate
[1413] [Chemical Formula 606]

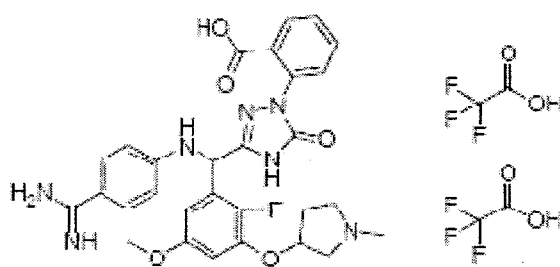
[الصيغة الكيميائية ٦٠٦]



مثال X-142 :

[1414] ExampleX-142: 2-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-[2-fluoro-5-methoxy-3-(1-methylpyrrolidin-3-yloxy)phenyl]methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}benzoic acid bistrifluoroacetate
[1415] [Chemical Formula 607]

[الصيغة الكيميائية ٦٠٧]



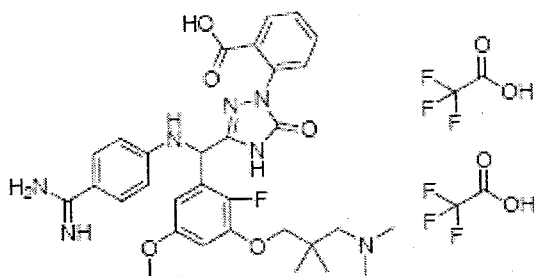
مثال X-143 :

١٥

[1416] ExampleX-143: 2-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-[2-fluoro-5-methoxy-3-(1-methylpyrrolidin-3-yloxy)phenyl]methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}benzoic acid bistrifluoroacetate
[1417] [Chemical Formula 608]

[الصيغة الكيميائية ٦٠٨]

٢٠

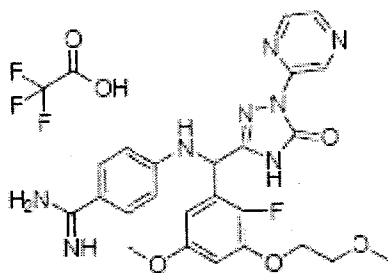


مثال X-144 :

[1418] ExampleX-144: 4-[[[2-fluoro-5-methoxy-3-(2-methoxyethoxy)phenyl]-(5-oxo-1-pyrazin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine trifluoroacetate

[1419] [Chemical Formula 609]

[الصيغة الكيميائية ٦٠٩]

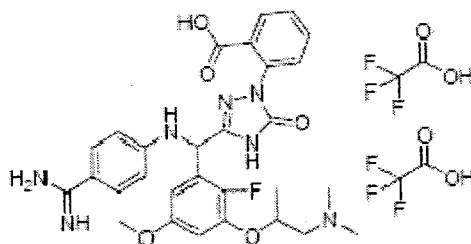


مثال X-145 :

[1420] ExampleX-145: 2-(3-{(4-carbamimidoylphenylamino)-[3-(2-dimethylamino-1-methylethoxy)-2-fluoro-5-methoxyphenyl]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-1-yl)benzoic acid bistrifluoroacetate

[1421] [Chemical Formula 610]

[الصيغة الكيميائية ٦١٠]

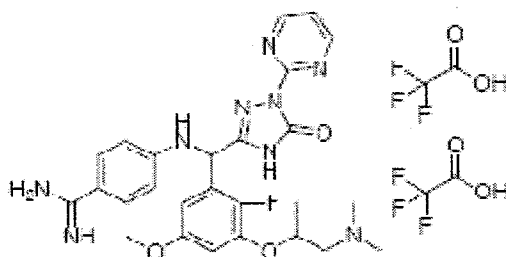


مثال X-146 :

[1422] ExampleX-146: 4-[[[3-(2-dimethylamino-1-methylethoxy)-2-fluoro-5-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium bistrifluoroacetate

[1423] [Chemical Formula 611]

[الصيغة الكيميائية ٦١١]

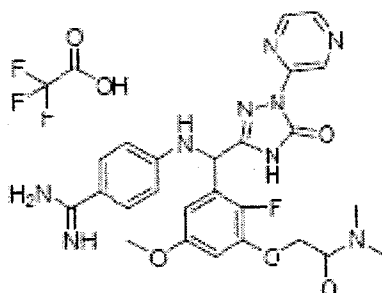


مثال X-147 :

[1424] ExampleX-147: 2-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(5-oxo-1-pyrazin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]-2-fluoro-5-methoxyphenoxy}-N,N-dimethylacetamide trifluoroacetate

[1425] [Chemical Formula 612]

[الصيغة الكيميائية ٦١٢]



مثال X-148 :

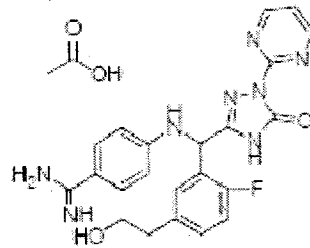
١٥

[1426] ExampleX-148: 4-[[[2-fluoro-5-(2-hydroxyethyl)phenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[1427] [Chemical Formula 613]

[الصيغة الكيميائية ٦١٣]

٧٠٥

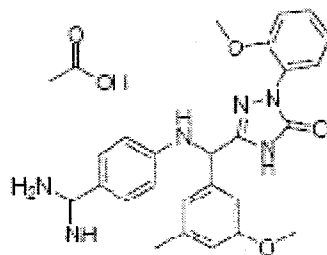


مثال X-149 :

[1428] ExampleX-149: 4-({(3-methoxy-5-methylphenyl)-[1-(2-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]methyl}amino)benzamidinium acetate

[1429] [Chemical Formula 614]

[الصيغة الكيميائية ٦١٤]

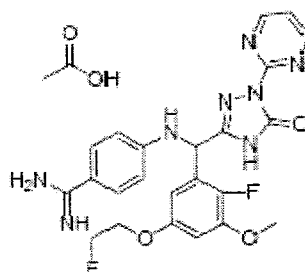


مثال X-150 :

[1430] ExampleX-150: 4-({[2-fluoro-5-(2-fluoroethoxy)-3-methoxyphenyl]-[5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]methyl}amino)benzamidinium acetate

[1431] [Chemical Formula 615]

[الصيغة الكيميائية ٦١٥]



مثال X-151 :

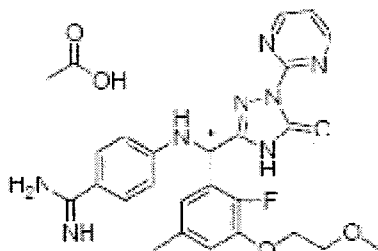
١٥

[1432] ExampleX-151: 4-({[(R) and (S)-[2-fluoro-3-(2-methoxyethoxy)-5-methylphenyl]-[5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-

yl)methyl]amino}benzamidine acetate

[1433] [Chemical Formula 616]

[الصيغة الكيميائية ٦١٦]

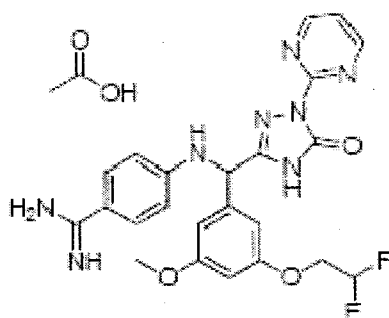


: مثال X-152

[1434] ExampleX-152: 4-{[[3-(2,2-difluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate

[1435] [Chemical Formula 617]

[الصيغة الكيميائية ٦١٧]



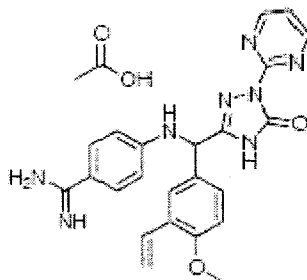
: مثال X-153

[1436] ExampleX-153: 4-{[[4-methoxy-3-vinylphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate

[1437] [Chemical Formula 618]

[الصيغة الكيميائية ٦١٨]

٧٠٧

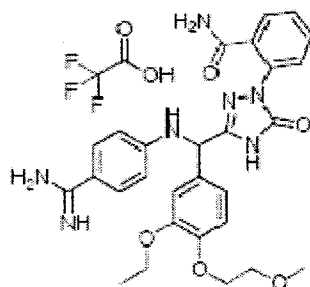


مثال X-154 :

[1438] ExampleX-154: 2-(3-((4-carbamimidoylphenylamino)-[3-ethoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl]methyl))-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)benzamide trifluoroacetate

[1439] [Chemical Formula 619]

[الصيغة الكيميائية ٦١٩]

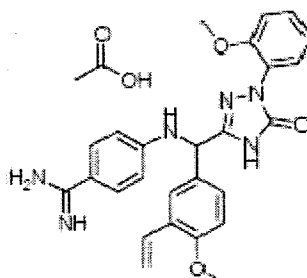


مثال X-155 : ١٠

[1440] ExampleX-155: 4-[[[1-(2-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]]-(4-methoxy-3-vinylphenyl)methyl]amino}benzamidinium acetate

[1441] [Chemical Formula 620]

[الصيغة الكيميائية ٦٢٠]



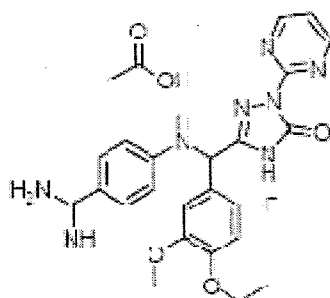
١٥

مثال X-156 :

[1442] ExampleX-156: 4-[[4-ethoxy-2-fluoro-5-methoxyphenyl)-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidine acetate

[1443] [Chemical Formula 621]

[الصيغة الكيميائية ٦٢١]

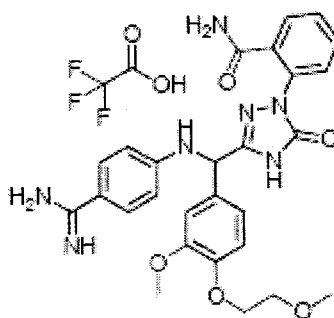


مثال X-157 :

[1444] ExampleX-157: 2-(3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-[3-methoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl]methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)benzamide trifluoroacetate

[1445] [Chemical Formula 622]

[الصيغة الكيميائية ٦٢٢]

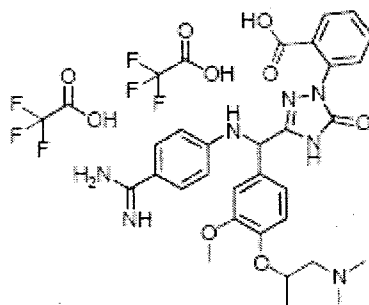


مثال X-158 :

[1446] ExampleX-158 2-(3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-[4-(2-dimethylamino-1-methyl-ethoxy)-3-methoxyphenyl]methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)benzoic acid bistrifluoroacetate

[1447] [Chemical Formula 623]

[الصيغة الكيميائية ٦٢٣]

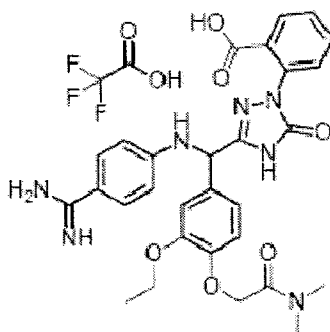


مثال X-159 :

[1448] ExampleX-159: 2-(3-((4-carbamimidoylphenylamino)-[4-dimethylcarbamoylmethoxy-3-ethoxyphenyl]methyl)-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)benzoic acid trifluoroacetate

[1449] [Chemical Formula 624]

[الصيغة الكيميائية ٦٢٤]

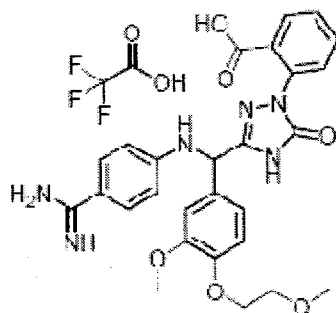


مثال X-160 :

[1450] ExampleX-160: 2-(3-((4-carbamimidoylphenylamino)-[3-methoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl]methyl)-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)benzoic acid trifluoroacetate

[1451] [Chemical Formula 625]

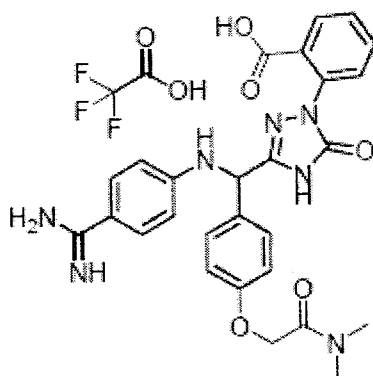
[الصيغة الكيميائية ٦٢٥]



مثال X-161 :

[1452] ExampleX-161: 2-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(4-dimethylcarbamoylmethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}benzoic acid trifluoroacetate
[1453] [Chemical Formula 626]

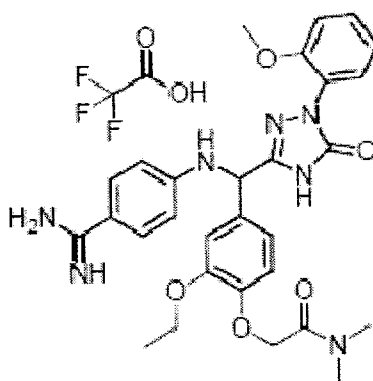
[الصيغة الكيميائية ٦٢٦]



مثال X-162 :

[1454] ExampleX-162: 2-(4-{(4-carbamimidoylphenylamino)-[1-(2-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]methyl}-2-ethoxyphenoxy)-N,N-dimethylacetamide trifluoroacetate
[1455] [Chemical Formula 627]

