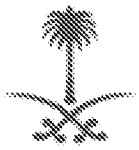


المملكة العربية السعودية
Kingdom of Saudi Arabia

الهيئة السعودية للملكية الفكرية
Saudi Authority for Intellectual Property

براءة اختراع

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

بي تي سي ثيرابيوتيكس، انك.
PTC THERAPEUTICS, INC.

براءة اختراع رقم : SA 8335

بتاريخ : 1442/12/07 هـ
الموافق : 2021/07/17 م

عن الإختراع المسمى :

مثبطات بيريميدين عكسية بها استبدال
Bmi 1

Substituted Reverse Pyrimidine Bmi 1 Inhibitors

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

الرئيس التنفيذي

د. عبدالعزيز بن محمد السويلم

الهيئة السعودية للملكية الفكرية
Saudi Authority for Intellectual Property

[19] **الهيئة السعودية للملكية الفكرية**
[11] **رقم البراءة:** SA 8335 B1

[12] **براءة اختراع**

[45] **تاريخ المنح:** 1442/12/07 هـ
الموافق: 2021/07/17 م

[21] رقم الطلب: 517381847
[22] تاريخ دخول المرحلة الوطنية: 1436/08/03 هـ
الموافق: 2015/05/21 م
[30] بيانات الأسبقية:
61/728.907 US 2012/11/21 م
[72] اسم المخترع: راميل بايازيتوف ، ليانجكسيان كاو ، ثوماس دبليو. دافيد ، رونجانج ليو ، يونج- تشون موون ، ستيفين دي باجيت ، هونجيو رين ، ناديا سايدورسنك ، ريتشارد جيرالد وايلد ، وو دو
[73] مالك البراءة: بي تي سي ثيرابيوتيكس، انك.
عنوانه: 100 كوربوريت كورت ميديلسيكس بيزنيس سينتر ساوث بلان فيلد، نيوجيرسي 07080، امريكا
جنسيته: امريكية
[74] الوكيل: مكتب المحامي سليمان ابراهيم العمار

[62] طلب مجزأ من الطلب رقم: 515360465
[86] رقم الطلب الدولي: PCT/US2013/071132
تاريخ إيداع الطلب الدولي: 2013/11/21 م
[87] رقم النشر الدولي: WO 2014/081906 A2
تاريخ النشر الدولي: 2014/05/30 م
[51] التصنيف الدولي(IPC[8]):
C07D 471/004

[56] المراجع:

WO	2011101161,	WO	0160816
WO	2004007407,	WO	2005095400
WO	2010026087,	WO	2008040753
US	2003069239,	US	2011190239

SIRISOMA NILANTHA ET AL, "Discovery of substituted 4-anilino-2-(2-pyridyl) pyrimidines as a new series of apoptosis inducers using a cell- and caspase-based high throughput screening assay. Part 1: Structure-activity relationships of the 4-anilino group", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, (20060801), vol. 14, no. 23, pages 7761 - 7773, XP029172218 [X]

الفاحص: ندى بنت هذال القحطاني

[54] اسم الاختراع: مثبطات بيريميدين عكسية بها استبدال Bmi 1

Substituted Reverse Pyrimidine Bmi 1 Inhibitors

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بوصف مركبات بيريميدين pyrimidine بها استبدال بالأمين amine وصور منها التي تثبط الوظيفة وتقليل مستوى بروتين موضع 1 لدمج فيروس لوكيميا فأري مولوني Moloney murine leukemia virus خاص بالخلية B(Bmi 1) وطرق لاستخدامها لتثبيط وظيفة Bmi 1 وتقليل مستوى Bmi 1 لعلاج السرطان cancer المساهم فيه بواسطة Bmi 1 هنا.

عدد عناصر الحماية (15)، عدد الأشكال (4)

مثبطات بيريميدين عكسية بها استبدال Bmi 1

Substituted Reverse Pyrimidine Bmi 1 Inhibitors

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

ان هذا الطلب عبارة عن طلب جزئي من الطلب رقم 515360465 والذي تم إيداعه في المملكة العربية السعودية بتاريخ 3 / 8 / 1436هـ الموافق 21 / 5 / 2015 م .

يتم وصف مركبات بيريميدين عكسية reverse pyrimidine بها استبدال تثبط وظيفة inhibit the function بروتين الموضع 1 لدمج ڤيروس الابيضاض الجرذي Moloney leukemia virus integration النوعي لخلايا B (Bmi-1) وتقلل مستواه وطرق لاستخدام هذه المركبات لمعالجة السرطان cancer الناتج عن Bmi-1. بشكل أكثر تحديداً، تعتبر مركبات بيريميدين العكسية التي بها استبدال بأمين amine التي تثبط وظيفة Bmi-1 وتقلل مستوى Bmi-1 مفيدة في علاج السرطان الناتج عن Bmi-1.

كان يتم التعرف على Bmi-1 في الأساس بالتعبير المفرط عنه في أنواع الابيضاض leukemias والأورام اللمفية lymphomas المختلفة. بعد ذلك، اتضح أن لـ Bmi-1 نشاطاً مكوّناً للأورام عند فرط التعبير عنه في الخلايا الطبيعية وأنه يلعب دوراً في المحافظة على مجموعات الخلايا الجذعية السرطانية cancer stem cell . يرتفع Bmi-1 في كثير من أنواع الأوام ويعتبر هاماً في أنواع سرطان الدم hematologic cancers وكثير من الأورام الصلبة solid tumors ، بما في ذلك سرطانات المخ brain cancers. ويؤدي خفض مستويات Bmi-1 في خلايا الأورام بواسطة siRNA إلى تلاشي و/ أو شيخوخة الخلايا cell senescence ويزيد الحساسية للعوامل السامة للخلايا cytotoxic agents . يعمل Bmi-1 كمكون تنظيمي رئيسي في معقد PRC1 (المعقد الكابت عديد الأمشاط 1)، لكن ليس له نشاط إنزيمي. لذا، فإن استهداف Bmi-1 بطرق اكتشاف العقاقير التقليدية ينطوي على مشكلة.

ولأنه يتم تنظيم مستويات Bmi-1 بدقة من خلال آليات النسخ الوراثي both transcriptional وما بعد النسخ الوراثي post-transcriptional، يمكن استغلال هذا التنظيم لاستهداف هذا البروتين الهام. وبالتالي، تظل هناك حاجة لتوفير المركبات التي تثبط وظيفة Bmi-1 وتقلل مستوى Bmi-1 لمعالجة سرطان الناتج عن Bmi-1.

كشف الطلب الدولي رقم 101161/2011 يتعلق بمشتقات البيرازول كمثبطات jak.

يكشف الطلب الدولي رقم 060816/2001 يتعلق بمثبطات الكيناز.

يكشف الطلب الدولي رقم 095400/2005 يتعلق بأزيندولات مفيدة كمثبطات jak وكينازات البروتين الأخرى.

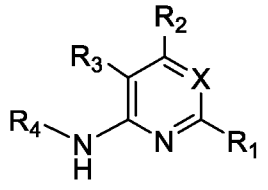
يكشف الطلب الدولي رقم 040753/2008 يتعلق بمشتقات إيندازويليل مفيدة كعوامل نمذجة قناة البوتاسيوم.

يكشف المنشور الأمريكي رقم 0069239/2003 المتعلق بـ 2-أريل-4-أريلامينوبريميدين ونظائر كمنشطات أو بروتياز السيستين وعوامل حث الاستماتة واستخدامها.

الوصف العام للاختراع

يصف الطلب الحالي مركبات بيريميدين عكسية بها استبدال بأمين معينة تثبط وظيفة Bmi-1 وتخفض مستوى Bmi-1 وطرق لاستخدامها في معالجة سرطان ناتج عن Bmi-1.

يتم وصف مركب له الصيغة (I):



(I)

حيث X، R1، R2، R3 وR4 على النحو المبين في الطلب الحالي، بما في ذلك صورها وتركيباتها الصيدلانية، وطرق استخدام هذه المركبات، أو صورها أو تركيباتها في معالجة سرطان

ناتج عن Bmi-1 لدى خاضع للعلاج بشري في حاجة لذلك.

شرح مختصر للرسومات

شكل 1 يظهر الانخفاض المعتمد على الجرعة في مجموعة CSC من نموذج BXD GBM نتيجة العلاج بمركب له الصيغة (I)، أو صورة منه.

شكل 2 يظهر الانخفاض في مجموعة CSC بنموذج BXD GBM نتيجة العلاج بمركب له الصيغة (I)، أو صورة منه.

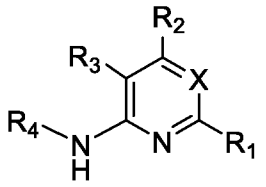
شكل 3 يظهر الانخفاض في مجموعات الطبقة الأحادية monolayer والكرة العصبية neurosphere من CSC في اختبار كرة ورمية tumorosphere نتيجة تلامس الخلايا مع مركب له الصيغة (I)، أو صورة منه.

شكل 4 يظهر الأثر المقارن على نجاة الفئران المعالجة بمادة ناقلة vehicle ، تيموزولوميد temozolomide أو مركب له الصيغة (I)، أو صورة منه، في نموذج سوي الموضع من الورم الأرومي الدبقي glioblastoma.

