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

[12] براءة اختراع

[11] رقم البراءة: ٢٥٦٥
[45] تاريخ المنح: ١٤٣٢/٠٢/١١ هـ
الموافـــق: ٢٠١١/٠١/١٥ م

[72] اسم المخترع: ميثفين إيساك، عبدالملك سلاسي، لويس ادواردز، تاو اكسين، توميسلاف ستيفاناك، بيتر دوف

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

[74] الوكيل: سليمان ابراهيم العمار

[21] رقم الطلب: ٠٧٢٨٠٥١٨

[22] تاريخ الإيداع : ١٤٢٨/٠٩/١٢ هـ
الموافق : ٢٠٠٧/٠٩/٢٤ م

[30] بيانات الأسبقية:
US ٨٢٨٣٢٥/٦٠ ٢٠٠٦/١٠/٠٥م

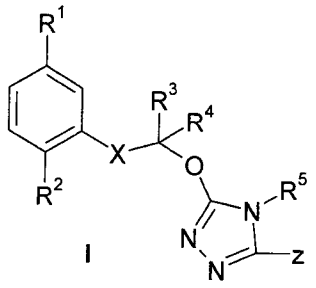
[51] التصنيف الدولي (IPC[8]) : C07D 403/14
A61K 31/50

[56] المراجع:
WO ٢٠٠٦٠١٤١٨٥ ٢٠٠٦/٠٢/٠٩م

اسم الفاحص: محمد بن علي محزري

[54] اسم الاختراع: معدلات المستقبل ٥ للجلوتامات ذات الانتحاء الأيضي
Metabotropic glutamate receptors (Mglur5) modulators

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بالمركبات التي لها الصيغة I:



I

حيث R^1 إلى R^5 ، و X و Z تم شرحها في الوصف التفصيلي. كما يتعلق الاختراع الحالي بالعمليات الخاصة بتحضير المركبات والمركبات الوسيطة المستخدمة في تحضير التركيبات الصيدلانية التي تحتوي على المركبات وباستخدام المركبات في العلاج.

عدد عناصر الحماية (٨)

معدلات المستقبل ٥ للجلوتامات ذات الانتحاء الأيضي
Metabotropic glutamate receptors (Mglur5) modulators

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بمركبات جديدة وباستخدامها في العلاج وبتركيبات صيدلانية تشتمل على هذه المركبات الجديدة.

تعتبر Glutamate هو المرسل العصبي الرئيسي major excitatory neurotransmitter القابل للإثارة في الجهاز العصبي المركزي CNS (CNS) mammalian central nervous system في الثدييات. تحدث glutamate تأثيراتها على الخلايا العصبية المركزية بواسطة الربط إلى مستقبلات سطح الخلايا وبذلك يتم تنشيطها. لقد تم تقسيم هذه المستقبلات إلى فئتين رئيسيتين، مستقبلات glutamate ذات الانتحاء الأيوني ومستقبلات glutamate ذات الانتحاء الأيضي، بناء على الملامح البنائية لبروتينات المستقبل، وهي الوسيلة التي تحول بها المستقبلات طاقة الإشارات إلى الخلايا، والأشكال الدوائية.

تعتبر مستقبلات glutamate ذات الانتحاء الأيضي (mGLuRs) مستقبلات مقرنة مع بروتين G والتي تنشط تشكيلة متنوعة من أنظمة رسل ثانية داخل الخلية بعد ربط glutamate . يثير تنشيط mGLuRs في خلايا عصبية لثدييات سليمة واحداً أو أكثر من الاستجابات التالية: تنشيط إنزيم phospholipase C؛ وزيادة التحلل المائي في phosphoinositide ((PI؛ وإطلاق calcium داخل الخلايا؛ وتنشيط إنزيم phospholipase D؛ وتنشيط أو تثبيط إنزيم adenyl cyclase؛ وزيادة أو تقليل تكوين cyclic adenosine monophosphate (cAMP) ؛ وتنشيط إنزيم guanylyl cyclase ؛ ويزيد

في تكوين cyclic guanosine monophosphate (cGMP) ؛ وتنشيط إنزيم phospholipase A_2؛ ويزيد إطلاق arachidonic acid ؛ ويزيد أو يقل في نشاط قنوات احتباس الجهد واحتباس المركب الترابطي الأيونية.

Schoepp et al, Trends Pharmacol. Sci. 14:13 (1993), Schoepp, Neurochem. Int. 24:439 (1994), Pin et al., Neuropharmacology 34:1 (1995), Bordi و Ugolini, Prog. Neurobiol. 59:55 (1999).

لقد تم تعيين ثمانية أنواع فرعية مميزة من mGLuR، تسمى mGLuR1 إلى mGLuR8 بواسطة استنساخ جزيئي.

Nakanishi, Neuron 13:1031 (1994), Pin et al., Neuropharmacology 34:1 (1995), Knopfel et al., J. Med. Chem. 38:1417 (1995).

تحدث تعددية المستقبل علاوة على ذلك عن طريق إظهار صور مجدولة بصورة تبادلية لأنواع فرعية معينة من mGLuR.

subtypes. Pin et al., PNAS 89:10331 (1992), Minakami et al., BBRC 199:1136 (1994), Joly et al., J. Neurosci. 15:3970 (1995).

يمكن تقسيم أنواع مستقبل glutamate ذي الانتحاء الأيضي إلى ثلاث مجموعات، المجموعة I، والمجموعة II، والمجموعة III mGLuRs، بناء على تجانس متوالية الحمض amino، وأنظمة المرسال المستخدمة بواسطة المستقبلات، وبواسطة خصائصها الدوائية. تشتمل المجموعةI لـ mGLuR على mGLuR1 و mGLuR5 وأشكالها المختلفة المجدولة تبادلياً. يتسبب ربط

المساعدات لهذه المستقبلات في تنشيط إنزيم phospholipase C والأيض التالي للـ calcium داخل الخلية.

الاضطرابات العصبية والنفسية والألم Neurological, psychiatric and pain disorders :

تشير محاولات تفسير الأدوار الفسيولوجية لـ mGLuRs من المجموعة I إلى أن تنشيط هذه المستقبلات يحدث الإثارة العصبية. لقد أوضحت دراسات مختلفة أن مساعدات mGLuRs من المجموعة I يمكن أن تحدث إثارة بعد المشبك العصبي عند التطبيق على الخلايا العصبية في قرن آمون، وقشرة المخ، والمخيخ، والمهاد، وأيضاً مناطق SNS الأخرى. وتشير الأدلة أن هذه الإثارة تكون بسبب التنشيط المباشر لـ mGLuRs بعد المشبك، ولكن يتم أيضاً اقتراح أن يحدث تنشيط mGLuRs قبل المشبك، مما يتسبب في زيادة إطلاق المرسل العصبي.

Baskys, Trends Pharmacol. Sci. 15:92 (1992), Schoepp, Neurochem. Int. 24:439 (1994), Pin et al., Neuropharmacology 34:1(1995), Watkins et al., Trends Pharmacol. Sci. 15:33 (1994).

لقد تم تضمين مستقبلات glutamate ذات الانتحاء الأيضي في عدد من العمليات المعتادة في الجهاز العصبي المركزي CNS CNS للثدييات. لقد بين تنشيط mGLuRs الاحتياج إليه لحث الكمونية في قرن آمون طويلة المدى induction of hippocampal long-term potentiation والكبت المخيخي طويل المدى cerebellar long-term depression.

Bashir et al., Nature 363:347 (1993), Bortolotto et al., Nature 368:740 (1994), Aiba et al., Cell 79:365 (1994), Aiba et al., Cell 79:377 (1994).

وقد تم أيضاً توضيح دور تنشيط mGLuR في استقبال الألم وتسكينه.

. Ugolini, Brain Res. 871:223 (1999) و Meller et al., Neuroreport 4: 879 (1993), Bordi

بالإضافة إلى ذلك، فقد تبين أن تنشيط mGLuR يلعب دوراً مؤثراً أشكال مختلفة من عمليات طبيعية أخرى بما في ذلك النقل التشابكي synaptic transmission ونمو الوحدات العصبية neuronal development وموت الوحدات العصبية apoptotic neuronal death واللدونة التشابكية synaptic plasticity والمعرفة الحيزية spatial learning وذاكرة الشم spatial learning والتحكم المركزي للنشاط القلبي central control of cardiac activity والمشي waking والتحكم في الحركة motor control والتحكم في المنعكس العيني الدهليزي control of the vestibulo-ocular reflex :

Nakanishi, Neuron 13: 1031 (1994), Pin et al., Neuropharmacology 34:1, Knopfel et al., J. Med. Chem. 38:1417 (1995).

علاوة على ذلك، فقد تبين أن مستقبلات glutamate ذات الانتحاء الأيضي من المجموعة (I) تلعب دوراً في أشكال مختلفة من العمليات والاضطرابات الفسيولوجية المرضية التي تؤثر على الجهاز العصبي المركزي CNS . والتي تحتوي على السكتة الدماغية stroke وجروح الرأس head trauma وإصابات فقر الدم الموضعي ناقصة oxygen ونقص سكر الدم والصرع واضطرابات ضمور الأعصاب مثل مرض الزهايمر Alzheimer's disease والاضطرابات النفسية neurodegenerative disorders والألم pain:

Schoepp et al., Trends Pharmacol. Sci. 14:13 (1993), Cunningham et al., Life Sci. 54:135 (1994), Hollman et al., Ann. Rev. Neurosci. 17:31 (1994), Pin et al., Neuropharmacology 34:1 (1995), Knopfel et al., J. Med. Chem. 38:1417 (1995),

Spooren et al., Trends Pharmacol. Sci. 22:331 (2001), Gasparini et al. Curr. Opin. Pharmacol. 2:43 (2002), Neugebauer Pain 98:1 (2002).

ويعتقد أن سبب المرض في كثير من تلك الحالات يأتي من الإثارة الزائدة بتأثير glutamate التي تتعرض لها الخلايا العصبية في الجهاز العصبي المركزي CNS . ونظراً لإنه اتضح أن mGLuRs من المجموعة (I) يعمل على زيادة إثارة الوحدات العصبية بتأثير glutamate عن طريق آليات بعد المشبك وتحرر glutamate المعززة قبل المشبك، فإن نشاطها يساهم بشكل محتمل في حدوث المرض. وبناء على ذلك، يمكن أن تكون المضادات المنتقاة. لمستقبلات mGLuR من المجموعة (I) مفيدة علاجياً في كل الحالات الناتجة عن الإثارة الزائدة للوحدات العصبية في الجهاز العصبي المركزي CNS بتأثير glutamate ، وبشكل خاص في صورة عوامل وقاية عصبية أو مسكنات analgesics أو مضادات التشنج anticonvulsants .

وقد أدى التقدم أخيراً في إيضاح القواعد الفسيولوجية العصبية لمستقبلات glutamate ذات الانتحاء الأيضي بشكل عام والمجموعة (I) بشكل خاص، إلى اعتماد تلك المستقبلات كأهداف عقاقير واعدة في علاج اضطرابات عصبية ونفسية حادة ومزمنة psychiatric disorders and chronic واضطرابات الألم الحادة والمزمنة psychiatric disorders and chronic.

الاضطرابات المعدية المعوية gastrointestinal disorders :

تكون العضلة العاصرة المريئية السفلى (LES) عرضة للاسترخاء في فترات متقطعة. ونتيجة لذلك، يمر المائع من المعدة إلى المريء حيث يغيب الحاجز الميكانيكي في هذه الأوقات ويشار إلى تلك الحالة المذكورة بالتعبير "ترجيع reflux ".

يعتبر مرض الترجيع المعدي- المريئي (GERD) هو أكثر أمراض أعلى القناة الهضمية انتشاراً. يهدف العلاج الدوائي حالياً إلى تقليل إفراز الحمض المعوي، أو معادلة الحمض في المريء. وقد اعتبر أن الآلية الرئيسية وراء الترجيع تعتمد على العضلة العاصرة المريئية السفلى ناقصة الضغط. ومع ذلك فقد بين :

٥ Holloway & Dent (1990) Gastroenterol. Clin. N. Amer. 19, pp. 517-535, على سبيل المثال أن معظم نوبات الترجيع تحدث أثناء حالات الاسترخاء المؤقت للعضلة العاصرة المريئية السفلى (TLESRs) ، أي حالات الاسترخاء التي لا تنشأ عن طريق البلع. وقد تبين أيضاً أن إفراز الحمض المعدي يكون طبيعياً عادة لدى مرضى GERD.

ويفترض أن تكون المركبات الجديدة طبقاً للاختراع الحالي مفيدة في تنشيط حالات الاسترخاء ١٠ المؤقت للعضلة العاصرة المريئية السفلى (TLESRs) وبالتالي في علاج اضطراب الترجيع المعدي المريئي gastro-esophageal reflux disorder (GERD).

من المعروف جيدا أن بعض المركبات يمكن أن تؤدي إلى تأثيرات غير مرغوب فيها على عودة الاستقطاب القلبي في الإنسان، والملاحظ في إطالة الفاصل الزمني QT على المخططات القلبية الكهربية ECG. وفي بعض الظروف القاسية، تؤدي هذه الإطالة المحفزة من قبل العقار للفاصل ١٥ الزمني QT إلى أنها تؤدي إلى نوع من عدم انتظام نظم القلب يسمى :

foe. Trends و enberg et al. hERG K^+ channels: friend و TdP; V Torsades de Pointes ventricular مما يؤدي بشكل مطلق إلى تليف بطيني Pharmacol Sci 2001; 22: 240-246 fibrillation والموت المفاجئ sudden death. والحدث المبدئي في هذه المتلازمة يكون تثبيط المكون السريع الخاص بتصحيح مسار potassium (IKr) من خلال هذه المركبات. ترتبط

المركبات مع الوحدات الفرعية ألفا التي تشكل الفتحة الخاصة ببروتين القناة الذي يحمل هذا التيار – والوحدات الفرعية يتم تشفيرها من خلال الجين المرتبط ether-a-go-go-related gene (hERG) . وحيث أن IKr تلعب دورا هاما في عودة استقطاب إمكانية الحدث القلبي، فإن تثبيط ذلك يظهر عودة الاستقطاب ويظهر ذلك كإطالة للفاصل الزمني QT. وبينما لا تكون إطالة الفاصل الزمني QT ليست ذات قيمة في ذاتها، فإنها تحمل مخاطرة الآثار العكسية الوعائية القلبية وفي نسبة صغيرة من الأشخاص يمكن أن تؤدي إلى TdP والتدهور إلى تليف البطين ventricular fibrillation.

وبوجه عام، فإن المركبات الخاصة بالاختراع الحالي يكون لها نشاط منخفض مضاد لقناة potassium potassium channel المشفرة بـ hERG.

وفيما يتعلق بهذا الأمر، فإن النشاط المنخفض لـ hERG في المعمل يشير إلى النشاط المنخفض في جسم الكائن الحي.

كما أنه من المفيد أيضا أن تملك العقاقير ثباتا أيضيا جيدا حتى يمكنها تحسين فعالية العقار. والثبات في مقابل الأيض الميكروسومي البشري human microsomal metabolism في المعمل يشير إلى الثبات الخاص بالأيض في جسم الكائن الحي.

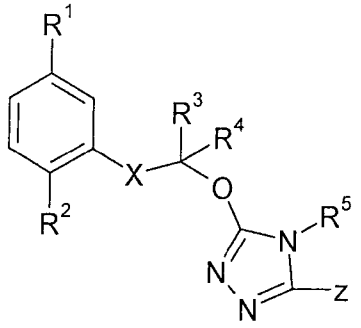
نظرا للأهمية الفيسيولوجية والفيسيولوجية المرضية pathophysiological significance ، تظهر الحاجة إلى وجود عوامل مساعدة mGLuR جديدة وعوامل مضادة تظهر انتقائية عالية للأنواع الفرعية من mGLuR، وخاصة النوع الفرعي لمستقبل المجموعة I، وخاصة mGLuR5.

يكمن الهدف في الاختراع الحالي في توفير مركبات تظهر نشاطا عند مستقبل glutamate الأيضي (mGLuRs)، وخاصة مستقبل mGLuR. وعلى وجه التحديد، فإن المركبات طبقا للاختراع الحالي

تعمل بشكل طرفي أساسا، أي أن لها قدرة محدودة على المرور من حاجز الدم – المخ blood-brain barrier.

الوصف العام للاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بمركب له الصيغة (I) :



R^1 يتم اختيارها من المجموعة التي تتكون من halogen methyl , و cyano ;

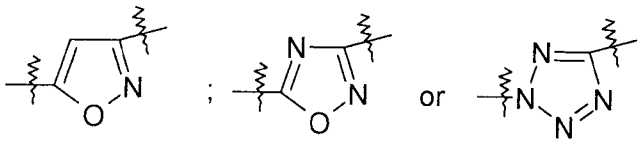
R^2 يتم اختيارها من المجموعة التي تتكون من hydrogen و fluoro ;

R^3 يتم اختيارها من المجموعة التي تتكون من hydrogen و C_1-C_3 alkyl;

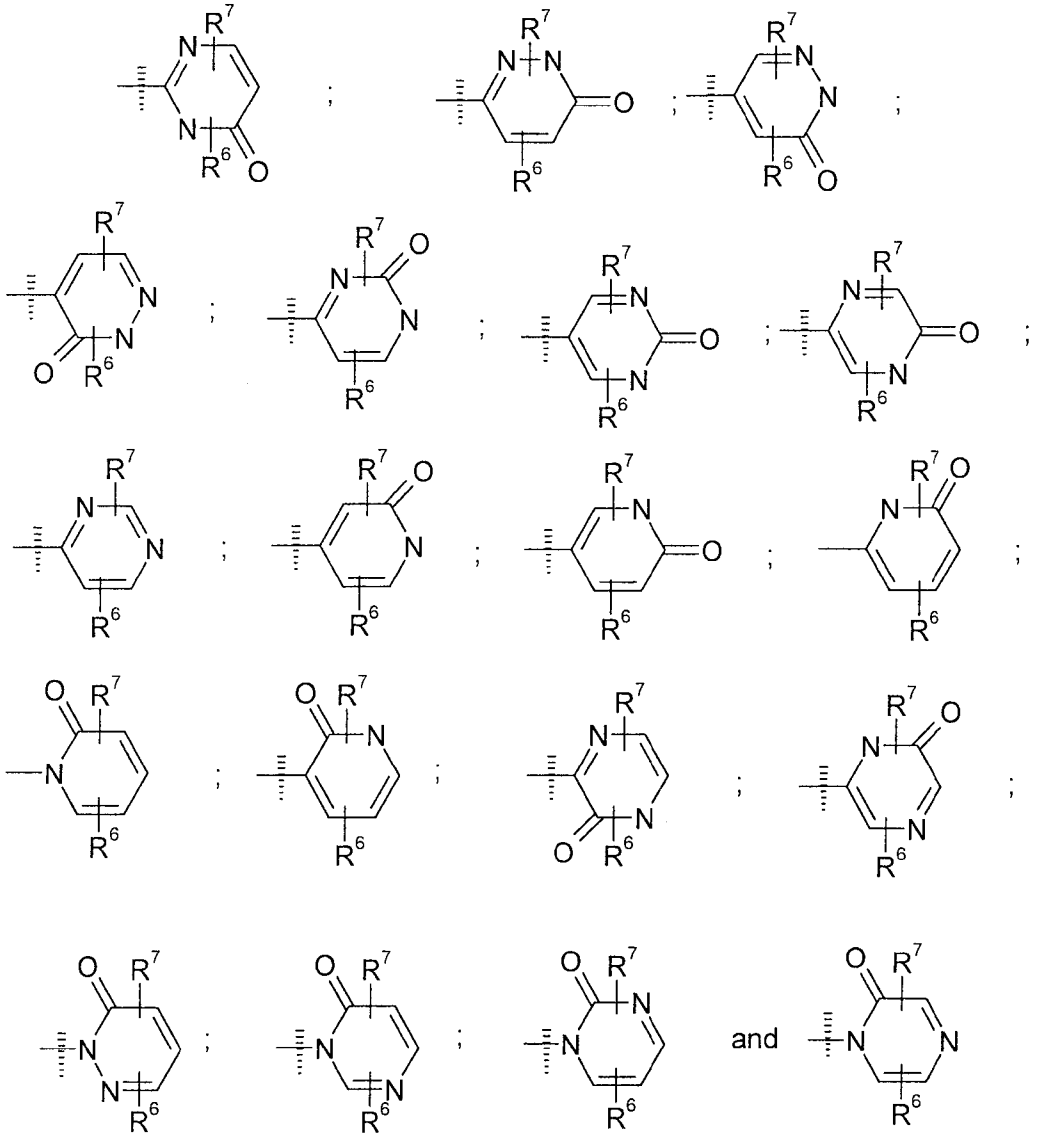
R^4 يتم اختيارها من المجموعة التي تتكون من hydrogen و C_1-C_3 alkyl;

R^5 يتم اختيارها من المجموعة التي تتكون من C_1-C_3 alkyl و cyclopropyl ;

و X يتم اختيارها من المجموعة التي تتكون من:



و Z يتم اختيارها من المجموعة التي تتكون من :



R^6 يتم اختياره من المجموعة التي تتكون من hydrogen، C_1-C_3 alkyl، C_1-C_3 haloalkyl، C_3 alkoxy، C_1-C_3 haloalkoxy، و halogen .

R^7 يتم اختيارها من المجموعة التي تتكون من hydrogen، C_1-C_3 alkyl، C_1-C_3 haloalkyl، C_3 alkoxy، C_1-C_3 haloalkoxy، و halogen؛

بالإضافة إلى الأملاح والhydrates والصور الشبيهة والمركبات الصنوية tautomers و / أو المتشاكلات enantiomers المقبولة صيدلانيا منها.

يكمن هدف آخر من الاختراع الحالي في توفير تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب طبقا للصورة I بالإضافة إلى حامل carrier أو سواغ excipient مقبول صيدلانيا.

وهناك هدف آخر للاختراع الحالي وهو توفير طريقة لعلاج أو منع الاضطرابات العصبية أو النفسية المرتبطة بنقص glutamate في كائن ما يحتاج إلى هذا العلاج. والطريقة تشتمل على إعطاء حيوان كمية كافية علاجيا من مركب له الصيغة I أو تركيبة صيدلانية منه. ويفضل أن يكون هذا الكائن هو كائن ثديي، والأفضل أن يكون إنسان.

هناك هدف آخر للاختراع الحالي وهو استخدام المركبات طبقا للصيغة I أو الملح أو الذوابة المقبولة صيدلانيا منها، لتصنيع علاج خاص بمعالجة أي حالات مرتبطة به.

هناك هدف آخر للاختراع الحالي وهو توفير تركيبة لها الصيغة I أو ملح أو ذوابة مقبولة صيدلانيا منه لاستخدامها في العلاج.

يوفر الاختراع بالإضافة إلى ذلك عملية لتحضير مركبات الصيغة I. وتتم مناقشة العمليات العامة والخاصة بمزيد من التفصيل أدناه.

الوصف التفصيلي

يعتمد الاختراع الحالي على اكتشاف مركبات تظهر نشاطا كمركبات صيدلانية، وخاصة كمعدلات لمستقبلات glutamate المنشطة للإنزيمات. وبشكل أكثر تحديدا، فإن مركبات الاختراع الحالي تظهر نشاطا كبادئات لمستقبل mGLuR5، وتفيد في العلاج، وعلى وجه التحديد في علاج الاضطرابات العصبية والنفسية neurological and psychiatric disorders المرتبطة بنقص glutamate .

التعريفات

إلا إذا تم تحديد غير ذلك في هذه المواصفة، فإن التسميات المستخدمة في هذه المواصفة تتبع بوجه عام الأمثلة والقواعد الموضحة في :

Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, و H, Pergamon Press, Oxford, 1979.

والتي يتم تضمينها هنا للمرجعية لأسماء وقواعد البنى الكيميائية التمثيلية على البنيات الكيميائية الخاصة بالتسمية. واختياريا، فإن اسم المركب يمكن عملة باستخدام برنامج التسمية الكيميائية : ACD/ChemSketch, Version 5.09 و 9.04 .

يعني المصطلح "alkyl" المستخدم هنا شق hydrocarbon لسلسلة مستقيمة أو متفرعة بها ١ إلى ٦ ذرات carbon، وتشتمل على الـ methyl و ethyl و propyl و isopropyl و t-butyl وما شابه ذلك.

يعني المصطلح "cycloalkyl" طبقا لما هو مستخدم هنا مجموعة حلقية (يمكن أن تكون غير مشبعة) بها من ٣ إلى ٧ ذرات كربون، وتشتمل على cyclopropyl و cyclohexyl، و cyclohexenyl وما شابه ذلك.

يعني المصطلح "alkoxy" طبقا لما هو مستخدم هنا شق alkoxy لسلسلة متفرعة أو مستقيمة بها من ١ إلى ٦ ذرات carbon تشتمل على methoxy و ethoxy و propyloxy و isopropyloxy و t-butoxy وما شابه ذلك.

المصطلح "halo" طبقا لما هو مستخدم هنا يعني الـ halogen ويشتمل على الـ fluoro و chloro و bromo و iodo وما شابه ذلك، وذلك في كل من الصورة الإشعاعية أو غير الإشعاعية.

والمصطلح "aryl" طبقا لما هو مستخدم هنا يعني مجموعة عطرية بها من ٥ إلى ١٢ ذرة، وتشتمل على الـ phenyl والـ naphthyl وما شابه ذلك.

المصطلح "heteroaryl" يعني مجموعة عطرية تشتمل على الأقل على ذرة غير متجانسة يتم اختيارها من المجموعة التي تتكون من N,S,O وتشتمل على المجموعات التي تشتمل على pyridyl و indolyl و furyl و benzofuryl و thienyl ، و benzothienyl ، و quinolyl، و oxazolyl وما شابه ذلك.

والمصطلح "ملح مقبول صيدلانيا " يشير إلى ملح إضافة حمضي أو قاعدي يتوافق مع علاج المرضى.