[الصيغة الكيميائية ٦٢٧]



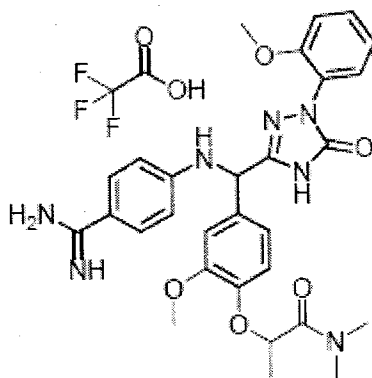
مثال X-163 :

١٥

[1456] ExampleX-163: 2-(4-{(4-carbamimidoylphenylamino)-[1-(2-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]methyl}-2-methoxyphenoxy)-N,N-

dimethylpropionamide trifluoroacetate
[1457] [Chemical Formula 628]

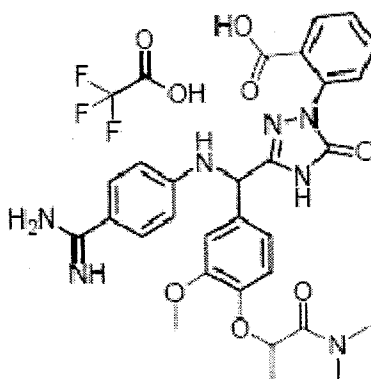
[الصيغة الكيميائية ٦٢٨]



مثال X-164 :

[1458] ExampleX-164: 2-(3-{(4-carbamimidoylphenylamino)-[4-(1-dimethylcarbamoylethoxy)-3-methoxyphenyl]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)benzoic acid trifluoroacetate
[1459] [Chemical Formula 629]

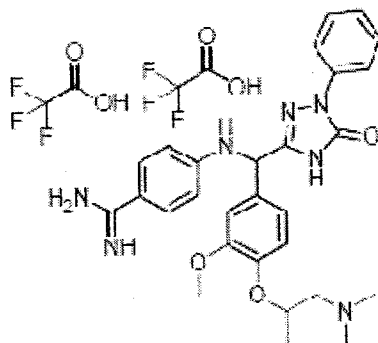
[الصيغة الكيميائية ٦٢٩]



مثال X-165 :

[1460] ExampleX-165: 4-([4-(2-dimethylamino-1-methylethoxy)-3-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methylamino)benzamidinium bistrifluoroacetate
[1461] [Chemical Formula 630]

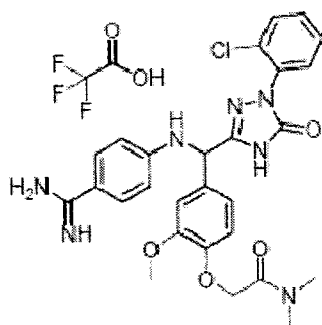
[الصيغة الكيميائية ٦٣٠]



مثال X-166 :

[1462] ExampleX-166: 2-(4-{(4-carbamimidoylphenylamino)-[1-(2-chlorophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]methyl}-2-methoxyphenoxy)-N,N-dimethylacetamide trifluoroacetate
[1463] [Chemical Formula 631]

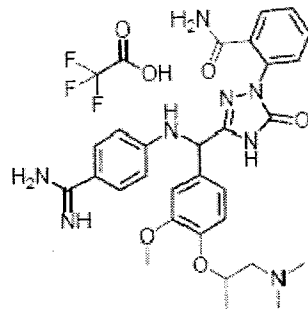
[الصيغة الكيميائية ٦٣١]



مثال X-167 :

[1464] ExampleX-167: 2-(3-{(4-carbamimidoylphenylamino)-[4-(2-dimethylamino-1-methyl-ethoxy)-3-methoxyphenyl]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl)benzamide trifluoroacetate
[1465] [Chemical Formula 632]

[الصيغة الكيميائية ٦٣٢]

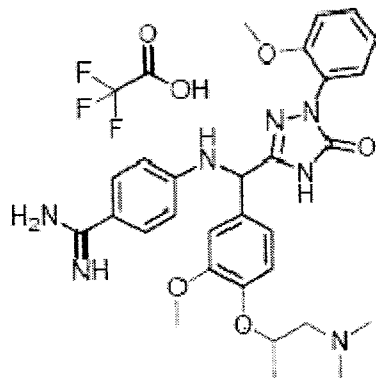


مثال X-168 :

[1466] ExampleX-168: 4-({[4-(2-dimethylamino-1-methylethoxy)-3-methoxyphenyl]-[1-(2-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]methyl}amino)benzamidinium trifluoroacetate

[1467] [Chemical Formula 633]

[الصيغة الكيميائية ٦٣٣]

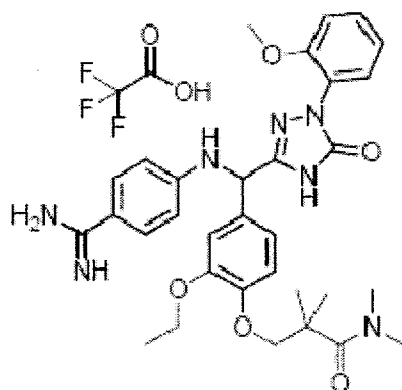


مثال X-169 :

[1468] ExampleX-169: 3-(4-({[4-(2-dimethylamino-1-methylethoxy)-3-methoxyphenyl]-[1-(2-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]methyl}amino)-2-ethoxyphenoxy)-2,2,N,N-tetramethylpropionamide trifluoroacetate

[1469] [Chemical Formula 634]

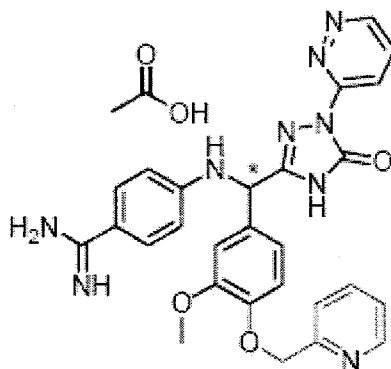
[الصيغة الكيميائية ٦٣٤]



مثال X-170 :

[1470] ExampleX-170: (R) and (S)-4-[[[3-methoxy-4-(pyridin-2-ylmethoxy)phenyl]- (5-oxo-1-pyridazin-3-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium acetate
[1471] [Chemical Formula 635]

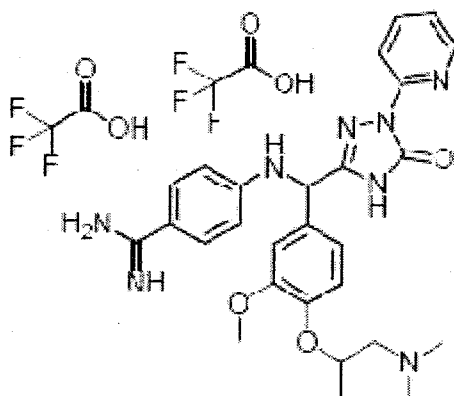
[الصيغة الكيميائية ٦٣٥]



مثال X-171 :

[1472] ExampleX-171: 4-[[[4-(2-dimethylamino-1-methylethoxy)-3-methoxyphenyl]- (5-oxo-1-pyridin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino}benzamidinium bistrifluoroacetate
[1473] [Chemical Formula 636]

[الصيغة الكيميائية ٦٣٦]

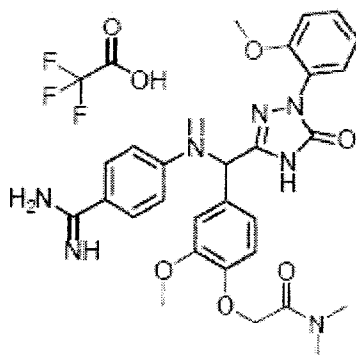


مثال X-172 :

[1474] ExampleX-172: 2-(4-{(4-carbamimidoylphenylamino)-[1-(2-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]methyl}-2-methoxyphenoxy)-N,N-dimethylacetamide trifluoroacetate

[1475] [Chemical Formula 637]

[الصيغة الكيميائية ٦٣٧]

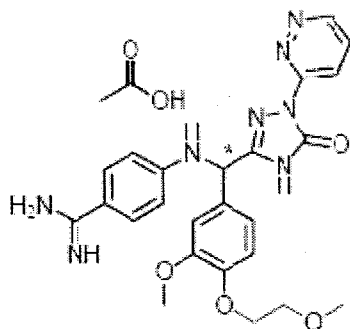


مثال X-173 :

[1476] ExampleX-173: (R) and (S)-4-{[3-methoxy-4-(2-methoxyethoxy)phenyl]-(5-oxo-1-pyridazin-3-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino}benzamidine acetate

[1477] [Chemical Formula 638]

[الصيغة الكيميائية ٦٣٨]

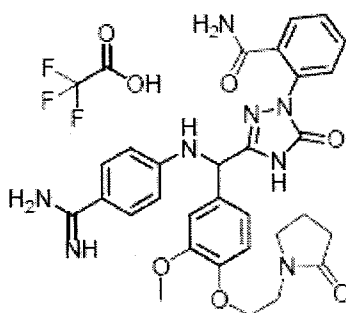


مثال X-174 :

[1478] ExampleX-174: 2-[3-((4-carbamimidoylphenylamino)-{3-methoxy-4-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethoxy]phenyl}methyl)-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl]benzamide trifluoroacetate

[1479] [Chemical Formula 639]

[الصيغة الكيميائية ٦٣٩]

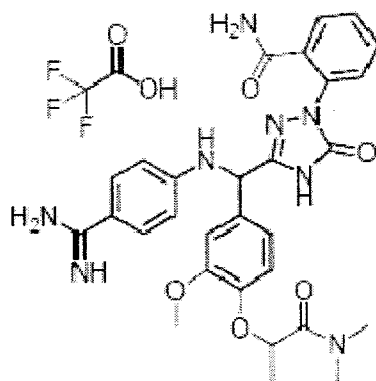


مثال X-175 :

[1480] ExampleX-175: 2-[3-{(4-carbamimidoylphenylamino)-[4-(1-dimethylcarbamoylethoxy)-3-methoxyphenyl]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl]benzamide trifluoroacetate

[1481] [Chemical Formula 640]

[الصيغة الكيميائية ٦٤٠]

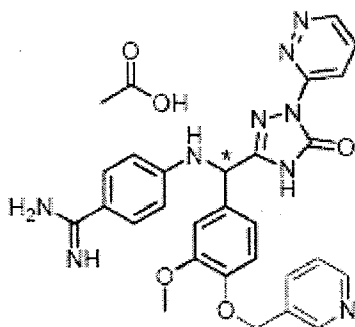


مثال X-176 :

[1482] Example X-176: (R) and (S)-4-([3-methoxy-4-(pyridin-3-ylmethoxy)phenyl]-[5-oxo-1-pyridazin-3-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methylamino}benzamidinium acetate

[1483] [Chemical Formula 641]

[الصيغة الكيميائية ٦٤١]

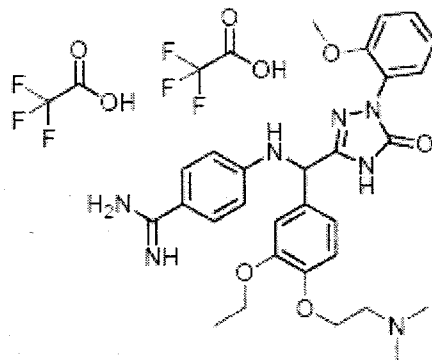


مثال X-177 :

[1484] Example X-177: 4-([4-(2-dimethylaminoethoxy)-3-ethoxyphenyl]-[1-(2-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methylamino}benzamidinium bistrifluoroacetate

[1485] [Chemical Formula 642]

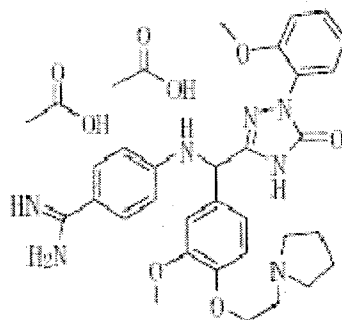
[الصيغة الكيميائية ٦٤٢]



مثال X-178 :

[1486] ExampleX-178: 4-({[1-(2-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-[3-methoxy-4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]methyl}amino)benzamidinium diacetate
[1487] [Chemical Formula 643]

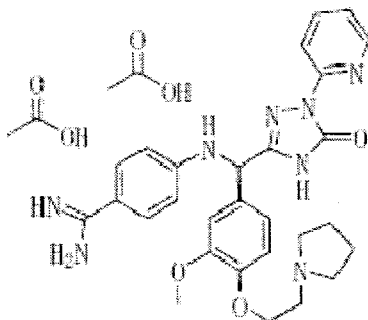
[الصيغة الكيميائية ٦٤٣]



مثال X-179 :

[1488] ExampleX-179: 4-({[3-methoxy-4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]-[5-oxo-1-pyridin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]methyl}amino)benzamidinium diacetate
[1489] [Chemical Formula 644]

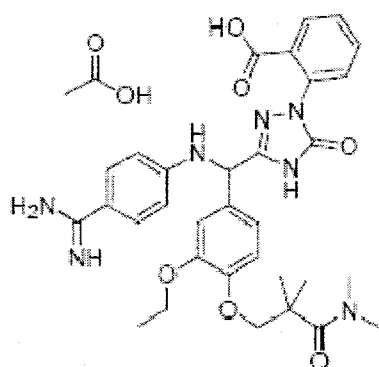
[الصيغة الكيميائية ٦٤٤]