الوصف التفصيلي:

يتم وصف مركبات بيريميدين pyrimidine عكسية بها استبدال بأمين amine للاستخدام في تثبيط وظيفة Bmi-1 وخفض مستوى Bmi-1 وفي طرق علاج سرطان cancer ناتج عن Bmi-1.

في أحد النماذج مركب له الصيغة (I):



(I)

أو صورة منه، حيث

R1 عبارة عن أريل غير متجانس heteroaryl أو سيكليل غير متجانس heterocyclyl به استبدال اختياري على عضو حلقة من ذرة كربون carbon atom ring بواحدة، اثنتين، ثلاثة أو أربعة من مجموعات الاستبدال R5، أو عضو حلقة من ذرة نيتروجين nitrogen atom ring بمجموعة استبدال من ذرة أكسجين oxygen atom لتكوين N- أكسيد N-oxide ؛

X عبارة عن N أو N بها استبدال بمجموعة استبدال من ذرة أكسجين لتكوين أكسيد N؛

R2 عبارة عن هيدروجين hydrogen ، سيانو cyano ، هالو halo ، هيدروكسيل hydroxyl ، نيترو nitro،

C1-8alkyl, hydroxyl-C1-8alkyl, C1-8alkoxy, amino, C1-8alkyl-amino, (C1-8alkyl)2-amino, hydroxyl-amino, hydroxyl-C1-8alkyl-amino, C1-8alkoxy-C1-8alkyl-amino, C1-8alkyl-thio, C1-8alkyl-carbonyl, C1-8alkyl-carbonyl-amino, amino-carbonyl, C1-8alkyl-amino-carbonyl, (C1-8alkyl)2-amino-carbonyl, amino-carbonyl-amino, C1-8alkyl-amino-carbonyl-amino, (C1-8alkyl)2-amino-carbonyl-amino, C1-8alkoxy-carbonyl, C1-8alkoxy-carbonyl-amino, amino-sulfonyl, C1-8alkyl-amino-sulfonyl, (C1-8alkyl)2-amino-sulfonyl, amino-sulfonyl-amino, C1-8alkyl-amino-sulfonyl-amino, (C1-8alkyl)2-amino-sulfonyl-amino, P(O)(R7)2-amino أو أريل غير متجانس، حيث يكون بأريل غير متجانس استبدال اختيارياً بواحدة، اثنتين، ثلاثة أو أربعة من مجموعات الاستبدال C1 -8alkyl ؛

R3 عبارة عن هيدروجين hydrogen ، سيانو cyano ، هالو halo، C1-8alkyl، amino، C1- 8alkyl amino أو (C1-8alkyl)2 amino ؛

R4 عبارة عن C3- 14cycloalkyl ، أريل aryl ، أريل غير متجانس أو سيكليل غير متجانس، حيث يكون بكل منها به استبدال اختياري بواحدة، اثنتين، ثلاثة أو أربعة من مجموعات الاستبدال R6؛

R5 يتم اختيارها على حدة من سيانو، هالو، هيدروكسيل ، نيترو ، أوكسو oxo ،

C1-8alkyl, cyano-C1-8alkyl, halo-C1-8alkyl, hydroxyl-C1-8alkyl, C1-8alkoxy, C1-8alkoxy-C1-8alkyl, halo-C1-8alkoxy, C2-8alkenyl, C1-8alkoxy-C2-8alkenyl, C2-8alkynyl, C1-8alkoxy-C2-8alkynyl, carboxyl, amino, C1-8alkyl-amino, (C1-8alkyl)2-amino, amino-C1-8alkyl, C1-8alkyl-amino-C1-8alkyl, (C1-8alkyl)2-amino-C1-8alkyl, hydroxyl-C1-8alkyl-amino, hydroxyl-C1-8alkyl-amino-C1-8alkyl, hydroxyl-C1-8alkyl-amino-C1-8alkyl-amino, C1-8alkyl-thio, C1-8alkyl-carbonyl, C1-8alkyl-carbonyl-amino, C1-8alkyl-carbonyl-oxy, C1-8alkyl-carbonyl-oxy-C1-8alkyl, C1-8alkoxy-carbonyl, C1-8alkoxy-carbonyl-C1-8alkyl, C1-8alkoxy-carbonyl-amino, C1-8alkyl-sulfonyl, C3-14cycloalkyl, aryl, aryl-C1-8alkyl, aryl-amino, aryl-C1-8alky-amino، أريل aryl غير متجانس، أريل غير متجانس C1-8alkyl أو سيكليل غير متجانس، حيث يكون بكل من C3-14cycloalkyl ، أريل، أريل غير متجانس أو سيكليل غير متجانس وجزئي أريل وأريل غير متجانس من aryl-C1-8alkyl ، اريل امينو aryl amino ، aryl-C1-8alky-amino وأريل غير متجانسC1-8alkyl استبدال اختيارياً بواحدة، اثنتين، ثلاثة أو أربعة من مجموعات الاستبدال هالو، C1-8alkyl ، halo C1- 8alkyl، hydroxyl C1-8alkyl ، C1-8alkoxy، halo C1- 8alkoxy، hydroxyl- C1-8 alkoxy أو كربوكسيل carboxyl ؛

R6 يتم اختيارها على حدة من سيانو، هالو، هيدروكسيل، نيترو،

C1-8alkyl, halo-C1-8alkyl, hydroxyl-C1-8alkyl, C1-8alkoxy, halo-C1-8alkoxy, C2-8alkenyl, C1-8alkoxy-C2-8alkenyl, C2-8alkynyl, C1-8alkoxy-C2-8alkynyl, carboxyl, formyl, formyl-oxy, C1-8alkyl-carbonyl, halo-C1-8alkyl-carbonyl, C1-8alkyl-thio,

halo-C1-8alkyl-thio, amino, C1-8alkyl-amino, (C1-8alkyl)2-amino, C1-8alkyl-carbonyl, C1-8alkyl-carbonyl-oxy, C1-8alkyl-carbonyl-oxy-C1-8alkyl, C1-8alkoxy-carbonyl, halo-C1-8alkoxy-carbonyl, C1-8alkoxy-carbonyl-C1-8alkyl, C1-8alkoxy-carbonyl-amino, C1-8alkoxy-carbonyl-amino-C1-8alkyl, amino-carbonyl, C1-8alkyl-amino-carbonyl, (C1-8alkyl)2-amino-carbonyl, C1-8alkyl-carbonyl-amino, C1-8alkyl-carbonyl-amino-C1-8alkyl, amino-C1-8alkyl, C1-8alkyl-amino-C1-8alkyl, (C1-8alkyl)2-amino-C1-8alkyl, amino-C1-8alkyl-amino, C1-8alkyl-amino-C1-8alkyl-amino, (C1-8alkyl)2-amino-C1-8alkyl-amino, hydroxyl-C1-8alkyl-amino, hydroxyl-C1-8alkyl-amino-C1-8alkyl, hydroxyl-C1-8alkyl-amino-C1-8alkyl-amino, imino-C1-8alkyl, hydroxyl-imino-C1-8alkyl, C1-8alkoxy-imino-C1-8alkyl, C1-8alkyl-sulfonyl, halo-C1-8alkyl-sulfonyl, amino-sulfonyl, C1-8alkyl-amino-sulfonyl, (C1-8alkyl)2-amino-sulfonyl, B(OR8)2, C3-14cycloalkyl سيكليل غير متجانس، أريل أو أريل غير متجانس، حيث يكون بكل من C3-14cycloalkyl ، سيكليل غير متجانس، أريل، وأريل غير متجانس استبدال اختيارياً بواحدة، اثنتين، ثلاثة أو أربعة من مجموعات الاستبدال هالو أو C1-8alkyl؛

R7 على حدة عبارة عن هيدروكسيل أو n(alkoxy C1-8)، حيث n تمثل عدداً صحيحاً من 1 إلى 5؛ و،

R8 على حدة عبارة عن هيدروجين أو C1-8alkyl.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R1 عبارة عن أريل غير متجانس أو سيكليل غير متجانس به استبدال اختياري يتم اختياره من :

1H-pyrazolyl, 1H-imidazolyl, 1,2-oxazolyl, pyridinyl, 1H-indolyl, 2H-indazolyl, 4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazolyl, 1H-benzimidazolyl, imidazo[2,1-b][1,3]thiazolyl, pyrazolo[1,5-a]pyridinyl, pyrazolo[1,5-c]pyrimidinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridinyl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridinyl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridinyl, 4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, imidazo[1,2-a]pyrimidinyl, 7H-purinyl or quinolinyl.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R1 عبارة عن أريل غير متجانس أو سيكليل غير متجانس به استبدال اختياري يتم اختياره من :

1H-pyrazolyl, 1H-imidazolyl, 1,2-oxazolyl, pyridinyl, 1H-indolyl, 2H-indazolyl, 4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazolyl, 1H-benzimidazolyl, imidazo[2,1-b][1,3]thiazolyl, pyrazolo[1,5-a]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridinyl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridinyl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridinyl, 4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, imidazo[1,2-a]pyrimidinyl, 7H-purinyl or quinolinyl.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R1 عبارة عن أريل غير متجانس أو سيكليل غير متجانس به استبدال اختياري يتم اختياره من :