المصطلح "ملح إضافة حمضي مقبول صيدلانيا" عبارة عن ملح إضافة حمضي عضوي أو غير عضوي غير سام non-toxic organic or inorganic acid من مركبات قاعدية ممثلا في الصيغة I أو أي من المركبات الوسيطة الخاصة بها. وبعض الأحماض غير العضوية التوضيحية والتي تشكل أملاحا مناسبة تشتمل على الـ hydrochloric، والـ hydrobromic، والـ sulfuric، وحمض الـ phosphoric، والأملاح المعدنية الحمضية acid metal salts مثل أحادي sodium monohydrogen orthophosphate و potassium hydrogen sulfate . والأحماض العضوية التوضيحية والتي تشكل أملاح مناسبة تشتمل على الأحماض الأحادية والثنائية والثلاثية والأحماض التوضيحية الخاصة بالأحماض هي على سبيل المثال acetic و glycolic و lactic ، و pyruvic و malonic، و succinic ، و glutaric و fumaric و malic و tartaric و citric و ascorbic و maleic و hydroxymaleic و benzoic و hydroxybenzoic ، و phenylacetic و cinnamic و salicylic ، 2-phenoxybenzoic، p-toluenesulfonic وبعض أحماض sulfonic الأخرى مثل methanesulfonic و 2-hydroxyethanesulfonic. سواء كانت الأملاح أحادية أو ثنائية، ومثل هذه

الأملاح يمكن أن توجد في صورة مماهة أو مذابة أو لا مائية تقريبا. وبوجه عام، فإن أملاح الأحماض العضوية الخاصة بهذه المركبات تكون أكثر قابلية للذوبان في الماء والعديد من الذوابات solvates العضوية المتآلفة مع الماء، وتشكل بوجه عام نقاط انصهار أعلى بالمقارنة مع الصور القاعدية الحرة الأخرى. معايير الاختيار الخاصة بالملح المناسب على سبيل المثال الأوكزالات يمكن استخدامها على سبيل المثال في عزل المركبات الخاصة بالصيغة I للاستخدام المعملي، أو للتحويل التالي إلى ملح إضافي لحمض مقبول صيدلانيا.

"ملح إضافي قاعدي مقبول صيدلانيا" عبارة عن ملح إضافي قاعدي عضوي أو غير عضوي غير سام من المركبات الحمضية الموجودة من خلال الصيغة I أو أي من المركبات الوسيطة الأخرى الخاصة بها. والقواعد غير العضوية التوضيحية التي تشكل أملاحا مناسبة تشتمل على lithium, sodium, potassium, calcium, magnesium or barium hydroxides والقواعد العضوية التوضيحية التي تشكل أملاحا مناسبة تشتمل على aliphatic, alicyclic or aromatic organic amines مثل methylamine, trimethyl amine and picoline or ammonia واختيار الملح المناسب يمكن أن يكون من الأمور الهامة لعمل الـ ester، عند وجوده في مكان آخر في الجزيء الذي لا تتم إماهته. ومعايير الاختيار الخاصة بالملح المناسب سوف تكون معروفة للمتمرس في هذا المجال.

يعني المصطلح "ذوابة solvate " مركب من الصيغة I أ ملح مقبول صيدلانيا منه من الصيغة I حيث تكون الجزيئات الخاصة بالمذيب المناسب موجودة في شكل بلوري. والمذيب المناسب يكون له احتمال فسيولوجي بالجرعة التي يتم إعطاؤها كمذيب. والأمثلة الخاصة بالمذيبات المناسبة هي الـ ethanol، والماء وما إلى ذلك. وعندما يكون الماء عبارة عن مذيب، فإن الجزيئات تتم الإشارة إليها على أنها hydrate .

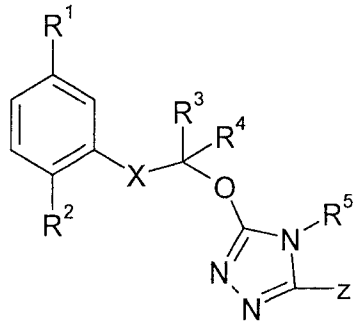
المصطلح "يعالج" أو "علاج " يهدف إلى تخفيف الأعراض وإنهاء التسبب في الأعراض سواء على أساس مؤقت أو دائم، أو لمنع أو تقليل ظهور الأعراض الخاصة بالاضطراب او الحالة المذكورة.

المصطلح "كمية مؤثرة علاجيا" تعني كمية من المركب كافية في علاج الاضطراب أو الحالة المذكورة.

المصطلح "حامل carrier مقبول صيدلانيا" يعني مادة مساعة أو سواغ excipient أو مادة مشتتة أو مذيب غير سمي أو أي مادة أخرى يتم خلطها مع المكون النشط حتى يمكن السماح بتكوين التركيبة الصيدلانية، أي صورة جرعة يمكن إعطاؤها للمريض. من أحد أمثلة مثل هذه المواد الحاملة الزيت المقبول صيدلانيا والذي يتم استخدامه نمطيا في الإعطاء الظاهري.

المركبات

المركبات الخاصة بالاختراع الحالي تتوافق بوجه عام مع الصيغة I:



(I)

حيث:

R^1 يتم اختيارها من المجموعة التي تتكون من , halogen methyl و ; cyano

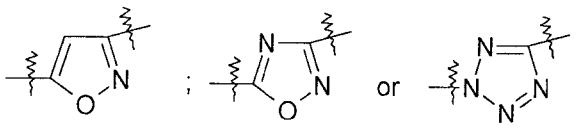
R^2 يتم اختيارها من المجموعة التي تتكون من hydrogen و ; fluoro

R^3 يتم اختيارها من المجموعة التي تتكون من hydrogen و C_1-C_3 alkyl ;

R^4 يتم اختيارها من المجموعة التي تتكون من hydrogen و C_1-C_3 alkyl ;

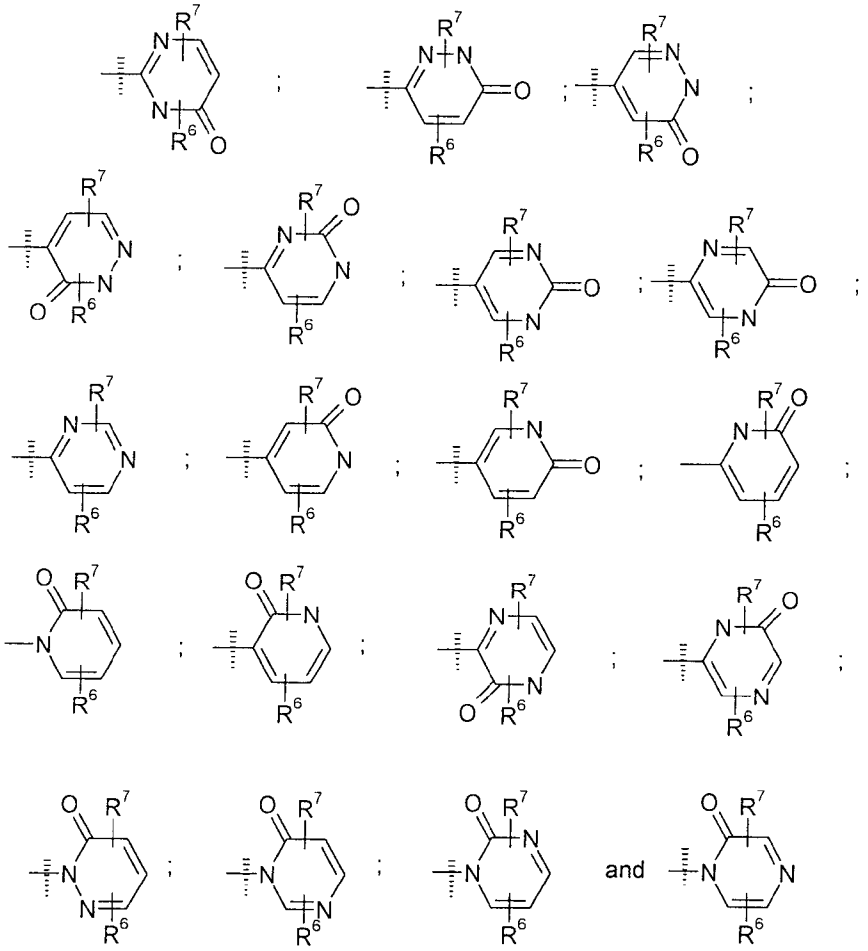
R^5 يتم اختيارها من المجموعة التي تتكون من C_1-C_3 alkyl و cyclopropyl ;

X يتم اختيارها من المجموعة التي تتكون من:



٥

و Z يتم اختيارها من المجموعة التي تتكون من :



حيث :

R^6 يتم اختياره من المجموعة التي تتكون من hydrogen، C_1-C_3 alkyl، C_1-C_3 haloalkyl، C_3 alkoxy، C_1-C_3 haloalkoxy، وhalogen

R^7 يتم اختيارها من المجموعة التي تتكون من hydrogen، C_1-C_3 alkyl، C_1-C_3 haloalkyl، C_3 alkoxy، C_1-C_3 haloalkoxy، وhalogen؛

بالإضافة إلى الأملاح وhydrates والصور الشبيهة والمركبات الصنوية tautomers و/أو المتشاكلات enantiomers المقبولة صيدلانيا منها.

في بعض النماذج المحددة R^1 يتم اختيارها من المجموعة التي تتكون من، chloro وcyano و methyl.

في نموذج آخر، R^2 هي hydrogen.

في نموذج آخر، R^3 هي methyl.

في نموذج آخر، R^3 هي C_1-C_3 alkyl وR^4 هيhydrogen .

في نموذج آخر، R^3 هي C_1-C_3 alkyl وR^4 هيC_1-C_3 alkyl .

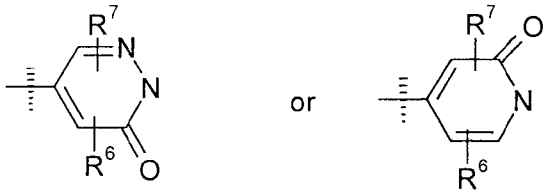
في نموذج آخر، R^4 هي H

في نموذج آخر، R^5 هي C_1-C_3 alkyl. في نموذج آخر، R^5 هي methyl.

في نموذج آخر، R^6 هي methyl. في نموذج آخر، R^6 هي hydrogen.

في نموذج آخر، R^7 هي hydrogen . في نموذج آخر، R^7 هيC_1-C_3 alkyl.

في نموذج آخر، Z هي :



في الصيغة I السابقة، يمكن أن توجد X في أي اتجاه مناسب.

ويتمثل نموذج آخر في تركيبة صيدلانية تشتمل على كمية فعالة علاجياً من مركب الصيغة (I) كمكون فعال، بالإضافة إلى واحدة أو أكثر من المواد المخففة diluents و/ أو سواغات excipients و/أو مادة حاملة خاملة inert carriers المقبولة صيدلانياً.

وتتعلق نماذج أخرى، كما يتضح بشكل أكثر تفصيلاً فيما بعد، بمركب الصيغة ((I لاستخدامه في العلاج، ومعالجة اضطرابات ناتجة عن مستقبل mGLuR5، واستخدامه في تصنيع دواء لعلاج الاضطرابات الناتجة عن مستقبل mGLuR5.

كما تتعلق نماذج أخرى كذلك بطريقة لعلاج اضطرابات ناتجة عن المستقبل mGLuR5، وتشتمل هذه الطريقة على إعطاء كائن ثديي كمية فعالة علاجياً من مركب الصيغة (I).

في نموذج آخر، يتم توفير طريقة لتثبيط تنشيط المستقبلات mGLuR5، تشتمل هذه الطريقة على علاج خلية تحتوي على المستقبل المذكور باستخدام كمية فعالة علاجياً من مركب الصيغة (I).

مركبات الاختراع الحالي تفيد في العلاج، وخاصة في علاج الاضطرابات العصبية والنفسية والخاصة بالألم والمعدية المعوية neurological, psychiatric, pain, and gastrointestinal disorders.

سيكون مفهوماً لأصحاب المهارة في المجال أنه قد توجد مركبات معينة من الاختراع الحالي في صورة مذابة، مثل المركبات المميهة، فضلا عن الصور غير المذابة. سيكون مفهوماً كذلك لأصحاب المهارة في المجال أن الاختراع الحالي يضم جميع الصور المذابة للمركب الذي له الصيغة I.

ويدخل في نطاق الاختراع أيضاً أملاح مركبات الصيغة (I). بشكل عام، يتم الحصول على الأملاح المقبولة صيدلانياً من مركبات الاختراع الحالي باستخدام الإجراءات القياسية المعروفة جيداً في هذا المجال، على سبيل المثال بإجراء تفاعل لمركب قاعدي كاف، مثل alkyl amine ، مع حمض مناسب، مثل HCl أو حمض الـ acetic، للحصول على ملح يحتوي على anion مقبول

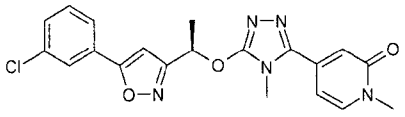
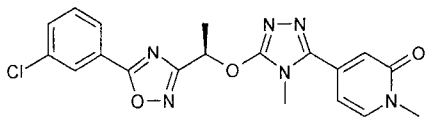
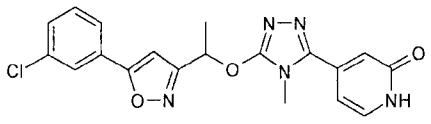
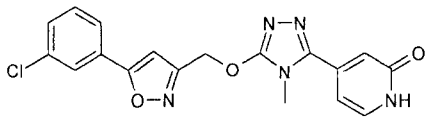
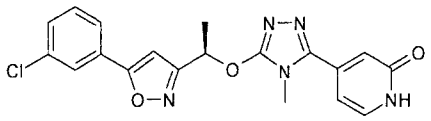
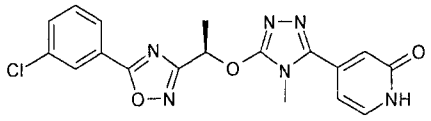
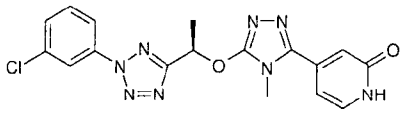
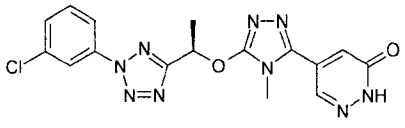
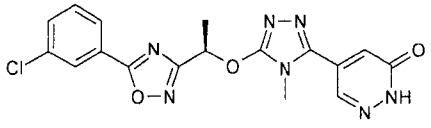
فسيولوجياً. كما يمكن تحضير ملح فلز قاعدي alkali metal مقابل (مثل الـ sodium أو potassium أو lithium) أو ملح فلز أرضي قلوي (مثل calcium) عن طريق معالجة أحد مركبات الاختراع الحالي الذي يحتوي على بروتون حمضي مناسب، مثل carboxylic acid أو phenol ، باستخدام مكافئ من فلز قاعدي alkali metal أو :

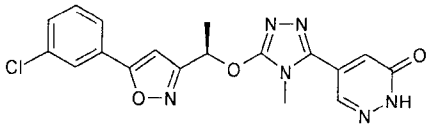
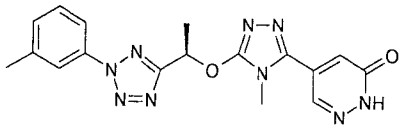
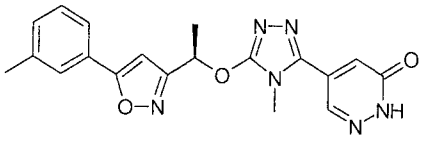
alkaline earth metal hydroxide or alkoxide (مثل ethoxide أو methoxide)، أو أمين عضوي قاعدي basic organic amine مناسب (مثل choline أو meglumine) في وسط مائي، يليه استخدام تقنيات التنقية التقليدية. بالإضافة إلى ذلك، يمكن تحضير أملاح الأمونيوم الرباعية عن طريق إضافة عامل ألكلة alkylating agents إلى أمينات متعادلة neutral amines على سبيل المثال.

في أحد نماذج الاختراع الحالي، يمكن تحويل مركب الصيغة (I) إلى ملح مقبول صيدلانياً أو ذوابة منه، تحديداً، ملح أضافة حمضي مثل :

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

بعض الأمثلة المحددة الخاصة بالاختراع الحالي تشتمل على المركبات 36.1 إلى 38.7 والموضحة في الجدول التالي، والأملاح و hydrates والذوابات solvates والأشباه الضوئية optical isomers المقبولة صيدلانيا وتوليفات من ذلك:

مثال رقم	الصيغة البنائية	الاسم
٣٦.١		4-(5-{(1R)-1-[5-(3-Chlorophenyl)isoxazol-3-yl]ethoxy}-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-methylpyridin-2(1H)-one
٣٦.٢		4-(5-{(1R)-1-[5-(3-Chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]ethoxy}-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-methylpyridin-2(1H)-one
٣٧.١		4-(5-{1-[5-(3-Chlorophenyl)isoxazol-3-yl]ethoxy}-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-2(1H)-one
٣٧.٢		4-(5-{[5-(3-chlorophenyl)isoxazol-3-yl]methoxy}-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-2(1H)-one
٣٧.٣		4-(5-{(1R)-1-[5-(3-Chlorophenyl)isoxazol-3-yl]ethoxy}-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-2(1H)-one
٣٨.١		4-(5-{(1R)-1-[5-(3-Chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]ethoxy}-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-2(1H)-one
٣٨.٢		4-(5-{(1R)-1-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethoxy}-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-2(1H)-one
٣٨.٣		5-(5-{(1R)-1-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethoxy}-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridazin-3(2H)-one
٣٨.٤		5-(5-{(1R)-1-[5-(3-Chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]ethoxy}-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridazin-3(2H)-one

5-(5-{(1R)-1-[5-(3-Chlorophenyl)isoxazol-3-yl]ethoxy}-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridazin-3(2H)-one		٣٨.٥
5-(4-Methyl-5-{(1R)-1-[2-(3-methylphenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethoxy}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridazin-3(2H)-one		٣٨.٦
5-(4-Methyl-5-{(1R)-1-[5-(3-methylphenyl)isoxazol-3-yl]ethoxy}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridazin-3(2H)-one		٣٨.٧

التركيبات الصيدلانية:

يمكن عمل صيغ لمركبات الاختراع الحالي بتركيبة صيدلانية تقليدية تشتمل على أحد مركبات الصيغة I، أو أملاحها أو ذواباتها المقبولة صيدلانياً، في ارتباط مع مادة حاملة carrier أو سواغ excipient مقبول صيدلانياً. والمادة حاملة carrier أو سواغ excipient مقبول صيدلانياً يمكن أن يكون في حالة إما صلبة أو سائلة. وتحضيرات الصور الصلبة تشمل على سبيل المثال لا الحصر، المساحيق، والأقراص، وحبيبات قابلة للتشتيت، وكبسولات، وبرشام، و تحاميل .

والمادة الحاملة الصلبة solid carrier يمكن أن تكون مادة أو أكثر، ويمكن أن تعمل كذلك كمادة مخففة، عامل مكسب لنكهة، وكمادة مذيبة، ومادة مزلقة، وعامل تعليق، ومادة رابطة، أو عامل محلل للأقراص. كذلك يمكن أن تكون المادة الحاملة الصلبة solid carrier مادة مكبسلة.

وفي المساحيق، تكون المادة الحاملة carrier مادة مقسمة إلى حبيبات صلبة دقيقة، والتي يتم خلطها مع مركب الاختراع الحالي المقسم إلى حبيبات دقيقة، أو مع المركب الفعال. أما في حالة

الأقراص، فيتم خلط المركب بمادة حاملة carrier ذات خصائص الربط المطلوبة وبنسب مناسبة ويتم دمجها حسب الشكل والحجم المطلوبين.

ولتحضير تركيبات التحاميل، يتم أولاً صهر شمع منخفض الانصهار مثل خليط من جلسريدات حامض دهني و زبدة الكاكاو ويتم بعثرة المكون الفعال فيها عن طريق التقليب مثلاً. بعد ذلك يتم صب الخليط المتجانس المنصهر في قوالب ذات حجم تقليدي ويترك ليبرد ويتجمد.

وتشمل المواد الحاملة المناسبة، على سبيل المثال لا الحصر، على :

magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, lactose, sugar, pectin, dextrin والنشا، وصمغ الكثيراء ، والـ methyl cellulose ، sodium carboxymethyl cellulose ، وشمع منخفض الانصهار، وزبدة الكاكاو، وما شابه ذلك.

ويقصد بمصطلح تركيبة كذلك أن يضم صيغة المكون الفعال مع مادة كبسلة كمادة حاملة توفر كبسولة يتم فيها إحاطة المكون الفعال (سواء مع وجود مواد حاملة أخرى أو مع عدم وجودها) بمادة حاملة تكون مرتبطة به. كما تشمل كذلك البرشام.

ويمكن استخدام الأقراص، والمساحيق، والبرشام، والكبسولات كأشكال للجرعة الصلبة المناسبة لتناول عن طريق الفم.

وتشمل تركيبات الصورة السائلة المحاليل، والمعلقات، و المستحلبات. فعلى سبيل المثال يمكن أن تكون محاليل المركبات الفعالة المذابة في ماء معقم أو محاليل propylene glycol تحضيرات سائلة مناسبة للتناول عن طريق الحقن. كما يمكن صياغة التركيبات السائلة في محاليل في محاليل مائية لـ polyethylene glycol.

ومن الممكن تحضير المحاليل المائية للتناول عن طريق الفم بإذابة المكون الفعال في الماء وإضافة مواد ملونة colorants مناسبة، وعوامل إكساب طعم flavoring agents ، ومواد مثبتة stabilizers ، وعوامل مغلظة thickening agents حسب الطلب. ويمكن عمل المحاليل المائية للتناول عن طريق الفم ببعثرة المكون الفعال المقسم لحبيبات دقيقة في الماء مع مادة لزجة مثل اللبان المخلق الطبيعي natural synthetic gums ، و resins والـ methyl cellulose، و sodium carboxymethyl cellulose، وغيرها من عوامل التعليق المعروفة في المجال الصيدلاني. ويمكن أن تحتوي التركيبات النموذجية المعدة للاستخدام عن طريق الفم أحد أو بعض عوامل التحلية sweetening أو المكسبة لنكهة flavoring، و/أو الحافظة preservative.

وحسب طريقة الإعطاء، فإن التركيبة الصيدلانية سوف تحتوي على نسبة من ٠.٠٥٪ بالوزن (نسبة مئوية بالوزن) إلى حوالي ٩٩٪ بالوزن، وبشكل خاص، من ٠.١٠٪ بالوزن إلى ٥٠٪ بالوزن من مركب الاختراع الحالي وتتوقف جميع النسب بالوزن على الوزن الإجمالي للتركيبة.

ويمكن للشخص صاحب المهارة العادية في المجال أن يحدد الكمية الفعالة علاجياً لاستخدام الاختراع الحالي وذلك باستخدام المعايير المعروفة مثل عمر المريض، ووزنه واستجابته، كما أن ذلك يتوقف على المرض الذي تتم معالجته أو الوقاية منه.

الاستخدام الطبي:

تكون مركبات الاختراع الحالي مفيدة في علاج الحالات المتعلقة بالتنشيط المهيج لـ mGLuR5 ولتثبيط التلف العصبي المسبب بواسطة التنشيط المهيج لـ mGLuR5. يمكن استخدام المركبات لإحداث تأثير تثبيطي لـ mGLuR5 في الثدييات، بما في ذلك الإنسان.

يتم بصورة شديدة إظهار المستقبل mGLuR5 المجموعة (I) بما في ذلك mGLuR5 في الجهاز العصبي المركزي CNS والمحيطي وفي الأنسجة الأخرى. لذلك، فمن المتوقع أن مركبات الاختراع

ستكون ملائمة لعلاج الاضطرابات المسببة بواسطة الـ mGLuR5 مثل الاضطرابات العصبية والنفسية الحادة والمزمنة acute and chronic neurological and psychiatric disorders والاضطرابات المعدية المعوية gastrointestinal disorders واضطرابات الألم المزمن والحاد chronic and acute pain disorders .

يتعلق الاختراع بمركبات الصيغة (I) كما هي معينة في هذه البراءة من قبل، للاستخدام في دواء علاجي.

يتعلق الاختراع بمركبات الصيغة (I) كما هي معينة في هذه البراءة من قبل، للاستخدام في علاج الاضطرابات المسببة بواسطة mGLuR5.

يتعلق الاختراع بمركبات الصيغة (I) كما هي معينة في هذه البراءة من قبل، للاستخدام في علاج مرض الزهايمر وعته الشيخوخة Alzheimer's disease senile dementia والعته المسبب بواسطة الإيدز AIDS-induced dementia و مرض باركنسون Parkinson's disease والتصلب الجانبي amyotrophic lateral sclerosis ورقص هونتينجتون Huntington's Chorea والصداع النصفي migraine والصرع epilepsy والفصام schizophrenia والاكتئاب depression والقلق anxiety والقلق الحاد acute anxiety واضطرابات آلام العين ophthalmological disorders مثل حالات اعتلال الشبكية retinopathies وحالات اعتلال الشبكية للداء السكريdiabetic retinopathies والماء الأسود glaucoma واضطرابات اعتلال العصب السمعي auditory neuropathic disorders مثل الطنين tinnitus وحالات الاعتلال العصبي المحدثة بواسطة العلاج الكيميائي chemotherapy induced neuropathies والألم العصبي بعد العقوبيpost-herpetic neuralgia والألم العصبي الثلاثي trigeminal neuralgia والتحمل tolerance والاعتماديةdependency والهشاشة Fragile X

والانطواء autism والتخلف العقلي mental retardation والفصام schizophrenia ومتلازمة Down's.

يتعلق الاختراع بمركبات الصيغة (I) كما سبق تعريفها، للاستخدام في علاج الألم المتعلق بالصداع النصفي migraine والألم الالتهابي inflammatory pain واضطرابات الاعتلال العصبي neuropathic pain disorders مثل حالات الاعتلال العصبي بسبب الداء السكري diabetic neuropathics وأمراض التهاب المفاصل arthritis والروماتويد rheumatoid وألم الظهر السفلي low back pain وألم ما بعد الجراحة post-operative pain والألم المرتبط بحالات مختلفة بما في ذلك السرطان cancer و المغص الخناق angina أو الكلوي renal أو الصفراوي biliary colic والطمث menstruation والصداع النصفي migraine والنقرس gout.

يتعلق الاختراع بمركبات الصيغة (I) ، كما سبق تعريفها، للاستخدام في علاج السكتة الدماغية stroke وجرح الرأس head trauma وإصابات نقص وفقر الدم الموضعي الاحتباسي ونقص سكر الدم cardiovascular diseases والأمراض القلبية الوعائية cardiovascular diseases والصرع epilepsy.

كما يتعلق الاختراع الحالي باستخدام مركب من الصيغة (I) ، كما سبق تعريفه، في تصنيع دواء علاجي لعلاج الاضطرابات المسببة بواسطة مستقبل mGLuR مجموعة I وأي اضطراب ورد ذكره من قبل.

يتعلق أحد نماذج الاختراع باستخدام مركب طبقاً للصيغة (I) في علاج الاضطرابات المعدية المعوية gastrointestinal disorders .

ويتعلق نموذج آخر من الاختراع باستخدام مركب من الصيغة (I) ، لتصنيع دواء علاجي لتثبيط حالات ارتخاء عصر المريء السفلي التحويلي، ولعلاج GERD، ولمنع ارتجاع G.I. ولعلاج القلس ومعالجة الربو asthma ومعالجة التهاب الحنجرة laryngitis ومعالجة أمراض الرئة lung disease وتحويل الفشل إلى نجاح management of failure to thrive وعلاج متلازمة التهيج المعدي irritable bowel syndrome (IBS)، وعلاج عسر الهضم الوظيفي functional dyspepsia (FD).