مثال X-180 :

[1490] ExampleX-180: 2-(3-((4-carbamimidoylphenylamino)-[4-(2-dimethylcarbamoyl-2-methylpropoxy)-3-ethoxyphenyl]methyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-1-yl)benzoic acid acetate
 [1491] [Chemical Formula 645]

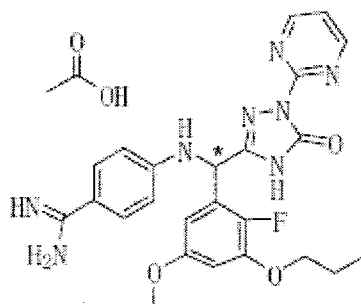
[الصيغة الكيميائية ٦٤٥]



مثال X-181 :

[1492] ExampleX-181: (R) and (S)-4-[[[(2-fluoro-5-methoxy-3-propoxyphenyl)- (5-oxo-1H-pyrimidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino]benzamidinium acetate
 [1493] [Chemical Formula 646]

[الصيغة الكيميائية ٦٤٦]



مثال X-182 :

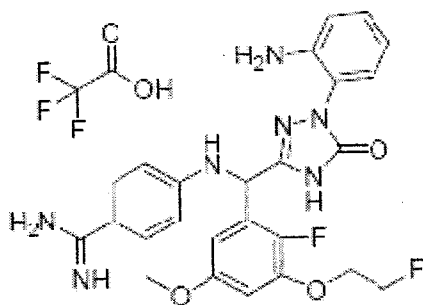
١٥

[1494] ExampleX-182: 4-((1-(2-aminophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-[2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]methyl)amino)benzamidinium trifluoroacetate
 [1495] [Chemical Formula 647]

[الصيغة الكيميائية ٦٤٧]

٢٠

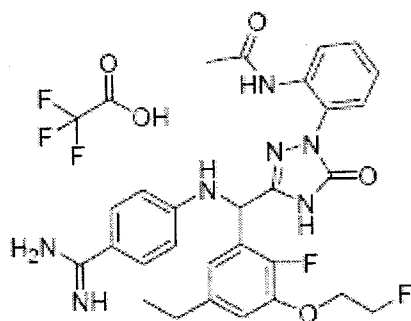
٧٢.



مثال X-183 :

[1496] ExampleX-183: N-[2-(3-{(4-carbamimidoylphenylamino)-[5-ethyl-2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)phenyl]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-1-yl)phenyl]acetamide trifluoroacetate
[1497] [Chemical Formula 648]

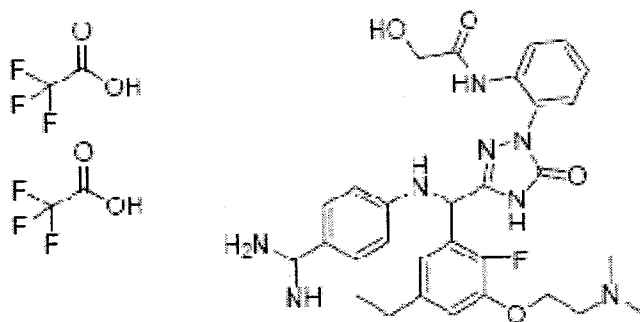
[الصيغة الكيميائية ٦٤٨]



مثال X-184 :

[1498] ExampleX-184: N-[2-(3-{(4-carbamimidoylphenylamino)-[3-(2-dimethylaminoethoxy)-5-ethyl-2-fluorophenyl]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-1-yl)phenyl]-2-hydroxyacetamide bistrifluoroacetate
[1499] [Chemical Formula 649]

[الصيغة الكيميائية ٦٤٩]

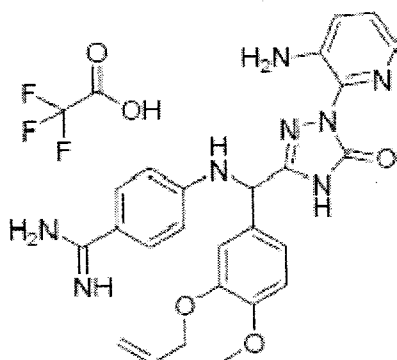


مثال X-185 :

[1500] ExampleX-185: 4-{[[1-(3-aminopyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-(3-allyloxy-4-methoxyphenyl)methyl]amino}benzamidine trifluoroacetate

[1501] [Chemical Formula 650]

[الصيغة الكيميائية ٦٥٠]

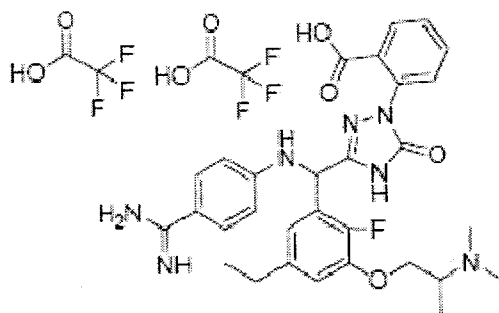


مثال X-186 :

[1502] ExampleX-186: 2-(3-{(4-carbamimidoylphenylamino)-[3-(2-dimethylaminopropoxy)-5-ethyl-2-fluorophenyl]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}benzoic acid bistrifluoroacetate

[1503] [Chemical Formula 651]

[الصيغة الكيميائية ٦٥١]



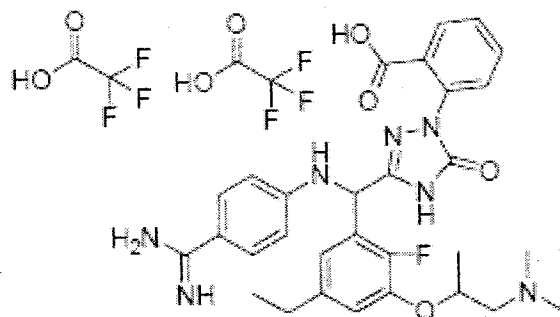
مثال X-187 :

١٥

[1504] ExampleX-187: 2-(3-{(4-carbamimidoylphenylamino)-[3-(2-dimethylamino-1-methylethoxy)-5-ethyl-2-fluorophenyl]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}benzoic acid bistrifluoroacetate

[1505] [Chemical Formula 652]

[الصيغة الكيميائية ٦٥٢]

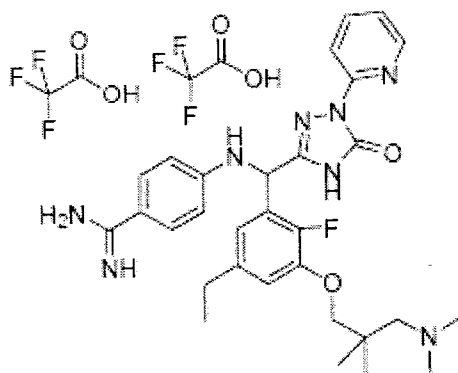


مثال X-188 :

[1506] Example X-188: 4-{{[3-(3-dimethylamino-2,2-dimethylpropoxy)-5-ethyl-2-fluorophenyl]-(5-oxo-1-pyridin-2-yl-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl}amino}benzimidine bistrifluoroacetate

[1507] [Chemical Formula 653]

[الصيغة الكيميائية ٦٥٣]



مثال X-189 :

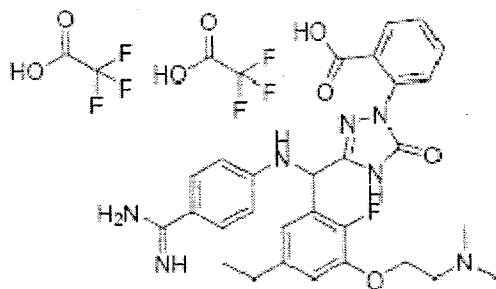
١٠

[1508] Example X-189: 2-(3-{{(4-carbamimidoylphenylamino)-[3-(2-dimethylaminoethoxy)-5-ethyl-2-fluorophenyl]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}}benzoic acid bistrifluoroacetate

[1509] [Chemical Formula 654]

[الصيغة الكيميائية ٦٥٤]

١٥

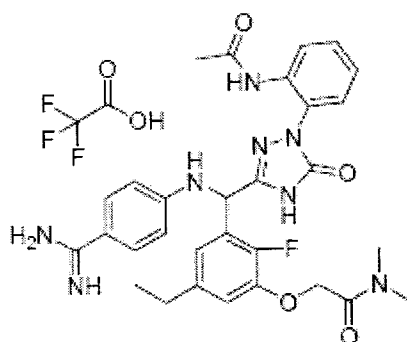


مثال X-190 :

[1510] Example X-190: 2-{3-[[1-(2-acetylamino-phenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]]-(4-carbamimidoylphenylamino)methyl]-5-ethyl-2-fluorophenoxy}-N,N-dimethylacetamide trifluoroacetate

[1511] [Chemical Formula 655]

[الصيغة الكيميائية ٦٥٥]



الرنين النووي المغناطيسي :

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.17 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 3H) 1.90 (s, 3H) 2.58 (q, $J=7.8\text{Hz}$, 2H) 2.98 (s, 3H) 3.10 (s, 3H) 4.92 (s, 2H) 6.04 (s, 1H) 6.88 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H) 6.90-6.95 (m, 2H) 7.25 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H) 7.37 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H) 7.48 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H) 7.65 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H) 7.75 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H)

(المثال ١ للاختبار الفارماكولوجي)

(الفعالية المانعة ضد عامل التخثر)

١٥

(١ الطريقة)

يتم تحضير محاليل ثاني ميثيل سلفوكسيد dimethylsulfoxide مع مركبات وفقا للاختراع

الحالي بتركيز يساوي ١٠ ملليمول / لتر (١٠ ملليمول / لتر محاليل المركب) .

عبوة واحدة من ترايس-هيدروكسي ميثيل أمينوميثان tris-hydroxymethylaminomethane -
 معدة سلفا (فيما بعد يشار لها " ترايس tris معدة سلفا) (منتج من سيجما كوربوريشن ،
 كتالوج Sigma Corp., Catalog رقم ت ٨٢٩٣) ، ٨.٨ جم من كلوريد الصوديوم
 sodium chloride و اجم من زلال مصل جنيني (فيما بعد يشار له اختصارا BSA) أذيب في
 ١ لتر من الماء لتحضير ترايس BSA- tris موازن (١٠٠ ملليمول /لتر ترايس tris ، ٠.١٥
 ٥ مول /لتر كلوريد صوديوم sodium chloride ، ٠.١ % BSA ، درجة الأس الهيدروجيني =
 ٧.٤) .

أضيف ترايس BSA٠ tris موازن (١٨٠ ميكرو لتر) لمحلول المركب المذكور سلفا ١٠
 ملليمول /لتر (٢٠ ميكرو لتر) . يتم تحضير سلاسل مخففة ١٠ أضعاف من هذا المخلوط
 ١٠ باستعمال الموازن السابق ترايس BSA- tris ، ومحاليل من المركب بتركيز تساوي ١
 ملليمول /لتر ، ١٠٠ ، ١٠ ، ١ ، ٠.١ ، ٠.٠١ ، ٠.٠٠١ ميكرومول /لتر تحضر (١
 ملليمول -٠.٠٠٠١ ميكرومول /لتر محاليل المركب) .

كضبط ، يحضر محلول من ١٠ أضعاف تخفيف من DMSO به موازن ترايس BSA- tris
 (فيما بعد يشار له "ضبط محلول ١٠ %) .

١٥ بعد إذابة عبوة واحدة من البريسيت preset ، أضيف كلوريد صوديوم sodium chloride
 (٨.٨ جم) و BSA (١ جم) في الماء (تقريبا ٩٠٠ مل) ، أضيف لها ١ مول /لتر كلوريد
 كالسيوم مائي aqueous calcium chloride (١٥ مل) و ١ مجم /مل سيفالين مائي (٣٠ مل)
 والحجم الكلي يصبح ١ لتر بإضافة الماء . لهذا المحلول أضيف عامل نسيجي بشري (فيما
 بعد " TF ") عينة (منتج من كاليوكيم ، كتالوج رقم ٦١٢١٥١) (٤٥٩ ميكروجم) لعينة TF
 ٢٠ بتركيز يساوي ١٠ نانومول /لتر ، ومن ثم عامل تجلط بشري VIIa (فيما بعد " عامل VIIa)

عينة نقية (منتج من إنزيم ريسيرش لابوراتوريز ، كتالوج Enzyme Research Laboratories
 Catalog رقم HFVIIa) (٠.٢٥٠ ميكروجم) أضيف لعامل VIIa لعينة نقية بتركيز يساوي ٥

نانومول/لتر ، لتحضير محلول إنزيمي enzyme (١٠٠ ملليمول/لتر ترايس HCl / tris ، ٠.١٥ مول /لتر كلوريد صوديوم sodium chloride ، ١٥ ملليمول /لتر كلوريد كالسيوم calcium chloride ، ٣٠ ميكروجم/مل سيفالين ، ١ مجم/مل BSA ، ١٠ نانومول /لتر TF ، ٥ نانومول ،/لتر عامل VIIa) .

٥ إلى ١١٠ ميكرو لتر من هذا المحلول الانزيمي enzyme أضيف ١٥ ميكرو لتر من كل من ١ ملليمول-٠.٠٠٠١ ميكرومول/لتر محاليل للمركب ، ومن ثم ٢٥ ميكرو لتر من ١ ملليمول/لتر محلول قوام كروموجيني محضر synthetic chromogenic (سبكتروزايم FVIIa ، منتج من أميركاندياجنوستيكا American Diagnostica ، كتالوج رقم ٢١٧ غل) أضيف و المخلوط سمح له بالبقاء في درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ دقيقة .
١٠ لاحقاً ، كمية من ٤-نيتروأنيلين 4-nitroanilide محررة في المحلول تعد بمطياف الكتلة (٤٠٥ نانومتر) .