1H-pyrazol-4-yl, 1H-imidazol-1-yl, 1H-imidazol-5-yl, 1,2-oxazol-4-yl, 1,2-oxazol-5-yl, pyridin-4-yl, 1H-indol-1-yl, 1H-indol-3-yl, 1H-indol-4-yl, 2H-indazol-3-yl, 4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-yl, 1H-benzimidazol-1-yl, imidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl, pyrazolo[1,5-c]pyrimidin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl,

imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-5-yl, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl, 4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl, 7H-purin-7-yl or quinolin-4-yl.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R1 عبارة عن أريل غير متجانس أو سيكليل غير متجانس به استبدال اختياري يتم اختياره من :

1H-pyrazol-4-yl, 1H-imidazol-1-yl, 1H-imidazol-5-yl, 1,2-oxazol-4-yl, 1,2-oxazol-5-yl, pyridin-4-yl, 1H-indol-1-yl, 1H-indol-4-yl, 2H-indazol-3-yl, 4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-yl, 1H-benzimidazol-1-yl, imidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-5-yl, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl, 4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl, 7H-purin-7-yl or quinolin-4-yl.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R1 عبارة عن أريل غير متجانس أو سيكليل غير متجانس به استبدال اختياري يتم اختياره من:

1H-pyrazol-4-yl, 1H-imidazol-1-yl, 1H-imidazol-5-yl, 1,2-oxazol-4-yl, 1,2-oxazol-5-yl, pyridin-4-yl, 1H-indol-1-yl, 1H-indol-4-yl, 2H-indazol-3-yl, 4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-yl, 1H-benzimidazol-1-yl, imidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl,

imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-5-yl, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl, 4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl, 7H-purin-7-yl or quinolin-4-yl.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R1 عبارة عن أريل غير متجانس به استبدال اختياري يتم اختياره من 1H-pyrazolyl, 1H-imidazolyl, 1,2-oxazolyl, pyridinyl, 1H-indolyl, 2H-indazolyl, 1H-benzimidazolyl, imidazo[2,1-b][1,3]thiazolyl, pyrazolo[1,5-a]pyridinyl, pyrazolo[1,5-c]pyrimidinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridinyl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, imidazo[1,2-a]pyrimidinyl, 7H-purinyl or quinolinyl.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R1 عبارة عن أريل غير متجانس به استبدال اختياري يتم اختياره من:

1H-pyrazolyl, 1H-imidazolyl, 1,2-oxazolyl, pyridinyl, 1H-indolyl, 2H-indazolyl, 1H-benzimidazolyl, imidazo[2,1-b][1,3]thiazolyl, pyrazolo[1,5-a]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridinyl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, imidazo[1,2-a]pyrimidinyl, 7H-purinyl or quinolinyl.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R1 عبارة عن أريل غير متجانس به استبدال اختياري يتم اختياره من 1H-pyrazolyl, 1H-imidazolyl, 1,2-oxazolyl, pyridinyl, 1H-indolyl, 2H-indazolyl, 1H-benzimidazolyl, imidazo[2,1-b][1,3]thiazolyl, pyrazolo[1,5-a]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl,

1H-imidazo[4,5-b]pyridinyl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridinyl, 7H-purinyl or quinolinyl.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R1 عبارة عن أريل غير متجانس به استبدال اختياري يتم اختياره من 1H-pyrazolyl, 1H-indolyl, 1H-benzimidazolyl, pyrazolo[1,5-a]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl or imidazo[1,2-a]pyrimidinyl.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R1 عبارة عن أريل غير متجانس به استبدال اختياري يتم اختياره من 1H-pyrazolyl, 1H-indolyl, 1H-benzimidazolyl, pyrazolo[1,5-a]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl or 1H-imidazo[4,5-b]pyridinyl.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R1 عبارة عن أريل غير متجانس به استبدال اختياري يتم اختياره من imidazo[1,2-a]pyrazinyl or imidazo[1,2-a]pyrimidinyl .

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R1 عبارة عن imidazo[1,2-a]pyrazinyl به استبدال اختياري.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R1 عبارة عن إيميدازو[1، 2-a] بيريميدينيل به استبدال اختياري.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R1 عبارة عن أريل غير متجانس به استبدال اختياري يتم اختياره من :

1H-pyrazol-4-yl, 1H-imidazol-1-yl, 1H-imidazol-5-yl, 1,2-oxazol-4-yl, 1,2-oxazol-5-yl, pyridin-4-yl, 1H-indol-1-yl, 1H-indol-3-yl, 1H-indol-4-yl, 2H-indazol-3-yl, 1H-benzimidazol-1-yl, imidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl,

pyrazolo[1,5-c]pyrimidin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-5-yl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl, imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl, 7H-purin-7-yl or quinolin-4-yl.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R1 عبارة عن أريل غير متجانس به استبدال اختياري يتم اختياره من:

1H-pyrazol-4-yl, 1H-imidazol-1-yl, 1H-imidazol-5-yl, 1,2-oxazol-4-yl, 1,2-oxazol-5-yl, pyridin-4-yl, 1H-indol-1-yl, 1H-indol-4-yl, 2H-indazol-3-yl, 1H-benzimidazol-1-yl, imidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-5-yl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl, imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl, 7H-purin-7-yl or quinolin-4-yl.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R1 عبارة عن أريل غير متجانس به استبدال اختياري يتم اختياره من:

1H-pyrazol-4-yl, 1H-imidazol-1-yl, 1H-imidazol-5-yl, 1,2-oxazol-4-yl, 1,2-oxazol-5-yl, pyridin-4-yl, 1H-indol-1-yl, 1H-indol-4-yl, 2H-indazol-3-yl, 1H-benzimidazol-1-yl, imidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-5-yl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl, imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl, 7H-purin-7-yl or quinolin-4-yl.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R1 عبارة عن أريل غير متجانس به استبدال اختياري يتم اختياره من :

1H-pyrazol-4-yl, 1H-indol-1-yl, 1H-indol-3-yl, 1H-indol-4-yl, 1H-benzimidazol-1-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-5-yl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl, imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl or imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R1 عبارة عن أريل غير متجانس به استبدال اختياري يتم اختياره من :

1H-pyrazol-4-yl, 1H-indol-3-yl, 1H-benzimidazol-1-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl, imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl or imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R1 عبارة عن أريل غير متجانس به استبدال اختياري يتم اختياره من:

1H-pyrazol-4-yl, 1H-indol-3-yl, 1H-benzimidazol-1-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl, imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl or imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R1 عبارة عن imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl به استبدال اختياري.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R1 عبارة عن-imidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl به استبدال اختياري.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R1 عبارة عن سيكليل غير متجانس به استبدال اختياري يتم اختياره من:

4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazolyl, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridinyl or 4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridinyl.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R1 عبارة عن سيكليل غير متجانس به استبدال اختياري يتم اختياره :

4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-yl, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl or 4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث X عبارة عن N.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث X عبارة عن N بها استبدال بذرة أكسجين لتكوين أكسيد N.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R2 عبارة عن سيانو، هالو، هيدروكسيل، نيترو،

C1-8alkyl, hydroxyl-C1-8alkyl, C1-8alkoxy, amino, C1-8alkyl-amino, (C1-8alkyl)2-amino, hydroxyl-amino, hydroxyl-C1-8alkyl-amino, C1-8alkoxy-C1-8alkyl-amino, C1-8alkyl-thio, C1-8alkyl-carbonyl, C1-8alkyl-carbonyl-amino, amino-carbonyl, C1-8alkyl-amino-carbonyl, (C1-8alkyl)2-amino-carbonyl, amino-carbonyl-amino, C1-8alkyl-amino-carbonyl-amino, (C1-8alkyl)2-amino-carbonyl-amino, C1-8alkoxy-carbonyl, C1-8alkoxy-carbonyl-amino, amino-sulfonyl, C1-8alkyl-amino-sulfonyl, (C1-8alkyl)2-amino-sulfonyl, amino-sulfonyl-amino, C1-8alkyl-amino-sulfonyl-amino, (C1-8alkyl)2-amino-sulfonyl-amino, P(O)(R7)2-amino أو أريل غير متجانس،

حيث يكون بأريل غير متجانس استبدال اختياري بواحدة، اثنتين، ثلاثة أو أربعة مجموعات استبدال من alkyl C1-8 .

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R2 عبارة عن سيانو، هالو، نيترو، C1-8alkyl ، hydroxyl ، hydroxyl amino، amino، alkoxy C1-8 ، hydroxyl C1- 8alkyl ، C1 - 8alkyl thio، C1-8alkoxy C1-8ALKYL AMINO ، C1-8alkyl amino - carbonyl- C1-8alkoxy، amino- carbonyl- amino، carbonyl- amino amino- sulfonyl- amino، amino أو أريل غير متجانس، حيث يكون بأريل غير متجانس استبدال اختياري بواحدة، اثنتين، ثلاثة أو أربعة من مجموعات الاستبدال C1-8alkyl

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R2 عبارة عن سيانو، هالو، هيدروكسيل، نيترو، C1-8alkyl amino، amino، C1-8alkoxy، hydroxyl C1-8alkyl، alkyl C1-8 ، amino- hydroxyl C1- 8alkyl، hydroxyl amino، (C1-8alkyl)2-amino، ، carbonyl- C1-8alkyl، C1 - 8alkyl thio، C1-alkoxy C1-8ALKYL AMINO - C1-8alkyl amino، carbonyl- amino، amino- carbonyl- C1-8alkyl C1-، amino- carbonyl- amino، (C1-8alkyl)2 amino carbonyl، carbonyl amino- carbonyl- amino-2(C1-8alkyl) ، 8alkyl amino carbonyl amino sulfonyl- amino، amino- carbonyl- alkoxy C1-8، C1-8alkoxy carbonyl، - amino، sulfonyl- amino- (C1-8alkyl) 2، C1-8alkyl amino sulfonyl، (C1-8alkyl)2 amino ، amino- sulfonyl- C1-8alkyl amino، amino- sulfonyl sulfonyl amino أو P(O)(R7)2 amino .