يتعلق نموذج آخر من الاختراع الحالي باستخدام مركب من الصيغة I لعلاج فرط نشاط المثانة overactive bladder أو سلسل البول urinary incontinence.

يتم تعريف التعبير "TLESR"، حالات الاسترخاء المؤقتة للعضلة العاصرة المريئية السفلى، في هذه الوثيقة بناء على:

Mittal, R.K., Holloway, R.H., Penagini, R., Blackshaw, L.A., Dent, J., 1995; Transient lower esophageal sphincter relaxation. Gastroenterology 109, pp. 601-610.

يتم تعريف التعبير "ترجيع reflux " في هذه الوثيقة على أنه المائع الذي يأتي من المعدة ويمكن أن يمر إلى المريء، حيث يكون الحاجز الميكانيكي غائباً بشكل مؤقت في تلك الأوقات.

وقد تم تحديد التعبير "GERD"، مرض الترجيع المعدي المريئي، في هذه الوثيقة بناءً على:

van Heerwarden, M.A., Smout A.J.P.M., 2000; Diagnosis of reflux disease. Baillière's Clin. Gastroenterol. 14, pp. 759-774.

تفيد مركبات الصيغة I السابقة في علاج أو الوقاية من السمنة obesity أو زيادة الوزن (مثل تحفيز فقد الوزن والحفاظ على الوزن المفقود)، والوقاية أو عدم الحصول على الوزن (مثل زيادة الوزن

المحفز بالأدوية أو التالي على إيقاف التدخين) المتعلق بتعديل الشهية و/أو الشبع، واضطرابات الطعام (مثل الأكل عند الفرح وفقدان الشهية والنهام والأكل القهري) والرغبات الملحة (للعقاقير والتبغ والكحول وأي مواد أخرى مشهية أو أغذية غير أساسية).

كما يوفر الاختراع طريقة لعلاج الاضطرابات الناتجة عن مستقبل mGLuR5 وأي اضطراب سبق ذكره عاليه، في مريض يعاني من، أو عرضة للحالة المذكورة، والتي تشتمل على إعطاء المريض كمية فعالة من مركب الصيغة ((I، كما سبق تعريفه من قبل.

سوف تتغير الجرعة المطلوبة بالضرورة للعلاج أو الوقاية من اضطراب معين اعتماداً على العائل المعالج ومسار الإعطاء وخطورة الحالة المرضية المعالجة.

في سياق المواصفة الحالية، تشتمل التعبيرات "علاج" و"معالجة" على منع أو الوقاية، إذا لم توجد دلالات محددة للعكس. ويجب أن يتم تفسير التعبيرات "علاجي" و"علاجياً" تبعاً لذلك.

في هذه المواصفة، إذا لم يذكر خلاف ذلك، سوف تعني التعبيرات "مضاد" و"مثبط" مركب والذي يغلق بأي وسيلة، جزئياً أو كلياً مسار تحويل الطاقة المؤدي إلى إحداث استجابة بواسطة الرابط.

يعني التعبير "اضطراب"، إذا لم يذكر خلاف ذلك، أية حالة أو مرض مرتبط بنشاط مستقبل glutamate ذي الانتحاء الأيضي.

الاستخدام غير الطبي:

بالإضافة إلى استخدامها في الطب العلاجي، تعتبر مركبات الصيغة ((I أو أملاحها أو hydrate ها، مفيدة أيضاً كأدوات صيدلانية في تطوير ومعايرة نظم اختبار معملية وحيوية لتقييم آثار مثبطات النشاط المتعلق بمستقبل mGLuR في حيوانات المعمل مثل القطط والكلاب والأرانب والقردة والفئران والجرذان، كجزء من البحث عن عوامل علاجية جديدة.

٥ طرق التحضير:

توفر سمة أخرى للاختراع الحالي عملية لتحضير مركبات من الصيغة ((I، أو أملاح أو hydrate منها. وعمليات تحضير المركبات في الاختراع الحالي موصوفة هنا.

في كل الوصف التالي لمثل هذه العمليات ليكن مفهوماً أنه، حسب الملائمة، سوف تتم إضافة مجموعات حماية مناسبة إلى، وبالتالي إزالتها من، المواد المتفاعلة المختلفة والمركبات الوسيطة ١٠ بطريقة سوف يتم فهمها بسهولة بواسطة شخص ماهر في مجال التخليق العضوي. يتم شرح إجراءات تقليدية لاستخدام مثل هذه المجموعات الحامية وأيضاً أمثلة لمجموعات حماية مناسبة، على سبيل المثال في :

.Organic Synthesis", T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, New York, (1999)

ليكن مفهوماً أيضاً أنه يمكن تنفيذ تحويل من مجموعة أو مجموعة استبدال إلى مجموعة أخرى أو ١٥ مجموعة استبدال أخرى بواسطة المعالجة الكيميائية على أي مركب وسيط أو منتج نهائي على المسار التخليقي نحو المنتج النهائي، يتم فيه نوع التحويل الممكن فقط بواسطة عدم التوافقية الملازمة للوظائف الأخرى المحمولة بواسطة الجزء في هذه المرحلة للظروف أو مواد التفاعل المستخدمة في التحويل. سيتم بسهولة فهم حالات عدم التوافق المتلازمة مثل هذه، وطرق التغلب عليها بواسطة تنفيذ تحويلات ملائمة وخطوات تخليقية بترتيب مناسب، بواسطة شخص ماهر في ٢٠ مجال التخليق العضوي. يتم فيما يلي إعطاء أمثلة للتحويلات وليكن مفهوماً التحويلات المشروحة

ليست قاصرة فقط على المجموعات أو مجموعات الاستبدال العامة التي يتم تمثيل التحويلات لها. يتم إعطاء المراجع وحالات الشرح على تحويلات أخرى مناسبة في:

"Comprehensive Organic Transformations – A Guide to Functional Group Preparations" R. C. Larock, VHC Publishers, Inc. (1989).

ويتم شرح مراجع وعمليات شرح لتفاعلات أخرى مناسبة في الكتب الدراسية للكيمياء العضوية، على سبيل المثال:

"Advanced Organic Chemistry", March, 4th ed. McGraw Hill (1992) or, "Organic Synthesis", Smith, McGraw Hill, (1994).

تشتمل تقنيات لتنقية المركبات الوسيطة والمنتجات النهائية، على سبيل المثال، على كروماتوجراف الطور المستقيم والعكس على عمود أو لوح دوار وإعادة البلورة والتقطير واستخلاص سائل – سائل أو صلب – سائل، والتي سوف يتم بسهولة فهمها بواسطة شخص ماهر في المجال. تعريفات مجموعات الاستبدال والمجموعات تكون كما هي موضحة في الصيغة I مالم يتم تحديدها بصورة مختلفة. ويشير تعبير "درجة حرارة الغرفة" و "درجة حرارة الوسط المحيط" – مالم يذكر خلاف ذلك – إلى درجة حرارة تتراوح بين ١٦ و ٢٥° م.

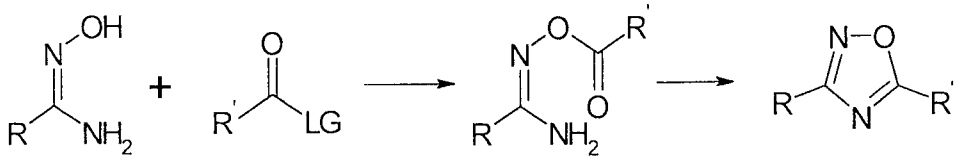
سوف يعني تعبير "ارتجاع"، إذا لم يذكر خلاف ذلك، بالإشارة إلى المذيب المستخدم درجة الحرارة عن أو فوق نقطة غليان المذيب المسمى.

الاختصارات

جوى	atm
مائى	aq
2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl	BINAP
tert-butoxycarbonyl	Boc
N,N'-Carbonyldiimidazole	CDI
N,N-Dicyclohexylcarbodiimide	DCC
Dichloromethane	DCM
Diaza(1,3)bicyclo[5.4.0]undecane	DBU
N,N-Diisopropyl ethylamine	DEA
Diisobutylaluminium hydride	DIBAL-H
N,N'-Diisopropylcarbodiimide	DIC
N,N-Dimethyl-4-aminopyridine	DMAP
Dimethylformamide	DMF
Dimethylsulfoxide	DMSO
Diphenylphosphinoferrocene	DPPF
ethyl acetate	EA
N-[3-(Dimethylamino)propyl]-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride	EDCI
1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide	EDC
Diethyl ether	Et_2O
Ethyl acetate	EtOAc
ethanol	EtOH
Iodoethane	EtI
ethyl	Et
9-fluorenylmethyloxycarbonyl	Fmoc
ساعات	h
أريل غير متجانس heteroaryl	HetAr
N-Hydroxybenzotriazole	HOBt
O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate	HBTU
كروماتوجراف السائل عالي الأداء	HPLC

Lithium aluminium hydride	LAH
القياس الطيفي للكتلة بطريقة HPLC	LCMS
m-Chloroperbenzoic acid	MCPBA
Acetonitrile	MeCn
Methanol	MeOH
دقائق	min
Iodomethane	MeI
Methyl magnesium chloride	Meمجم Cl
methyl	Me
1-Butyllithium	n-BuLi
Sodium acetate	NaOAc
الرنين النووي المغناطيسي	NMR
N-Methyl pyrrolidinone	NMP
1-Butyl lithium	nBuLi
طوال الليل	o.n.
درجة حرارة الغرفة	RT, rt, r.t.
Triethylamine	TEA
Tetrahydrofuran	THF
Butyl عادي	nBu
Mesylate or methane sulfonate ester	OMs
Tosylate, toluene sulfonate or 4-methylbenzene sulfonate ester	OTs
Pyridinium chlorochromate	PCC
Pyridinium p-toluenesulfonate	PPTS
Tetrabutylammonium fluoride	TBAF
p-Toluenesulfonic acid	PTsOH
استخلاص الطور الصلب عادة يحتوي على silica gel للكروماتوجراف الصغير	SPE
قياسي	sat.

التخليق العام لمركبات ١، ٢، ٤ – oxadiazole ذات الصيغة I



II III IV V

LG = مجموعة تاركة

R = مجموعة (مجموعات) من المواد البادئة الوسيطة

R' = مجموعات كما هو محدد في الصيغة I

المخطط (١)

يمكن تحضير مركب الصيغة I حيث X هي ١، ٢، ٤ oxadiazole (V) من خلال معالجة مركب من الصيغة IV وعمل حلقات منه، والذي يمكن أن يتكون بدوره من المركب النشط المناسب الخاص بالصيغة III مع مركب من الصيغة II.

مركبات الصيغة II يمكن تحضيرها من nitrile مناسب، ومركبات الصيغة III يمكن تنشيطها بالطرق التالية غير المقيدة ١) chloride الحمض المتكون من الحمض باستخدام مادة كيميائية مناسبة مثل oxalyl chloride أو thionyl chloride؛ ٢) كـ anhydride أو anhydride مخلوط متكون من المعالجة مع مادة كيميائية مثل alkyl chloroformate، ٣) باستخدام الطرق التقليدية لتنشيط الأحماض في تفاعلات إقران amide مثل EDCI مع HOBt أو uronium salts مثل HBTU؛ ٤) في صورة alkyl ester عند نزع البروتونات من hydroxyamidine باستخدام قاعدة قوية مثل sodium tert-butoxide أو sodium hydride في مذيب مثل ethanol أو toluene عند درجات حرارة مرتفعة (٥٠– ١١٠° م).

يمكن إجراء عملية تحويل للمركبين (II) و (III) إلى مركبات من نوع (V) على هيئة خطوتين متعاقبتين عن طريق مركب وسيط معزول من النوع (IV)، وفقا لما تم وصفه فيما سبق، أو يمكن حدوث تحويل المركب الوسيط المشكل في مكانه إلى حلقة في نفس الوقت أثناء تكوين الـ ester. يمكن تحقيق تكوين ester (IV) باستخدام مذيب مناسب غير مانح للبروتون مثل DCM، و tetrahydrofuran، أو N,N-dimethylformamide أو toluene، مع قاعدة عضوية مناسبة اختيارياً مثل triethylamine، و diisopropylethylamine و ما شابه ذلك أو قاعدة غير عضوية مثل sodium bicarbonate أو potassium carbonate. يمكن إجراء تحويل المركبات التي لها الصيغة (IV) إلى حلقة لتشكيل oxadiazole على الـ ester الخام مع التبخير واستبدال المذيب بمذيب غليان أعلى مثل DMF أو مع استخلاص مائي لتوفير مادة نصف نقية أو مع مادة منقاة بواسطة طرق كروماتوجرافية قياسية. يمكن تحقيق تحويل المركب إلى حلقة بواسطة التسخين بشكل تقليدي أو بواسطة الإشعاع بميكروويف (١٠٠- ١٨٠°م)، في مذيب مناسب مثل pyridine أو N,N-dimethylformamide أو باستخدام طريقة منخفضة درجة الحرارة تستخدم مواد تفاعل مثل tetrabutylammonium fluoride في tetrahydrofuran أو بواسطة أي طريقة أخرى مناسبة معروفة في المراجع.

ويمكن أن نجد المزيد من الأمثلة على التفاعلات التي تم وصفها فيما سبق في :

Poulain et al., Tetrahedron Lett., (2001), 42, 1495-98, Ganglott et al., Tetrahedron Lett., (2001), 42, 1441-43, و Mathvink et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1999), 9, 1869-74 ،

والتي يتم إدراجها في الطلب كمراجع.

تخليق nitriles والأحماض لاستخدامها في تحضير مركبات لها الصيغة I :

تتاح aryl nitriles من خلال مجموعة من الطرق بما في ذلك معالجة halide أو triflate بالـ cyano تحت تحفيز من palladium أو nickel باستخدام مصدر cyanide مناسب مثل cyanide الزنك في مذيب مناسب مثل N,N-dimethylformamide. والحمض المناظر متاح من nitrile من خلال التحلل المائي في ظروف حمضية أو قاعدية في مذيب مناسب مثل كحولات مائية. وأحماض aryl يمكن الحصول عليها أيضا من مجموعة من المصادر الأخرى، بما في ذلك تبادل iodo أو bromo أو lithium متبوعا بالاحتباس مع CO_2 لتوفير الحمض مباشرة.

يمكن تحويل الأحماض الـ carboxylic إلى أميدات أولية باستخدام طريقة مناظرة لتنشيط الحمض، بما في ذلك الذي يتم عبر chloride الحمض أو الـ anhydride المخلوط، ثم يتبع ذلك الاحتباس مع مصدر للـ ammonia، بما في ذلك ammonium chloride في وجود قاعدة مناسبة أو ammonium hydroxide أو methanolic ammonia أو ammonia في مذيب لابروتوني مثل dioxane. يمكن تحويل هذا المركب الوسيط من amide إلى nitrile باستخدام مجموعة من المواد الكيميائية لنزع الـ hydrogen مثل oxazolyl chloride، أو thionyl chloride. متوالية هذا التفاعل لتحويل الحمض إلى nitrile يمكن أيضا تطبيقها على الأحماض غير العضوية، بما في ذلك مشتقات الحمض amino المحمية بشكل مناسب. مجموعة الحماية المناسبة من amino، في حمض اميني أو في موضع بعيد أو أي مادة بدء حمضية أخرى، يمكن أن تكون أي مجموعة تزيل قاعدية والتآلف مع النواة الخاص بوظيفة amino، بما في ذلك مجموعة الحماية الكربامات مثل Boc.

بعض الأحماض يتم تحضيرها بسهولة أكثر مع الأخذ في الاعتبار النظائر المتاحة تجاريا. على سبيل المثال 6-methylpyridine-4-carboxylic acid يتم تحضيره من نزع الكلور dechlorination من :

2-chloro-6-methylpyridine-4-carboxylic acid. وبعض الأنواع المحددة من :

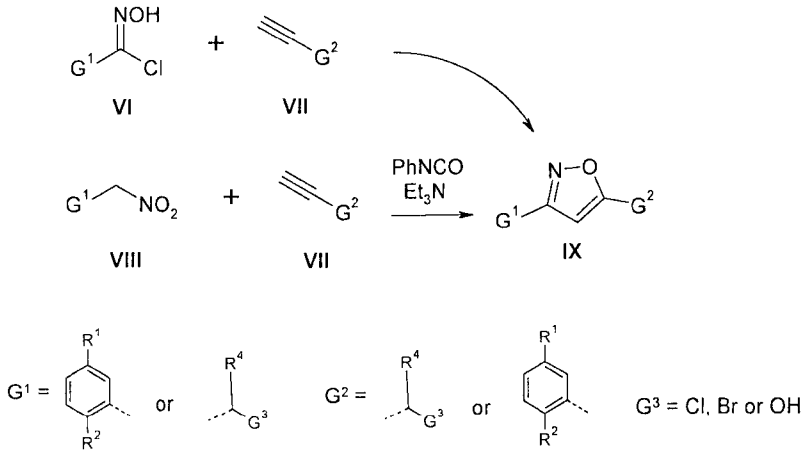
benzonitriles fluoro التي بها استبدال وأحماض benzoic تكون متاحة من :

bromo-difluoro-benzene من خلال إزاحة مجموعة fluoro واحدة بمادة آلفة للنواة مناسبة مثل imidazole، في وجود قاعدة مثل potassium carbonate في مذيب متوافق مثل N,N-dimethylformamide في درجات حرارة مرتفعة (٨٠ – ١٢٠ درجة مئوية) لفترات زمنية ممتدة. يمكن تبخير مجموعة bromo بعد ذلك إلى الحمض أو nitrile كما سبق. ١، ٣ – لا يوجد بهما استبدال و١، ٣، ٥ بهما استبدال ثلاثي لأحماض benzoic وbenzonitriles التي يمكن تحضيرها من خلال الاستفادة من مشتقات حمض isophthalic التي يوجد بها استبدال. بعض التحللات المائية الخاصة diester يسمح للتفاعل الانتقائي الخاص بالحمض بمجموعة من المواد الكيميائية، والتي تقوم بتنشيط العوامل مثل thionyl chloride أو oxazolyl chloride أو isobutyl chloroformate وما شابه ذلك. من الحمض النشط، توجد مجموعة من المنتجات المتاحة. وبالإضافة إلى amide الأولي المستخدم لتكوين nitrile من خلال نزع الـ dehydration كما هو مذكور قبل ذلك، فإن الاختزال إلى نظير hydroxymethyl يمكن تنفيذه على الـ anhydride المخلوط أو chloride الحمض باستخدام مجموعة من عوامل الاختزال مثل :

sodium borohydride في مذيب مناسب مثل tetrahydrofuran. يمكن اختزال مشتق hydroxymethyl لأكثر من ذلك إلى نظير الـ methyl باستخدام hydrogenation الحفزية مع مصدر مناسب من المحفز مثل الـ palladium على الـ carbon في مذيب مناسب مثل الـ ethanol.

ومجموعة الـ hydroxymethyl يمكن استخدامها في أي تفاعل مناسب خاص بكحولات benzylic مثل acylation، وalkylation والتحول إلى الـ halogen وماشابه ذلك. أحماض halomethylbenzoic الخاصة بهذا النوع يمكن الحصول عليها أيضا من المعالجة بالبروم لمشتق الـ methyl عند عدم إتاحة ذلك تجاريا. ethers التي تم الحصول عليها من ألكلة مشتقات hydroxymethyl يمكن الحصول عليها أيضا من مشتقات halomethylaryl benzoate من خلال التفاعل مع كحول مناسب باسختدام قاعدة ملائمة مثل potassium carbonate أو sodium hydroxide في مذيب مناسب مثل tetrahydrofuran أو الكحول. وعند وجود بعض مجموعات الاستبدال الأخرى فإنه يمكن أيضا استخدام ذلك في تفاعلات التحويل القياسية. معالجة anilines بالأحماض وsodium nitrite يمكن أن يؤدي إلى ملح diazonium، والذي يمكن تحضيره إلى halide مثل fluoride باستخدام حمض tetrafluoroboric. تتفاعل Phenols في وجود قاعدة مناسبة مثل potassium carbonate مع عوامل الألكلة لتكوين aromatic ethers .

تكوين المركبات المنتجة للـ isoxazole من مركبات من الصيغة I

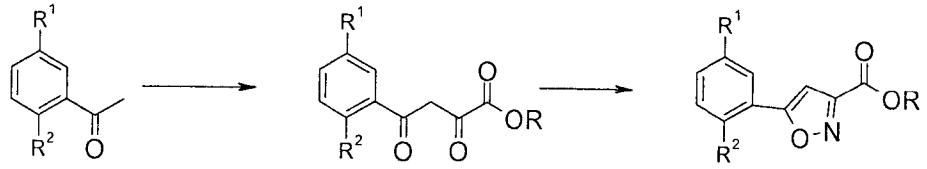


المخطط ٢

مركب له الصيغة (ix)، حيث يتم تكون كل من G1 و / أو G2 هو جزيء من مركب وسيط أو مجموعة (أو مجموعات) على النحو المحدد في الصيغة I والتي يمكن تحضيرها بواسطة إضافة الحلقة ثنائية القطب ١، ٣- بين مركبين لهما الصيغة (vI) و (vii) في ظروف قاعدية باستخدام قاعدة مناسبة مثل sodium bicarbonate أو triethylamine عند درجات حرارة مناسبة (تتراوح من صفر° م إلى ١٠٠° م) في مذيبات مثل toluene. وقد تم من قبل وصف تخليق مركبات من النوع (vi) في المراجع، مثلا:

Kim, Jae Nyoung; Ryu, Eung K; J. Org. Chem. (1992), 57, 6649-50. يمكن كذلك إجراء إضافة الحلقة ثنائية القطب ١، ٣- باستخدام acetylenes من نوع (vii) باستخدام مركبات nitromethanes بها استبدال من نوع (viii) عن طريق تنشيط باستخدام مادة تفاعل آلفة الإلكترون مثل PhNCO في وجود قاعدة مثل triethylamine عند درجات حرارة مرتفعة (٥٠- ١٠٠° م).

Li, C-S.; Lacasse, E.; Tetrahedron Lett. (2002) 43; 3565 – 3568. يكون العديد من المركبات من النوع (vii) متوفرة تجاريا، أو يمكن تخليقها بواسطة طرق قياسية معروفة من قبل الشخص الذي يتمتع بالمهارة في هذا المجال.



X XI XII

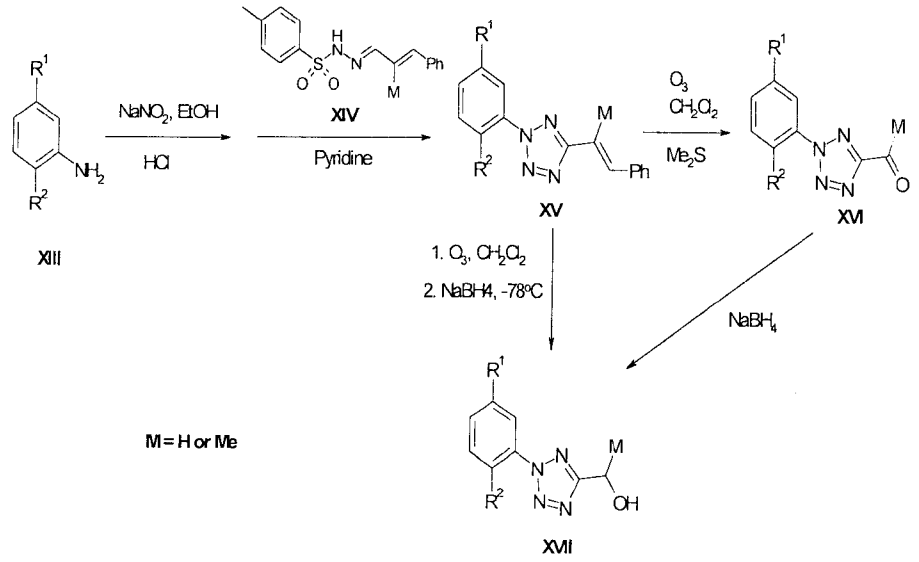
المخطط ٣

على نحو بديل، يمكن من خلال المركبات التي لها الصيغة (i)، التي تتوفر من تكثيف Claisen x methyl ketone وester باستخدام ظروف قاعدية (راجع المخطط ٣) مثل قواعد مثل sodium hydride أو potassium tert-butoxide، أن تنتج مركبات لها الصيغة (xi) عن طريق

التكثيف والتحويل اللاحق إلى حلقة باستخدام hydroxylamine، على سبيل المثال في صورة من ملح حمض hydrochloric، عند درجات حرارة مرتفعة (٦٠ – ١٢٠°م) لتوفير مركب وسيط xii.

ويكون مفهوما أن كلا الطريقتين فإن التحويلات التالية للمجموعة الوظيفية للمركبات الوسيطة مثل ix و xii يمكن أن تكون ضرورية. في حالة مجموعة ester في xii، يمكن أن تشتمل هذه التحويلات، ولكن ليس على سبيل الحصر، على أي من الإجراءات الثلاثة التالية : أ) اختزال تام باستخدام عامل اختزال مناسب مثل LAH في مذيبات THF. ب) اختزال جزئي باستخدام عامل اختزال انتقائي DIBAL يتبعه ألكلة بواسطة alkyl هاليد.ج) ألكلة باستخدام مادة تفاعل معدن alkyl مثل alkyl magnesium halide في مذيبات مثل toluene أو THF، ويتبعها اختزال باستخدام sodium borohydride على سبيل المثال في methanol.

تكوين مركبات تحتوي على tetrazole من مركبات الصيغة I

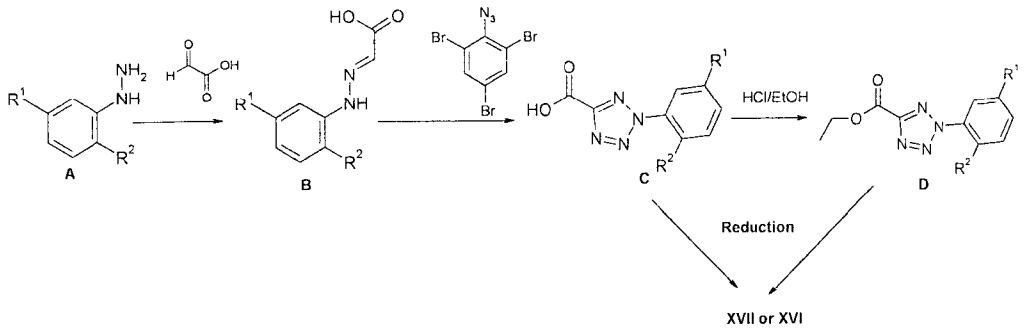


المخطط ٤

مركبات الصيغة I حيث X هي tetrazole، كمركب وسيط XVI (M = H أو methyl) يتم تحضيرها من خلال التكثيف بين arylsulphonylhydrazones XIV مع أملاح diazonium المشتقة من anilines XIII (المخطط ٤). المركب الوسيط tetrazole XV، الذي يتم الحصول عليه من ملح diazonium لـ XIII و arylsulphonylhydrazones من cinnamaldehydes (M = H أو Me) يمكن شطره لتوفير aldehyde (M = H) أو كيتون XV (M = Me) بشكل مباشر في عملية من بوتقة واحدة باستخدام مادة مثل ozone أو عبر الديول باستخدام dihydroxylation مثل osmium tetroxide متبوعا بانشطار تالي باستخدام مادة مثل lead (IV) acetate.