يتم إجراء معايرة الضبط بذات الطريقة ، باستعمال الضبط ١٠٪ محلول بدلا من محلول المركب .

هذه المعايرة تنتج تثبيط التفاعل الانزيمي enzyme في وجود ١٠٠ ميكرومول /لتر حتى ٠.١ نانومول/لتر من كل مركب وفقا للاختراع . ١٥

تثبيط التفاعل الانزيمي enzyme في كل تركيز مركب يعرض لتحليل ارتجاعي غير خطي ، و القيمة IC50 للفعالية المانعة لكل مركب ضد عامل التخثر VIIa تقدر .
(النتائج)

الجدول رقم ١-٣ تبين القيم IC50 (IC50 FVIIa) (ميكرومول) للفعالية المانعة لكل مركب

٢٠ ضد عامل التخثر VIIa (

	IC50 of FVIIa (μ M)		IC50 of FVIIa (μ M)		IC50 of FVIIa (μ M)
Example 1	0.0075	Example 42	0.0036	Example 84	0.0168
Example 2	0.0094	Example 43	0.0079	Example 85	0.0153
Example 3	0.0048	Example 44	0.0257	Example 86	0.0517
Example 4	0.003	Example 45(1)	0.0013	Example 87	0.0042
Example 5	0.0049	Example 45(2)	0.0015	Example 88	0.0085
Example 6	0.0103	Example 46	0.0038	Example 89	0.0092
Example 7	0.0099	Example 47	0.0089	Example 90	0.0666
Example 8	0.0226	Example 50	0.0032	Example 91	0.0064
Example 9	0.0098	Example 51	0.0031	Example 92	0.0116
Example 10	0.0211	Example 52	0.0052	Example 93	0.0303
Example 11	0.0297	Example 53	0.0106	Example 94	0.0127
Example 12	0.0338	Example 54	0.0187	Example 95	0.0013
Example 13	0.0241	Example 55	0.0103	Example 96	0.017
Example 14	0.0059	Example 56	0.0112	Example 97	0.0113
Example 15	0.0134	Example 57	0.0089	Example 98	0.0287
Example 16	0.0115	Example 58	0.0034	Example 99	0.0039
Example 17	0.0073	Example 59	0.0045	Example 100	0.0053
Example 18	0.0155	Example 60	0.0037	Example 101	0.011
Example 19	0.0128	Example 61	0.0056	Example 102	0.0115
Example 20	0.0097	Example 62	0.0244	Example 103	0.0089
Example 21	0.0106	Example 63	0.0039	Example 104	0.0089
Example 22	0.0083	Example 64	0.0042	Example 105	0.0317
Example 23	0.0239	Example 65	0.0055	Example 107	0.0043
Example 24	0.0074	Example 66	0.0079	Example 108	0.008
Example 25	0.0151	Example 67	0.0045	Example 109	0.0079
Example 26	0.0054	Example 68	0.0067	Example 110	0.0066
Example 27	0.0031	Example 69	0.0151	Example 111	0.0113
Example 28	0.0089	Example 70	0.0049	Example 112	0.0072
Example 29	0.0027	Example 71	0.0077	Example 114	0.0228
Example 30	0.0039	Example 72	0.01	Example 115	0.0115
Example 31	0.0071	Example 73	0.0112	Example 116	0.0119
Example 32	0.0116	Example 74	0.0033	Example 117	0.0224
Example 33	0.0067	Example 75	0.0052	Example 118	0.0073
Example 34	0.003	Example 76	0.0052	Example 119	0.007
Example 35	0.0068	Example 77	0.0088	Example 120	0.0057
Example 36	0.0038	Example 78	0.0125	Example 121	0.0068
Example 37	0.0044	Example 79	0.0076	Example 122	0.002
Example 38	0.0074	Example 80	0.0068	Example 123	0.0046
Example 39	0.0206	Example 81	0.0186	Example 124	0.01
Example 40	0.009	Example 82	0.0075	Example 125	0.0103
Example 41	0.0064	Example 83	0.0248	Example 126	0.0109

جدول رقم ٢

	IC50 of FVIIa (μ M)		IC50 of FVIIa (μ M)		IC50 of FVIIa (μ M)
Example 127	0.0093	Example 137	0.0103	Example 147	0.0051
Example 128	0.0099	Example 138	0.017	Example 148	0.0087
Example 129	0.0075	Example 139	0.0038	Example 149	0.0097
Example 130	0.0106	Example 140	0.0053	Example 150	0.009
Example 131	0.0056	Example 141	0.005	Example 151	0.0054
Example 132	0.0024	Example 142	0.0047	Example 152	0.0012
Example 133	0.0063	Example 143	0.023	Example 153	0.0048
Example 134	0.0117	Example 144	0.0077	Example 154	0.021
Example 135	0.0086	Example 145	0.0087	Example 155	0.0023
Example 136	0.0051	Example 146	0.0081	Example 156	0.0052

جدول رقم ٣

	IC50 of FVIIa (μ M)		IC50 of FVIIa (μ M)		IC50 of FVIIa (μ M)
Example 158	0.0051	Example 167	0.0111	Example 177	0.0276
Example 159	0.0117	Example 168	0.0028	Example 178	0.0143
Example 160	0.0094	Example 169	0.0028	Example 179	0.0099
Example 161	0.009	Example 170	0.008	Example 180	0.0101
Example 162	0.0165	Example 171	0.0033	Example 181	0.0093
Example 163	0.0105	Example 173	0.0141	Example 183	0.0106
Example 164	0.0245	Example 174	0.0018	Example 184	0.0067
Example 165	0.0258	Example 175	0.0065		
Example 166	0.0187	Example 176	0.0061		

٥ تأثير الاختراع

المركبات وفقا للاختراع الحالي تتضمن تأثيرات مناعية ممتازة ضد عامل التخثر VIIa و تأثيرات مضادة للتخثر ممتازة ، و لذلك تعتبر مفيدة كعوامل علاجية و/أو وقائية للأمراض المصاحبة مع تكون الجلطة (مثلا الجلطة ، التخثر العميق في الوريد ، الانسداد الرئوي pulmonary embolism ، الاحتشاء الدماغي cerebral infarction ، الاحتشاء لعضلة القلب myocardial infarction ، متلازمة تاجية حادة ، عود التضيق الوعائي ، و متلازمة التخثر الوعائي المنتشر) (يوهانس ريوف & هوجو كاتوس ، New antithrobotic drugs on the horizon ، Expert Opin. Invest. Drugs (٢٠٠٣) ١٢ (٥) : صفحات ٧٨١-٧٩٧) .

المواد ذات تأثيرات مناعية ضد عامل التخثر VIIa قد أبلغت أيضا أنها تبدي كبت الانبثاث الورمي الخبيث و الاختزال . لذلك ، فإن مركبات الاختراع الحالي تتضمن تأثيرات مناعية ممتازة ضد عامل التخثر VIIa تعتبر أيضا مفيدة كعوامل علاجية و/أو وقائية للأورام الخبيثة

وما شابه (ماتياس بلتينج وزملاؤه ، تنظيم تولد الأوعية عن طريق إشارة نطاق سيتوبلازمي في عامل نسيجي ، طبيعة الدواء (٢٠٠٤) ١٠ (٥) صفحات ٥٠٢-٥٠٩ ؛ إكس جيانج وزملاؤه ، تكون معقد Xa من عامل نسيجي-عامل VIIa يعزز الاشارة الخلوية وهجرة الخلايا السرطانية الثديية البشرية ، J. Thromb Haemost (٢٠٠٤) ٢ : ٩٣-١٠١ ، خيمبرو ٥ تا شوارتز جي إم ،

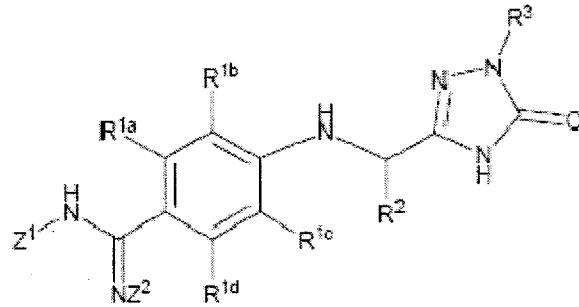
تولد أوعية قالب مانعات عامل نسيجي / عامل VIIa و نمو الورم خلال آلية غير نسيجية . بحوث السرطان (٢٠٠٣) ٦٣ (١١) صفحات ٢٩٩٧-٣٠٠٠ .

حيث أن مركبات الاختراع الحالي تتضمن تأثيرات كابطة ممتازة ضد تجلط الدم ، وتعتبر أكثر أمانا وذات ثبات فيزيائي كيميائي physicochemical مناسب ، تعتبر مفيدة كأدوية ١٠ medicaments ، وبخاصة كموامل علاجية و/أو وقائية للأمراض المصاحبة مع تكون الجلطة .

عناصر الحماية

١ - مركب ممثل بالصيغة العامة (١) أو ملح مشتق منه ، أو هيدرات hydrate مما سبق :

٢ (التركيبية الكيميائية ١)



(1)

٤ حيث أن R^{1a} ، R^{1b} ، R^{1c} ، و R^{1d} كل على حدة يمثل هيدروجين hydrogen ، هيدروكسيل

٥ hydroxyl ، الكيل (٦-١ ذرة كربون) C_{1-6} alkyl أو هالوجين halogen ؛

٦ R^2 تمثل أريل (٦-١٠ ذرة كربون) C_{6-10} aryl اختياريًا يتضمن ٥-١ بديل مختار من

٧ المجموعة A1 بأسفل ، أريل مخلط heteroaryl مكون من ٥-١٠ عنصر به من ٥-١ بديل

٨ مختار من المجموعة A1 بأسفل أو مجموعة حلقيّة مدمجة مع بنزين benzen مكونة من

٩ ٩-١٢ عنصر اختياريًا تتضمن ٥-١ بديل مختار من المجموعة A1 بأسفل ؛

١٠ R^3 تمثل مجموعة مخلطة التدوير غير أروماتية non-aromatic heterocyclic مكونة من ٥

١١ أو ٦ عناصر اختياريًا تتضمن ٥-١ بديل مختارة من المجموعة A1 بأسفل ، أريل (٦-١٠)

١٢ ذرة كربون) C_{6-10} aryl اختياريًا يتضمن ٥-١ بديل مختار من المجموعة A1 بأسفل أو أريل

١٣ مخلط heteroaryl مكون من ٥-١٠ عنصر اختياريًا يتضمن ٥-١ بديل مختار من المجموعة

١٤ A1 بأسفل ؛ و

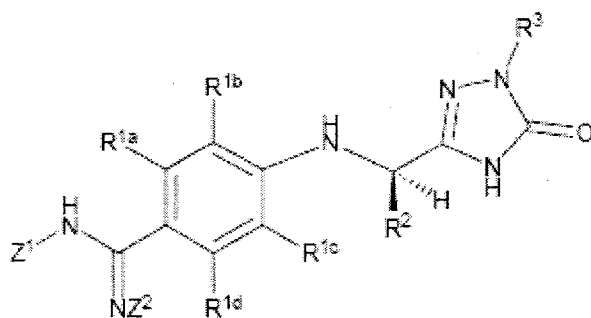
١٥ Z^1 و Z^2 تمثل بهالوجين halogen ،

- ١٦ حيث أن المجموعة A1 تُولف من هيدروكسيل hydroxyl ، هالوجين halogen ،
- ١٧ سيانو cyano ، نيترو nitro ، أكسو oxo ، ألكيل (١-٦ ذرة كربون) C₁₋₆ alkyl
- ١٨ اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة B1 بأسفل ، ألكيل حلقي مكون من
- ١٩ ٨-٣ ذرة كربون C₃₋₈ cycloalkyl به من ٥-١ بديل مختار من المجموعة B1
- ٢٠ بأسفل ، ألكنيل (٢-٦ ذرة كربون) C₂₋₆ alkenyl ، الكاينيل (٢-٦ ذرة كربون)
- ٢١ C₂₋₆ alkynyl ، الكوكسي (١-٦ ذرة كربون) C₁₋₆ alkoxy اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل
- ٢٢ مختار من المجموعة B1 بأسفل ، الكيلوكسي حلقي مكون من ٨-٣ ذرة كربون
- ٢٤ C₃₋₈ cycloalkyloxy اختياريًا يتضمن ٥-١ بديل مختار من المجموعة B1 بأسفل ،
- ٢٥ الكنيلوكسي مكون من ٢-٦ ذرة كربون C₂₋₆ alkenyloxy ، الكاينيلوكسي مكون من ٢-٦
- ٢٦ ذرة كربون C₂₋₆ alkynyloxy ، ثيوالكيل مكون من ١-٦ ذرة كربون C₁₋₆ alkylthio
- ٢٧ ، الكيل سلفينيل (١-٦ ذرة كربون) C₁₋₆ alkylsulfinyl ، الكيل سلفونيلوكسي (١-٦
- ٢٨ ذرة كربون) C₁₋₆ alkylsulfonyloxy ، أريل (٦-١٠ ذرة كربون) C₆₋₁₀ aryl اختياريًا
- ٢٩ تتضمن ٥-١ بديل مختار من المجموعة B1 بأسفل ، أريلوكسي (٦-١٠ ذرة كربون)
- ٣٠ C₆₋₁₀ aryloxy اختياريًا يتضمن ٥-١ بديل مختار من المجموعة B1 بأسفل ، أريل
- ٣١ مخطط heteroaryl مكون من ٥-١٠ عنصر تتضمن ٥-١ بديل مختار من المجموعة
- ٣٢ B1 بأسفل ، أريلوكسي مخطط heteroaryloxy مكون من ٥-١٠ عنصر به ٥-١
- ٣٣ بديل مختار من المجموعة B1 بأسفل ، مجموعة مخططة التدوير غير أروماتية
- ٣٤ non-aromatic heterocyclic مكونة من ٥ أو ٦ عناصر اختياريًا تتضمن ٥-١ بديل
- ٣٥ مختار من المجموعة B1 بأسفل ، مجموعة سيكلوكسي مخططة غير أروماتية
- ٣٦ non-aromatic heterocyclic مكونة من ٥ أو ٦ عناصر اختياريًا تتضمن ٥-١ بديل مختار
- ٣٧ من المجموعة B1 بأسفل ، مجموعة ممثلة بالصيغة -NR¹-R²t و مجموعة ممثلة بالصيغة -
- ٣٨ . CO-R³t