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R2 عبارة عن سيانو، هالو، نيترو، C1-8alkyl ، hydroxyl ، hydroxyl amino، amino، C1-8alkoxy، hydroxyl C1- 8alkyl ، C1 - 8alkyl thio، C1-8alkoxy C1-8alkyl amino، amino- C1- 8alkyl - carbonyl- C1-8alkoxy، amino- carbonyl- amino، carbonyl- amino amino أو amino- sulfonyl- amino .

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R2 عبارة عن أريل غير متجانس، حيث يكون بأريل غير متجانس استبدال اختياري بواحدة، اثنتين، ثلاثة أو أربعة من مجموعات الاستبدال C1-8alkyl.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث يكون R2 أريل غير متجانس عبارة عن H-1 pyrrolyl به استبدال اختياري.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث يكون R2 أريل غير متجانس عبارة عن H-1 pyrrol-1-yl به استبدال اختياري.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R3 عبارة عن هيدروجين.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R3 عبارة عن سيانو، هالو، C1-8alkyl، amino، C1-8alkyl amino، أو amino-2(C1-8alkyl).

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R3 عبارة عن سيانو، هالو، C1-8alkyl أو امينو.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R4 عبارة عن C3- 14cycloalkyl به استبدال اختياري يتم اختياره من 2,3-dihydro-1H-indenyl ؛ أو، أريل به استبدال اختياري يتم اختياره من فينيل phenyl أو نافثيل naphthyl ؛ أو، أريل غير متجانس به استبدال اختياري يتم اختياره من :

1، 3-ثيازوليل thiazolyl ، 1، 2-أوكسازوليل oxazolyl ، بيريدينيل pyridinyl ، بيريميدينيل pyrimidinyl ، 1H-إندوليل indolyl ، بنزوفيورانيل benzofuranyl ، بنزوأوكسازوليل benzooxazolyl ، 1، 3-بنزوثيازوليل benzothiazolyl ، كينولينيل quinolinyl أو عبارة عن أوكينولينيل optionally؛ أو، سيكليل غير متجانس به استبدال اختياري يتم اختياره من 1، 3-بنزوديوكسوليل benzodioxolyl أو 2، 3-داي هيدرو dihydro -1، 4-بنزوديوكسينيل benzodioxinyl.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R4 عبارة عنC3 -14cycloalkyl به استبدال اختياري يتم اختياره من 2,3-dihydro-1H-indenyl .

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R4 عبارة عن C3- 14cycloalkyl به استبدال اختياري يتم اختياره من 2,3-dihydro-1H-inden-2-yl .

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R4 عبارة عن أريل به استبدال اختياري يتم اختياره من فينيل phenyl أو نافثيل naphthyl.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R4 عبارة عن أريل غير متجانس به استبدال اختياري يتم اختياره من1H-indolyl, benzofuranyl, benzooxazolyl, 1,3-benzothiazolyl, quinolinyl or isoquinolinyl; or, optionally ، او به استبدال اختياري سيكليل غير متجانس يتم اختياره من2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl or 1,3-benzodioxolyl .

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R4 عبارة عن أريل غير متجانس به استبدال اختياري يتم اختياره من :

1,3-thiazol-2-yl, 1,2-oxazol-5-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyrimidin-5-yl, 1H-indol-5-yl, benzofuran-5-yl, benzooxazol-5-yl, 1,3-benzothiazol-2-yl, quinolin-3-yl, quinolin-6-yl or isoquinolin-3-yl ؛ ، به استبدال اختياري سيكليل غير متجانس يتم اختياره من:

1,3-benzodioxol-5-yl or 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R4 عبارة عن أريل غير متجانس به استبدال اختياري يتم اختياره من :

1,3-thiazolyl, 1,2-oxazolyl, pyridinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, 1H-indolyl, benzofuranyl, benzooxazolyl, 1,3-benzothiazolyl, quinolinyl or isoquinolinyl.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R4 عبارة عن أريل غير متجانس به استبدال اختياري يتم اختياره من :

1,3-thiazol-2-yl, 1,2-oxazol-5-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyrimidin-5-yl, 1H-indol-5-yl, benzofuran-5-yl, benzooxazol-5-yl, 1,3-benzothiazol-2-yl, quinolin-3-yl, quinolin-6-yl or isoquinolin-3-yl.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R4 عبارة عن سيكليل غير متجانس به استبدال اختياري يتم اختياره من 1,3-benzodioxolyl or 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl .

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R4 عبارة عن سيكليل غير متجانس به استبدال اختياري يتم اختياره من 1,3-benzodioxol-5-yl or 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R5 يتم اختيارها على حدة من :

cyano, halo, hydroxyl, nitro, C1-8alkyl, cyano-C1-8alkyl, halo-C1-8alkyl, hydroxyl-C1-8alkyl, C1-8alkoxy, C1-8alkoxy-C1-8alkyl, halo-C1-8alkoxy, C2-8alkenyl, C1-8alkoxy-C2-8alkenyl, carboxyl, amino, C1-8alkyl-amino, C1-8alkyl-amino-C1-8alkyl, hydroxyl-C1-8alkyl-amino, C1-8alkyl-thio, C1-8alkyl-carbonyl, C1-8alkyl-carbonyl-oxy-C1-8alkyl, C1-8alkoxy-carbonyl, C1-8alkyl-sulfonyl, C3-14cycloalkyl, aryl-C1-8alkyl, aryl-amino, aryl-C1-8alky-amino, heteroaryl or heteroaryl-C1-8alkyl، حيث يكون بأريل غير متجانس وجزئي أريل وأريل غير متجانس من :

aryl-C1-8alkyl, aryl-amino, aryl-C1-8alky-amino وأريل غير متجانس-C1-8alkyl استبدال اختياري بواحدة، اثنتين، ثلاثة أو أربعة من مجموعات استبدال هالو او halo-C1-8alkoxy.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R5 يتم اختيارها على حدة من سيانو، هالو، هيدروكسيل، نيترو، أوكسو، C1-8alkyl, cyano-C1-8alkyl, halo-C1-8alkyl, hydroxyl-C1-8alkyl, C1-8alkoxy, C1-8alkoxy-C1-8alkyl, halo-C1-8alkoxy, C2-8alkenyl, C1-8alkoxy-C2-8alkenyl, C2-8alkynyl, C1-8alkoxy-C2-8alkynyl, carboxyl, amino, C1-8alkyl-amino, (C1-8alkyl)2-amino, amino-C1-8alkyl, C1-8alkyl-amino-C1-8alkyl, (C1-8alkyl)2-amino-C1-8alkyl, hydroxyl-C1-8alkyl-amino, hydroxyl-C1-8alkyl-amino-C1-8alkyl, hydroxyl-C1-8alkyl-amino-C1-8alkyl-amino, C1-8alkyl-thio, C1-8alkyl-carbonyl, C1-8alkyl-carbonyl-amino, C1-8alkyl-carbonyl-oxy, C1-8alkyl-carbonyl-oxy-C1-8alkyl, C1-8alkoxy-carbonyl, C1-8alkoxy-carbonyl-C1-8alkyl, C1-8alkoxy-carbonyl-amino or C1-8alkyl-sulfonyl.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R5 يتم اختيارها على حدة من سيانو، هالو، هيدروكسيل، نيترو،

C1-8alkyl, cyano-C1-8alkyl, halo-C1-8alkyl, hydroxyl-C1-8alkyl, C1-8alkoxy, C1-8alkoxy-C1-8alkyl, halo-C1-8alkoxy, C2-8alkenyl, C1-8alkoxy-C2-8alkenyl, carboxyl, amino, C1-8alkyl-amino, C1-8alkyl-amino-C1-8alkyl, hydroxyl-C1-8alkyl-amino, C1-8alkyl-thio, C1-8alkyl-carbonyl, C1-8alkyl-carbonyl-oxy-C1-8alkyl, C1-8alkoxy-carbonyl or C1-8alkyl-sulfonyl.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R5 يتم اختيارها على حدة من