[J.Med.Chem. 2000, 43, 953 – 970]

يمكن ايضا تحويل الأولفين في بوتقة واحدة إلى كحول باستخدام تحلل ozone متبوعا باختزال عامل اختزال مثل sodium borohydride. والـ aldehydes XV (M = H) يمكن اختزالها إلى الكحولات الأولية ذات الصيغة XVII (M = H) باستخدام عوامل الاختزال المعروفة مثل الـ sodium أو lithium borohydride، في مذيب مثل الـ methanol أو THF أو DMF في درجات حرارة تتراوح بين صفر – ٨٠ درجة مئوية. والكحولات الثانوية التي فيها M لا تكون H تتكون أيضا من الـ aldehydes الخاصة بالصيغة XVI (M = H) عبر إضافة تفاعلات المواد الفلزية العضوية، مثل المواد Grignard (على سبيل المثال Me مجم X) في مذيب مثل THF في درجة حرارة تتراوح بين – ٧٨ درجة مئوية إلى ٨٠ درجة مئوية والتي نمطيا ما تكون بين صفر ودرجة حرارة الغرفة.



Scheme 5

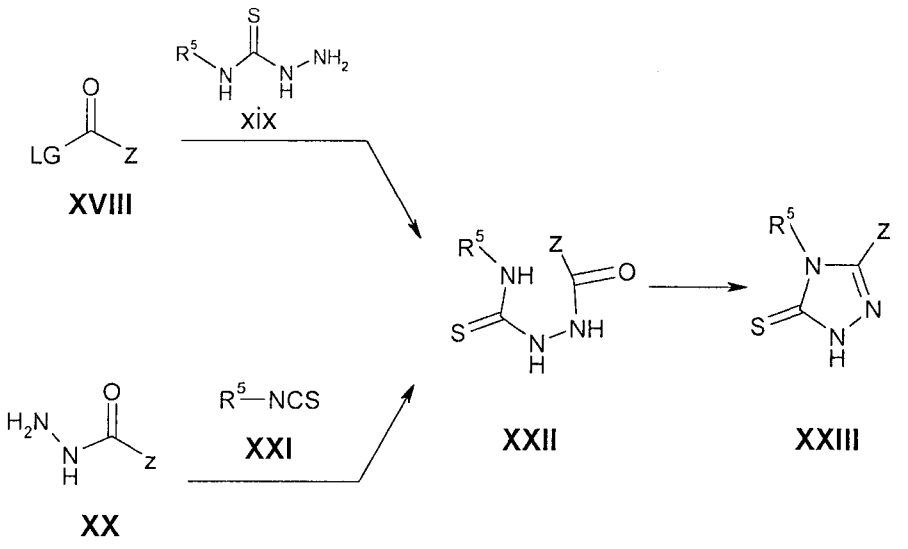
بدلا من ذلك مركبات الصيغة I عندما تكون X هي tetrazole، كما في المركبات الوسيطة XVI (H = M) يتم تحضيرها من خلال التكثيف بين A arylhydrazines مع حمض glyoxalic (المخطط ٥). والمركب الوسيط B الذي تم الحصول عليه يتحول إلى غضافة حلقية مع azido 2,4,6-tribromobenzene لتجميع جوهر الـ tetrazole لتوفير مركب وسيط C لحمض الـ carboxylic. والحمض C يمكن اختزالة مباشرة باستخدام BH_3 أو $NaBH_4/BF_3.Et_2O$ أو تم تحويله إلى مشتق الـ d ester قبل الاختزال باستخدام $NaBH_4$ لتوفير الكحولات الخاصة بالصيغة XVII (H = M). والاختزال الجزئي لـ D مع Dibal – H على سبيل المثال يمكن أن يؤدي إلى توفير الـ aldehydes التي يمكن تحويلها بسهولة إلى الكحولات الخاصة بالصيغة XVII (H = M أو Me).

[J.Med.Chem. 1978, 21, 1254; Heterocycles 1995, 40, 583]

تحضير المركب الوسيط triazole sulfone

مركبات الصيغة XXIII تحتوي على حلقة dihydro[1,2,4]triazole-3-thione والتي يمكن تحضيرها من البداية بمعالجة 4-alkylthiosemicarbazide بـ N-acylation من الصيغة XIX باستخدام أي عامل أسئلة مناسب من الصيغة XVIII في مذيب مناسب، على سبيل المثال pyridine DMF، أو DCM أو THF أو acetonitrile في درجة حرارة تتراوح من ٢٠ إلى ١٠٠ درجة مئوية. وعامل acylation المسبقة مثل halide الحمض أو الـ ester يمكن استخدامه، أو يمكن

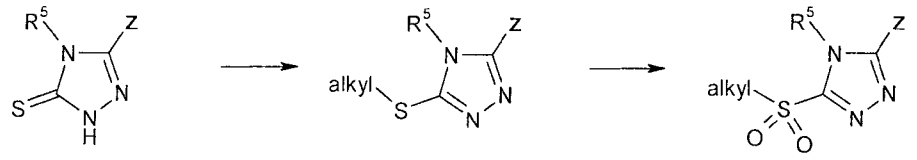
تنشيط الحمض في الموضع عن طريق المعالجة بعوامل التنشيط القياسية مثل DCC أو DIC أو EDCI أو HBTU، سواء مع أو في غياب العوامل المساعدة مثل HOBt أو DMAP. وتكوين المركب الوسيط الحلقي XXII يتبعه إغلاق حلقة الـ alkyl سواء بشكل فوري في ظروف acylation، أو عن طريق التسخين عند ٥٠ إلى ١٥٠ درجة مئوية في pyridine أو في مذيبات مائية في وجود قاعدة مثل sodium hydroxide، أو $NaHCO_3$ أو $NaCO_3$ مع أو بدون المذيبات مثل الـ dioxane، أو THF أو MeOH أو EtOH أو DMF. والمركب الوسيط غير الحلقي من الصيغة XXII يمكن تكوينه أيضا عن طريق علاج acyl hydrazide من الصيغة XX مع isothiocyanate مناسبة من الصيغة XXI في مذيب مناسب، على سبيل المثال 2-propanol، DCM أو THF أو ما إلى ذلك في درجات حرارة تتراوح بين -٢٠ إلى ١٢٠ درجة مئوية.



Scheme 6

ومركبات الصيغة XXIII يمكن تحويلها إلى sulfones الصيغة XXV عن طريق alkylation المبدئية الخاصة بذرة الـ sulphur لتكوين المركبات الوسيطة الخاصة بالصيغة XXIV باستخدام halides الـ alkyl المبدئية مثل MeI و EtI (الـ alkyl عبارة عن Me و Et على الترتيب) في

MeOH، أو EtOH أو THF أو acetone أو ما إلى ذلك عند – ٣٠ درجة مئوية إلى ١٠٠ درجة مئوية، ثم تبع ذلك أكسدة المركبات الوسيطة XXIV على سبيل المثال باستخدام $KMnO_4$ في خلائط من ماء وحمض الـ acetic، أو MCPBA في DCM عند – ٢٠ إلى ١٢٠ درجة مئوية أو عن طريق استخدام أي مؤكسد آخر مثل OXONE ®.

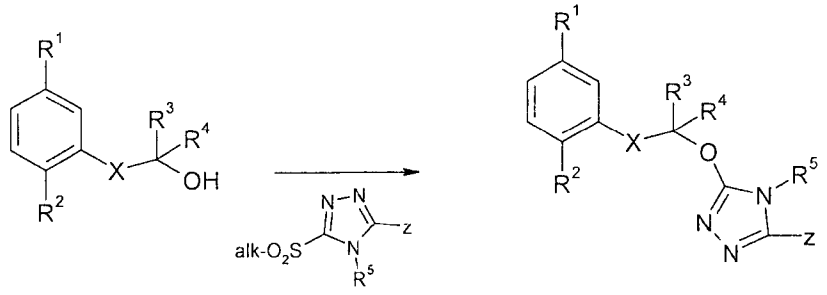


XXIII **XXIV** **XXV**

Scheme 7

إقران alcohol مع sulfones

مركبات الصيغة I (التي فيها X كما هو موضح في الصيغة I إما أن تكون tetrazole أو oxadiazole أو isoxazole) يمكن تحضيرها عن طريق تكون الرابطة من خلال الاستبدال المتآلف مع النواة من المجموعة التاركة مثل alk – SO_2 من المركبات الخاصة بالصيغة XXV عن طريق الكحول alkoxide المتآلف مع النواة في الظروف القاعدية. وهذه القاعدة المستخدمة يمكن أن تشتمل على قواعد مائية قوية، على سبيل المثال NaH أو قواعد أقل قوة مثل Cx_2CO_3 في درجة حرارة تتراوح من صفر إلى ٨٠ درجة مئوية في مذيب قطبي لا بروتوني مثل DMF أو acetonitrile. والمجموعات التاركة المناسبة الأخرى يمكن أن تشتمل على halogens مثل chloro أو bromo.



XXVI XXV I

Scheme 8

في الحالات التي تكون فيها Z محتوية على مجموعة حماية مناسبة مثل الـ benzyl أو الـ methyl أو t-butyl، أو trialkylsilylethoxymethyl، فإن ظروف نزع الحماية المختلفة تشتمل على hydrogenation في ظروف التحفيز الفلزي، او الحمضي أو حمض Lewis في ظروف الانشطار (على سبيل المثال acetic acid or Dialkylaluminium chloride /HBr مثل Me_2AlCl) أو ظروف متآلفة مع النواة (على سبيل المثال $HCl.Et_2NCH_2CH_2SH$، NaOtBu، DMF، والارتجاع) والتي يمكن استخدامها للحصول على المركبات الخاصة بالصيغة I.

النماذج الخاصة بالاختراع الحالي سوف يتم شرحها الآن من خلال الأمثلة التالية غير المقيدة.

الطرق العامة

تعتبر كافة مواد البدء متوفرة تجارياً أو تم توضحيها فيما سبق بالمراجع. تم تسجيل أطياف NMR لكل من ^1H و ^{13}C على أحد أجهزة Bruker 300 عند ٣٠٠ ميجاهيرتز أو على DPX400 عند ٤٠٠ ميجا هيرتز أو على مقياس الطيف Varian + 400 عند ١٠٠ ميجاهيرتز، باستخدام TMS أو إشارة بقايا المذيب كمرجع. تم أخذ قياسات NMR على مقياس التغير (δ) . وتم تسجيل أطياف الكتلة على جهاز QTOF Global Micromass أو Waters LCMS المكون من Alliance 2795 (LC) ومقياس طيف كتلة واحد رباعي الأقطاب من النوع ZQ. تم تزويد مقياس طيف الكتلة

بمصدر للرش الأيوني يتم تشغيله في الوضع الأيوني السالب أو الموجب. بلغ جهد الرش الأيوني ± ٣ كيلو فولت وقام مقياس طيف الكتلة بالمسح من m/z ١٠٠ إلى ٧٠٠ حيث استغرق المسح زمناً بلغ ٠.٨ ثانية. عمود: X-Terra MS, Waters, C8 أبعاده ٢.١× ٥٠ مم و٣.٥ ميكرو متر وتم ضبط درجة حرارة العمود إلى ٤٠ °م. تم تطبيق تدرج أفقي، وتم التنفيذ عند نسبة تتراوح بين صفر٪ و١٠٠٪ من acetonitrile في ٤ دقائق، بمعدل تدفق ٠.٣ مل/دقيقة. الطور المتحرك، acetonitrile/١٠ ملي مول من ammonium acetate في ٥٪ من acetonitrile في MilliQ Water. تم إجراء الفصل الكروماتوغرافي التحضيري على HPLC ذاتي التحضير من النوع Gilson بكاشف به مصفوفة من الصمامات الثنائية. العمود: XTerra MS C8، أبعاده ١٩ × ٣٠٠ مم، و٧ ميكرو متر. تم التدرج باستخدام acetonitrile /٠.١ مول من ammonium acetate في ٥٪ من acetonitrile في MilliQ Water، وتم التنفيذ بصفة عامة بنسبة تتراوح بين ٢٠٪ و٦٠٪ من acetonitrile، في ١٣ دقيقة. معدل التدفق: ٢٠ مل/دقيقة وتم تنفيذ LC التحضيري الناتج عن MS على نظام LC-MS للتنقية الآلية من النوع Waters بكاشف به مصفوفة ثنائية الصمامات وكاشف كتلة من النوع ZQ. العمود: XTerra MS C8، أبعاده ١٩ × ١٠٠ مم، و٥ ميكرو متر. تم التدرج باستخدام acetonitrile /٠.١ مول من ammonium acetate في ٥٪ من acetonitrile في MilliQ Water، وتم التنفيذ بنسبة تتراوح بين صفر٪ و١٠٠٪ من acetonitrile، في ١٠ دقائق. معدل التدفق: ٢٠ مل/دقيقة. في بعض الحالات تم إجراء التنقية بواسطة كروماترون على رقائق زجاجية مغطاة بجل / جبس silica دوار (merck, 60 PF-254 مع calcium sulphate)، بطبقة تغطية تبلغ ٢مم باستخدام TC research 7924T chromatotron. تم بشكل بديل استخدام :

Chem Elut Extraction Column) Varian, cat #1219-8002 و(Mega BE-SI (Bond Elut

Silica) أSPE Columns (Varian, cat # 12256018; 12256026; 12256034)

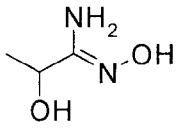
أثناء تنقية المنتجات.

تم التسخين بالموجات الدقيقة في تجويف موجات دقيقة في وضع Smith Synthesizer Single ينشأ عنه إشعاع مستمر عند ٢٤٥٠ ميجا هيرتز.

(Personal Chemistry AB, Uppsala, Sweden).

المثال ١:

N',2-dihydroxypropanimidamide



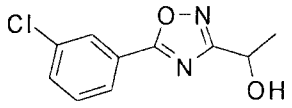
hydroxylamine hydrochloride، ٤٤.٢ جرام (٠.٦٤ مول) و٢٥.٥ جرام (٠.٦٤ مول) sodium hydroxide تمت إذابتها في ethanol (٥٠٠ مل) في درجة حرارة الغرفة مع التقليب لمدة ٣ ساعات. بعد الترشيح، ٨.١١ جرام (٠.١١ مول) 2-hydroxypropanenitrile تمت إضافته إلى ناتج الترشيح، ثم تبع ذلك التقليب لمدة ٤ ساعات.

بعد التركيز إلى الجفاف تم الحصول على المركب الوارد في العنوان الفرعي والذي تم استخدامه مباشرة في الخطوة التالية:

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ (ppm) 8.88 (s, 1 H), 5.15 (s, 1 H), 5.02 (s, 1 H), 4.00 (q, 1 H), 1.19 (d, 3 H).

المثال ٢:

1-[5-(3-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]ethanol



المادة الخام التي تم الحصول عليها من الخطوة أ (٦.٤٥ جم) تم تبريدها في حمام ثلجي باستخدام ٢٣.٥ مل DEA في THF (٢٠٠ مل). إلى هذا الملاط ٢١.٩٤ جرام تمت إضافة :

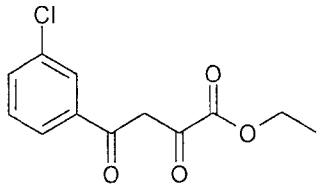
3-chlorobenzoyl chloride تمت تدفئة الخليط إلى درجة حرارة الغرفة مع التقليب لمدة ساعتين. إضافة Et_2O (٢٠٠ مل)، والغسيل باستخدام NH_4Cl المائية المشبعة وإعادة استخلاص الطبقة المائية أدى بعد التجميع وتركيز الطبقات العضوية ثم تبع ذلك التجفيف في حيز من الفراغ إلى توفير ٢٧.٢٤ جم، والذي تم استخدامه مباشرة في الخطوة التالية. تمت إذابة المادة في ethanol (٢٥٠ مل) و تم إرجاعها لمدة ساعة، ثم تبع ذلك إضافة ١٤.٠ جرام (١٧٠ ملي مول) sodium acetate في ماء (٤٠ مل).

بعد الارتجاع على مدار الليل، التبريد إلى درجة حرارة الغرفة وإضافة ماء (٢٥٠ مل) تم تركيز الخليط في حيز من الفراغ إلى ما يقرب من نصف حجمه، مما أدى إلى راسب تم ترشيحه و إعادة تبلره من heptane / EtOAc لإنتاج ٦.٤٥ جرام (٢٥ ٪) من المركب الوارد في العنوان.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.14 (s, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.47 (t, 1 H), 5.04 - 5.14 (m, 1 H), 2.51 (d, 1 H), 1.67 (d, 3 H)

مثال ٣-١:

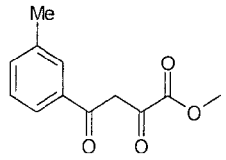
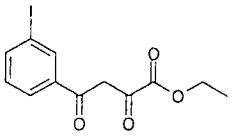
4-(3-Chloro-phenyl)-2,4-dioxo-butyric acid ethyl ester



sodium hydride (٦٠ ٪ مشتت زيتي، ١.٢٤ جم، ٣١.١ ملي مول) تمت إضافته على أجزاء إلى محلول من 3-chloroacetophenone (٤.٠ جم، ٢٥.٩ ملي مول) و diethyl oxalate (٤.٥٤ جم، ٣١.١ ملي مول) في DMF (٣٢ مل) عند صفر درجة مئوية. تم تقليب الخليط في درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة و ثم تم تسخينه عند ٨٠ درجة مئوية لمدة نصف ساعة. بعد التبريد، تمت معالجة الخليط بـ ٣ عيار من HCl و ثم تخفيفه باستخدام ethyl acetate. تم غسل الطبقة العضوية باستخدام الماء (٣ مرات) و المحلول الملحي المشبع، وتجفيفه على sodium sulfate اللامائية، وترشيحه وتركيزه.

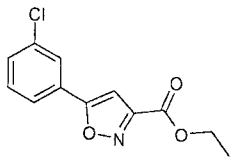
المتبقي الناتج تمت تنقيته بكروماتوجراف عمود الوميض على الـ silica باستخدام ٠ – ١٠ ٪ ethyl acetate في hexanes لتوفير المركب الوارد في العنوان (٤.٤٣ جم، ٦٧ ٪، مادة صلبة صفراء).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 15.12 (broad s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.39 (m, 2H), 1.41 (m, 3H)

مثال. / رقم	الصيغة البنائية	الاسم	ناتج
٣. ٢		2,4-Dioxo-4-m-tolyl-butyric acid methyl ester	٨١ ٪ ٦.٦١ جرام مادة صلبة صفراء
^{1}H NMR	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 15.12 (br s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.46 (s, 3H)		
٣. ٣		4-(3-Iodo-phenyl)-2,4-dioxo-butyric acid ethyl ester	٧١ ٪ ٢٤.٢جرام مادة صلبة صفراء
^{1}H NMR	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 15.01 (broad s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 3.98 (s, 3H).		

مثال ٤ - ١:

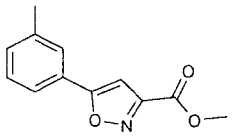
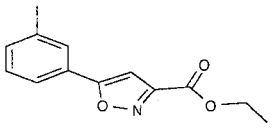
5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethyl ester



محلول من المركب الوارد في العنوان من المثال ٣.١ (٣.٠ جم، ١١.٨ ملي مول) و hydroxylamine hydrochloride (٢.٤٦ جم، ٣٥.٤ ملي مول) في methanol (٦٠ مل) تم تسخينه إلى ٨٠ درجة مئوية لمدة ٤ ساعات. بعد التبريد، تم ترشيح الخليط وغسله بـ methanol بارد لتوفير المركب الوارد في العنوان في خليط مع methyl ester (٢.٠ جم، ٧١ ٪، مادة صلبة بيضاء).

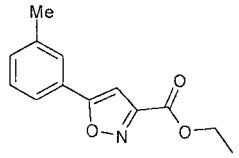
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.82 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 4.03 (s, 3H)[١٠]

تم تحضير الأمثلة التالية طبقا للإجراء السابق:

مثال / رقم	الصيغة البنائية	الأسم	ناتج
٤٠ ٢		5-m-Tolyl-isoxazole-3-carboxylic acid methyl ester	١٠٠ ٪ ٦.٥١ جرام مادة صلبة بيضاء
^{1}H NMR	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)		
٤٠ ٣		5-(3-Iodo-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethyl ester	٧٢ ٪ ٢٤.١ جرام مادة صلبة بنية
^{1}H NMR	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (m, 1H), 7.82 (t, 2H), 7.26 (t, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.03 (s, 3H).		

مثال ٤-٤ :

Alternative synthesis of 5-(3-Methyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethyl ester

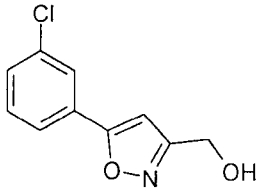


محلول من المركب الوارد في العنوان من المثال ٤.٣ (٣.٠ جم، ٨.٧ ملي مول) في THF (٥٠ مل) تمت إضافة $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (٦١٤ مجم، ٠.٨٧ مل مول) ثم تمت إضافة Me_2Zn (٤.٨ مل، ٢ مولار محلول في toluene، ٩.٦ مل مول٩ وتم تقليب الخليط في درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. وتم تركيز الخليط في حيز من الفراغ، وتخفيفه باستخدام CH_2Cl_2 و HCl (٧.٢ مل، من ٣ مولار من HCl في ٢٠ مل من الماء). تم استخلاص الخليط باستخدام CH_2Cl_2 وتجفيفه على sodium sulfate (اللامائية) وتمت إزالة المذيب. تم بعد ذلك تنقية المادة المتبقية الناتجة بكروماتوجراف عمود الفلاش باستخدام ١ – ٩ ٪ من ethyl acetate في hexane لتوفير المركب الوارد في العنوان (١.٢٧ جرام، ٦٣ ٪ من مادة صلبة بيضاء).

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.48 (q, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.46 (t, 3H),

مثال ٥-١:

[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-methanol

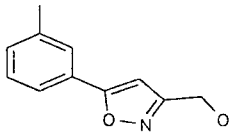


lithium aluminum hydride (٣٢٠ مجم، ٨.٤ ملي مول) تمت إضافته ببطء إلى محلول من الخليط الذي تم الحصول عليه في مثال ٧ - ١ (٢.٠ جم، ٨.٤ ملي مول) في THF (١٠٠ مل) في درجة حرارة الغرفة. بعد ساعة، تم إخماد التفاعل باستخدام ماء ثم استخلاصه باستخدام ethyl acetate. تم غسل الطبقة العضوية باستخدام الماء و المحلول الملحي المشبع، وتجفيفه على sodium sulfate اللامائية، ثم الترشيح، والتركيز.

الناتج المتبقي تمت تنقيته باستخدام كروماتوجراف عمود الوميض باستخدام ١٥ - ٤٠ ٪ ethyl acetate في hexane لتوفير المركب الوارد في العنوان (١.٣٢ جم، ٧٥ ٪، مادة صلبة صفراء).

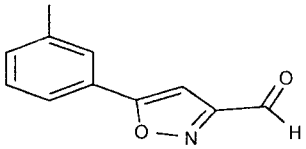
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.78 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 4.84 (d, 2H), 2.23 (t, 1H).

تم تحضير المثال الوارد أدناه طبقا للإجراء السابق:

مثال / رقم	الصيغة البنائية	الأسم	ناتج
٥.٢		(5-m-Tolyl-isoxazol-3-yl)-methanol	٩٢ ٪ ٠.٩٦ جرام زيت أصفر
^{1}H NMR	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.08 (br, 1H).		

مثال ٥ – ٣:

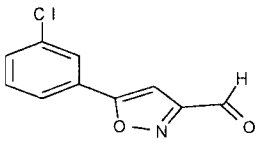
5-m-Tolyl-isoxazole-3-carbaldehyde



٥ المنتج الخام الخاص بالمركب الوارد في العنوان من المثال ٥ – ٢ (٩٦٠ مم، ٥ مل مول) في CH_2Cl_2 تمت إضافته PCC (١.٦ جرام، ٧.٦ مل مول وتم السماح بتقليب التفاعل في درجة حرارة الغرفة على مدار الليل. وتم ترشيح التفاعل وامتصاص التفاعل على الـ silica. تمت تنقية المنتج الخام باستخدام كروماتوجراف العمود (٥ – ٨ ٪ hexanes / EtOAc) لإنتاج المنتج الخام كمادة صلبة بيضاء (٧٣٩ مجم، ٧٧ ٪).

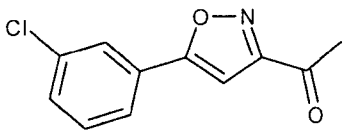
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.20 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 2.45 (s, 3H).

المثال التالي تم تحضيره طبقا للإجراء السابق:

مثال / رقم	الصيغة البنائية	الاسم	ناتج
٥.٤		5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazole-3-carbaldehyde	٤٩ ٪؛ ٠.٨٠ جرام مادة صلبة بيضاء
^{1}H NMR	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.21 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 6.94 (s, 1H).		

٥ المثال ٦ – ١:

1-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-ethanone



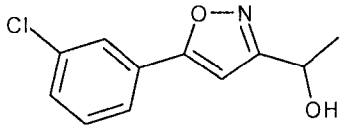
في زجاجة ذات غطاء ملولب مزودة بقضيب تقليب تمت إضافة methyl magnesium iodide (٣ M في diethyl ether) (٠.٧٩ مل، ٢.٣٨ ملي مول)، toluene (١ مل)، tetrahydrofuran (٠.٣٩ مل، ٤.٧٧ ملي مول) وtriethylamine (١ مل، ٧.١٥ ملي مول). تم تبريد المحلول إلى ٠ درجة مئوية ثم إضافة إليه محلول من المركب الوارد في العنوان من المثال ٧ -١ (٣٠٠ مجم، ١.١٩ ملي مول) في toluene (٥ مل). تم تقليب الخليط الناتج عند صفر درجة مئوية لمدة ٥ ساعات. تم إخماد التفاعل باستخدام ١ مولار حمض الـ hydrochloric (مائي، ٦.٥ مل، ٦.٥ ملي مول)، مخفف باستخدام toluene (٣٥ مل)، ثم تم بعد ذلك الغسل باستخدام الماء (٥٠ مل)، sodium bicarbonate المشبعة (مائي، ٣٠ مل)، ماء (٥٠ مل) والمحلول الملحي (٣٠ مل). تم تركيز الطور العضوي، في حيز من الفراغ. تمت إذابة المادة المتبقية المعزولة في methanol(٨ مل) و ٢٠ ٪ potassium hydroxide (مائي، ١ مل). تم تقليب الخليط عند ٤٥ درجة مئوية لمدة ٣٠ دقيقة.