- ٣٩ حيث أن R^{1t} و R^{2t} كل على حدة يمثل هيدروجين hydrogen ، ألكيل (٦-١ ذرة كربون)
- ٤٠ C_{1-6} alkyl اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة B1 بأسفل ، ألكنيل (٦-٢ ذرة
- ٤١ كربون) C_{2-6} alkenyl ، ألكيل كربونيل (٧-٢ ذرة كربون) C_{2-7} alkylcarbonyl ، اختياريًا
- ٤٢ يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة B1 بأسفل ، ألكوكسي كربونيل (٧-٢ ذرة كربون)
- ٤٣ C_{2-7} alkoxycarbonyl اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة B1 بأسفل ، ألكيل
- ٤٤ سلفونيل (٦-١ ذرة كربون) C_{1-6} alkylsulfonyl اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار
- ٤٥ من المجموعة B1 بأسفل ، كربامويل carbamoyl ، أمينوسلفونيل aminosulfonyl ، أريل
- ٤٦ (١٠-٦ ذرة كربون) C_{6-10} aryl اختياريًا يتضمن ٥-١ بديل مختار من المجموعة B1
- ٤٧ بأسفل ، أريل مخلط heteroaryl مكون من ٥-١٠ عنصر اختياريًا يتضمن ٥-١ بديل مختار
- ٤٨ من المجموعة B1 بأسفل ، و R^{3t} تمثل هيدروكسيل hydroxyl ، ألكيل (٦-١ ذرة كربون)
- ٤٩ C_{1-6} alkyl اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة B1 بأسفل ، ألكوكسي (٦-١
- ٥٠ ذرة كربون) C_{1-6} alkoxy اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة B1 بأسفل ،
- ٥١ أمينو amino ، أحادي (ألكيل ٦-١ ذرة كربون) أمينو mono(C_{1-6} alkyl)amino اختياريًا
- ٥٢ يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة B1 بأسفل ، أو ثاني (ألكيل ٦-١ ذرة كربون) أمينو
- ٥٣ di(C_{1-6} alkyl)amino اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة B1 بأسفل ،
- ٥٤ حيث أن المجموعة B1 تؤلف من هيدروكسيل hydroxyl ، هالوجين halogen ، سيانو
- ٥٥ cyano ، أكسو oxo ، ألكوكسي (٦-١ ذرة كربون) C_{1-6} alkoxy اختياريًا يتضمن هالوجين
- ٥٦ halogen ، ألكيل حلقي (٨-٣ ذرة كربون) C_{3-8} cycloalkyl ، أمينو amino ، أحادي (ألكيل
- ٥٧ ٦-١ ذرة كربون) أمينو mono(C_{1-6} alkyl)amino ، ثاني (ألكيل ٦-١ ذرة كربون) أمينو
- ٥٨ di(C_{1-6} alkyl)amino ، كربامويل carbamoyl ، أحادي (ألكيل ٦-١ ذرة كربون)
- ٥٩ أمينوكربونيل mono(C_{1-6} alkyl)aminocarbonyl ، ثاني (ألكيل ٦-١ ذرة كربون)
- ٦٠ أمينوكربونيل di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonyl ، أريل (١٠-٦ ذرة كربون) C_{6-10} aryl

- ٦١ اختياريًا يتضمن ٥-١ بديل مختار من المجموعة C1 بأسفل و أريل مخطط heteroaryl
- ٦٢ مكون من ١٠-٥ عنصر اختياريًا تتضمن ٥-١ بديل مختار من المجموعة C1 بأسفل ،
- ٦٣ حيث أن المجموعة C1 تؤلف من هالوجين halogen ، الكيل (٦-١ ذرة كربون) C_{1-6} alkyl ،
- ٦٤ ألكوكسي (٦-١ ذرة كربون) C_{1-6} alkoxy .

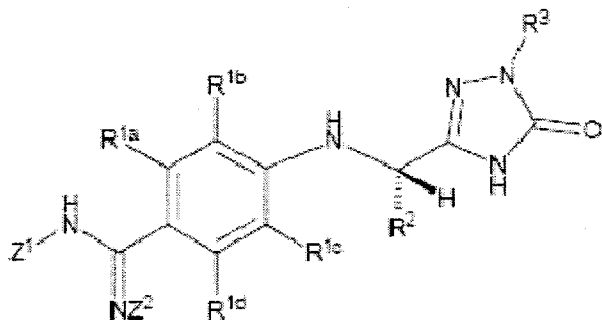
- ١ -٢ مركب ممثل بالصيغة العامة (١-١) ، أو ملح مشتق منها ، أو هيدرات hydrate مما سبق :
- ٢



(1-1)

- ٤ حيث أن R^{1a} ، R^{1b} ، R^{1c} ، R^{1d} ، R^2 ، R^3 ، Z^1 و Z^2 تتضمن على نفس التعريفات مثل R^{1a} ،
- ٥ R^{1b} ، R^{1c} ، R^{1d} ، R^2 ، R^3 ، Z^1 و Z^2 في عنصر الحماية رقم ١ .

- ١ -٣ مركب ممثل بالصيغة العامة (٢-١) ، أو ملح مشتق منها أو هيدرات hydrate مما سبق



(1-2)

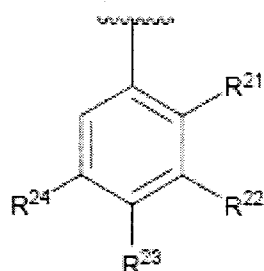
- ٣ حيث أن R^{1a} ، R^{1b} ، R^{1c} ، R^{1d} ، R^2 ، R^3 ، Z^1 و Z تتضمن على نفس المرادفات مثل R^{1a} ،
- ٤ R^{1b} ، R^{1c} ، R^{1d} ، R^2 ، R^3 ، Z^1 و Z^2 في عنصر الحماية رقم ١ .
- ١ ٤- مركب وفقا لأي من عناصر الحماية ٣-١ السابقة ، أو ملح مشتق ، أو هيدرات
- ٢ hydrate مما سبق ، حيث أن R^{1a} ، R^{1b} ، R^{1c} ، و R^{1d} كل على حدة عبارة عن
- ٣ هيدروجين hydrogen ، فلور fluorine أو هيدروكسيل hydroxyl.
- ١ ٥- مركب وفقا لأي من عناصر الحماية ٤-١ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات hydrate مما
- ٢ سبق ، حيث أن R^2 عبارة عن فينيل phenyl اختياريًا يتضمن ٤-١ بديل مختار من
- ٣ المجموعة D1 بأسفل ، بيريديل pyridyl اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة D1
- ٤ بأسفل ، أو مجموعة مخلطة التدوير مع بنزين benzen مكونة من ٩-١٢ عنصر اختياريًا
- ٥ تتضمن ٤-١ بديل مختار من المجموعة D1 بأسفل ،
- ٦ حيث أن المجموعة D1 تؤلف من هيدروكسيل hydroxyl ، هالوجين halogen ، الكيل
- ٧ (٦-١ ذرة كربون) C_{1-6} alkyl اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة D2 بأسفل ،
- ٨ ألكنيل (٦-٢ ذرة كربون) C_{2-6} alkenyl ، الكاينيل (٦-٢ ذرة كربون) C_{2-6} alkynyl ،
- ٩ ألكوكسي (٦-١ ذرة كربون) C_{1-6} alkoxy اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من
- ١٠ المجموعة D2 بأسفل ، ألكنيلوكسي (٦-٢ ذرة كربون) C_{2-6} alkenyloxy ، الكيل
- ١١ سلفونيلوكسي (٦-١ ذرة كربون) C_{1-6} alkylsulfonyloxy ، مجموعة سيكلوكسي مخلطة غير
- ١٢ أروماتية non-aromatic heterocyclic مكونة من ٥ أو ٦ عناصر اختياريًا تتضمن ٣-١ بديل
- ١٣ مختار من المجموعة D2 بأسفل و الكيل كربونيل (٧-٢ ذرة كربون) C_{2-7} alkylcarbonyl ،
- ١٤ حيث أن المجموعة D2 تؤلف من هيدروكسيل hydroxyl ، هالوجين halogen ، سيانو
- ١٥ cyano ، أكسو oxo ، ألكوكسي (٦-١ ذرة كربون) C_{1-6} alkoxy اختياريًا يتضمن هالوجين

- ١٦ halogen ، أحادي (الكيل ٦-١ ذرة كربون) أمين mono(C₁₋₆ alkyl)amino و ، ثاني (الكيل ١٧ ٦-١ ذرة كربون) أمينو di(C₁₋₆ alkyl)amino ، أحادي (الكيل ٦-١ ذرة كربون) ١٨ أمينوكربونيل mono(C₁₋₆ alkyl)aminocarbonyl و ، ثاني (الكيل ٦-١ ذرة كربون) ١٩ أمينوكربونيل di(C₁₋₆ alkyl)aminocarbonyl .

- ١ ٦- مركب وفقا لأي من ٤-١ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات hydrate مما سبق ، حيث أن ٢ R2 عبارة عن فينيل phenyl اختياريًا يتضمن ٤-١ بديل مختار من المجموعة D1 بأسفل ، ٣ حيث أن المجموعة D1 تؤلف من هيدروكسيل hydroxyl ، هالوجين halogen ، ألكيل ٤ (٦-١ ذرة كربون) C₁₋₆ alkyl اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة D2 ٥ بأسفل ، ألكنيل (٦-٢ ذرة كربون) C₂₋₆ alkenyl ، الكاينيل (٦-٢ ذرة كربون) ٦ C₂₋₆ alkynyl ، ألكوكسي (٦-١ ذرة كربون) C₁₋₆ alkoxy اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل ٧ مختار من المجموعة D2 بأسفل ، ألكنيلوكسي (٦-٢ ذرة كربون) C₂₋₆ alkenyloxy ، ٨ الكيل سلفونيلوكسي (٦-١ ذرة كربون) C₁₋₆ alkylsulfonyloxy ، مجموعة سيكلوكسي ٩ غير اروماتية non-aromatic heterocyclic مكونة من ٥ أو ٦ عناصر اختياريًا ١٠ تتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة D2 بأسفل والكيل كربونيل (٧-٢ ذرة ١١ كربون) C₂₋₇ alkylcarbonyl ، ١٢ حيث أن المجموعة D2 تؤلف من هيدروكسيل hydroxyl ، هالوجين halogen ، سيانو ١٣ cyano ، أكسو oxo ، ألكوكسي (٦-١ ذرة كربون) C₁₋₆ alkoxy اختياريًا يتضمن هالوجين ١٤ halogen ، أحادي (الكيل ٦-١ ذرة كربون) أمينو mono(C₁₋₆ alkyl)amino ، ثاني (الكيل ١٥ ٦-١ ذرة كربون) أمينو di(C₁₋₆ alkyl)amino ، أحادي (الكيل ٦-١ ذرة كربون) ١٦ أمينوكربونيل mono(C₁₋₆ alkyl)aminocarbonyl وثاني (الكيل ٦-١ ذرة كربون) ١٧ أمينوكربونيل di(C₁₋₆ alkyl)aminocarbonyl .

- ١ ٧- مركب وفقا لأي من ١-٤ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات hydrate مما سبق ، حيث أن
- ٢ R2 عبارة عن فينيل phenyl اختياريًا يتضمن ٢ أو ٣ بديل مختار من المجموعة D3 بأسفل ،
- ٣ حيث أن المجموعة D3 تؤلف من فلور fluorine ، كلور chlorine ، ميثيل methyl اختياريًا
- ٤ يتضمن ١ بديل مختار من المجموعة D4 بأسفل ، إيثيل ethyl اختياريًا يتضمن ١ بديل مختار
- ٥ من المجموعة D4 بأسفل ، فنيل vinyl ، إيثاينيل ethynyl ، ميثوكسي methoxy اختياريًا
- ٦ تتضمن ١ أو ٢ بديل مختار من المجموعة D4 بأسفل ، إيثوكسي ethoxy ، اختياريًا يتضمن
- ٧ ١ أو ٢ بديل مختار من المجموعة D4 بأسفل ، ١-بروبيلوكسي 1-propyloxy اختياريًا
- ٨ يتضمن ١ أو ٢ بديل مختار من المجموعة D4 بأسفل ، ٢-بروبيلوكسي 2-propyloxy
- ٩ اختياريًا يتضمن ١ أو ٢ بديل مختار من المجموعة D4 بأسفل ، أليلوكسي allyloxy ،
- ١٠ رباعي هيدروفيورلوكسي tetrahydrofuryloxy ، رباعي هيدروبييرانيلوكسي
- ١١ tetrahydropyranyloxy ، و أسيتيل acetyl ،
- ١٢ حيث أن المجموعة D4 تؤلف من هيدروكسيل hydroxyl ، فلور fluorine ، سيانو cyano ،
- ١٣ ميثوكسي methoxy ، ميثيل أمينو methylamino ، ثاني ميثيل أمينو dimethylamino ، ميثيل
- ١٤ أمينوكربونيل methylaminocarbonyl ، و ثاني ميثيل أمينوكربونيل
- ١٥ dimethylaminocarbonyl .