C3- 14cycloalkyl به استبدال اختياري يتم اختياره من سيكلوبروبيل cyclopropyl أو سيكلوبيوتيل cyclobutyl ؛ أو، أريل، aryl-C1-8alkyl, aryl-amino or

aryl-C1-8alky-amino optionally به استبدال اختياري على جزئي أريل وأريل، حيث يتم اختيار أريل من فينيل؛ و، حيث يتم اختيار مجموعات الاستبدال على أجزاء C3-14 cycloalkyl ، أريل وأريل من واحدة، اثنتين، ثلاثة أو أربعة من مجموعات الاستبدال halo, C1-8alkyl, halo-C1-8alkyl, hydroxyl-C1-8alkyl, C1-8alkoxy, halo-C1-8alkoxy, hydroxyl-C1-8alkyl or carboxyl ؛ أو، أريل غير متجانس أو أريل غير متجانسC1-8alkyl به استبدال اختياري على أريل غير متجانس وجزء أريل غير متجانس، حيث يتم اختيار أريل غير متجانس من تترازوليل tetrazolyl أو بيريدينيل pyridinyl؛ و، حيث يتم اختيار مجموعات الاستبدال الاختيارية على أريل غير متجانس وجزء أريل غير متجانس من واحدة، اثنتين، ثلاثة أو أربعة من مجموعات الاستبدال :

halo, C1-8alkyl, halo-C1-8alkyl, hydroxyl-C1-8alkyl, C1-8alkoxy, halo-C1-8alkoxy, hydroxyl-C1-8alkyl or carboxyl.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R5 يتم اختيارها على حدة من C3-14cycloalkyl به استبدال اختياري يتم اختياره من سيكلوبروبيل cyclopropyl أو سيكلو بيوتيل cyclobutyl ؛ أو، aryl C1 8alkyl, aryl amino or aryl C1 8alky amino optionally به استبدال اختياري على أجزاء أريل، حيث يتم اختيار أريل من فينيل؛ و، حيث يتم اختيار مجموعات الاستبدال الاختيارية على أجزاء C3-14cycloalkyl وأريل من واحدة، اثنتين، ثلاثة أو أربعة من مجموعات الاستبدال هالو أو halo C1- 8alkoxy ؛ أو، أريل غير متجانس أو أريل غير متجانس C1-8alkyl به استبدال اختياري على أريل غير متجانس وجزء أريل غير متجانس، حيث يتم اختيار أريل غير متجانس من تترازوليل tetrazolyl أو بيريدينيل pyridinyl؛ و، حيث يتم اختيار مجموعات الاستبدال الاختيارية على أريل غير متجانس وجزء أريل غير متجانس من واحدة، اثنتين، ثلاثة أو أربعة من هالو أو halo C1- 8alkoxy من مجموعات الاستبدال.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R5 يتم اختيارها على حدة من :
C3-14cycloalkyl به استبدال اختياري يتم اختياره من سيكلوبروبيل cyclopropyl أو سيكلو بيوتيل cyclobutyl .

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R5 يتم اختيارها على حدة من أريل، aryl C1 8alkyl, aryl amino or aryl C1- 8alky amino optionally به استبدال اختياري على أريل وأجزاء أريل، حيث يتم اختيار أريل من فينيل؛ و، حيث يتم اختيار مجموعات الاستبدال الاختيارية من واحدة، اثنتين، ثلاثة أو أربعة من مجموعات الاستبدال هالو، C1-8alkyl, halo-C1-8alkyl, hydroxyl-C1-8alkyl, C1-8alkoxy, halo-C1-8alkoxy, hydroxyl-C1-8alkyl أو carboxyl .

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R5 يتم اختيارها على حدة من aryl C1- 8alkyl, aryl amino or aryl C1- 8alky amino optionally به استبدال اختياري على أجزاء أريل، حيث يتم اختيار أريل من فينيل؛ و، حيث يتم اختيار مجموعات الاستبدال الاختيارية من واحدة، اثنتين، ثلاثة أو أربعة من مجموعات الاستبدال هالو أو halo C1- 8alkoxy .

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R5 يتم اختيارها على حدة من أريل غير متجانس أو أريل غير متجانس- C1-8alkyl به استبدال اختياري على أريل غير متجانس وجزء أريل غير متجانس، حيث يتم اختيار أريل غير متجانس من تترازوليل tetrazolyl أو بيريدينيل pyridinyl؛ و، حيث يتم اختيار مجموعات الاستبدال الاختيارية اختياره من واحدة، اثنتين، ثلاثة أو أربعة من مجموعات الاستبدال هالو، C1-8alkyl، halo C1- 8alkyl، hydroxyl C1-8alkyl، C1-8alkoxy ، halo C1- 8alkoxy، hydroxyl C1-8alkyl، أو carboxyl .يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R5 يتم اختيارها على حدة من أريل غير متجانس أو أريل غير متجانس C1-8alkyl به استبدال اختياري على أريل غير متجانس وجزء أريل غير المتجانس، حيث يتم اختيار أريل غير متجانس من تترازوليل tetrazolyl أو بيريدينيل pyridinyl؛ و، حيث يتم اختيار مجموعات الاستبدال الاختيارية من واحدة، اثنتين، ثلاثة أو أربعة من مجموعات الاستبدال هالو أو halo-C1-8alkoxy.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R5 يتم اختيارها على حدة من أريل غير متجانس أو أريل غير متجانس C1-8alkyl به استبدال اختياري على أريل غير متجانس وجزء أريل غير متجانس، حيث يتم اختيار أريل غير متجانس من2 ,tetrazol 1 yl, H-tetrazol-2-yl

pyridin-2-yl, pyridin-3-yl or pyridin-4-yl؛ و، حيث يتم اختيار مجموعات الاستبدال الاختيارية من واحدة، اثنتين، ثلاثة أو أربعة من مجموعات الاستبدال هالو أو halo C1- 8alkoxy .

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R6 يتم اختيارها على حدة من سيانو، هالو، هيدروكسيل، نيترو،

C1-8alkyl, halo-C1-8alkyl, hydroxyl-C1-8alkyl, C1-8alkoxy, halo-C1-8alkoxy, C2-8alkenyl, C2-8alkynyl, formyl, formyl-oxy, C1-8alkyl-carbonyl, halo-C1-8alkyl-carbonyl, C1-8alkyl-thio, halo-C1-8alkyl-thio, amino, C1-8alkyl-carbonyl, C1-8alkoxy-carbonyl, amino-carbonyl, C1-8alkyl-amino-carbonyl, amino-C1-8alkyl, (C1-8alkyl)2-amino-C1-8alkyl-amino, hydroxyl-C1-8alkyl-amino, hydroxyl-imino-C1-8alkyl, C1-8alkyl-sulfonyl, B(OR8)2, C3-14cycloalkyl ، سيكليل غير متجانس، أريل أو أريل غير متجانس، وحيث يكون بكل من C3- 14cycloalkyl ، سيكليل غير متجانس، أريل وأريل غير متجانس استبدال اختياري بواحدة، اثنتين، ثلاثة أو أربعة من مجموعات الاستبدال هالو أو C1-8alkyl .

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R6 يتم اختيارها على حدة من سيانو، هالو، هيدروكسيل، نيترو،

C1-8alkyl, halo-C1-8alkyl, hydroxyl-C1-8alkyl, C1-8alkoxy, halo-C1-8alkoxy, C2-8alkenyl, C1-8alkoxy-C2-8alkenyl, C2-8alkynyl, C1-8alkoxy-C2-8alkynyl, carboxyl, formyl, formyl-oxy, C1-8alkyl-carbonyl, halo-C1-8alkyl-carbonyl, C1-8alkyl-thio, halo-C1-8alkyl-thio, amino, C1-8alkyl-amino, (C1-8alkyl)2-amino, C1-8alkyl-carbonyl, C1-8alkyl-carbonyl-oxy, C1-8alkyl-carbonyl-oxy-C1-8alkyl, C1-8alkoxy-carbonyl,

halo-C1-8alkoxy-carbonyl, C1-8alkoxy-carbonyl-C1-8alkyl, C1-8alkoxy-carbonyl-amino, C1-8alkoxy-carbonyl-amino-C1-8alkyl, amino-carbonyl, C1-8alkyl-amino-carbonyl, (C1-8alkyl)2-amino-carbonyl, C1-8alkyl-carbonyl-amino, C1-8alkyl-carbonyl-amino-C1-8alkyl, amino-C1-8alkyl, C1-8alkyl-amino-C1-8alkyl, (C1-8alkyl)2-amino-C1-8alkyl, amino-C1-8alkyl-amino, C1-8alkyl-amino-C1-8alkyl-amino, (C1-8alkyl)2-amino-C1-8alkyl-amino, hydroxyl-C1-8alkyl-amino, hydroxyl-C1-8alkyl-amino-C1-8alkyl, hydroxyl-C1-8alkyl-amino-C1-8alkyl-amino, imino-C1-8alkyl, hydroxyl-imino-C1-8alkyl, C1-8alkoxy-imino-C1-8alkyl, C1-8alkyl-sulfonyl, halo-C1-8alkyl-sulfonyl, amino-sulfonyl, C1-8alkyl-amino-sulfonyl, (C1-8alkyl)2-amino-sulfonyl أو B(OR8)2.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R6 يتم اختيارها على حدة من سيانو، هالو، هيدروكسيل، نيترو، C1-8alkyl, halo-C1-8alkyl, hydroxyl-C1-8alkyl, C1-8alkoxy, halo-C1-8alkoxy, C2-8alkenyl, C2-8alkynyl, formyl, formyl-oxy, C1-8alkyl-carbonyl, halo-C1-8alkyl-carbonyl, C1-8alkyl-thio, halo-C1-8alkyl-thio, amino, C1-8alkyl-carbonyl, C1-8alkoxy-carbonyl, amino-carbonyl, C1-8alkyl-amino-carbonyl, amino-C1-8alkyl, (C1-8alkyl)2-amino-C1-8alkyl-amino, hydroxyl-C1-8alkyl-amino, hydroxyl-imino-C1-8alkyl, C1-8alkyl-sulfonyl, C1-8alkyl-amino-sulfonyl أو B(OR8)2.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R6 يتم اختيارها على حدة من :
C3- 14cycloalkyl ، سيكليل غير متجانس، أريل أو أريل غير متجانس، حيث يكون بكل من

C3- 14cycloalkyl ، سيكليل غير متجانس، أريل وأريل غير متجانس استبدال اختياري بواحدة، اثنتين، ثلاثة أو أربعة من مجموعات الاستبدال هالو أو C1-8alkyl .