عند هذه النقطة تم تركيز الخليط، في حيز من الفراغ. تمت إذابة المادة المتبقية المعزولة في toluene (٦٠ مل)، ثم تم بعد ذلك الغسل باستخدام ماء (٥٠ مل)، sodium bicarbonate المشبعة (مائي، ٥٠ مل) وماء (٥٠ مل). تم تركيز الطور العضوي، في حيز من الفراغ. تمت تنقية المادة الخام المتبقية على هلام الـ silica باستخدام ٢٪ ethyl acetate في hexanes لعزل المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة بيضاء (١٥٦ مجم، ٦٠ ٪).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.77 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 2.69 (s, 3H)

مثال ٧ – ١:

1-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-ethanol

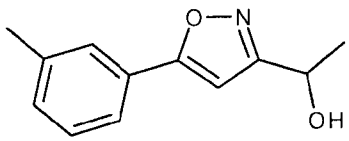


في زجاجة ذات غطاء ملولب مزودة بقضيب تقليب تمت إضافة المركب الوارد في العنوان من المثال ١٠ (١٠٠ مجم، ٠.٤٥ ملي مول)، sodium borohydride (٣٤ مجم، ٠.٩٠ ملي مول) و methanol(٣ مل). تم تقليب الخليط الناتج في درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات. تم اخماد التفاعل باستخدام ماء (٣٠ مل) والمحلول الملحي (٣٠ مل)، واستخلاصه باستخدام dichloromethane (٣ مرات ٣٠ مل). تم تجفيف الطور العضوي المجمع (sodium sulfate)، وترشيحه وتركيزه، في حيز من الفراغ لعزل المركب الوارد في العنوان الفرعي كمادة صلبة بيضاء (١١٠ مجم).

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7.69 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.07 (q, 1H), 3.45 (broad s, 1H), 1.58 (d, 3H).

مثال ٨ – ١:

1-[5-(3-Methyl-phenyl)-isoxazol-3-yl]-ethanol



المركب الوارد في العنوان في المثال ٥ – ٣ (٧٣٩ مجم، ٣.٩ مجم، ٣.٩ مل مول) تمت إذابته في THF (٢٠ مل) في جو من argon وتم غمر الزجاجة في ثلج.

تمت إضافة methyl magnesium bromide (محلول من ١ مولار / diethyl ether ٦.٦ مل، ١٩.٧ مل مول) تمت إضافته بالتنقيط مع تبريد التفاعل في الثلج.

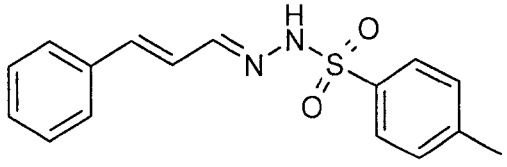
بعد ١٥ دقيقة عند درجة صفر مئوية، تمت إزالة حمام الثلج وتم السماح للتفاعل بالتقليب في درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. وتمت إضافة NH_4CL (مشبعة) لإخماد التفاعل وتمت زيادة مائية لاستخلاص ethyl acetate ثلاث مرات.والطبقات العضوية المجمعة تم غسلها بالمحلول الملحي وتجفيفها على sodium sulfate، وترشيحها وتركيزها.

والمنتج الخام تمت تنقيته باستخدام كروماتوجراف العمود (٣ ٪ DCM / MeOH) لإنتاج المنتج الوارد في العنوان كزيت رائق (٨١٨ مجم، ١٠٠ ٪).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (s, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.35 (t, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 5.10 (dq, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.28 (d, 1H, OH), 1.60 (d, 3 H).

مثال ٩ – ١:

Cinnamaldehyde tosyl hydrazone



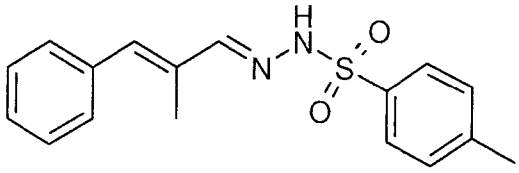
cinnamaldehyde (٨.٨٠ جم، ٦٦.٦ ملي مول) تمت إضافته إلى p-toluene sulfonamide (١٢.٤٤ جم، ٦٦.٧٩ ملي مول) في ethanol (٧٠ مل). تحول التفاعل إلى مادة صلبة على الفور و ethanol (٢٠ مل) تمت إضافته على الفور. تم السماح للتفاعل بالتقليب في درجة حرارة

الغرفة لمدة ساعة ثم تم ترشيحه. تم غسل المادة الصلبة باستخدام methanol وتجفيفها عن طريق تخفيض الضغط لإنتاج المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة بيضاء (١٧.٥ جم، ٨٧ ٪).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.23 (s, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.34 (m, 6H), 6.83 (m, 2H), 2.43 (s, 3H)

مثال ٩ - ٢:

2-Methyl Cinnamaldehyde tosyl hydrazone



2-methyl-3-phenylacrylaldehyde (١٥.٠ جم، ١٠٢.٦ ملي مول) تمت إضافته إلى :

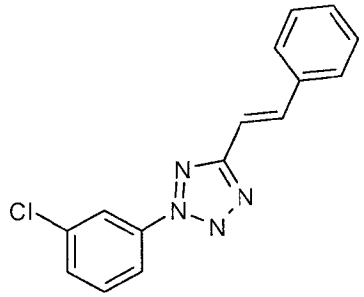
p-toluene sulfonamide (١٩.٢ جم، ١٠٢.٩ ملي مول) في ethanol (٧٠ مل). تحول التفاعل إلى مادة صلبة على الفور و ethanol (٢٠ مل) تمت إضافته على الفور. تم السماح للتفاعل بالتقليب في درجة حرارة الغرفة لمدة ٨ ساعات ثم تم ترشيحه.

تم غسل المادة الصلبة باستخدام methanol وتجفيفه عن طريق تخفيض الضغط لإنتاج المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة بيضاء (٣٠.٩٤ جم، ٩٦٪).

^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD): δ (ppm) 7.80 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.35 (m, 6H), 7.26 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)

مثال ١٠ - ١:

3-(3-Chloro-phenyl)-5-styryl-2H-tetrazole

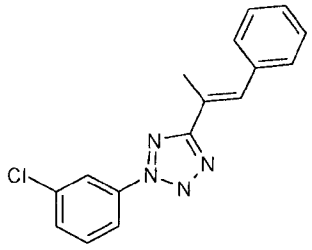


محلول مائي (٥ مل) من sodium nitrite (٥٤٠.٩ مجم، ٧.٨٣٩ ملي مول) تمت إضافته إلى محلول من 3-chloroaniline في ماء (٧ مل)، وحمض الـ hydrochloric المركز (٣ مل) و ethanol (٧ مل) من خلال قمع تقطير. تم السماح للتفاعل بالتقليب عند صفر درجة مئوية لعشر دقائق. تم صب هذا المحلول في قمع تقطير وتمت إضافة ثلج. تمت إضافة ذلك بالتنقيط إلى محلول من cinnamaldehyde توسيل هيدرازون (٢.٣ جم، ٧.٧ ملي مول) في pyridine (٢٠ مل). تم السماح لذلك بالتقليب على مدار الليل. تم إجراء معالجة مائية مع الاستخلاص باستخدام DCM ٣ مرات. تم غسل الطبقات المجمعة باستخدام المحلول الملحي، وتجفيفها على sodium sulfate، وترشيحها وتركيزها. تمت تنقية الناتج الخام بكروماتوجراف العمود (٢٠ ٪ hexanes /EtOAc) لإنتاج المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة purple فاتحة (٤٣٣ مجم، ١٩ ٪).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.21 (m, 1H), 8.09 (dt, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.49 (m, 5H), 7.24 (d, 1H).

مثال ١٠ - ٢:

2-(3-Chlorophenyl)-5-[(E)-1-methyl-2-phenylvinyl]-2H-tetrazole



محلول مائي (٥ مل) من sodium nitrite (٦٥٤ مجم، ٩.٥ ملي مول) تمت إضافته إلى محلول من 3-chloroaniline (٠.٩٢ مل، ٨.٧ ملي مول) في ماء (١٠ مل)، وحمض الـ hydrochloric المركز (١١.٩ مل) و ethanol (٧ مل) من خلال قمع تقطير. تم السماح للتفاعل بالتقليب عند صفر درجة مئوية لعشر دقائق. تم صب هذا المحلول في قمع تقطير وتمت إضافة ثلج. تمت إضافة ذلك بالتنقيط إلى محلول من 2-Methyl Cinnamaldehyde tosyl hydrazone (٢.٥ جرام، ٧.٩ ملي مول) في pyridine (١٠ مل). تم السماح بتقليب ذلك عند صفر درجة مئوية لمدة ساعة ونصف. تم استخلاص الخليط باستخدام dichloromethane ٣ مرات.تم غسل الطبقات المجمعة باستخدام المحلول الملحي، وتجفيفها على sodium sulfate ، وترشيحها وتركيزها. تمت تنقية الناتج الخام بكروماتوجراف العمود (٢٠٪EtOAc / hexanes) لإنتاج المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة حمراء (٧٣٦ مجم، ٢٨٪).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) □□□(ppm) 8.23 (s, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.55-7.30 (m, 7H), 2.50 (d, 3H)

مثال ١١:

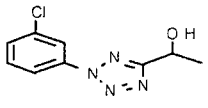
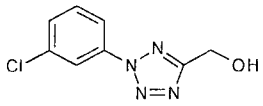
الإجراء العام للمعالجة بـ ozone للمركبات الوسيطة من tetrazole متبوعا باختزال الـ aldehyde/ketone باستخدام sodium borohydride

مركبات phenyl tetrazoles تمت إذابتها في dichloromethane مع التبريد إلى -٧٨ درجة مئوية. تم عمل فقاقيع من ozone عبر المحلول لفترة زمنية ١٠ - ٣٠ دقيقة. تم فحص تقدم التفاعل باستخدام ١٠ ٪ EtOAc : hexane TLC لنظام المذيب. بمجرد انتهاء التفاعل، تمت إضافة sodium borohydride (٧٠ مجم / ملي مول tetrazole) و~) MeOH٥ مل / ملي مول) إلى المحلول. تم السماح للمحلول بالتعادل مرة أخرى إلى درجة حرارة الغرفة وتركه على مدار الليل.

تمت إضافة الماء (٥ مل) وammonium chloride المشبعة (٥ مل) تمت إضافتها إلى المحلول. تم تركيز الخليط في ضغط منخفض وتمت المعالجة المائية باستخدام DCM، والماء والمحلول الملحي. تم استخدام sodium sulfate المائية لتجفيف المحلول. تم إجراء عمود كروماتوجراف قياسي باستخدام ١٠ ٪ - ٣٥ ٪ EtOAc : hexanes كنظام مذيب. تم تعريض العينات إلى تحليل NMR. يمثل الجدول التالي كل التفاعلات التي تم إجراؤها.

تم تحضير الأمثلة التالية طبقا للإجراء السابق:

مثال	الصيغة البنائية	الاسم	ناتج

			رقم
٦٠ ٪ ١٠٠١ جرام مسحوق برتقالي	1-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethanol		١١.١
(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.51 (br, 2H), 5.32 (br, 1H), 2.70 (br, 1H), 1.78 (d, 3H)			^{1}H NMR
٣١ ٪ ٤٦٠ مجم مادة صلبة برتقالية	2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-methanol		١١.٢
(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 5.08 (d, 2H), 2.37 (t, 1H)			^{1}H NMR

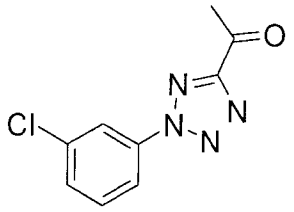
تحضير المثال ١١ – ١ من المثال ١٤ – ١:

المركب الوارد في العنوان في المثال ١٤ -١ (٧٥.٦ مجم، ٠.٣٦٢ مل مول) تمت إذابته في THF (٢ مل) في جو من argon وتم غمر الزجاجة في ثلج. تمت إضافة :

methyl magnesium bromide (محلول من ١ مولار / butyl ether ٠.٥١ مل، ٠.٥١ مل مول) تمت إضافته بالتنقيط مع تبريد التفاعل في الثلج. بعد ١٥ دقيقة عند درجة صفر مئوية، تمت إزالة حمام الثلج وتم السماح للتفاعل بالتقليب في درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. وتمت إضافة حمض الـ hydrochloric المشبع (١ مولار) لإخماد التفاعل وتمت زيادة مائية لاستخلاص ethyl acetate ثلاث مرات. والطبقات العضوية المجمعة تم غسلها بالمحلول الملحي وتجفيفها على sodium sulfate، وترشيحها وتركيزها. والمنتج الخام تمت تنقيته باستخدام كروماتوجراف العمود (٣ ٪ DCM / MeOH) لإنتاج المنتج الوارد في العنوان كزيت رائق (٦٢.٤ مجم، ٧٧ ٪).

مثال ١٢-١:

1-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethanone



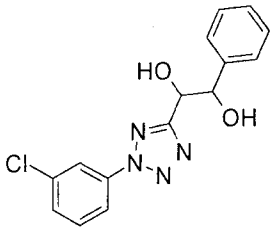
المركب الوارد في العنوان من المثال ١٠ -١ (١.٥٠ جم، ٥.٠٦ ملي مول) تمت إذابته في dichloromethane (٧٩ مل) ووتم عمل فقاقيع من ozone عبر محلول لفترة تبلغ ١٥ دقيقة. تحول المحلول من البرتقالي إلى لون برتقالي أغمق. تم التحقق من اتمام التفاعل باستخدام ١٠ ٪ EtOAc : TLC hexanes كنظام مذيب. تم عمل فقاقيع إضافية من oxygen عبر المحلول لمدة ٥ دقائق لإزالة أي أوزون باقي إضافي. dimethyl sulfide (٥ مل) تمت إضافته إلى المحلول وتم السماح

للخليط بالتعادل مع درجة حرارة الغرفة. تمت إزالة المذيب في حيز من الفراغ و تبقت مادة بنية زيتية. تم تحضير عمود كروماتوجراف ٣ سم يحتوي على ١٥ سم تقريبا من silica وتقريبا ٣ سم رمال. تم تشغيل العمود باستخدام ٥ ٪ EtOAc : hexanes كنظام مذيب. الأجزاء التي تمت تصفيتها تتابعيا والمحتوية على المنتج تم تجميعها وتركيزها في ضغط منخفض. تم تعريض الناتج إلى تحليل مغناطيسي نووي. أنتج كروماتوجراف العمود الومضي (silica، ٥ ٪ EtOAc : hexanes) ٨٩٣ مجم (٧٩.٤ ٪ ناتج) من المركب الوارد في العنوان.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.22 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 2.85 (s, 3H).

مثال ١٣-١:

1-[2ʲ(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2-phenyl-ethane-1,2-diol

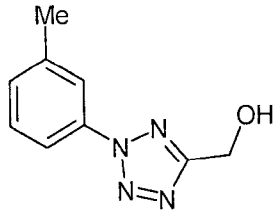


تم وزن المركب الوارد في العنوان من المثال ٩-١ (١٢٧.٠ مجم، ٠.٤٤٦ ملي مول) في قارورة وتمت إضافة حمض citric (١٧١ مجم، ٠.٨٩٢ ملي مول) ثم تبع ذلك خليط ١ : ١ من t-butanol وماء (٣ مل). potassium osmate oxide hydrate (٠.٣مجم) تمت إضافتها ثم تبع ذلك 4-methyl morpholine N-oxide (في ١.٥ مل من ماء) و تم السماح للتفاعل بالتقليب على مدار الليل. تم ترشيح التفاعل وغسله باستخدام الماء و ١ مولار من حمض الـ hydrochloric لإنتاج المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة بيج (٩٥.٤ مجم، ٦٨ ٪).

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): □□□ (ppm) 8.09 (s, 1H), 8.012 (dt, 1 H), 7.58 (m, 2H), 7.25 (m, 5H), 5.15 (s, 2H)

المثال ١٣ – ٢:

Synthesis of (2-m-Tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-methanol



٥

a) Synthesis of (m-Tolyl-hydrazono)-acetic acid

3-Methylphenylhydrazine hydrochloride (١٥.٩ جرام، ١٠٠ مل مول) تمت إذابته في ماء (٤٥٠ مل) وethanol (٦٠٠ مل) مع التسخين عند ٦٠ درجة مئوية. والمحلول الخاص بحمض glyoxylic (٩.٢١ جرام، ١٠٠ مل مول) في ماء (١٠٠ مل) تمت إضافته إلى المحلول الدافئ باستخدام الماء (٣ X ١٥ مل) لشطفه. وتم تقليب خليط التفاعل عند ٦٠ درجة مئوية لمدة ٤٥ دقيقة، ثم تم تبريده ببطء وتركيزه لإزالة الـ ethanol. وتمت معادلة الخليط المائي بـ sodium hydroxide ثم تمت إضافة الماء (٨٠٠ مل). تم ترشيح المادة المترسبة، وغسله بالماء (٣ x ١٠٠ مل)، وغسلها بالـ hexanes (١٠٠ مل) وتجفيفها لتوفير المركب الذي به استبدال كمادة صلبة بنية (١٢.٢ جرام، ٦٩ ٪).

١٠

١٥

ب) Synthesis of Azido-2,4,6-tribromobenzene

2,4,6-tribromoaniline (٣٤.١٦ جرام، ١٠٣.٦ مل مول) تم خلطه مع حمض الـ acetic (٦٠٠ مل) وحمض الـ sulfuric (١٣٠ مل) في درجة حرارة الغرفة. تم تقليب الخليط للحصول على المحلول ثم تم التبريد في حمام ثلجي إلى درجة حرارة داخلية تبلغ ١٠ درجة مئوية. ومحلول من $NaNo_2$ (٧.٦٥ جرام، ١١١ مل مول) في ماء (٢٢ مل) تمت إضافته بالتنقيط على مدار ٣٠ دقيقة بينما تم الحفاظ على درجة الحرارة الداخلية لخليط التفاعل أقل من ١٢ درجة مئوية. وتم السماح بتقليب خليط التفاعل لمدة ٣٠ دقيقة في نفس درجة الحرارة. ومحلول اليوريا (٠.٩٠ جرام) في ماء (٢ مل) تمت إضافته وتم تقليب الخليط لمدة ١٠ دقائق إضافية. والمحلول الخاص بـ NaN_3 (٧.٦٥ جرام، ١١٨ مل مول) في ماء (٢٢ مل) تمت إضافته ببطء وتم تقليب الخليط لمدة ساعة إضافية. والماء البارد (٩٠٠ مل) تمت إضافته ببطء بعد ذلك على أجزاء وتم تقليب الخليط لمدة ٣٠ دقيقة. تم ترشيح المادة المترسبة، وغسلها بالماء، وإذابته في diethyl ether، وتم تجفيفها على sodium sulfate وتركيزها لتوفير المركب الوارد في العنوان الفرعي كمادة صلبة مائلة إلى البياض (٣٤.٢ جرام، ٩٣ ٪).

ج) Synthesis of 2-m-Tolyl-2H-tetrazole-5-carboxylic acid ethyl ester

تمت إضافة ethanol (٢٧٠ مل) إلى المركب الوارد في العنوان الفرعي ١٣.٢ أ) (١٢.١٨ جم، ٦٨.٣ ملي مول) ثم تبع ذلك NaOEt (٣.٩٥ جم، ٢٠٦ ملي مول) والمركب الفرعي ١٣.٢ ب) (٢٦.٨ جم، ٧٥.١٨ ملي مول). تم تسخين المعلق الناتج عند ٦٠ درجة مئوية لمدة ٥ ساعات. تم صب خليط التفاعل على ماء (٨٠٠ مل) وهو ساخن ثم تم ترشيح المادة المترسبة وغسلها بالماء. تم تقليب ناتج الترشيح مع الفحم، ثم تم الترشيح ثم جعله حمضي إلى الرقم الهيدروجيني ١ باستخدام حمض الـ hydrochloric المركز. تم ترشيح المادة المترسبة، ثم تمت الإذابة في ethyl acetate وتم فصل الطبقة المائية. تم غسل المادة العضوية مرة واحدة بالماء،

وتجفيفها على sodium sulfate وتركيزها لتوفير المنتج كمادة صلبة حمراء. المادة الصلبة التي تم الحصول عليها تم خلطها مع الـ ethanol المعالج مسبقا (٢٠٠ مل مع ٣٨ مل من acetyl chloride عند ٠° م) وتم تسخين خليط التفاعل عند ٨٥° م لمدة ٢٤ ساعة ثم تم التركيز. تمت إذابة الكمية المتبقية في dichloromethane وتم غسلها بالماء، و sodium bicarbonate المائية المشبعة ومحلول ملحي. تم تركيز المادة العضوية وتمت تنقية الكمية المتبقية بهلام الـ silica باستخدام ethyl acetate: hexanes (٩٥ : ٥) لتوفير المركب الفرعي الوادة في العنوان كزيت أحمر (٩.٤ جم، ٥٩ ٪ على خطوتين).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.59 (q, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.51 (t, 3H).

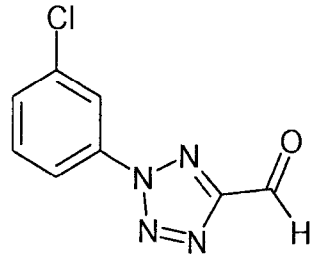
د) Synthesis of (2-m-Tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-methanol

المركب الوارد في العنوان الفرعي ١٣.٢ ج) (٩.٤٢ جم، ٤٠.٦ ملي مول) تم خلطه مع methanol (٩٥ مل) وتم تسخين خليط التفاعل إلى ٦٠° م. تمت إضافة sodium borohydride (٣.٢٢ جم، ٨٥.٢ ملي مول) بحرص على أجزاء بسيطة. وتم تقليب خليط التفاعل عند ٦٠° م لمدة ٣٠ دقيقة ثم بعد ذلك تم تركيزه. تمت إضافة ١ مولار HCl (١٠٠ مل) والخليط تم استخلاصه بعد ذلك مرتين باستخدام dichloromethane. تم غسل الطبقة العضوية المجمعة باستخدام محلول ملحي، وتجفيفها على sodium sulfate وتركيزها. تمت تنقية الكمية المتبقية باستخدام هلام الـ silica باستخدام ٣٠٪ hexanes : ethyl acetate لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة بيضاء مائلة للصفار (٦.٤٢ جم، ٨٣ ٪).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 5.07 (d, 2H), 2.95 (t, 1H, OH), 2.47 (s, 3H).

مثال ١٤-١:

2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazole-5-carbaldehyde



المركب الخام الوارد في العنوان من مثال ١٣-١ (٥٠.٠ مجم، ٠.١٥٨ ملي مول) تم وزنه في قارورة و toluene (٣ مل). potassium carbonate (٤٧.٠ مجم، ٠.٣٤٠ ملي مول) و lead (IV) acetate (٧٠.٠ مجم، ٠.١٥٨ ملي مول) تمت إضافتها مع التقليب. تم السماح للتفاعل بالتقليب لمدة ٢.٥ ساعة.

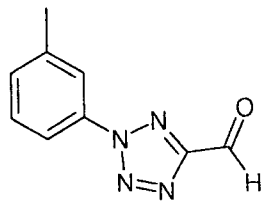
تم ترشيح التفاعل و ethyl acetate تمت إضافته إلى ناتج الترشيح وعمل تفاعل مائي. تم غسل الطبقة العضوية باستخدام المحلول الملحي، والتجفيف على sodium sulfate، ثم الترشيح والتركيز.

تمت تنقية الناتج الخام بكروماتوجراف العمود (٤٠٪ EtOAc / hexanes) لإنتاج المنتج الخام كمادة صلبة بيضاء (٢٢.٣ مجم، ٦٨ ٪).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.58 (d, 2H).

مثال ١٤-٢:

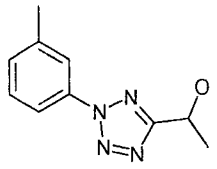
2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazole-5-carbaldehyde



إلى محلول من oxalyl chloride (٤.٠ مل، ٤٦ ملي مول) في CH_2Cl_2 (١٠٠ مل) عند -٧٨° م تمت إضافة DMSO (٦.٥ مل، ٩٢ ملي مول) بالتنقيط. تم تقليب الخليط لمدة ١٠ دقائق وبعد ذلك المركب الوارد في العنوان من مثال ١٣-٢ (٧.٩٢ مجم، ٤١.٦ ملي مول) في CH_2Cl_2 (٣٠ مل) تمت إضافته بالتنقيط. تم تقليب الخليط لمدة 30 دقيقة إضافية و Et_3N (٢.٩ مل، ٢٠٨ ملي مول) تمت إضافته بالتنقيط. تم بعد ذلك السماح للخليط بالتسخين إلى درجة حرارة الغرفة. تمت إضافة ماء (١٥٠ مل) وتم غسل المادة العضوية باستخدام محلول ملحي، وتم التجفيف على sodium sulfate، وتم الترشيح والتركيز. تمت تنقية المنتج الخام باستخدام عمود كروماتوجراف (EtOAc / hexanes ١٠-٢٠٪) لتوفير المركب الوارد في العنوان كزيت برتقالي (٤.٩٨ جم، ٦٤ ٪).

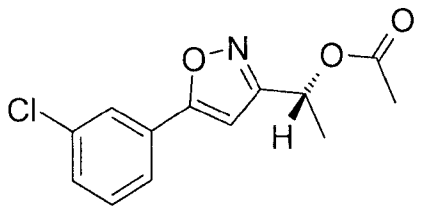
1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 10.33 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 2.50 (s, 3H).