- ١ ٨- مركب وفقا لأي من عناصر الحماية ١-٤ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات hydrate مما
- ٢ سبق ، حيث أن R2 عبارة عن مجموعة ممثلة بالصيغة :



٣

- ٤ حيث أن
- ٥ R^{21} تمثل هيدروجين hydrogen ، فلور fluorine ، أو كلور chlorine ؛
- ٦ R^{22} تمثل هيدروجين hydrogen ، هيدروكسيل hydroxyl ، ميثيل methyl اختياريًا يتضمن
- ٧ ١ بديل مختار من المجموعة D5 بأسفل ، إيثيل ethyl اختياريًا يتضمن ١ بديل مختار من
- ٨ المجموعة D5 بأسفل ، ميثوكسي methoxy اختياريًا تتضمن ١ بديل مختار من المجموعة
- ٩ D5 بأسفل ، إيثوكسي ethoxy ، اختياريًا يتضمن ١ أو ٢ بديل مختار من المجموعة D5
- ١٠ بأسفل ، ١-بروبيلوكسي 1-propyloxy اختياريًا يتضمن ١ أو ٢ بديل مختار من المجموعة
- ١١ D5 بأسفل ، ٢-بروبيلوكسي 2-propyloxy اختياريًا يتضمن ١ أو ٢ بديل مختار من
- ١٢ المجموعة D5 بأسفل ، أليلوكسي allyloxy ، رباعي هيدروفيوريلوكسي
- ١٣ tetrahydrofuryloxy ، رباعي هيدروبيرانييلوكسي tetrahydropyranyloxy ، أو أسيتيل
- ١٤ ، acetyl
- ١٥ R^{23} تمثل هيدروجين hydrogen ، فلور fluorine ، هيدروكسيل hydroxyl ، ميثوكسي
- ١٦ methoxy اختياريًا تتضمن ١ بديل مختار من المجموعة D6 بأسفل ، إيثوكسي ethoxy
- ١٧ اختياريًا يتضمن ١ أو ٢ بديل مختار من المجموعة D6 بأسفل ، ٢-بروبيلوكسي
- ١٨ 2-propyloxy اختياريًا يتضمن ١ أو ٢ بديل مختار من المجموعة D6 بأسفل ، و
- ١٩ +R تمثل هيدروجين hydrogen ، فلور fluorine ، هيدروكسيل hydroxyl ، ميثيل methyl
- ٢٠ اختياريًا يتضمن ١ بديل مختار من المجموعة D7 بأسفل ، إيثيل ethyl ، فنيل vinyl ، إيثاينيل
- ٢١ ethynyl ، ميثوكسي methoxy اختياريًا يتضمن ١ بديل مختار من المجموعة D7 بأسفل ،
- ٢٢ ٢-بروبيلوكسي 2-propyloxy أو أليلوكسي allyloxy ،
- ٢٣ حيث أن المجموعة D5 تؤلف من هيدروكسيل hydroxyl ، فلور fluorine ، سيانو cyano ،
- ٢٤ ميثوكسي methoxy ، ثاني ميثيل أمينو dimethylamino و ثاني ميثيل أمينوكربونيل
- ٢٥ ، dimethylaminocarbonyl

- ٢٦ حيث أن المجموعة D6 تُولف من فلور fluorine ، سيانو cyano ، ميثوكسي methoxy ، ثاني
 ٢٧ ميثيل أمينو dimethylamino ، ميثيل أمينوكربونيل methylaminocarbonyl و ثاني ميثيل
 ٢٨ أمينوكربونيل dimethylaminocarbonyl ،
 ٢٩ حيث أن المجموعة D7 تُولف من هيدروكسيل hydroxyl ، فلور fluorine ، سيانو cyano
 ٣٠ و إيثوكسي ethoxy متضمن على واحد ميثوكسي methoxy .

- ١ ٩- مركب وفقا لعنصر الحماية ٨ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات hydrate مما سبق ، حيث
 ٢ أن R^{21} عبارة عن هيدروجين hydrogen أو فلور fluorine.

- ١ ١٠- مركب وفقا لعنصر الحماية ٨ أو ٩ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات hydrate
 ٢ منها ، حيث أن R^{22} عبارة عن هيدروجين hydrogen ، هيدروكسيل hydroxyl ،
 ٣ سيانوميثيل cyanomethyl ، ميثوكسي ميثيل methoxymethyl ، ميثوكسي methoxy ،
 ٤ ثاني ميثيل أمينوكربونيل ميثوكسي dimethylaminocarbonylmethoxy ، إيثوكسي
 ٥ ethoxy ، ٢-فلوروايثوكسي 2-fluoroethoxy ، ٢-هيدروكسي إيثوكسي
 ٦ 2-hydroxyethoxy ، ٢-ميثوكسي إيثوكسي 2-methoxyethoxy ، ٢-(ثاني ميثيل
 ٧ أمينو)إيثوكسي 2-(dimethylamino)ethoxy ، رباعي هيدروفيوريلوكسي
 ٨ tetrahydrofuryloxy ، أو رباعي هيدروبييرانيلوكسي tetrahydropyranyloxy .

- ١ ١١- مركب وفقا لأي من عناصر الحماية ٨-١٠ ، أو ملح مشتق منه أو
 ٢ هيدرات hydrate مما سبق ، حيث أن R^{23} عبارة عن هيدروجين hydrogen ،
 ٣ فلور fluorine ، ميثوكسي methoxy ، سيانوميثوكسي cyanomethoxy أو إيثوكسي
 ٤ . ethoxy

- ١ ١٢- مركب وفقا لأي من عناصر الحماية ٨-١١ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات
- ٢ hydrate مما سبق ، حيث أن R24 عبارة عن هيدروجين hydrogen ، هيدروكسيل
- ٣ hydroxyl ، ميثيل methyl ، ميثوكسي methoxymethyl ، إيثيل ethyl ، فنيل vinyl ،
- ٤ إيثاينيل ethynyl ، ميثوكسي methoxy ، إيثوكسي ethoxy أو ٢-فلوروإيثوكسي
- ٥ 2-fluoroethoxy .

- ١ ١٣- مركب وفقا لأي من عناصر الحماية ١-٤ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات hydrate مما
- ٢ سبق ، حيث أن R2 عبارة عن بيريديل pyridyl اختياريًا يتضمن ١-٣ بديل مختار من
- ٣ المجموعة D1 بأسفل ،
- ٤ حيث أن المجموعة D1 تؤلف من هيدروكسيل hydroxyl ، هالوجين halogen ، الكيل (١-)
- ٥ ٦ ذرة كربون) C₁₋₆ alkyl اختياريًا يتضمن ١-٣ بديل مختار من المجموعة D2 بأسفل ،
- ٦ ألكينيل (٢-٦ ذرة كربون) C₂₋₆ alkenyl ، الكاينيل (٢-٦ ذرة كربون) C₂₋₆ alkynyl ،
- ٧ ألكوكسي (١-٦ ذرة كربون) C₁₋₆ alkoxy اختياريًا يتضمن ١-٣ بديل مختار من
- ٨ المجموعة D2 بأسفل ، ألكينيلوكسي (٢-٦ ذرة كربون) C₂₋₆ alkenyloxy ، الكيل
- ٩ سلفونيلوكسي (١-٦ ذرة كربون) C₁₋₆ alkylsulfonyloxy ، مجموعة سيكلوكسي مخططة
- ١٠ غير أروماتية non-aromatic heterocyclic مكونة من ٥ أو ٦ عناصر اختياريًا تتضمن
- ١١ ١-٣ بديل مختار من المجموعة D2 بأسفل و الكيل كربونيل (٢-٧ ذرة كربون)
- ١٢ C₂₋₇ alkylcarbonyl ،
- ١٣ حيث أن المجموعة D2 تؤلف من هيدروكسيل hydroxyl ، هالوجين halogen ، سيانو
- ١٤ cyano ، أكسو oxo ، ألكوكسي (١-٦ ذرة كربون) C₁₋₆ alkoxy اختياريًا يتضمن هالوجين
- ١٥ halogen ، أحادي (الكيل ١-٦ ذرة كربون) أمينو mono(C₁₋₆ alkyl)amino ، ثاني (الكيل
- ١٦ ١-٦ ذرة كربون) أمينو di(C₁₋₆ alkyl)amino ، أحادي (الكيل ١-٦ ذرة كربون)

١٧ أمينوكربونيل mono(C₁₋₆ alkyl)aminocarbonyl ، وثاني (الكيل ٦-١ ذرة كربون)

١٨ أمينوكربونيل di(C₁₋₆ alkyl)aminocarbonyl .

١ ١٤- مركب وفقا لأي من عناصر الحماية ٤-١ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات hydrate

٢ مما سبق ، حيث أن R₂ عبارة عن بيريديل pyridyl متضمن ٢ بديل مختار من

٣ المجموعة المكونة من ألكيل (٦-١ ذرة كربون) C₁₋₆ alkyl و الكوكسي (٦-١ ذرة

٤ كربون) C₁₋₆ alkoxy .

١ ١٥- مركب وفقا لأي من عناصر الحماية ٤-١ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات

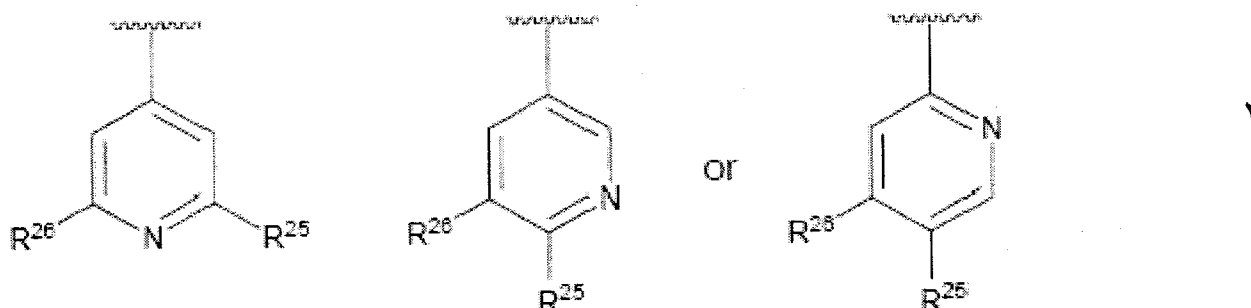
٢ hydrate مما سبق ، حيث أن R₂ عبارة عن بيريديل pyridyl متضمن ٢ بديل

٣ مختار من المجموعة المكونة من ميثيل methyl ، ميثوكسي methoxy ، و إيثوكسي

٤ ethoxy .

١ ١٦- مركب وفقا لأي من عناصر الحماية ٤-١ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات hydrate مما

٢ سبق ، حيث أن R₂ تمثل بالصيغة :

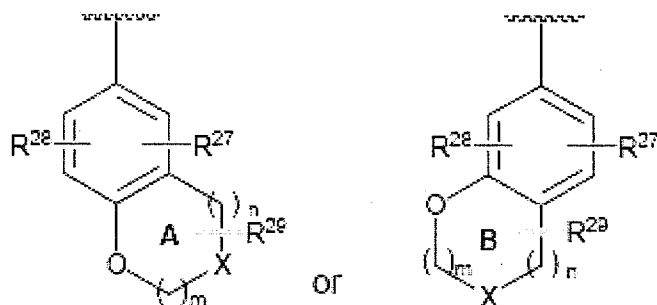


١١ حيث أن R²⁵ تمثل ميثيل methyl أو ميثوكسي methoxy ؛ و R²⁶ تمثل ميثوكسي methoxy

١٢ أو إيثوكسي ethoxy .

- ١٣ ١٧- مركب وفقا لأي من عناصر الحماية ١-٤ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات
- ١٤ hydrate مما سبق ، حيث أن R2 عبارة عن مجموعة حلقية مدمجة مع بنزين
- ١٥ benzen مكونة من ٩-١٢ عنصر اختياريا تتضمن ١-٤ بديل مختار من المجموعة D1
- ١٦ بأسفل ،
- ١٧ حيث أن المجموعة D1 تؤلف من هيدروكسيل hydroxyl ، هالوجين halogen ، الكيل
- ١٨ (١-٦ ذرة كربون) C₁₋₆ alkyl اختياريا يتضمن ١-٣ بديل مختار من المجموعة D2 بأسفل ،
- ١٩ ألكينيل (٢-٦ ذرة كربون) C₂₋₆ alkenyl ، الكاينيل (٢-٦ ذرة كربون) C₂₋₆ alkynyl ،
- ٢٠ ألكوكسي (١-٦ ذرة كربون) C₁₋₆ alkoxy اختياريا يتضمن ١-٣ بديل مختار من
- ٢١ المجموعة D2 بأسفل ، ألكينيلوكسي (٢-٦ ذرة كربون) C₂₋₆ alkenyloxy ، الكيل
- ٢٢ سلفونيلوكسي (١-٦ ذرة كربون) C₁₋₆ alkylsulfonyloxy ، مجموعة سيكلوكسي مخلطة غير
- ٢٣ أروماتية non-aromatic heterocyclic مكونة من ٥ أو ٦ عناصر اختياريا تتضمن ١-٣ بديل
- ٢٤ مختار من المجموعة D2 بأسفل و الكيل كربونيل (٢-٧ ذرة كربون) C₂₋₇ alkylcarbonyl ،
- ٢٥ حيث أن المجموعة D2 تؤلف من هيدروكسيل hydroxyl ، هالوجين halogen ، سيانو
- ٢٦ cyano ، أكسو oxo ، ألكوكسي (١-٦ ذرة كربون) C₁₋₆ alkoxy اختياريا يتضمن هالوجين
- ٢٧ halogen ، أحادي (الكيل ١-٦ ذرة كربون) أمينو mono(C₁₋₆ alkyl)amino ، ثاني (الكيل
- ٢٨ ١-٦ ذرة كربون) أمينو di(C₁₋₆ alkyl)amino ، أحادي (الكيل ١-٦ ذرة كربون)
- ٢٩ أمينوكربونيل mono(C₁₋₆ alkyl)aminocarbonyl ، و ثاني (الكيل ١-٦ ذرة كربون)
- ٣٠ أمينوكربونيل di(C₁₋₆ alkyl)aminocarbonyl.