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R6 يتم اختيارها على حدة من :

C3- 14cycloalkyl أو سيكليل غير متجانس، حيث يكون بكل من C3- 14cycloalkyl وسيكليل غير متجانس استبدال اختياري باثنتين من مجموعات الاستبدال C1-8 alkyl .

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث يتم اختيار R6 من C3-14 cycloalkyl به استبدال اختياري يتم اختياره من سيكلوبروبيل cyclopropyl ؛ سيكليل غير متجانس به استبدال اختياري يتم اختياره من مورفولينيل morpholinyl أو 1,3,2-dioxaborolanyl ؛ أريل به استبدال اختياري يتم اختياره من فينيل؛ أو، أريل غير متجانس به استبدال اختياري يتم اختياره من H- pyrazolyl1 .

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R6 عبارة عن C3- 14cycloalkyl به استبدال اختياري يتم اختياره من سيكلوبروبيل cyclopropyl .

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R6 عبارة عن سيكليل غير متجانس به استبدال اختياري يتم اختياره من مورفولينيل morpholinyl أو 1,3,2-dioxaborolanyl .

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R6 عبارة عن سيكليل غير متجانس به استبدال اختياري يتم اختياره من morpholin-4-yl أو 1,3,2-dioxaborolan-2-yl.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R6 عبارة عن أريل به استبدال اختياري يتم اختياره من فينيل.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R6 عبارة عن أريل غير متجانس به استبدال اختياري يتم اختياره من H- pyrazolyl1 .

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R6 عبارة عن أريل غير متجانس به استبدال اختياري يتم اختياره من H1-بيرازول-1-يل.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيثR7 عبارة عن هيدروكسيل.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R7 عبارة عن (alkoxy C1-8)n، حيث n تمثل عدداً صحيحاً من 1 إلى 5.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R8 عبارة عن هيدروجين.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I)، حيث R8 عبارة عنC1-8alkyl .

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I) أو صورة منه، حيث يتم اختيار صورة مركب له الصيغة (I) من حمض حر free acid ، قاعدة حرة free base ، ملح، إستر ester ، هيدرات hydrate ، ذوابة، ناتج خلب، مركب متشابك، صورة متعددة، نظير، أيزومر فراغي stereoisomer ، راسيمات racemate ، متشاكل enantiomer ، مزدوج تجاسم diastereomer أو مركب صنوي tautomer منه.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I) أو صورة منه، حيث يتم اختيار صورة المركب الذي له الصيغة (I) من حمض حر ، قاعدة حرة ، ملح، إستر ester ، هيدرات hydrate ، ذوابة أو صورة متعددة منه.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I) أو صورة منه، حيث يتم اختيار صورة المركب الذي له الصيغة (I) من ملح، إستر ، هيدرات ، ذوابة، ناتج خلب، مركب متشابك، صورة متعددة، نظير، أيزومر فراغي ، راسيمات ، متشاكل ، مزدوج تجاسم أو مركب صنوي منه.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I) أو صورة منه، حيث يتم اختيار صورة المركب الذي له الصيغة (I) من حمض حر ، قاعدة حرة ، ملح، هيدرات أو صورة متعددة منه.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I) أو صورة منه، حيث يتم اختيار صورة المركب الذي له الصيغة (I) من حمض حر ، قاعدة حرة ، هيدرات ، ذوابة أو صورة متعددة منه.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I) أو صورة منه، حيث يتم اختيار صورة المركب الذي له الصيغة (I) من ملح، هيدرات ، ذوابة أو صورة متعددة منه.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I) أو صورة منه، حيث يتم اختيار صورة المركب الذي له الصيغة (I) من حمض حر ، قاعدة حرة أو ملح منه.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I) أو صورة منه، حيث يتم اختيار صورة المركب الذي له الصيغة (I) من حمض حر أو قاعدة حرة منه.

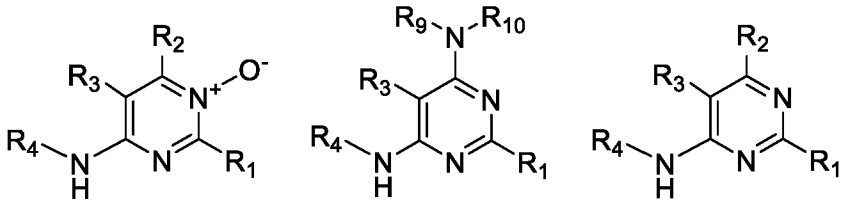
يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I) أو صورة منه، حيث يتم اختيار صورة المركب الذي له الصيغة (I) من ملح منه.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I) أو صورة منه، حيث يتم اختيار صورة المركب الذي له الصيغة (I) من صورة متعددة منه.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I) أو صورة منه، حيث تكون صورة المركب الذي له الصيغة (I) مقبولة صيدلانياً.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I) أو صورة منه، حيث تكون صورة المركب الذي له الصيغة (I) معزولة.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I) أو صورة منه، حيث يكون المركب عبارة عن مركب له الصيغة (II)، الصيغة (III) أو الصيغة (IV):



الصيغة (II)، الصيغة (III) أو الصيغة (IV)

أو صورة منه، حيث

R9 و R10 على حدة عبارة عن هيدروجين، هيدروكسيل ،

C1-8alkyl, hydroxyl-C1-8alkyl, C1-8alkoxy-C1-8alkyl,

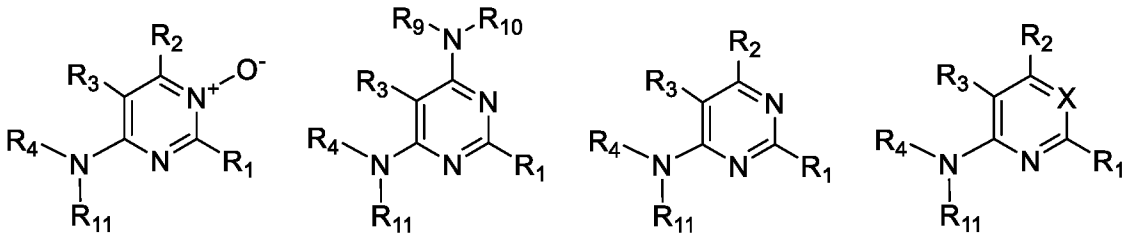
C1-8alkyl-carbonyl, amino-carbonyl, C1-8alkyl-amino-carbonyl,

(C1-8alkyl)2-amino-carbonyl, C1-8alkoxy-carbonyl, amino-sulfonyl, C1-8alkyl-amino-sulfonyl, (C1-8alkyl)2-amino-sulfonyl أو P(O)(R7)2.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (III)، حيث تكون واحدة من R9 وR10 عبارة عن هيدروجين والأخرى عبارة عن هيدروكسيل،

C1-8alkyl, hydroxyl-C1-8alkyl, C1-8alkoxy-C1-8alkyl, C1-8alkyl-carbonyl, amino-carbonyl, C1-8alkyl-amino-carbonyl, (C1-8alkyl)2-amino-carbonyl, C1-8alkoxy-carbonyl, amino-sulfonyl, C1-8alkyl-amino-sulfonyl, (C1-8alkyl)2-amino-sulfonyl أو P(O)(R7)2.

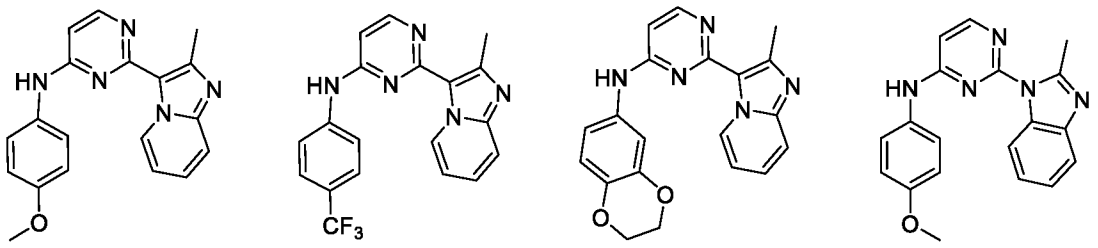
يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I) أو صورة منه، حيث يكون المركب عبارة عن مركب له الصيغة (Ia)، الصيغة (IIa)، الصيغة (IIIa) أو الصيغة (IVa):



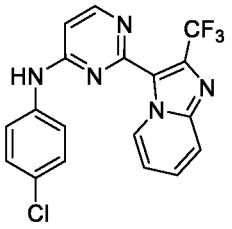
الصيغة (Ia)، الصيغة (IIa)، الصيغة (IIIa) أو الصيغة (IVa)

أو صورة منه، حيث R2، R3، R9، R10 أو R11 على حدة عبارة عن ديوتيريوم deuterium.