تم تحضير المثال التالي طبقا للإجراء السابق لتحضير مثال ١١-١ من مثال ١٤-١:

مثال	الصيغة البنائية	الاسم	ناتج
٥- ٥.١		1-(2-m-Tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethanol	٧٤ ٪ ٤.٠٢ جرام زيت أصفر
^{1}H NMR	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.27 (d, 1H), 5.32 (dq, 1H), 2.97 (d, 1H, OH), 2.46 (s, 3H), 1.77 (d, 3H)		

مثال ١٦-١:

(1R)-1-[5-(3-Chlorophenyl)isoxazol-3-yl]ethyl acetate

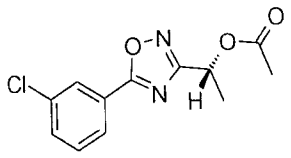
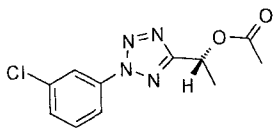
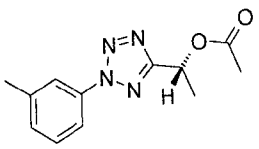
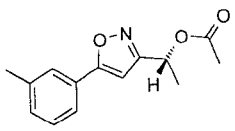


٥ المركب الوارد في العنوان مثال ٧-١ (١٠٦.٥ جم، ٤٧٦ ملي مول) و Novozyme ٤٣٥ ® (١٣ جم) تم أخذها في أرجون في toluene جاف (١.٥ لتر). بعد إضافة vinyl acetate (٦٦ مل، ٧١٦ ملي مول) تم وضع الخليط في درجة حرارة الغرفة طوال الليل، ثم تبع ذلك الترشيح على التربة الدياتومية ثم تم الغسيل باستخدام DCM. تم تبخير المذيب في وسط مفرغ وتم وضع المنتج

الخام على عمود الكروماتوجراف على الـ silica باستخدام methanol/ dichloromethane (٢٠
:١) لتوفير المركب الوارد في العنوان (٥٠ جم، ٤٧ ٪).

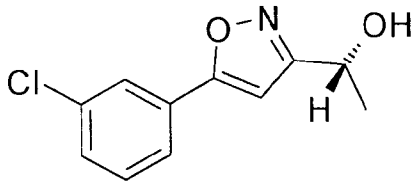
1H NMR (300 MHz, CDCl3) 7.76 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.07 (q, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.66 (d, 3H). LC-MS (M++1) = 266.

٥ تم تحضير المركبات التالية بنفس الطريقة:

مثال	الصيغة البنائية	الاسم	ناتج
١٦.٢		(1R)-1-[5-(3-Chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]ethyl acetate	٧.١ جرام ٤٩ ٪
^{1}H NMR	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 5.14-5.04 (m, 1H), 2.42 (br, s, 1H), 1.67 (d, 3H)		
١٦.٣		(1R)-1-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl acetate	g١.١٣ ٥٨ ٪
^{1}H NMR	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 5.31 (quint, 1H), 2.51 (d, 1H), 1.77 (d, 3H)		
١٦.٤		(1R)-1-[2-(3-Methylphenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethyl acetate	٢.١٤ جرام
^{1}H NMR	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.27 (d, 1H), 5.32 (dq, 1H), 3.77 (d, 1H, OH), 2.44 (s, 3H), 1.76 (d, 3H)		
١٦.٥		(1R)-1-[5-(3-Methylphenyl)isoxazol-3-yl]ethyl acetate	٠.٤٦٤ جرام
^{1}H NMR	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (s, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.35 (t, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 5.10 (dq, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.28 (d, 1H, OH), 1.60 (d, 3 H)		

مثال ١٧-١:

(1R)-1-[5-(3-chlorophenyl)isoxazol-3-yl]ethanol

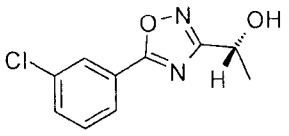
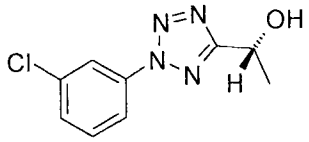
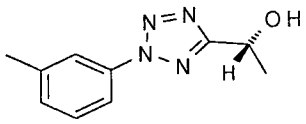
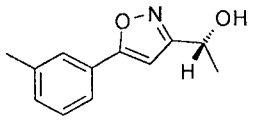


المركب الوارد في العنوان من مثال ١٦-١ (٥٦ جم، ٢١١ ملي مول) و :

lithium hydroxide monohydrate (١٠.٦ جم، ٢٥٣ ملي مول) تم خلطها مع THF/ ماء (٥/٧، L١.٢) ثم تقليبها في درجة حرارة الغرفة طوال الليل. تم تخفيف الخليط في وسط مفرغ إلى حوالي النصف، ثم تبع ذلك تم التخفيف باستخدام محلول ملحي، وتم الاستخلاص باستخدام ether ثم تم التجفيف باستخدام مجم SO_4 و في وسط مفرغ وأدى التركيز إلى توفير المنتج الخام. تمت تنقية المنتج الخام باسختدام عمود كروماتوجراف الوميض على الـ silica باستخدام heptane/ EtOAc (٧ : ٣) لتوفير المركب الوارد في العنوان (٤٠ جم، ٨٥ ٪).

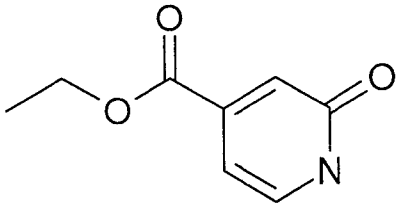
1H NMR (300 MHz, CDCl3) 7.73 (m, 1 H), 7.63 (m, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 6.57 (s, 1 H), 5.07 (q, 1 H), 2.44 (s, 1 H), 1.59 (d, 3 H).

تم تحضير المركبات التالية بنفس الطريقة:

مثال	الصيغة البنائية	الاسم	ناتج
١٧.٢		(1R)-1-[5-(3-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]ethanol	٥.٨ جرام ٪ ٩٧
^{1}H NMR	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 5.14-5.04 (m, 1H), 2.42 (br, s, 1H), 1.67 (d, 3H)		
١٧.٣		(1R)-1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethanol	٠.٩٥ جرام ٪ ٩٩
^{1}H NMR	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 5.31 (quint, 1H), 2.51 (d, 1H), 1.77 (d, 3H)		
١٧.٤		(1R)-1-[2-(3-methylphenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethanol	g ١.٧٤
^{1}H NMR	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.27 (d, 1H), 5.32 (dq, 1H), 3.77 (d, 1H, OH), 2.44 (s, 3H), 1.76 (d, 3H)		
١٧.٥		(1R)-1-[5-(3-methylphenyl)isoxazol-3-yl]ethanol	٠.٣٥٦ جرام
^{1}H NMR	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (s, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.35 (t, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 5.10 (dq, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.28 (d, 1H, OH), 1.60 (d, 3 H)		

مثال ١٨-١:

2-Oxo-1,2-dihydro-pyridine-4-carboxylic acid ethyl ester

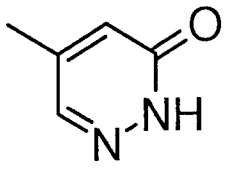


تمت إضافة acetyl chloride (٢٠ مل) ببطء إلى ethanol (٨٠ مل) عند درجة حرارة الغرفة. تم تقليب المحلول الرائق لمدة ٥ دقائق ثم تمت إضافة حمض 2-hydroxy-4-pyridinecarboxylic (٥.٠ جم، ٣٥.٩ ملي مول) كمادة صلبة. تم تسخين خليط التفاعل عند الارتجاع طوال الليل. تم تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة وتم تبخير أغلب الـ ethanol. تمت تخفيف الكمية المتبقية باستخدام chloroform وماء وتمت معادلة الطبقة المائية عن طريق الإضافة الحذرة لـ K_2CO_3. تم فصل الطبقة العضوية وتم استخلاص الطبقة العضوية مرة أخرى chloroform. تم تجفيف الطبقة العضوية المجموعة باستخدام sodium sulfate وتم تركيزها لتوفير المركب الوارد في العنوان (٥.٧٤ جم، ٩٦ ٪).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.39 (q, 2H), 1.4 (t, 3H).

مثال ١٨-٢:

5-Methyl-2H-pyridazin-3-one



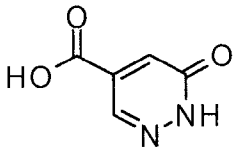
5-Hydroxy-4-methyl-5H-furan-2-one (١٠.٠ جم، ٨٧.٦ ملي مول) و hydrazine hydrate (٤.٣٨ جم، ٨٧.٦ ملي مول) تم تقليبها بشدة في درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة ونصف في tetrahydrofuran. بدأت مادة صلبة في الترسب و التفاعل تم تسخينه إلى ٦٠ درجة مئوية على مدار الليل. تم تركيز خليط التفاعل الخام على هلام الـ silica و مع التنقية بكروماتوجراف العمود

(٠ إلى ١٠٪ methanol في ١:١ dichloromethane/ EtOAc) لتوفير ٧.٧ جرام (٨٠ ٪) من المركب الوارد في العنوان.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 11.38 (broad s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 2.25 (s, 3H).

مثال ١٨-٣:

6-Oxo-1,6-dihydro-pyridazine-4-carboxylic acid



تم تقليب المركب الوارد في العنوان من مثال ١٨.٢ (٠.٩٠ جم، ٨.٢ ملي مول) في حمض sulfuric مركز (١٣ مل) مع التسخين إلى ٤٥ درجة مئوية.

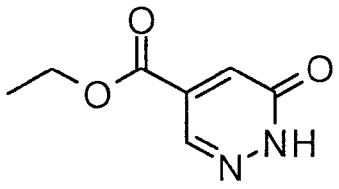
تمت إضافة potassium permanganate (٣.٦ جم، ١٢ ملي مول) على أجزاء على مدار ٣٠ دقيقة لتجنب ارتفاع درجة الحرارة. تم السماح للتفاعل بالتقليب ٣٠ دقيقة أخرى عند ٤٥ درجة مئوية.

تم تبريد التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة وتمت إضافة ثلج على خليط التفاعل. المادة المترسبة الناتجة تم تجميعها من خلال الترشيح في الفراغ، وتم الغسيل باستخدام ماء بارد و diethyl ether لتوفير ٠.٩٨ جرام (٨٧ ٪) من المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة خضراء شاحبة.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 13.39 (broad s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.22 (s, 1H).

مثال ١٨-٤:

6-Oxo-1,6-dihydro-pyridazine-4-carboxylic acid ethyl ester

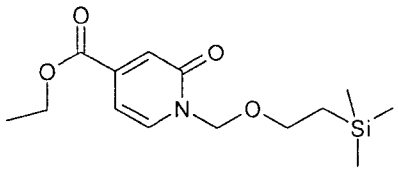


المركب الوارد في العنوان من مثال ١٨-٣ (١.٠ جم، ٧.١٣ ملي مول) تمت إضافته إلى محلول من ethanol (١٦ مل) وacetyl chloride (٤ مل) و المعلق الناتج تم تسخينه إلى ٧٥ درجة مئوية و تقليبه على مدار الليل. تم تركيز خليط التفاعل، وتخفيفه باستخدام ماء واستخلاصه باستخدام dichloromethane. تم تجفيف الطور العضوي على sodium sulfate، ثم الترشيح والتركيز لتوفير المركب الوارد في العنوان.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 10.91 (broad s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.43 (q, 2H), 1.40 (t, 3H).

مثال ١٩-١:

2-Oxo-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1,2-dihydro-pyridine-4-carboxylic acid ethyl ester

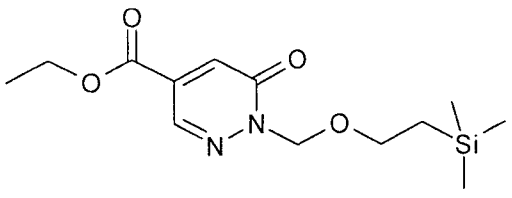


المركب الوارد في العنوان من مثال ١٨.١ (٣٢ جم، ١٩١ ملي مول) و potassium carbonate (١٣٢ جم، ٩٥٧ ملي مول) تم تقليبها في dimethylformamide (٣٥٠ مل) عند درجة حرارة الغرفة. diisopropylethylamine (١٠ مل، ٥٧ ملي مول) تمت إضافة باستخدام سرنجة، ثم تبع ذلك 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride (٤٤.٠ مل، ٢٤٩ ملي مول). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة و diisopropylethylamine (٥٦.٦ مل، ٣٢٥ ملي مول) تمت إضافته على مدار ٥ ساعات باستخدام قمع تعادل إضافي. تم بعد ذلك تقليب الخليط طوال الليل عند درجة حرارة الغرفة. أظهر تحليل TLC أن التفاعل قد تم وتم تخفيفه باستخدام ethyl acetate وتم غسله ٤ مرات بالماء ومرة باستخدام محلول ملحي. تم تجفيف الطور العضوي على magnesium sulfate، وتم الترشيح والتركيز. تمت تنقية الكمية المتبقية على كروماتوجراف هلام الـ silica في ٥ – ٤٠ ٪ ethyl acetate في hexanes لتنقية المنتج المطلوب (٨٠ ٪، تتبع كمية المنتج المعالج بـ O – alkyl).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.7 (dd, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.37 (q, 2H), 3.61 (t, 2H), 1.38 (t, 3H), 0.96 (t, 2H), 0.00 (s, 9H).

مثال ١٩-٢:

6-Oxo-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1,6-dihydro-pyridazine-4-carboxylic acid ethyl ester

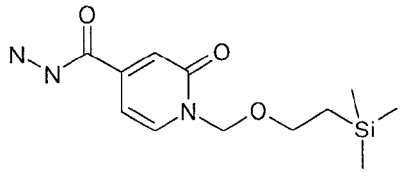


تم تقليب المركب الوارد في العنوان من مثال ١٨-٤ (٠.٩٠ جم، ٥.٣٥ ملي مول) في dimethylformamide (٢٠ مل) وdiisopropylethylamine (١.٣٩ مل، ٨.٠٢ ملي مول) عند صفر درجة مئوية و(2-chloromethoxy-ethyl)-trimethyl-silane (١.٨٨ مل، ١٠.٧ ملي مول) تمت إضافته و التفاعل استمرار تقليب التفاعل عند صفر درجة مئوية لساعتين ثم على مدار الليل في درجة حرارة الغرفة تم تخفيف خليط التفاعل EtOAc وغسله باستخدام الماء والمحلول الملحي. تم تجفيف الطور العضوي على sodium sulfate، ثم الترشيح والتركيز على هلام الـ silica. تمت تنقية المنتج بكروماتوجراف العمود (٠ - ٢٠٪ EtOAc/hexanes) لتوفير المركب الوارد في العنوان كزيت رائق (٠.٨٥ جم، ٥٣ ٪).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.23 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.41 (q, 2H), 3.71 (m, 2H), 1.41 (t, 3H), 0.97 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)

مثال ٢٠-١:

2-Oxo-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1,2-dihydro-pyridine-4-carboxylic acid hydrazide



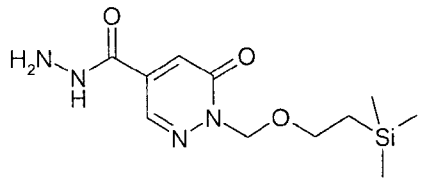
تم تقليب المركب الوارد في العنوان من مثال ١٩.١ (٩.٥ جم، ٣٢ ملي مول) في ethanol (١٠٠ مل) عند ٧٨ درجة مئوية hydrazine hydrate (٧.٨ مل، ١٥٩.٧ ملي مول) تمت إضافته إلى المحلول والتفاعل تم تقليبه عند ٧٨ درجة مئوية لمدة ٣ ساعات. تم تبريد خليط التفاعل إلى درجة

حرارة الغرفة وتم تركيزه إلى الجفاف. والكمية المتبقية تم تقليبها في diethyl ether وترشيحها لتوفير مادة صلبة صفراء (٨.٥ جرام، ٩٤ ٪).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.5 (bs, 1H), 7.52 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.62 (t, 2H), 2.9 (bs, 2H), 0.95 (t, 2H), 0.00 (s, 9H).

مثال ٢٠-٢:

6-Oxo-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1,6-dihydro-pyridazine-4-carboxylic acid hydrazide



المركب الوارد في العنوان من مثال ١٩-١ (٠.٨٥ جم، ٢.٨٥ ملي مول) تم تقليبه في :

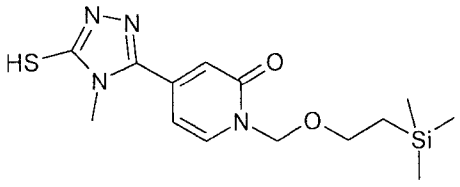
ethanol hydrazine hydrate (٠.٧٢٠ جم، ١٤.٢ ملي مول) تمت إضافته إلى المحلول والتفاعل تم تقليبه عند ٥٠ درجة مئوية لمدة ساعة. تم تركيز التفاعل ووسحقه باستخدام methanol و diethyl ether لإنتاج راسب تم تجميعه من خلال الترشيح في حيز من الفراغ لإنتاج المركب الوارد في العنوان (٠.٥٦ جم، ٥٧ ٪).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.18 (br, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.62 (t, 2H), 0.85 (t, 2H), -0.05 (s, 9H).

مثال ٢١-١:

4-(5-mercapto-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}

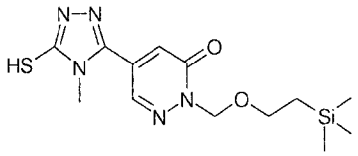
pyridin-2(1H)-one



تم تقليب المركب الوارد في العنوان من مثال ٢٠-١ (١٩.٠٠ جم، ٦٧.٠ ملي مول) في methanol (١٥٠ مل) وتم التسخين إلى ٦٠° م. methyl isothiocyanate (٥.٠٤ مل، ٧٣.٧ ملي مول) ثم تمت إضافة باستخدام سرنجة. بعد التقليب لمدة ٤٠ دقيقة، محلول على NaOH (٢.٩٥ جم، ٧٣.٧ ملي مول) في ماء (٣٠ مل) تمت إضافته وتم تقليب خليط التفاعل عند ٦٠° م طوال الليل. تم تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة وتم التركيز. تمت معادلة المادة المتبقية المائية، وتم الاستخلاص باستخدام chloroform، والمادة العضوية وتجفيفها على sodium sulfate وتركيزها. تمت تنقية الكمية المتبقية باستخدام هلام الـ silica باستخدام ethyl acetate لتوفير المنتج (٢٤.٠ جم، ٥٦ ٪).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.6 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.66 (t, 2H), 0.96 (t, 2H), 0.00 (s, 9H).

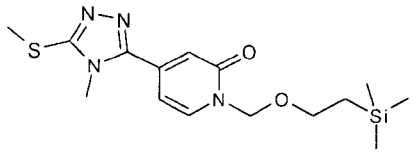
تم تخليق المركب التالي بطريقة مشابهة :

مثال	الصيغة البنائية	الأسم	ناتج
٢١.٢		5-(5-Mercapto-4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl)-2-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-2H-pyridazin-3-one	٨٦ ٪ ٣.١٤ جرام
^{1}H NMR	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.86 (br, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.76 (m, 5H), 1.00 (m, 2H), 0.01 (s, 9H)		

مثال ٢٢-١:

4-[4-methyl-5-(methylthio)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}

pyridin-2(1H)-one



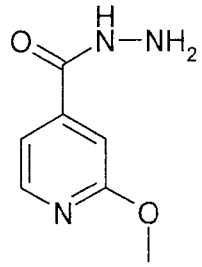
المركب الوارد في العنوان من مثال ٢١.١ (٢١.٦ جم، ٦٣.٨ ملي مول) تمت إذابته في محلول من NaOH (٥.٣٦ جم، ١٣٤ ملي مول) في ماء (١٣٤ مل). عندما يصبح المحلول رائقا، تمت إضافة ethanol (٤٠ مل) ثم تبع ذلك iodomethane (٦.٣٧ مل، ١٠٢ ملي مول). تم تقليب خليط

التفاعل طوال الليل عند درجة حرارة الغرفة. ثم تم استخلاص خليط التفاعل ٤ مرات باستخدام chloroform وتم تجفيف الطبقة العضوية المجموعة باستخدام sodium sulfate وتم تركيزها لتوفير المنتج الوارد في العنوان (٢٢.٠ جم، ٩٨ ٪).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (d, 1H), 6.74 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.63 (t, 2H), 2.77 (s, 3H), 0.95 (t, 2H), 0.00 (s, 9H).

مثال ٢٣-١:

2-Methoxy-isonicotinic acid hydrazide



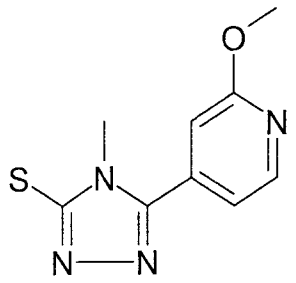
methyl ester حمض 2-methoxy-isonicotinic (٢٣.٠ جم، ١٣٧ ملي مول) و :

hydrazine hydrate (٨.٩٥ جم، ١٧٨ ملي مول) تمت إذابته في ethanol وتم تقليبه عند ٧٥°م لمدة ١٢ ساعة. تم تركيز خليط التفاعل وتم سحق الكمية الصلبة المتبقية في hexanes/ether (٨٠ :٢٠)، وتم الترشيح والتجفيف لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة (١٨.٤ جم، ٨٠٪).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (d, 1H), 7.54 (bs, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.99 (s, 3H).

مثال ٢٤-١:

5-(2-Methoxy-pyridin-4-yl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazole-3-thiol



المركب الوارد في العنوان من مثال ٢٣-١ (١٨.٣٥ جم، ١٠٩.٨ ملي مول) و :

methyl isothiocyanate (٨.٨٣ جم، ١٢٠ ملي مول) تم تقليبهما سويا عند ٦٠° م لمدة ٣٠ دقيقة. sodium hydroxide (٤.٨٣ جم، ١٢٠ ملي مول) في ماء (٣٢ مل) تمت إضافته إلى خليط التفاعل وتم السماح باستمرار تقليبه ٦٠°م لمدة ١٢ ساعة.

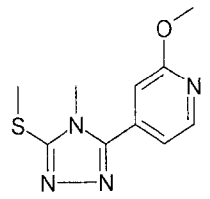
تم تركيز خليط التفاعل وتم التخفيف بالماء ماء. تم جعله حامضيا إلى الرقم الهيدروجيني pH ٤-٥ باستخدام ٣ مولار HCl.

تم ترشيح المادة الصلبة المترسبة، وتم غسلها بأجزاء من الماء، ثم تم تجفيفها لتوفير المنتج كمادة صلبة لونها بيج (٢١.٢ جم، ٨٧ ٪).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.71 (s, 3H).

مثال ٢٥-١:

2-Methoxy-4-(4-methyl-5-methylsulfanyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine

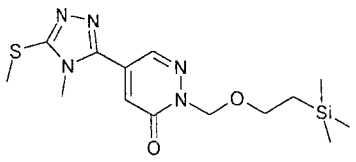


المركب الوارد في العنوان من مثال ٢٤.١ (٢١.٣٠ جم، ٩٥.٨٣ ملي مول) تم تقليبه في ١ مولار من sodium hydroxide في حمام ماء بارد. iodomethane (٢١.٧٦ جم، ١٥٣.٣ ملي مول) في ethanol (٦٣ مل) تمت إضافته إلى الخليط.

وعند استمرار التفاعل، بدأت المادة الصلبة في الترسب. تم السماح بتقليب الخليط في درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. تم استخلاص خليط التفاعل باستخدام dichloromethane وتم غسل المستخلصات العضوية باستخدام محلول ملحي، وتجفيفها وتم تركيزها لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة بيضاء (٢٢ جم، ٩٧ ٪).

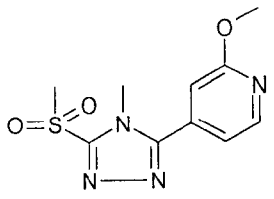
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (dd, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.80 (s, 3H).

تم تخليق المركب التالي بطريقة مشابهة :

مثال	الصيغة البنائية	الاسم	ناتج
٢٥.٢		5-(4-Methyl-5-methylsulfanyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-2-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-2H-pyridazin-3-one	٩١ ٪ ١.١٥ جرام
^{1}H NMR	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.74 (m, 5H), 2.82 (s, 3H), 0.98 (m, 2H), 0.01 (s, 9H)		

مثال ٢٦-١:

4-(5-Methanesulfonyl-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-2-methoxy-pyridine



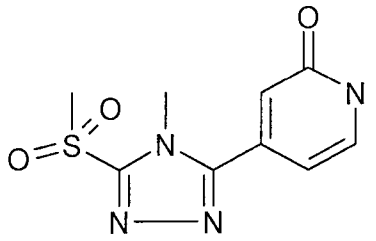
المركب الوارد في العنوان من مثال ٢٥-١ (٢١.٩٧ جم، ٩٢.٩٧ ملي مول) تمت إذابته جزئيا في methanol (٥٠٠ مل) و OXONE® (potassium peroxomonosulfate، ١١٤.٣ جم، ١٨٦.٠

ملي مول) تمت إذابة في ماء (٥٠٠ مل) تمت إضافته ببطء. تم تقليب خليط التفاعل لمدة ٥ ساعات. تم التركيز بشكل جزئي، وصبه على ماء و تم استخلاص باستخدام chloroform. تم تجفيف المستخلصات العضوية، وتم الترشيح والتركيز لتوفير المركب الوارد في العنوان (٢٢ جم، ٩٣ ٪) كمادة صلبة بيضاء.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (dd, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.61 (s, 3H).

مثال ٢٧-١:

4-(5-Methanesulfonyl-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-1H-pyridin-2-one

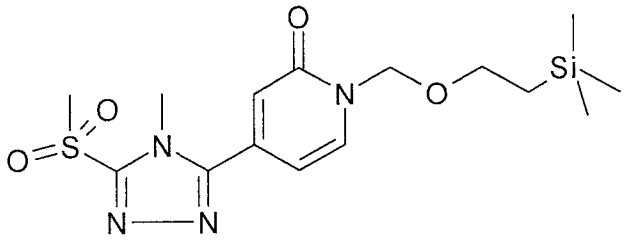


المركب الوارد في العنوان من مثال ٢٦.١ (٦.٤ جم، ٢٣.٩ ملي مول) تمت إذابته في حمض أسيتيك (١٩٠ مل) و ٢٠-٣٠٪ hydrogen bromide في ethanol (١٩٠ مل) تمت إضافته إلى الخليط. تم السماح له بالتقليب عند ٨٠° م لمدة ٣.٥ ساعات. الخليط تم تركيزه مرة، تم الاستخلاص بالـ ethanol وتم التركيز مرة أخرى. تمت إضافة الـ ethanol مرة أخرى والخليط تمت معالجته بالموجات الصوتية حتى تكونت مادة صلبة. تم ترشيح المادة الصلبة وتجفيفها تحت ضغط منخفض لتوفير المركب الوارد في العنوان (٦.٧٧ جم، ٨٥ ٪) كمادة صلبة بيضاء.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.59 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 6.45 (d, 1H); 6.71 (s, 1H); 7.59 (d, 1H).