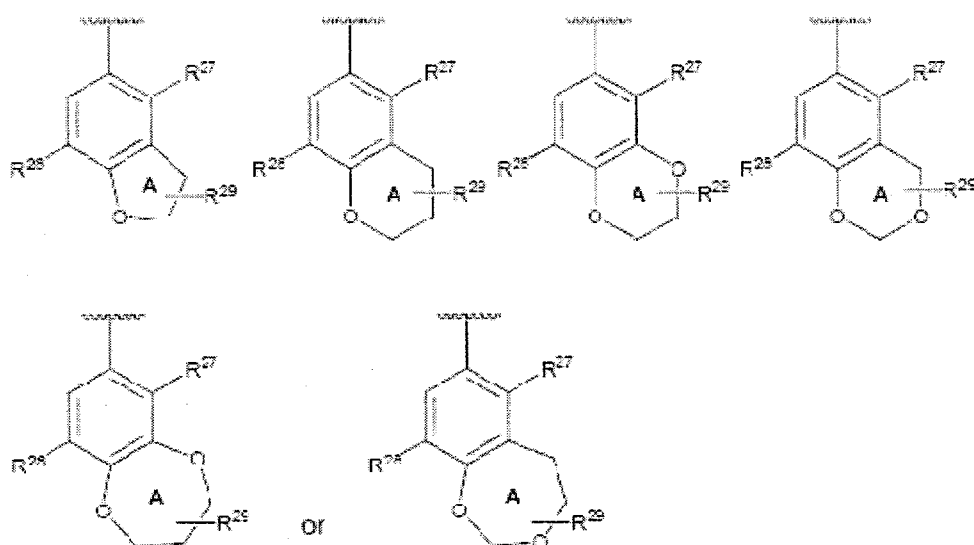
- ١ ١٨- مركب وفقا لأي من عناصر الحماية ١-٤ ، أو ملح مشتق منه ، أو هيدرات hydrate
- ٢ مما سبق ، حيث أن R2 عبارة عن مجموعة ممثلة بالصيغة :



- ٢ حيث أن R^{27} تمثل هيدروجين أو هالوجين halogen ؛
- ٣ R^{28} تمثل هيدروجين ، هيدروكسيل hydroxyl ، هالوجين halogen ، الكيل
- ٤ (٦-١ ذرة كربون) C_{1-6} alkyl اختياريًا به ٣-١ بديل مختار من المجموعة D8 بأسفل ،
- ٥ الكنيل (٦-٢ ذرة كربون) C_{2-6} alkenyl ، ألكاينيل (٦-٢ ذرة كربون) C_{2-6} alkynyl ،
- ٦ ألكوكسي (٦-٠١ ذرة كربون) اختياريًا به ٣-١ بديل مختار من المجموعة D8 بأسفل أو الكيل
- ٧ كربونيل (٧-٢ ذرة كربون) C_{2-7} alkylcarbonyl ؛
- ٨ R^{29} تمثل هيدروجين ، سيانو cyano ، الكيل (٦-١ ذرة كربون) C_{1-6} alkyl
- ٩ اختياريًا به ٣-١ بديل مختار من المجموعة D8 بأسفل ، الكوكسي (٦-١ ذرة كربون)
- ١٠ C_{1-6} alkoxy به ٣-١ بديل مختار من المجموعة D8 بأسفل أو كربامويل carbamoyl ؛
- ١١ X تمثل كربون carbon اختياريًا يتضمن ١ أو ٢ بديل مختار من المجموعة D8 بأسفل ،
- ١٢ نيتروجين nitrogen اختياريًا به ١ بديل مختار من المجموعة D8 بأسفل أو أكسجين
- ١٣ ؛ oxygen
- ١٤ m تمثل رقم صحيح من صفر-٣ و n تمثل عدد صحيح من صفر-٢ ، حيث أن مجموعة m
- ١٥ و n يكون ٤-١ ؛ و
- ١٦ الحلقات A و B اختياريًا تحتوي على واحد رابطة ثنائية في الحلقة و اختياريًا تتضمن
- ١٧ مجموعة أوكسو oxo على الحلقة ،

- ١٩ حيث أن المجموعة D8 تؤلف من هيدروجين hydrogen ، هيدروكسيل hydroxyl ، هالوجين
- ٢٠ halogen ، ألكوكسي (٦-١ ذرة كربون) C₁₋₆ alkoxy ، أحادي (ألكيل ٦-١ ذرة كربون)
- ٢١ أمينو mono(C₁₋₆ alkyl)amino ، ثاني (ألكيل ٦-١ ذرة كربون) أمينو di(C₁₋₆ alkyl)amino ،
- ٢٢ أحادي (ألكيل ٦-١ ذرة كربون) أمينوكربونيل mono(C₁₋₆ alkyl)aminocarbonyl و ثاني
- ٢٣ (ألكيل ٦-١ ذرة كربون) أمينوكربونيل di(C₁₋₆ alkyl)aminocarbonyl .

- ١ ١٩- مركب وفقا لعنصر الحماية ١٨ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات hydrate مما سبق ،
- ٢ حيث أن R₂ عبارة عن مجموعة ممثلة بالتركيبية :



- ٤ حيث أن R²⁷ تمثل هيدروجين hydrogen أو هالوجين halogen ؛
- ٥ R²⁸ تمثل هيدروجين hydrogen ، هيدروكسيل hydroxyl ، ألكيل (٦-١ ذرة كربون)
- ٦ C₁₋₆ alkyl اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة D8 بأسفل ، الكنيل (٦-٢ ذرة
- ٧ كربون) C₂₋₆ alkenyl ، ألكاينيل (٦-٢ ذرة كربون) C₂₋₆ alkynyl ، ألكوكسي (٦-١ ذرة
- ٨ كربون) C₁₋₆ alkoxy اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة D8 بأسفل أو ألكيل
- ٩ كربونيل (٧-٢ ذرة كربون) C₂₋₇ alkylcarbonyl ؛

- ١٠ R^{29} تمثل هيدروجين hydrogen ، سيانو cyano ، ألكيل (٦-١ ذرة كربون) C_{1-6} alkyl
- ١١ اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة D8 بأسفل ، ألكوكسي (٦-١ ذرة كربون)
- ١٢ C_{1-6} alkoxy متضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة D8 بأسفل أو أمينوكربونيل ؛ و
- ١٣ الحلقة A اختياريًا تحتوي مجموعة أوكسو oxo على الحلقة ،
- ١٤ حيث أن المجموعة D8 تؤلف من هيدروجين hydrogen ، هيدروكسيل hydroxyl ، هالوجين
- ١٥ halogen ، ألكوكسي (٦-١ ذرة كربون) C_{1-6} alkoxy ، أحادي (الكيل ٦-١ ذرة كربون)
- ١٦ أمينو mono(C_{1-6} alkyl)amino ، ثاني (الكيل ٦-١ ذرة كربون) أمينو di(C_{1-6} alkyl)amino ،
- ١٧ أحادي (الكيل ٦-١ ذرة كربون) أمينوكربونيل mono(C_{1-6} alkyl)aminocarbonyl وثاني
- ١٨ (ألكيل ٦-١ ذرة كربون) أمينوكربونيل di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonyl .

- ١ ٢٠- مركب وفقًا لعنصر الحماية ١٩ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات hydrate مما سبق ،
- ٢ حيث أن R+ عبارة عن ميثيل methyl ، إيثيل ethyl ، ميثوكسي methoxy ، إيثوكسي
- ٣ ethoxy ، فنيل vinyl ، أو إيثاينيل ethynyl .

- ١ ٢١- مركب وفقًا لعنصر الحماية ١٩ أو ٢٠ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات hydrate ما
- ٢ سبق ، حيث أن R^{29} عبارة عن هيدروجين hydrogen .

- ١ ٢٢- مركب وفقًا لأي من عناصر الحماية ١-٢١ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات hydrate
- ٢ مما سبق ، حيث R3 عبارة عن فينيل phenyl اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من
- ٣ المجموعة E1 بأسفل ، بيريديل pyridyl اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة E1
- ٤ بأسفل ، -أوكسي بيريديل N-oxypyridyl اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة
- ٥ E1 بأسفل ، N -ألكيل بيريدينيوم (٦-١ ذرة كربون) N- C_{1-6} alkylpyridinium اختياريًا

- ٦ يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة E1 بأسفل ، بيرازينيل (pyrazinyl) اختياريًا يتضمن
- ٧ ٣-١ بديل مختار من المجموعة E1 بأسفل ، بيريدازينيل (pyridazinyl) اختياريًا يتضمن ٣-١
- ٨ بديل مختار من المجموعة E1 بأسفل ، بيريميدينيل (pyrimidinyl) اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل
- ٩ مختار من المجموعة E1 بأسفل ، بيرازوليل (pyrazolyl) اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار
- ١٠ من المجموعة E1 بأسفل ، إيميدازوليل (imidazolyl) اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من
- ١١ المجموعة E1 بأسفل ، ثيازوليل (thiazolyl) اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة
- ١٢ E1 بأسفل ، ثاينيل (thienyl) اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة E1 بأسفل ،
- ١٣ ثاني هيدروبيرازينيل dihydropyrazinyl متضمن مجموعة أوكسو oxo ، بحيث أن عندما R3
- ١٤ عبارة عن N - ألكيل بيريدينيوم (٦-١ ذرة كربون) N-C₁₋₆ alkylpyridinium ، R3 تشكل
- ١٥ زوج أيوني ion pair مع أنيون anion في الجزيء ،
- ١٦ حيث أن المجموعة E1 تؤلف من هيدروكسيل hydroxyl ، هالوجين halogen ، سيانو
- ١٧ cyano ، الكيل (٦-١ ذرة كربون) C₁₋₆ alkyl ، الكوكسي (٦-١ ذرة كربون) C₁₋₆ alkoxy
- ١٨ مجموعة ممثلة بالصيغة -NH-R_{21t} و مجموعة ممثلة بالصيغة -CO-R_{21t} ؛
- ١٩ حيث أن R^{21t} تمثل هيدروجين hydrogen ، الكيل (٦-١ ذرة كربون) C₁₋₆ alkyl ، الكنيل
- ٢٠ (٦-٢ ذرة كربون) C₂₋₆ alkenyl ، ألكيل كربونيل (٢-٧ ذرة كربون) C₂₋₇ alkylcarbonyl
- ٢١ اختياريًا يتضمن ٣-١ بديل مختار من المجموعة E2 بأسفل ، ألكيل سلفونيل (٦-١ ذرة
- ٢٢ كربون) C₁₋₆ alkylsulfonyl به ٣-١ بديل مختار من المجموعة E2 بأسفل ، كربامويل
- ٢٣ carbamoyl ، أو أمينوسلفونيل aminosulfonyl ، و
- ٢٤ R^{21t} تمثل هيدروكسيل hydroxyl ، الكيل (٦-١ ذرة كربون) C₁₋₆ alkyl ، ألكوكسي
- ٢٥ (٦-١ ذرة كربون) C₁₋₆ alkoxy ، أمينو amino ، أحادي (ألكيل ٦-١ ذرة كربون)
- ٢٦ أمينو mono(C₁₋₆ alkyl)amino أو ثاني (ألكيل ٦-١ ذرة كربون) أمينو
- ٢٧ ، di(C₁₋₆ alkyl)amino

- ٢٨ حيث أن المجموعة E2 تؤلف من هيدروكسيل hydroxyl ، الكوكسي (١-٦ ذرة كربون)
- ٢٩ C_{1-6} alkoxy و ألكيل حلقي (٣-٨ ذرة كربون) C_{3-8} cycloalkyl.
- ١ ٢٣- مركب وفقا لأي من عناصر الحماية ١-٢١ ، أو ملح مشتق منها أو هيدرات
- ٢ hydrate مما سبق ، حيث أن R3 عبارة عن فينيل phenyl اختياريًا تتضمن ١ أو ٢ بديل
- ٣ مختار من المجموعة E3 بأسفل ، بيريديل pyridyl اختياريًا تتضمن ١ أو ٢ بديل مختار
- ٤ من المجموعة E3 بأسفل ، N-أكسي بيريديل N-oxypyridyl اختياريًا تتضمن ١ أو ٢
- ٥ بديل مختار من المجموعة E3 بأسفل ، بيرازينيل pyrazinyl اختياريًا تتضمن ١ أو ٢ بديل
- ٦ مختار من المجموعة E3 بأسفل ، بيريديازينيل pyridazinyl اختياريًا تتضمن ١ أو ٢ بديل
- ٧ مختار من المجموعة E3 بأسفل ، بيرازوليل pyrazolyl اختياريًا تتضمن ١ أو ٢ بديل
- ٨ مختار من المجموعة E3 بأسفل ، إيميدازوليل imidazolyl اختياريًا تتضمن ١ أو ٢ بديل
- ٩ مختار من المجموعة E3 بأسفل ، ثيازوليل thiazolyl اختياريًا تتضمن ١ أو ٢ بديل مختار
- ١٠ من المجموعة E3 بأسفل ، ثاينيل thienyl اختياريًا تتضمن ١ أو ٢ بديل مختار من
- ١١ المجموعة E3 بأسفل ، أو ثاني هيدروبيرازينيل dihydropyrazinyl متضمن مجموعة أكو
- ١٢ ، oxo
- ١٣ حيث أن E3 تؤلف من هالوجين halogen ، الكيل (١-٦ ذرة كربون) C_{1-6} alkyl ، الكوكسي
- ١٤ (١-٦ ذرة كربون) C_{1-6} alkoxy ، مجموعة ممثلة بالصيغة $-NH-R^{22t}$ ،
- ١٥ حيث أن R^{22t} تمثل هيدروجين hydrogen ، أو الكوكسي كربونيل (٢-٧ ذرة كربون)
- ١٦ C_{2-7} alkoxycarbonyl ، و مجموعة ممثلة بالصيغة $-CO-R^{32t}$ ،
- ١٧ حيث أن R^{32t} تمثل هيدروكسيل hydroxyl ، الكوكسي (١-٦ ذرة كربون) C_{1-6} alkoxy أو
- ١٨ أمينو amino.