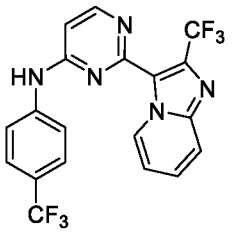
يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I) أو صورة منه يتم اختيارها من المجموعة المكونة من :



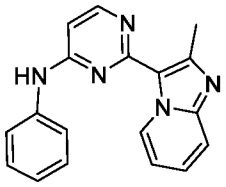
4 3 2 1



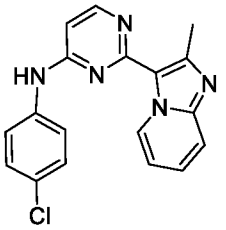
8



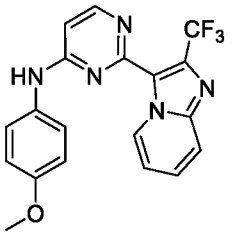
7



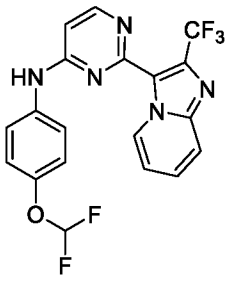
6



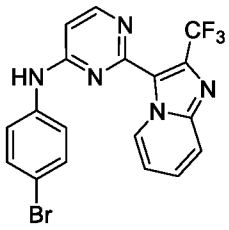
5



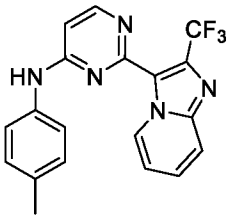
12



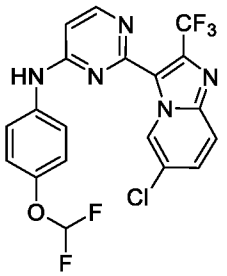
11



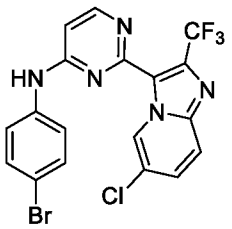
10



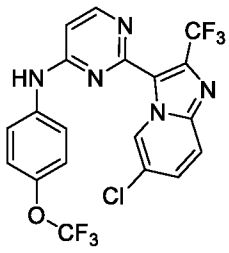
9



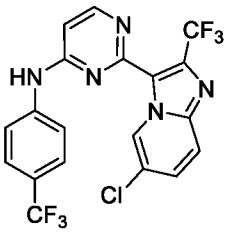
16



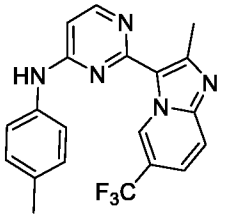
15



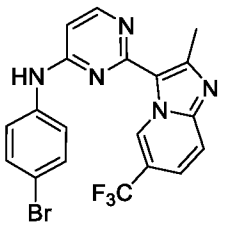
14



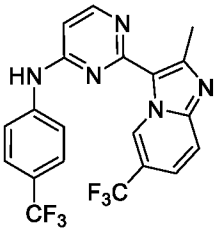
13



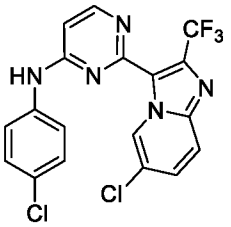
20



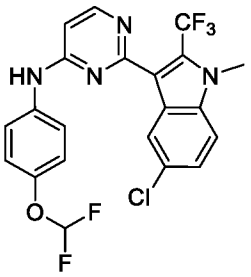
19



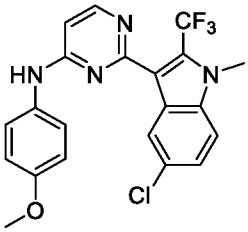
18



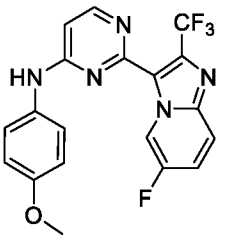
17



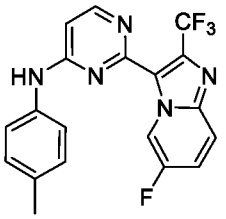
24



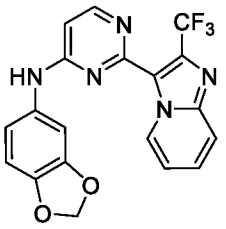
23



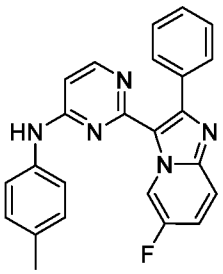
22



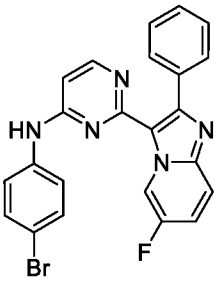
21



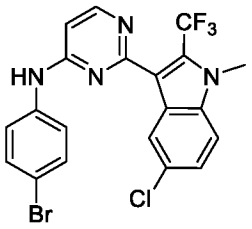
28



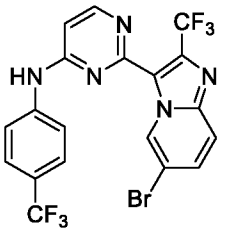
27



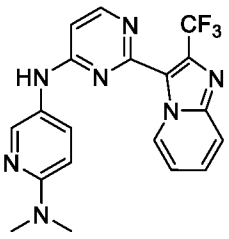
26



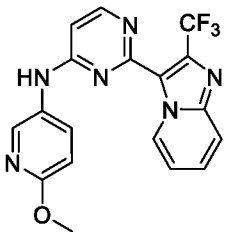
25



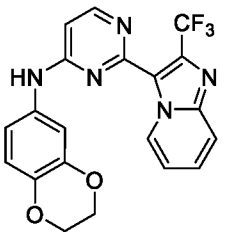
32



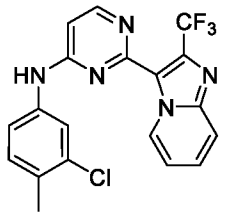
31



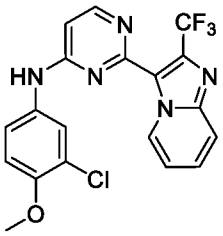
30



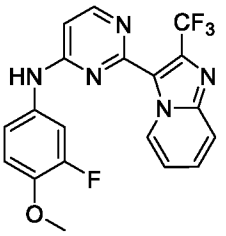
29



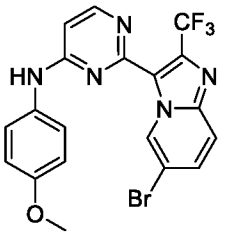
36



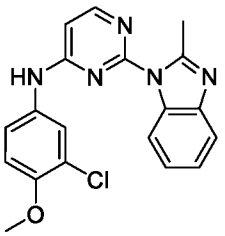
35



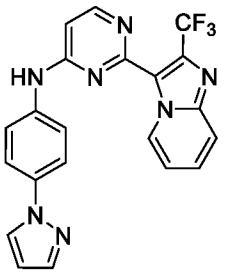
34



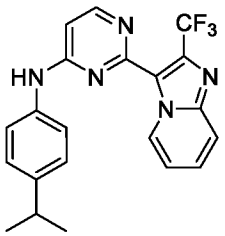
33



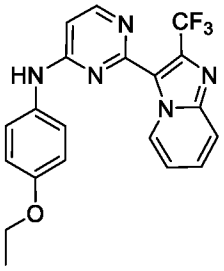
40



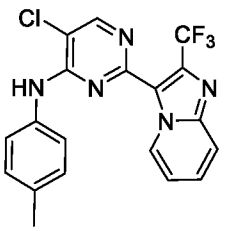
39



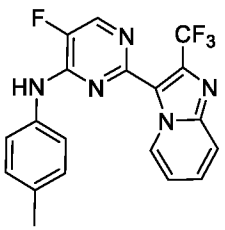
38



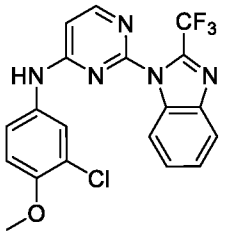
37



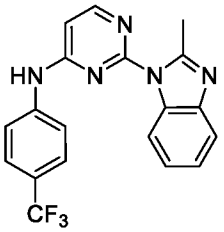
44



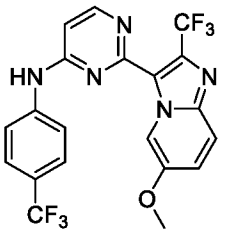
43