مثال ٢٨-١:

4-(5-Methanesulfonyl-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-pyridin-2-one



الإجراء أ

المركب الوارد في العنوان من مثال ٢٧.١ تمت إذابته في dichloromethane عند ٥٠°م و : 4-(dimethylamino) pyridine (٢٩ مجم)، N,N-diisopropylethylamine (٨.٨ مل، ٥٠.٥ ملي مول) و2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride (٧.٩ مل، ٤٤.٤ ملي مول) تمت إضافته. تم السماح للخليط بالتقليب عند ٥٠°م لمدة ساعة وتمت التدفئة إلى درجة حرارة الغرفة لمدة ٢.٥ ساعة. تم تخفيف الخليط باستخدام dichloromethane، وتم غسله بأجزاء من الماء، وتجفيفه وتم الترشيح والتركيز. تمت تنقية المنتج الخام باستخدام عمود كروماتوجراف لتوفير المنتج (٥.١٥ جم، ٦٦ ٪) كمادة صلبة رغوية بيضاء.

^{1}H NMR (300 MHz, $(CD_3)_2SO$): δ (ppm) 10.18 (broad s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.62 (t, 2H), 0.85 (t, 2H), 0.05 (s, 9H)

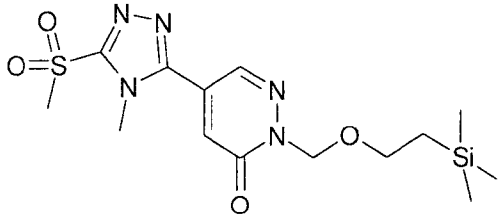
الإجراء ب

إلى محلول من المركب الوارد في العنوان من مثال ٢٢.١ (٢٢.٠ جم، ٦٢.٤ ملي مول) في methanol (٢٥٠ مل) تمت إضافة محلول من OXONE® (٧٦.٧ جم، ١٢٥ ملي مول) في ماء (٣٢٠ مل). تكونت مادة مترسبة بيضاء. تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات. تم بعد ذلك تخفيف خليط التفاعل بالماء وتم الاستخلاص ٤ مرات chloroform. المادة العضوية تم التجفيف على sodium sulfate وتم التركيز. تمت تنقية الكمية المتبقية باستخدام هلام الـ silica باستخدام ethyl acetate : methanol (١٠٠:٠ إلى ٩٠:١٠) لتوفير المركب الوارد في العنوان كرغوة بيضاء ملتصقة (٢١.٠ جم، ٨٧ ٪).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 5.4 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.68 (t, 2H), 3.6 (s, 3H), 0.98 (t, 2H), 0.02 (s, 9H).

مثال ٢٨-٢:

5-(5-Methanesulfonyl-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-2-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-2H-pyridazin-3-one



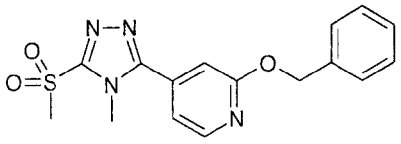
إلى المركب الوارد في العنوان من المثال ٢٥-٢ (٠.٢٢ جم، ٠.٦٢ ملي مول) في methanol (٢.٣ مل) تمت إضافة OXONE® (٠.٧٦٦ جم، ١.٢٥ ملي مول) في ماء (٣.١ مل). تم تقليب الخليط لمدة ٥ ساعات عند درجة حرارة الغرفة تمت تجزئة خليط التفاعل بين dichloromethane وماء وتم استخلاص الطبقة العضوية بأجزاء من dichloromethane. تم تجفيف المستخلصات

العضوية على sodium sulfate، وتم الترشيح والتركيز. تمت تنقية المنتج بعمود كروماتوجراف (١٠٠ ٪EtOAc) لتوفير المركب الوارد في العنوان (٠.١٧٢ جم، ٧٢ ٪) كمادة صلبة بيضاء.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.75 (m, 5H), 2.82 (s, 1H)1.00 (m, 2H), 0.02 (s, 9H).

مثال ٢٩-١:

2-Benzyloxy-4-(5-methanesulfonyl-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine

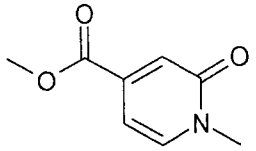


المركب الوارد في العنوان من مثال ٢٧-١ (٠.٩٥ جم، ٣.٧ ملي مول) و silver (I) carbonate (١.٢٣ جم، ٤.٤٨ ملي مول) تم تجميعها في قارورة ذات قعر دائري وشطفها بالـ nitrogen. toluene (١٠ مل) تمت إضافة، ثم تبع ذلك benzyl bromide (٠.٥٣ مل، ٤.٤٨ ملي مول) وتم تقليب الخليط لمدة ٧٢ ساعة عند درجة حرارة الغرفة. تمت بعد ذلك إزالة بـ silver salts بالترشيح بالتربة الدياتومية، وبعد ذلك تم غسيل باستخدام dichloromethane. تم تركيز المادة المرشحة ثم تمت تنقيتها باستخدام عمود كروماتوجراف على هلام الـ silica باستخدام ٠ – ١٠٪ ethyl acetate في dichloromethane لتوفير المركب الوارد في العنوان (مادة صلبة مائلة للبياض، ٥٤٩ مجم، ٤٣ ٪).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.52 (s, 3H); 3.93 (s, 3H); 5.44 (s, 3H); 7.06 (d, 1H); 7.17 (dd, 1H); 7.34 (m, 3H); 7.47 (m, 2H); 8.33 (d, 1H).

مثال ٣٠-١:

1-Methyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridine-4-carboxylic acid methyl ester



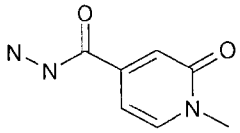
2-Oxo-1,2-dihydropyridine-4-carboxylic acid (٥.٠ جم، ٣٦ ملي مول) و :

potassium carbonate (٢٤.٨ جم، ١٧٩ ملي مول) تم تقليبها في DMF (٧٥ مل) عند درجة حرارة الغرفة. iodomethane (٦.٧٢ مل، ١٠٨ ملي مول) تمت إضافته ببطء باستخدام سرنجة وتم تقليب خليط التفاعل لمدة ٣ أيام عند درجة حرارة الغرفة. تم بعد ذلك تخفيف خليط التفاعل بالماء وتم الاستخلاص باستخدام dichloromethane حتى تمت إزالة المنتج من الطور المائي. تم تجفيف المواد العضوية المجمعة على magnesium sulfate، وتم الترشيح والتركيز، ثم التنقية بالكروماتوجراف على ethyl acetate على هلام الـ silica لتوفير المركب الوارد في العنوان (٤ جم، ٦٦ ٪).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.57 (s, 3H); 3.89 (s, 3H); 6.65 (d, 1H); 7.14 (s, 1H); 7.39 (d, 1H).

مثال ٣١-١:

1-Methyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridine-4-carboxylic acid hydrazide

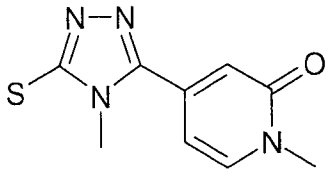


المركب الوارد في العنوان من مثال ٣٠-١ (٤ جم، ٢٤ ملي مول) تمت إذابته في ethanol وتم تقليبه عند ٧٨°م. hydrazine hydrate (٥.٨ مل، ١٢٠ ملي مول) تمت إضافة باستخدام سرنجة وتم تقليب الخليط لمدة ٣ ساعات عند ٧٨° م، وفي هذا الوقت لم تكن مادة البدء مرئية بواسطة TLC. خليط التفاعل (المحلول الرائق) تم بعد ذلك تبريده إلى درجة حرارة الغرفة، وتم التخفيف بالماء diethyl ether لترسيب المنتج الذي تم تجميعه بالترشيح لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة صفراء شاحبة (٣.١٣ جم، ٧٨ ٪).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.42 (s, 3H); 4.53 (sb, 2H); 6.48 (d, 1H); 6.73 (s, 1H); 7.75 (d, 1H); 9.90 (sb, 1H).

مثال ٣٢-١:

4-(5-Mercapto-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-1-methyl-1H-pyridin-2-one



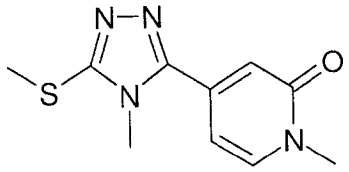
المركب الوارد في العنوان من مثال ٣١-١ (١.٠ جم، ٥.٩٨ ملي مول) تم تقليبه في methanol (٦ مل) عند ٦٠° م. methyl isothiocyanate (٤٨١ مجم، ٦.٥٨ ملي مول) تم إذابة في methanol (٢ مل) وتمت إضافته إلى خليط التفاعل الذي تم تقليبه لمدة ١٥ دقيقة. بعد ١٥ دقيقة محلول من sodium hydroxide (٢٦٣ مجم) في ماء (٢ مل) تمت إضافة إلى خليط التفاعل والذي تم تقليبه عند ٦٠° م طوال الليل. تم تركيز خليط التفاعل بعد ذلك في وسط مفرغ لإزالة الـ

methanol وتم تقليب المادة المتبقية في ٣ مولار $HCl_{(aq)}$ لترسيب المنتج الذي تم تجميعه بالترشيح (مسحوق مائل للبياض، ١.٢ جم، ٩٠ ٪).

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.47 (s, 3H); 3.57 (s, 3H); 6.51 (d, 1H); 6.78 (s, 1H); 7.86 (d, 1H); 14.09 (sb, 1H)

مثال ٣٣-١:

1-Methyl-4-(4-methyl-5-methylsulfanyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-1H-pyridin-2-one

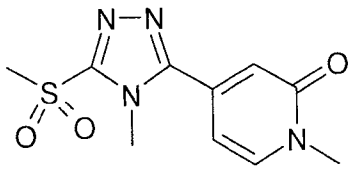


المركب الوارد في العنوان من مثال ٣٢-١ (٦٠٠ مجم، ٢.٧ ملي مول) تمت إذابته في محلول من sodium hydroxide (٢١٦ مجم، ٥.٤ ملي مول) وماء (٥ مل). عندما أصبح رائقا، محلول تمت إضافة ethanol (٦ مل)، ثم تبع ذلك iodomethane (٢٦٨ ميكرو لتر، ٤.٣ ملي مول). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٦ ساعات. تم بعد ذلك تخفيف خليط التفاعل بالماء وتم الاستخلاص ٤ مرات chloroform. تم تجفيف الطور العضوي على magnesium sulfate، وتم الترشيح والتركيز لتوفير المركب الوارد في العنوان (مادة صلبة صفراء، ٥٠٠ مجم، ٧٨٪).

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.79 (s, 3H); 3.61 (s, 3H); 3.69 (s, 3H); 6.74 (m, 2H); 7.42 (d, 1H).

مثال ٣٤-١:

4-(5-Methanesulfonyl-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-1-methyl-1H-pyridin-2-one



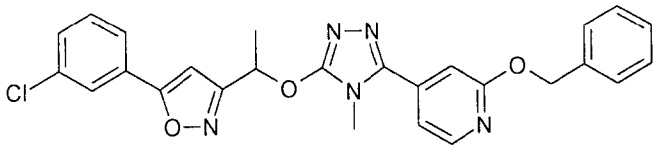
المركب الوارد في العنوان من مثال ٣٣-١ (٥٠٠ مجم، ٢.١١ ملي مول) تمت إذابته في حمض acetic ثلجي (٦.٥ مل). إلى هذا المحلول تتم إضافة محلول من potassium permanganate (٥٠١ مجم، ٣.١٨ ملي مول). تم تقليب خليط التفاعل البني الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات. عند تأكيد تحليل TLC على استهلاك كل المادة البادئة، تم إخماد التفاعل عن طريق إضافة sodium sulfate (مائي مشبع محلول)، ثم معادلته بالإضافة الحذرة لمركب محلول potassium carbonate.

تم استخلاص المنتج ٣ مرات chloroform. تم تجفيف المواد العضوية المجمعة على magnesium sulfate، وتم الترشيح والتركيز، ثم التنقية بالكروماتوجراف ٠ - ١٠٪ methanol في ethyl acetate على هلام الـ silica لتوفير المنتج النهائي (مادة صلبة بيضاء شاحبة، ٣٢٧ مجم، ٥٧٪).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.59 (s, 3H); 3.62 (s, 3H); 4.02 (s, 3H); 6.58 (dd, 1H); 6.79 (d, 1H); 7.48 (d, 1H).

مثال ٣٥-١:

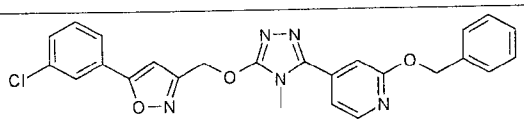
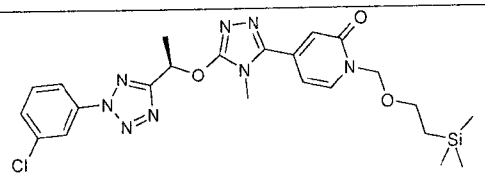
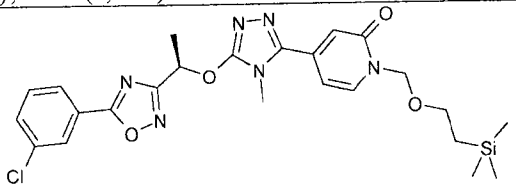
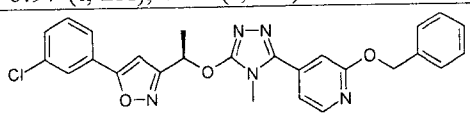
2-Benzyloxy-4-(5-{1-[5-(3-chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-ethoxy}-4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl)-pyridine

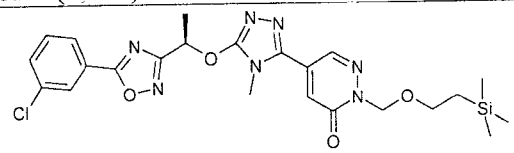
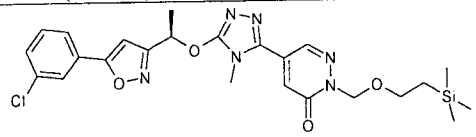
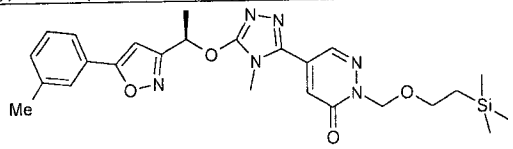


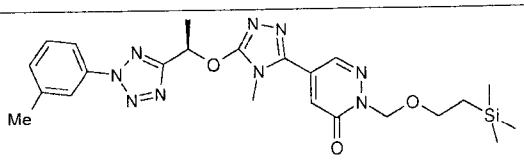
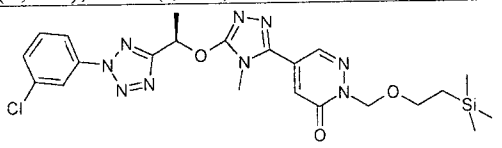
المركب الوارد في العنوان من المثال ٢٩-١ (١٠٣ مجم، ٠.٢٩٨ ملي مول)، والمركب الوارد في العنوان من المثال ٧.١ (١٠٠ مجم، ٠.٤٤٧١ ملي مول) و cesium carbonate (٢٩١ مجم، ٠.٨٩٤ ملي مول) تم تجميعها في وعاء له غطاء دوار وتم شطفه باستخدام nitrogen. dimethylformamide (٣ مل) تمت إضافة وتم تقليب التفاعل عند ٦٥° م طوال الليل. خليط التفاعل تم بعد ذلك تبريده إلى درجة حرارة الغرفة، وتم تخفيفه بالماء واستخلاصه ٣ مرات باستخدام dichloromethane. تم تجفيف المواد العضوية المجمعة على magnesium sulfate، وتم الترشيح والتركيز، ثم التنقية بالكروماتوجراف dichloromethane ثم تبع ذلك ethyl acetate على هلام الـ silica لتوفير المركب الوارد في العنوان (١٢٩.٤ مجم، ٥٨ ٪).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.91 (d, 3H); 3.56 (s, 3H); 5.41 (s, 2H); 6.33 (q, 1H); 6.72 (s, 1H); 7.04 (s, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.35 (m, 5H); 7.46 (m 2H); 7.63 (m, 1H); 7.73 (s, 1H); 8.27 (d, 1H).

تم تخليق المركبات التالية بنفس الطريقة :

ناتج	الاسم	الصيغة البنائية	مثال
٦٤.٥ مجم ٪ ٧٨ زيت رائق	2-Benzyloxy-4-{5-[5-(3-chloro-phenyl)-isoxazol-3-ylmethoxy]-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-pyridine		٣٥.٢
(300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.63 (s, 3H); 5.44 (s, 2H); 5.69 (s, 2H); 6.84 (s, 1H); 7.07 (s, 1H); 7.28 (m, 1H); 7.40 (m, 5H); 7.49 (m, 2H); 7.69 (m, 1H); 7.79 (s, 1H); 8.32 (d, 1H)			^1H NMR
٢٤١ مجم ٪ ٦٦ زيت أصفر	4-(5-{(1R)-1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethoxy}-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}pyridin-2(1H)-one		٣٥.٣
(300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.97 (t, 2H); 2.03 (d, 3H); 3.65 (s, 3H); 3.65 (t, 2H); 5.38 (s, 2H); 6.59 (q, 1H); 6.75 (s, 1H); 6.83 (d, 1H); 7.51 (m, 3H); 8.06 (m, 1H); 8.18 (s, 1H)			^1H NMR
g٦.٥٩ ٪ ٧٩ مادة صلبة رغوية بيضاء	4-(5-{(1R)-1-[5-(3-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]ethoxy}-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}pyridin-2(1H)-one		٣٥.٤
(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (t, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.4 (q, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.65 (t, 2H), 1.95 (d, 3H), 0.97 (t, 2H), 0.01 (s, 9H)			^1H NMR
٢٠٠ مجم ٪ ٧٠ زيت رائق،	2-Benzyloxy-4-(5-{(R)-1-[5-(3-chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-ethoxy}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-pyridine		٣٥.٥

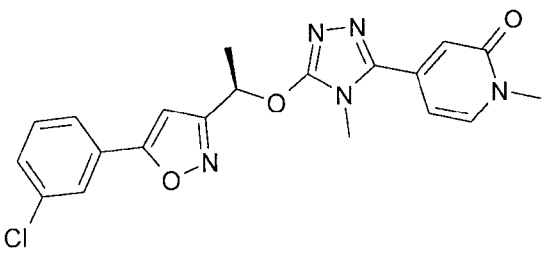
1.91 (d, 3H); 3.56 (s, 3H); 5.41 (s, 2H); 6.33 (q, 1H); 6.72 (s, 1H); 7.04 (s, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.35 (m, 5H); 7.46 (m 2H); 7.63 (m, 1H); 7.73 (s, 1H); 8.27 (d. 1H)			^{1}H NMR
g٠.٠٥٤ ٪ ٢٣	5-(5-{1-[5-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-ethoxy}-4-methyl-4 H-[1,2,4]triazol-3-yl)-2-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-2H-pyridazin-3-one		٣٥.٦
(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.40 (q, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.73 (m, 5H), 1.96 (d, 3H), 0.99 (m, 2H)			^{1}H NMR
g٠.١٤٥ ٪ ٤٣	5-(5-{1-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-ethoxy}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-2-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-2H-pyridazin-3-one		٣٥.٧
(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.34 (q, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.65 (s, 3H), 1.92 (d, 3H), 0.98 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)			^{1}H NMR
g٠.١٢٠ ٪ ٤٥	5-(5-{1-[5-(3-Methyl-phenyl)-isoxazol-3-yl]-ethoxy}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-2-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-2H-pyridazin-3-one		٣٥.٨
(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.36 (q, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.74 (t, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.93 (d, 3H), 0.98 (t, 2H), 0.00 (s, 9H)			^{1}H NMR

g٠.٦٠٣ ،٪ ٩٧	5-(5-{1-[2-(3-Methyl-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethoxy}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-2-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-2H-pyridazin-3-one		٣٥.٩
(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.60 (q, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.68(s, 3H), 2.48(s, 3H), 2.02 (d, 3H), 0.99 (t, 2H), 0.00 (s, 9H)			^1H NMR
٠.١٣٦ جرام ،٪ ٥٨	5-(5-{1-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethoxy}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-2-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-2H-pyridazin-3-one		٣٥.١ ٠
(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.60 (q, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.70 (m, 5H), 2.03 (d, 3H), 0.99 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)			^1H NMR

مثال ٣٦-١:

٥ 4-(5-{(1R)-1-[5-(3-Chlorophenyl)isoxazol-3-yl]ethoxy}-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)

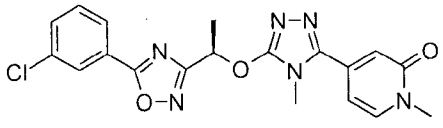
-1-methylpyridin-2(1H)-one

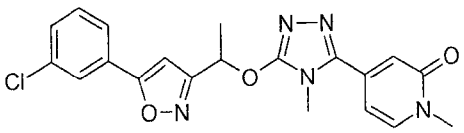
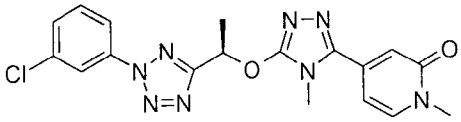


المركب الوارد في العنوان من المثال ١٧-١ (٩٦ مجم، ٠.٤٣ ملي مول)، المركب الوارد في العنوان من المثال ٣٤-١ (١٠٠ مجم، ٠.٣٦ ملي مول) و cesium carbonate (٤١٩ مجم، ١.٢٩ ملي مول) تم تجميعها بعمود تقليب في وعاء له غطاء دوار وتم شطفه باستخدام nitrogen. مواد التفاعل المجمعة تم تقليبها في DMF وتم تسخينها إلى ٦٠°م طوال الليل. تم بعد ذلك تخفيف خليط التفاعل بالماء واستخلاصه ٣ مرات باستخدام chloroform. تم تجفيف الطور العضوي على magnesium sulfate، وتم الترشيح والتركيز ثم التنقية بالكروماتوجراف ٠ - ١٠٪ methanol في ethyl acetate (مادة صلبة شاحبة، ١٠٥ مجم، ٦٨ ٪).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.89 (d. 3H); 3.56 (s, 3H); 3.57 (s, 3H); 6.31 (q, 1H); 6.73 (m, 3H); 7.38 (m, 3H); 7.64 (m, 1H); 7.73 (s, 1H).

تم عمل المركب (المركبات) التالية بنفس الطريقة:

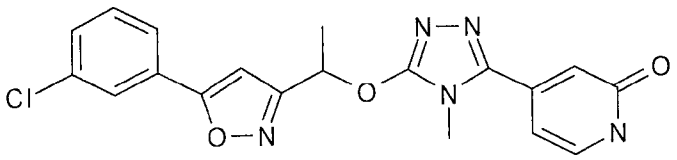
مثال	الصيغة البنائية	الاسم	ناتج
٣٦.٢		4-(5-{(R)-1-[5-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-ethoxy}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-	٤٠ ٪

	yl)-1-methyl-1H-pyridin-2-one		
(300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.93 (d, 3H); 3.57 (s, 3H); 3.63 (s, 3H); 6.38 (q, 1H); 6.76 (m, 2H); 7.37 (d, 1H); 7.47 (t, 1H); 7.55 (m, 1H); 8.00 (d, 1H); 8.11 (s, 1H)			^1H NMR
٪ ٥٧	4-(5-{1-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-ethoxy}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-1-methyl-1H-pyridin-2-one		٣٦.٣
(300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.89 (d. 3H); 3.56 (s, 3H); 3.57 (s, 3H); 6.31 (q, 1H); 6.73 (m, 3H); 7.38 (m, 3H); 7.64 (m, 1H); 7.73 (s, 1H)			^1H NMR
٪ ٨٣	4-(5-{(R)-1-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethoxy}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-1-methyl-1H-pyridin-2-one		٣٦.٤
(300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.00 (d, 3H); 3.57 (s, 3H); 3.62 (s, 3H); 6.56 (q, 1H); 6.75 (m, 2h); 7.38 (D, 1h); 7.48 (M, 2h); 8.03 (m, 1H); 8.14 (s, 1H)			^1H NMR

مثال ٣٧-١:

٥ 4-(5-{1-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-ethoxy}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-1H-pyridin-2-one

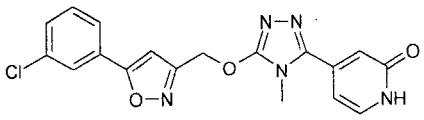
الإجراء أ

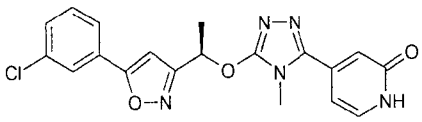


المركب الوارد في العنوان من مثال ٣٥-١ (١٢٥ مجم، ٠.٢٥٦ ملي مول) تم تقليب في ethanol (٢ مل). palladium على carbon (١٠ ٪، ٥٠ مجم) تمت إضافته وتم تقليب الخليط في hydrogen (ضغط بالون) طوال الليل. تم بعد ذلك تخفيف خليط التفاعل باستخدام dichloromethane ثم تم الترشيح لإزالة محفز الـ palladium. تم تركيز المادة المرشحة، ثم التنقية بالكروماتوجراف ١٠٪ methanol في ethyl acetate لتوفير المنتج المطلوب (٣٨.٥ مجم، ٣٨ ٪).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.88 (d, 3H); 3.65 (s, 3H); 4.34 (sb, 1H); 6.26 (q, 1H); 6.73 (m, 3H); 7.42 (m, 3H); 7.66 (m, 1H); 7.75 (s, 1H).