- ١ -٢٤- مركب وفقا لأي من عناصر الحماية ١-٢١ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات
- ٢ hydrate مما سبق ، حيث أن R3 عبارة عن فينيل phenyl اختياريا به مجموعة
- ٣ واحدة مختارة من المجموعة E4 بأسفل ، بيريديل pyridyl اختياريا يتضمن مجموعة
- ٤ واحدة مختارة من المجموعة E5 بأسفل ، N-أكسي بيريديل N-oxypyridyl ،
- ٥ بيرازينيل pyrazinyl ، بيريدازينيل pyridazinyl ، بيريميدينيل pyrimidinyl ،
- ٦ بيرازوليل pyrazolyl اختياريا به مجموعة واحدة مختارة من المجموعة
- ٧ E4 بأسفل ، ثيازوليل thiazolyl اختياريا به مجموعة واحدة مختارة من
- ٨ المجموعة E4 بأسفل ، ثاينيل thienyl اختياريا به مجموعة واحدة مختارة من
- ٩ المجموعة E4 بأسفل ، أو ثاني هيدروبيرازينيل dihydropyrazinyl به مجموعة
- ١٠ أكسو oxo ،
- ١١ حيث أن المجموعة E4 تؤلف من ميثوكسي methoxy ، كربوكسيل carboxyl ، كربامويل
- ١٢ carbamoyl ، ميثوكسي كربونيل methoxycarbonyl ، و ميثوكسي كربونيل أمينو
- ١٣ methoxycarbonylamino ،
- ١٤ حيث أن المجموعة E5 تؤلف من الفلور fluorine ، ميثيل methyl ، ميثوكسي methoxy
- ١٥ وأمينو amino .

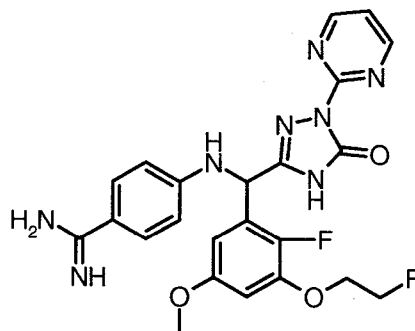
- ١ -٢٥- دواء مشتمل مركب وفقا لأي من عناصر الحماية ١-٢٤ ، أو ملح مشتق أو هيدرات
- ٢ hydrate مما سبق .

- ١ -٢٦- عامل علاجي و/أو وقائي لمرض مصاحب مع تكون التخثر thrombosis ، مشتمل
- ٢ مركب وفقا لأي من عناصر الحماية ١-٢٤ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات hydrate مما
- ٣ سبق .

- ٢٧- عامل علاجي و/أو وقائي لمرض مختار من المجموعة F1 بأسفل ، مشتمل على مركب
 ٢ وفقا لأي من عناصر الحماية ١-٢٤ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات hydrate مما سبق ،
 ٣ حيث أن المجموعة F1 تؤلف من التخرثر thrombosis ، التخرثر العميق thrombosis في الوريد
 ٤ vein ، الانسداد الرئوي pulmonary embolism ، الاحتشاء الدماغي cerebral infarction ،
 ٥ الاحتشاء لعضلة القلب myocardial infarction ، متلازمة تاجية حادة
 ٦ acute coronary syndrome ، عود التضيق الوعائي vascular restenosis ، متلازمة التخرثر
 ٧ الوعائي المنتشر disseminated intravascular coagulation syndrome ، و الورم الخبيث
 ٨ malignant tumor.

- ٢٨- عامل علاجي و/أو وقائي لمرض مختار من المجموعة F2 بأسفل ، مشتمل مركب
 ٢ وفقا لأي من عناصر الحماية ١-٢٤ ، أو ملح مشتق منه أو هيدرات hydrate مما
 ٣ سبق ،
 ٤ حيث أن المجموعة F2 تؤلف من التخرثر thrombosis ، التخرثر العميق في الوريد
 ٥ deep vein thrombosis ، الانسداد الرئوي pulmonary embolism ، الاحتشاء
 ٦ الدماغي cerebral infarction ، الاحتشاء لعضلة القلب myocardial infarction ، متلازمة
 ٧ تاجية حادة ، عود التضيق الوعائي ، و متلازمة التخرثر الوعائي المنتشر .

- ٢٩- المركب وفقا لعنصر الحماية ١ هو ٤-((٢-فلورو-٣-((٢-فلوروإيثوكسي)-٥-
 ٢ ميثوكسي فينيل)-٥-أكسو-١-بيريميدين-٢-يل-٤-٥، ثاني هيدرو-١ H-٢، ١)
 ٣ (٤، تريازول-٣-يل)ميثيل)أمينو)بنزاميدين
 ٤ 4-([2-fluoro-3-(2-fluoroethoxy)-5-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl)-4,5-
 ٥ dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl} amino)benzamidine.



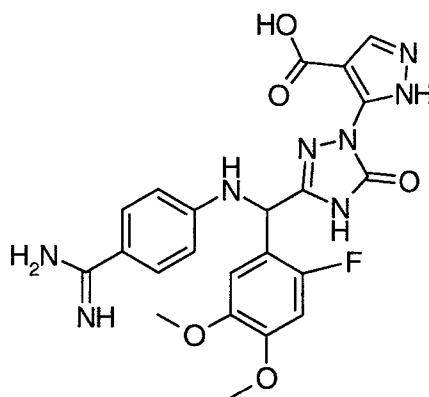
٣٠- المركب وفقا لعنصر الحماية ١ هو ٥-(٣-((٤-كرباميميديويل فينيل أمينو)-(٢)-

فلورو-٤، ٥-ثاني ميثوكسي فينيل)ميثيل)-٥-أكسو-٤، ٥-ثاني هيدرو-(١، ٢،

٤)تريازول-١-يل)-١ H -بيرازول-٤-حمض كربوكسيليك

5-{3-[(4carbamimidoylphenylamino)-(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)methyl]-5-oxo-

4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}-1H-pyrazole-4-carboxylic acid.



٣١- المركب وفقا لعنصر الحماية ١ هو ٣-(٣-((٤-كرباميميديويل فينيل أمينو)-(٥)-

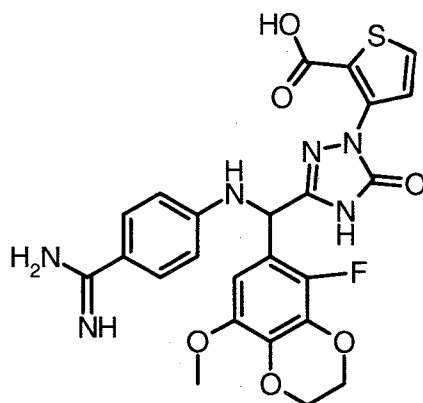
فلورو-٨-ميثوكسي-٢، ٣-ثاني هيدروبنزو(٤، ١)ديوكسين-٦-يل)ميثيل)-٥-أكسو-٤، ٥-

ثاني هيدرو-(١، ٢، ٤)تريازول-١-يل)ثيوفين-٢-حمض كربوكسيليك

3-{3-[(4-carbamimidoxylphenylamino)-(5-fluoro-8-methoxy-2,3-

dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-

yl}thiophene-2-carboxylic acid.



٧

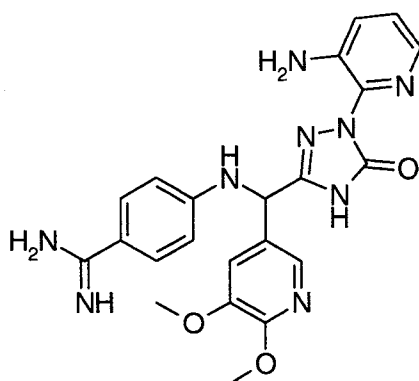
١ ٣٢- المركب وفقا لعنصر الحماية ١ هو ٤-(((١-((٣-أمينوبيريدين-٢-يل)-٥-أكسو-٤-

٢ ٥، ثاني هيدرو-١ H- (١، ٢، ٤)-تريازول-٣-يل)- (٥، ٦-ثاني ميثوكسي بيريدين-٣-

٣ يل(ميثيل)أمينو)بنزاميدين

٤ 4-{{{[1-(3-Aminopyridin-2-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-(5,6-

٥ dimethoxypyridin-3-yl)methyl]amino} benzamidine.



٦

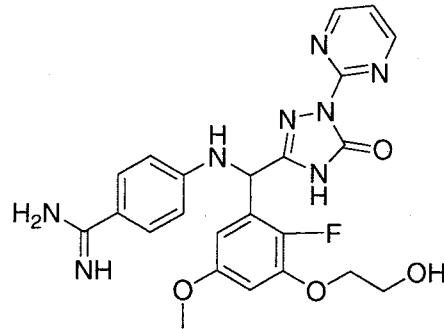
١ ٣٣- المركب وفقا لعنصر الحماية ١ هو ٤-(((٢-فلورو-٣-((٢-هيدروكسي إيثوكسي)-٥-

٢ ميثوكسي فينيل)- (٥-أكسو-١-بيريميدين-٢-يل-٤، ٥، ثاني هيدرو-١ H- (١، ٢،

٣ ٤)تريازول-٣-يل(ميثيل)أمينو)بنزاميدين

٤ 4-([2-fluoro-3-(2-hydroxyethoxy)-5-methoxyphenyl]-(5-oxo-1-pyrimidin-2-yl-

٥ 4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl]amino)benzamidine.



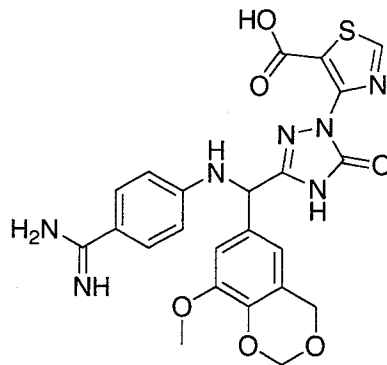
١ ٣٤- المركب وفقا لعنصر الحماية (١) هو ٤- (٣- (٤-كرباميدويل أمينو)- (٨-ميثوكسي-٤-

٢ H-بنزو (١، ٣) ديوكسين-٦-يل) -ميثيل) -٥-أكسو-٤، ٥-ثاني هيدرو- (١، ٢،

٣ (٤، ٤-تريازول-١-يل) -ثيازول-٥-حمض كربوكسيليك.

٤ 4-{3-[(4-carbamimidoylphenylamino)-(8-methoxy-4H-benzo[1,3]dioxin-6-

٥ yl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol-1-yl}thiazole-5-carboxylic acid.



١ ٣٥- المركب وفقا لعنصر الحماية (١) هو ٤- (٣- (٤-كرباميدويل فينيل أمينو)- (٢)-

٢ فلورو-٣- (٢-هيدروكسي إيثوكسي) -٥-ميثوكسي فينيل) -ميثيل) -٥-أكسو-٤، ٥-ثاني

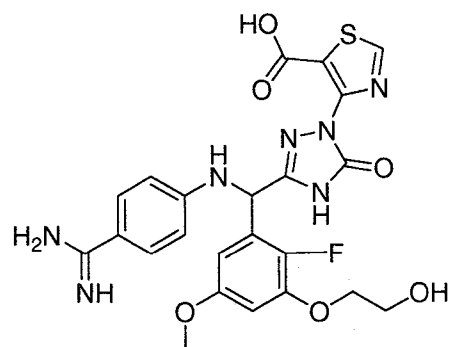
٣ هيدرو (١، ٢، ٤) -تريازول-١-يل) -ثيازول-٥-حمض كربوكسيليك.

٤ 4-(3-{(4-carbamimidoylphenylamino)-[2-fluoro-3-(2-hydroxyethoxy)-5-

٥ methoxyphenyl]methyl}-5-oxo-4,5-dihydro[1,2,4]triazol-1-yl)thiazole-5-carboxylic

٦ acid.

۷۵۱



۷