تم تخليق المركبات التالية بنفس الطريقة :

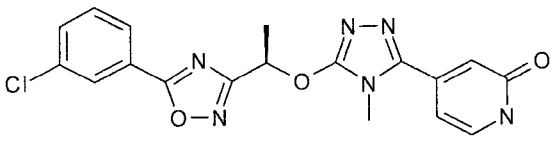
مثال	الصيغة البنائية	الاسم	ناتج
٣٧.٢		4-{5-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-ylmethoxy]-4H-[1,2,4] triazol-3-yl}-1H-pyridin-2-one	١٥.٢ مجم ٣٠ ٪ زيت رائق

(300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.59 (s, 3H); 3.97 (sb, 1H); 5.62 (s, 2H); 6.72 (m, 2H); 6.80 (s, 1H); 7.41 (m, 3H); 7.69 (m, 1H); 7.76 (s, 1H)			^{1}H NMR
١٦٥ مجم ١٠٠ ٪ مادة صلبة بيضاء	4-(5-{(R)-1-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-ethoxy}-4H-[1,2,4] triazol-3-yl)-1H-pyridin-2-one		٣٧.٣
(300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.92 (d, 3H); 3.62 (s, 3H); 6.34 (q, 1H); 6.71 (s, 1H); 6.78 (s, 1H); 6.84 (d, 1H); 7.40 (m, 2H); 7.49 (d, 1H); 7.65 (m, 1H); 7.75 (s, 1H)			^{1}H NMR

مثال ٣٨-١:

4-(5-{(R)-1-[5-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-ethoxy}-4-methyl-4H-[1,2,4] triazol-3-yl)-1H-pyridin-2-one

الإجراء ١



تمت إضافة TBAF(١.٠ مولار في THF ، ٣٧.٤ مل، ٣٧.٤ ملي مول) إلى خليط من مثال ٣٥-٤ (٦.٥٩ جم، ١٢.٤ ملي مول) في THF (١١٦ مل) وتم تسخين خليط التفاعل عند ٥٥°م لمدة ٣ ساعات. استمر جزء صغير من مادة البدء عبارة عن TBAF إضافية (٦.٢ مل، ٦.٢ ملي مول) تمت إضافتها. خليط التفاعل تم تسخينه أكثر عند ٥٥°م لمدة ٣٠ دقيقة. تم تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة وتم التركيز. تمت تخفيف الكمية المتبقية باستخدام dichloromethane، وتم الغسل ٣ مرات باستخدام الماء، وتجفيفها على sodium sulfate وتركيزها. تمت تنقية الكمية المتبقية باستخدام هلام الـ silica باستخدام dichloromethane : NH_3 ٢ M في

MeOH (١٠٠ : ٠ to ٩٤ : ٦) لتوفير المنتج. تم سحق المنتج المعزول باستخدام خليط من diethyl ether و methanol لتوفير المنتج النهائي (٢.٤٣ جم، ٤٩ ٪).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (t, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 6.88 (dd, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.41 (q, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.96 (d, 3H).

٥ الإجراء ٢

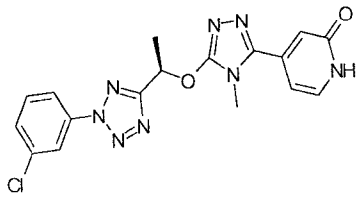
المركب الوارد في العنوان من المثال ٣٥-٤ (٨.٨ جم، ١٦.٦ ملي مول) تمت إذابته في dichloromethane (١٣٠ مل) مع التقليب في nitrogen عند ٠°م.

dimethyl aluminum chloride (محلول ١ مولار محلول في hexanes، ٦٦.٥ مل، ٦٦.٥ ملي مول) تمت إضافته ببطء باستخدام سرنجة إلى خليط التفاعل. تمت بعد ذلك تدفئة الخليط إلى ١٠ درجة حرارة الغرفة مع التقليب حتى أظهر تحليل TLC أن مادة البدء تم استهلاكها (ساعتان تقريبا). الخليط تم بعد ذلك تبريده مرة أخرى إلى ٠°م وتم إخماده عن طريق الإضافة الحذرة لمادة methanol (٥ مل)، بالتنقيط. تم بعد ذلك تقليب الخليط باستخدام حمض citric (٤٠ جم) في ماء (٢٠٠ مل) لمدة ١ ساعة. تم فصل الطور العضوي وتم استخلاص الطور المائي مرتان باستخدام chloroform. المواد العضوية تم غسلها مرة أخرى بالماء، وتجفيفها على magnesium ١٥ sulfate، وتم الترشيح والتركيز. تمت تنقية الكمية المتبقية على كروماتوجراف هلام الـ silica في ٠ - ١٠٪ methanol في ١:١ خليط من ethyl acetate و dichloromethane لتوفير المنتج المطلوب والذي تم سحقه من diethyl ether وتم عزله بالترشيح.

النقاء الكيرالي (أكبر من ٩٩ ٪) تم تحديده باستخدام Chiralpak AD مع EtOH: isopropanol (٥٠ : ٥٠) مع معدل تدفق يبلغ ١ مل/ دقيقة ودرجة حرارة عند ٤٠ درجة مئوية. كان زمن الاحتجاز ٦.٤٩ دقيقة.

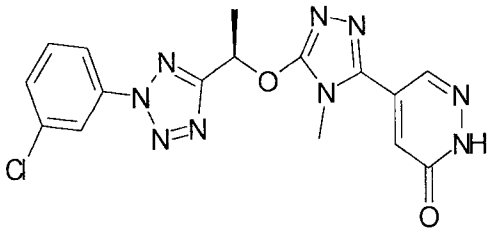
تم تحضير المركبات التالية بنفس الطريقة :

٥

مثال	الصيغة البنائية	الاسم	ناتج
٣٨.٢		4-(5-{(1R)-1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethoxy}-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-2(1H)-one	١٠٣.٩ مجم ٥٥ ٪ مادة صلبة بيضاء
^{1}H NMR	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.99 (d, 3H); 3.62 (s, 3H); 6.56 (q, 1H); 6.77 (s, 1H); 6.81 (d, 1H); 7.47 (m, 3H); 8.00 (m, 1H); 8.11 (s, 1H)		

مثال ٣٨ - ٣:

5-(5-{1-[2-(3-Chloro-phenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethoxy}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-2H-pyridazin-3-one

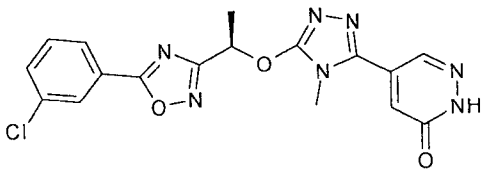
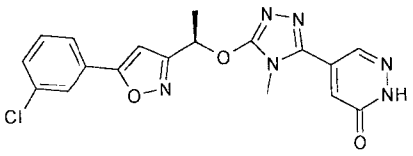
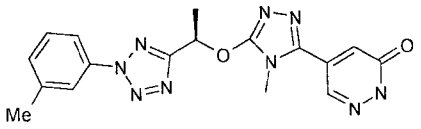
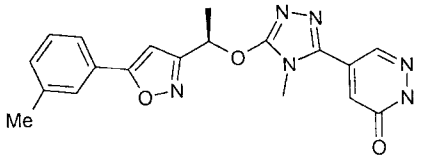


المركب الوارد في العنوان من المثال ٣٥-٣ (٠.١٣٦ جم، ٠.٢٦ ملي مول) تمت إذابته في dichloromethane (٢.٥ مل) والتبريد إلى ٠°م. dimethyl aluminum chloride (١.٠ مولار في hexanes، ١.٥ مل) تمت إضافة وتم تقليب التفاعل عند ٠°م لمدة ٣٠ دقيقة مع التدفئة إلى درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة. تم إخماد الخليط باستخدام methanol (٠.٥ مل) وحمض citric (٠.٥جم) في ماء (٣ مل). تم استخلاص خليط التفاعل بأجزاء من chloroform وتم تجفيف المستخلصات العضوية على sodium sulfate، وتم الترشيح والتركيز. تمت تنقية المنتج بعمود كروماتوجراف (١٪ $NH_3$٢ M في MeOH / dichloromethane) لتوفير المركب الوارد في العنوان (٠.٠٢٥ جم، ٢٤٪).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.90 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 6.61 (q, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.04 (d, 3H).

تم تخليق المركبات بطريقة مشابهة:

مثال	الصيغة البنائية	الاسم	ناتج

٪ ٣٧ ٠.٠١٥ g	5-(5-{1-[5-(3-Chloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-ethoxy}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-2H-pyridazin-3-one		٣٨.٤
(300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.18 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.42 (q, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.97 (d, 3H)			^1H NMR
٪ ٣٩ ٠.٠٤٢ g	5-(5-{1-[5-(3-Chloro-phenyl)-isoxazol-3-yl]-ethoxy}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-2H-pyridazin-3-one		٣٨.٥
(300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.10 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.37 (q, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.94 (d, 3H)			^1H NMR
٪ ٢٠ ٠.٠٨٩ g	5-{4-Methyl-5-[(R)-1-(2-m-tolyl-2H-tetrazol-5-yl)-ethoxy]-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-2H-pyridazin-3-one		٣٨.٦
(300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.79 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.62 (q, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.05 (d, 3H)			^1H NMR
٪ ٥٥ ٠.٠٥٠ g	5-{4-Methyl-5-[(R)-1-(5-m-tolyl-isoxazol-3-yl)-ethoxy]-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-2H-pyridazin-3-one		٣٨.٧
(300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.18 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.38 (q, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.94 (d, 3H)			^1H NMR

التقييم البيولوجي

تقييم وظيفي لتضاد mGLuR5 في سلالات الخلية التي تعبر وراثيًا عن مجم rLuR5d

يمكن تحليل خواص مركبات الاختراع باستخدام اختبارات قياسية للنشاط الدوائي. إن أمثلة اختبارات مستقبل glutamate معروفة في هذا المجال كما هو مشروح – على سبيل المثال – في :

Aramori et al., Neuron 8:757 (1992), Tanabe et al., Neuron 8:169 (1992), Miller et al., J. Neuroscience 15: 6103 (1995), Balazs, et al., J. Neurochemistry 69:151 (1997).

وقد تم تضمين الطريقة المشروح في تلك المطبوعات كمرجع. ويمكن دراسة مركبات هذا الاختراع – بطريقة ملائمة – باستخدام اختبار (FLIPR) الذي يقيس تحرك calcium داخل الخلية : $[Ca^{2+}]_i$ في الخلايا التي تعبر وراثيًا عن مجم rlR5 أو اختبار آخر (IP3) الذي يقيس معدل تحول inositol فوسفات.

اختبار FLIPR:

تم زرع الخلايا التي تعبر وراثيًا عن mGLuR5d البشري كما هو مشروح في WO 97/05252 بكثافة ١٠٠٠٠٠ خلية في كل عين على قاع رائق مُغطّى بالكولاجين في طبق به ٩٦ عيناً ذي أجناب سوداء وتم إجراء التجارب بعد ٢٤ ساعة من عملية الزرع. وتم إجراء كل الاختبارات في محلول منظم يحتوي على ١٢٧ ملي مولار NaCl و ٥ مل مولار KCl و ٢ ملي مولار مجم Cl_2 و ٠.٧ ملي مولار NaH_2PO_4 و ٢ ملي مولار $CaCl_2$ و ٠.٤٢٢ مجم/ مل $NaHCO_3$ و ٢.٤ مجم/ مل HEPES و ١.٨ مجم/ مل glucose و ١ مجم/ مل BSA الجزء ٥ (رقم هيدروجيني٧.٤). وتم تحميل المزارع في الأطباق ذات الـ ٩٦ عينًا لمدة ٦٠ دقيقة في المحلول المنظم السابق ذكره والمحتوى على ٤ ميكرومولار من الأسيتوكسي methyl ester لكاشف calcium الفلوري Fluo-3 (Molecular Probes, Eugene, Oregon) في ٠.٠١ ٪ حمض بلورونيك (ملكية خاصة، كحول بوليول يستخدم كمخفض غير أيوني للتوتر السطحي – رقم CAS –6– 9003). وبعد فترة التحميل تم التخلص من المحلول المنظم Fluo-3 واستخدام محلول اختبار منظم جديد

بدلا منه. وتم اجراء تجارب FLIPR مع ضبط لجهاز الليزر عند ٠.٨ وات وسرعة غالق لآلة التصوير CCD تبلغ ٠.٤ ثانية بأطول موجية للاستثارة والانبعاث تبلغ ٤٨٨ نانومتر و ٥٦٢ نانومتر، بالترتيب. وتم بدء كل تجربة باستخدام ١٦٠ ميكرولتر من محلول منظم يوجد في كل عين من طبق الخلايا تم إضافة ٤٠ ميكرولتر من طبق المادة المضادة وبعدها ٥٠ ميكرولتر من طبق المادة المساعدة. وتكون الإضافة للمادة المضادة والمادة المساعدة بفاصل زمني ٣٠ دقيقة وتم عمل عينة لإشارة الفلورة ٥٠ مرة بفاصل ١ ثانية وتلى ذلك أخذ عينات بفاصل ٥ ثانية فورًا بعد كل اضافتين. وتم قياس الاستجابات باعتبارها الفرق بين ارتفاع القمة للاستجابة للمساعد مطروحاً منه تفلور الخلية خلال فترة العينة. وتم تحديد قيم IC_{50} باستخدام برنامج مواءمة خطي لأدتي المربعات.

اختبار IP3:

هناك اختبار وظيفي إضافي لـ mGLuR5d مشروح في طلب الدولي ٩٧/٠٥٢٥٢ ويستند على معدل انتاج phosphatidylinositol. بحيث تنشيط المستقبل نشاط C phospholipase ويؤدي إلى تكوُّن متزايد للإنيوسيتول (IP3) 1,4,5,triphosphate. تم زرع GHEK الذي يعبر بثبات عن mGLuR5d البشري في أطباق ٢٤ عينًا مغطاة ببولي L- ليسين بمعدل ٤٠ × ١٠^{٤} خلية / عين في أوساط ذات نشاط ١ ميكروكوري/ عين [3H] ميو – إنوسيتول. تم احتضان الخلايا طول الليل (١٦ ساعة)، ثم تم غسلها ثلاث مرات واحتضانها لمدة ١ ساعة عند ٣٧°م في محلول ملحي منظم بـ HEPES (١٤٦ ملي مولار NaCl، ٤.٢ ملي مولار KCl، و ٠.٥ ملي مولار KCl و ٠.٥ ملي مولار مجم Cl_2 و ٠.١٪ glucose، و ٢٠ ملي مولار HEPES، رقم هيدروجيني٧.٤) يكمله بـ ١ وحدة/ مل من glutamate pyruvate transaminase و ٢ ملي مولار pyruvate، وتم غسل الخلايا مرة في محلول ملحي منظم بـ HEPES واحتضانها مسبقًا لمدة ١٠ دقائق في محلول ملحي

منظم بـ HEPES يحتوي على ١٠ ملي مولار LiCl. تم احتضان المركبات مرتين عند ٣٧° م لمدة ١٥ دقيقة، ثم تمت اضافة إما glutamate (٨٠ ميكرومولار) أو DHPG (٣٠ ميكرومولار) واحتضانها لمدة ٣٠ دقيقة أخرى. وقد تم انهاء التفاعل بإضافة ٠.٥ مل من حمض perchloric (٥٪) على الثلج، مع الاحتضان عند ٤° م لمدة ٣٠ دقيقة على الأقل. وتم تجميع العينات في أنابيب polypropylene ١٥ مل ثم فصل مركبات inositol phosphates باستخدام أعمدة راتنج تبادل أيوني، صورة صيغة Dowex AG1-x8، ٢٠٠- ٤٠٠ ش، BIORAD).

ثم فصل Inositol phosphate أولا بالشطف بـ glycero phosphatidyl inositol بـ ٨ مل من ٣٠ ملي مولار ammonium formate وبعد ذلك تم شطف inositol phosphates الكلي بـ ٨ مل من ٧٠٠ ملي مولار ammonium formate / ١٠٠ ملي مولار حمض formic وتجميعها في قنينات وميض. وعندئذ تم خلط ناتج الشطف مع ٨ مل من مادة وميضية وتم تحديد تضمين [3H] inositol بالعد الوميضي. وتم رسم عدّات التحلل في كل دقيقة من العينات المزدوجة وعمل تحديدات IC_{50}، باستخدام برنامج مواءمة خطي لأدتي المربعات.

اختصارات:

BSA	ألبومين مصل بقري
CCD	وسيلة مقرنة بالشحنة

CRC	منحنى الاستجابة والتركيز
DHPG	3,5-dihydroxyphenylglycine
DPM	تحللات في الدقيقة
EDTA	Ethylene Diamine Tetraacetic Acid
FLIPR	قارئ أطباق بالتصوير الفلوري
GHEK	GLAST يحتوي على كلى بشرية جنينية.
GLAST	ناقل glutamate/aspartate
HEPES	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid (محلول منظم)
IP_3	inositol triphosphate

وبصفة عامَّة، كانت مركبات الاختراع الحالي فعّالة في الاختبارات المشروحة هنا بقيم IC_{50} أقل من ١٠٠٠٠ نانو مولار. وفي أحد جوانب الاختراع، تكون قيمة IC_{50} أقل من ١٠٠٠ نانو متر. وفي جانب آخر من الاختراع وللمركبات المُفضَّله في الاختراع تكون قيمة IC_{50} أقل من ١٠٠ نانو متر.

٥ فيما يلي البيانات الخاصة بالأمثلة التي يتم اختيارها، في اختبار FLIPR.

مثال رقم	٥FLIPR mGLuR IC_{50} (نانو مولار)

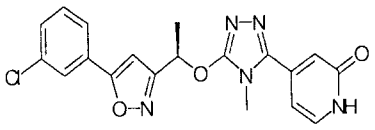
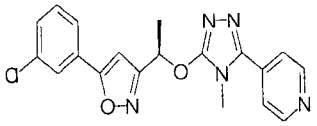
٣٦.١	١٩
٣٦.٢	٢٠
٣٧.٢	<٣٠٠٠، <٣٠٠٠، <٣٠٠٠، ١٥٧٦
٣٧.٣	١٠
٣٨.١	١٣
٣٨.٢	٩
٣٨.٣	٦
٣٨.٤	١٥
٣٨.٥	٨
٣٨.٦	٧
٣٨.٧	١٢

تحديد نسبة تركيز المركب في المخ والبلازما (نسبة B/P) لدى الجرذ:

تم تقدير نسب المخ إلى البلازما في إناث جرذان sprague dawley. تتم إذابة المركب في الماء أو مادة ناقلة أخرى مناسبة. لتحديد نسبة المخ إلى البلازما يتم إعطاء المركب على هيئة حقن تحت الجلد، أو بلعة داخل الوريد أو تسريب داخل الوريد، أو إعطاء عن طريق الفم. عند نقطة وقت

محدد بعد الإعطاء تم سحب عينة دم عن طريق ثقب القلب. ويتم القضاء على الجرذ من خلال عمل قطع في القلب لفتحه، ويتم الاحتفاظ بصورة فورية بالمخ. ويتم تجميع عينات الدم في أنابيب بها الهيبارين ويتم طردها مركزياً أثناء ٣٠ دقيقة، وذلك لعزل البلازما عن خلايا الدم. ويتم نقل البلازما إلى أطباق ذات ٩٦ عيناً ويتم الاحتفاظ بها عند درجة حرارة - ٢٠°م إلى أن يحين تحليلها. ويتم تقسيم الأمخاخ إلى نصفين، ويُوضع كل نصف في أنبوب مفرغ مسبقاً ويتم الاحتفاظ بها عند درجة حرارة - ٢٠° م إلى أن يحين تحليلها. وقبل التحليل، تتم إذابة عينات المخ وتتم إضافة ٣ مل/ جرام من أنسجة المخ في ماء مقطر إلى الأنابيب. ويتم استخدام الموجات الصوتية في حمام ثلج إلى أن يتم تجانس العينات. ويتم ترسيب كل من عينات المخ والبلازما باستخدام acetonitrile. وبعد الطرد المركزي، يتم تخفيف المحلول الطافي بـ ٠.٢ ٪ من formic. ويتم التحليل على عمود HPLC ذي طور معكوس قصير وبتدريج تصفية تتابعية سرع والكشف MSMS باستخدام جهاز رباعي الأقطاب ثلاثي مع الحصول على تأين رش كهربي وفحص تفاعل يتم اختياره (SRM). يمكن استخدام استخراج السائل - بالسائل كعملية تنظيف بديلة. ويتم استخلاص العينات، من خلال الرج، وإضافتها إلى مذيب عضوي بعد إضافة محلول منظم مناسب.ويتم نقل مقدار من الطبقة العضوية إلى قارورة جديدة ويتم تبخيره حتى درجة الجفاف في وجود تيار من nitrogen. وبعد إعادة تشكيل الوحدات البنائية تكون العينات جاهزة للحقن على عمود HPLC.

عامة، يتم محيطياً تقييد المركبات وفقاً للاختراع الحالي بنسبة من عقار في المخ إلى عقار في البلازما في الجرذ < ٠.٠٥. يتم في الجدول التالي عرض نسبة المركب التمثيلي الخاص بالاختراع الحالي من الاختراع الحالي. لأغراض المقارنة فإن نسبة المقارنة الخاصة بمركب ما معروف في هذا المجال يتم عرضها أيضا.

مثال	الصيغة البنائية	P/B Ratio	Compar أيزو n compound	P/B Ratio
٣٧. ٣		٠.٠٢		٠.٨٠

فحص المركبات النشطة ضد TLESR:

تم تدريب كلاب صيد بالغة من نوع Labrador من كلا الجنسين للوقوف في معلاق بافلوف. وتم تشكيل فتحات مريئية في المخاط حتى الجلد ويتم السماح للكلاب حتى تشفى بالكامل قبل إجراء أية تجارب.

٥ مقياس القدرة على الحركة

باختصار، بعد المنع من تناول الطعام لمدة ١٧ ساعة تقريباً مع حرية شرب الماء، تم إدخال تجميعة أداة أنبوبية متعددة التجاويف/الثقوب الجانبية (Dentsleeve, Adelaide, South Australia) من خلال فغر المريء لقياس الضغط المعدي وضغط العضلة العاصرة المريئية السفلى (LES) وضغط المريء. يتم تسريب التجميعة بالماء باستخدام مضخة تسريب مانومترية ذات مطاوعة منخفضة..(Dentsleeve, Adelaide, South Australia) . يتم إمرار أنبوب تم رشه بالهواء باتجاه ١٠ الفم لقياس مقدار ما يتم بلعه في كل مرة ورقم هيدروجيني تتم مراقبته بواسطة electrode من الأنتيمون، فوق LES بمقدار ٣ سم. تم تكبير كل الإشارات و الحصول عليها عن طريق جهاز كمبيوتر شخصي عند ١٠ هيرتز.

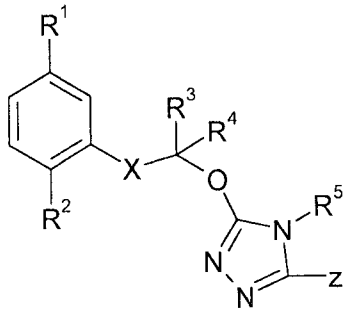
حين تم الحصول على حد أدنى من قياسات الطور الثالث من النشاط الحركي للمعدة /LES المرتبط بالمنع من تناول الطعام، تم إعطاء علاج مموه (٩٪ NaCl) أو مركب اختبار في الوريد (في الوريد، ٠.٥ مل/كجم) في أحد الأوعية الدموية بإحدى الرجلين الأماميتين. بعد الحقن في الوريد بعشر دقائق، تم تسريب مادة مغذية :

(10% peptone, 5% D-glucose, 5% Intralipid, pH 3.0) إلى المعدة خلال التجويف الأوسط للتجميعة عند ١٠٠ مل/دقيقة وبحجم نهائي بلغ ٣٠ مل/كجم. تلى تسريب المادة المغذية تسريب الهواء بمعدل ٥٠٠ مل/دقيقة حتى تم الوصول إلى ضغط يبلغ ١٠± ١مم زئبق. تم بعد ذلك الاحتفاظ بالضغط عند هذا المستوى على مدار التجربة باستخدام مضخة التسريب لمزيد من تسريب الهواء أو لإخراج الهواء من المعدة. بلغ زمن التجربة منذ بدء تسريب المادة المغذية حتى نهاية تفريغ الهواء ٤٥ دقيقة. وقد ثبت أن هذه الخطوات تمثل وسيلة جديرة بالثقة لإطلاق TLESRs.

يتم تعريف TLESRs على أنه انخفاض في ضغط العضلة العاصرة المريئية السفلى (بالنسبة للضغط داخل المعدة) بمعدل > ١ مم زئبق/ثانية. لا ينبغي أن يكون الاسترخاء مسبوقاً بإشارة بلعومية ≥ ٢ ثانية قبل بدايتها حيث يتم تصنيف الاسترخاء في هذه الحالة على أنه ناتج عن البلع. ينبغي أن يكون فرق الضغط بين LES والمعدة أقل من ٢ مم زئبق، وتكون مدة الاسترخاء الكامل أطول من ثانية واحدة.

عناصر الحماية

١ ١- مركب له الصيغة (I)



(I)

٣ حيث

٤ R^1 يتم اختيارها من methyl و chloro ؛

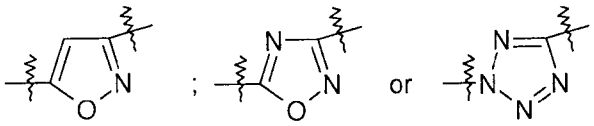
٥ R^2 هي hydrogen ؛

٦ R^3 هي methyl؛

٧ R^4 هي hydrogen؛

٨ R^5 هي methyl؛

٩ X يتم اختيارها من المجموعة التي تتكون من :

١٠  ;

١١ وZ يتم اختيارها من المجموعة التي تتكون من :

١٢

حيث

R^6 هي hydrogen؛

R^7 هي hydrogen؛

أو ملح أو hydrate أو صورة مماثلة أو مركب صنوي tautomer أو متشاكل enantiomer مقبولة صيدلانيا منها.

٢- مركب يتم اختيارها من المجموعة التي تتكون من :

5-(5-{(1R)-1-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethoxy}-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridazin-3(2H)-one;

5-(4-Methyl-5-{(1R)-1-[2-(3-methylphenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethoxy}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridazin-3(2H)-one; and

5-(5-{(1R)-1-[5-(3-Chlorophenyl)isoxazol-3-yl]ethoxy}-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridazin-3(2H)-one;

٣- المركب :

5-(5-{(1R)-1-[2-(3-Chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethoxy}-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridazin-3(2H)-one;

أو ملح أو hydrate أو صورة مماثلة أو مركب صنوي tautomer أو متشاكل enantiomer مقبولة صيدلانيا منها.

٤- المركب :

5-(4-Methyl-5-{(1R)-1-[2-(3-methylphenyl)-2H-tetrazol-5-yl]ethoxy}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridazin-3(2H)-one

أو ملح أو hydrate أو صورة مماثلة أو مركب صنوي tautomer أو متشاكل enantiomer مقبولة صيدلانيا منها.

٥- المركب :

5-(5-{(1R)-1-[5-(3-Chlorophenyl)isoxazol-3-yl]ethoxy}-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridazin-3(2H)-one

أو ملح أو hydrate أو صورة مماثلة أو مركب صنوي tautomer أو متشاكل enantiomer مقبولة صيدلانيا منها.

٦- المركب وفقاً لأي من عناصر الحماية ١-٥ للاستخدام في العلاج .

٧- تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب وفقاً لأي من عناصر الحماية ١-٥ كمكون نشط ، مع مادة حاملة مقبولة صيدلانيا ودوائيا .

٨- استخدام مركب وفقاً لأي من عناصر الحماية ١-٥، أو ملح أو أيزومر ضوئي optical isomer مقبول صيدلانياً منه، لتصنيع دواء لتثبيط ارتخاء مصرات المريء السفلي الانتقالي أو مرض الارتجاع المعدي المريئي gastroesophageal reflux disease أو الألم pain أو القلق anxiety أو متلازمة تهيج الأمعاء (IBS).