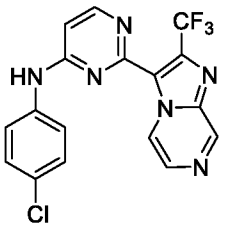
42



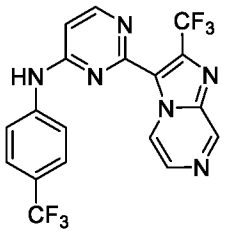
41



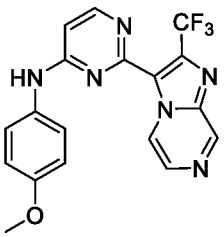
48



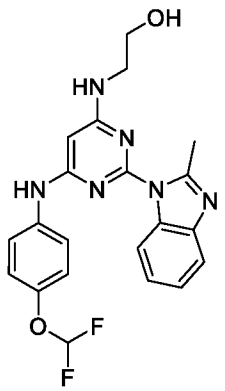
47



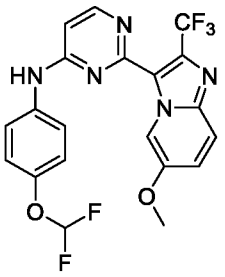
46



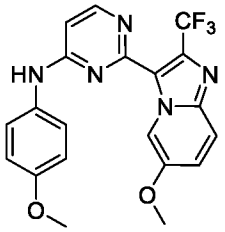
45



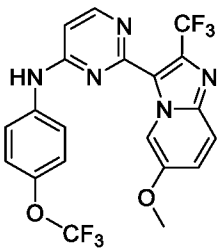
52



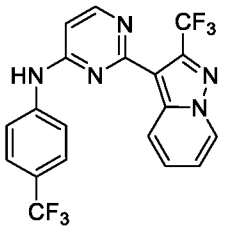
51



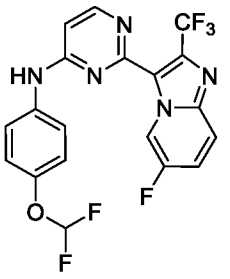
50



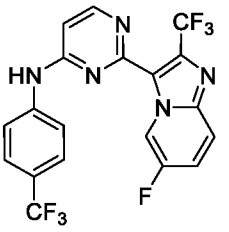
49



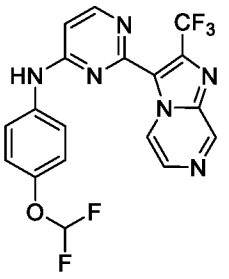
56



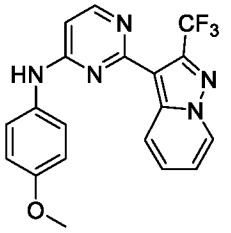
55



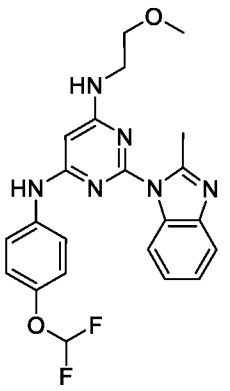
54



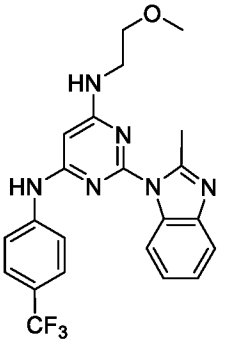
53



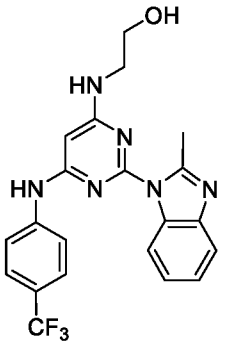
60



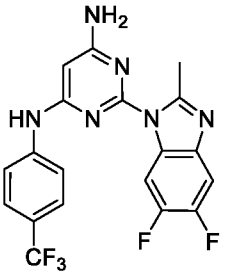
59



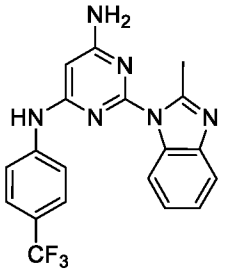
58



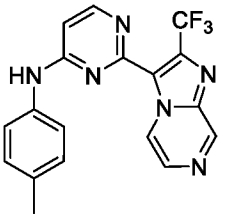
57



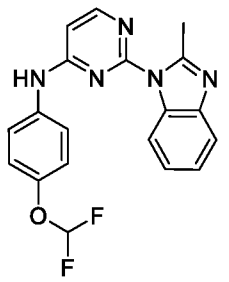
64



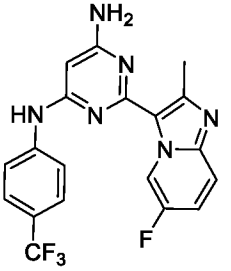
63



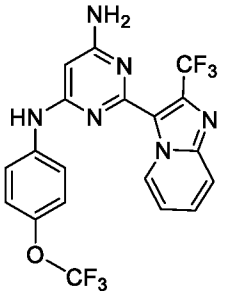
62



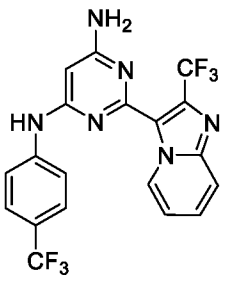
61



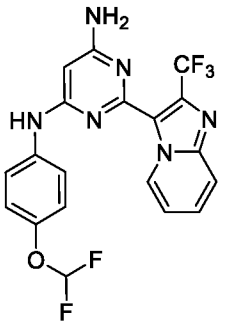
68



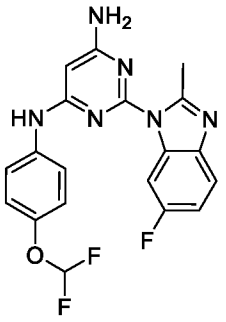
67



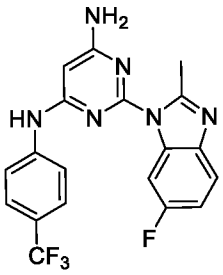
66



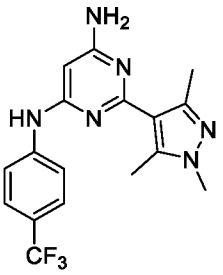
65



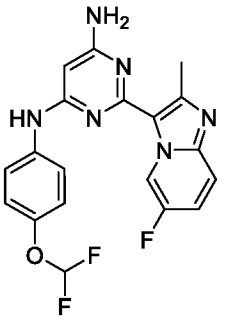
72



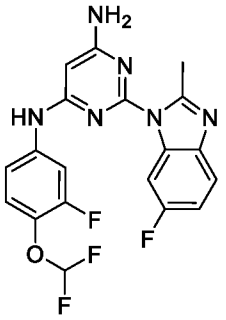
71



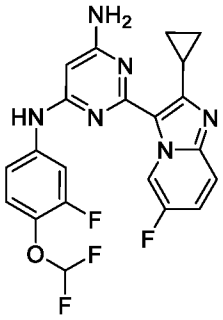
70



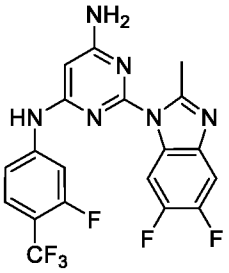
69



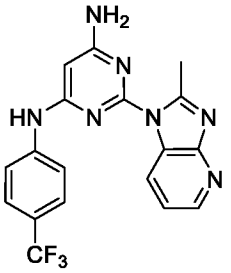
76



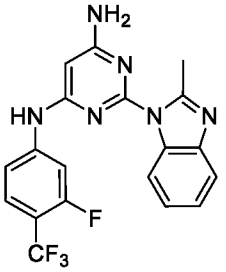
75



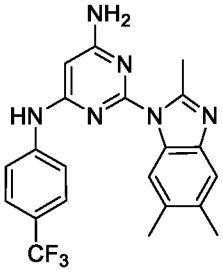
74



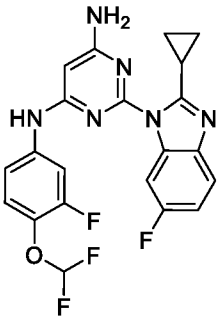
73



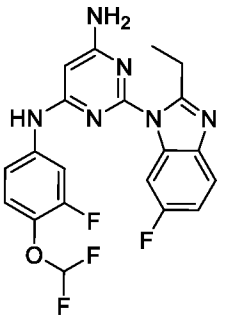
80



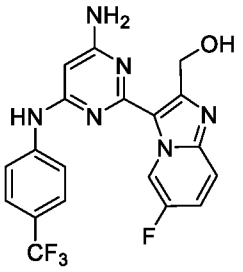
79



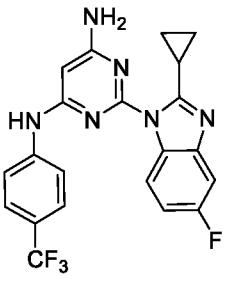
78



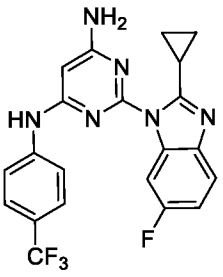
77



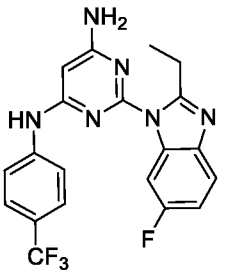
84



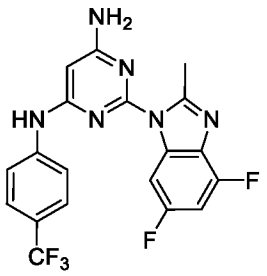
83



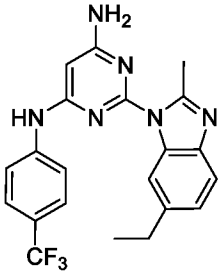
82



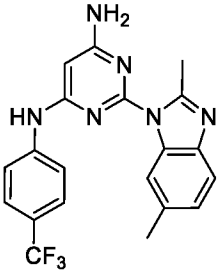
81



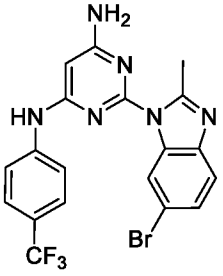
88



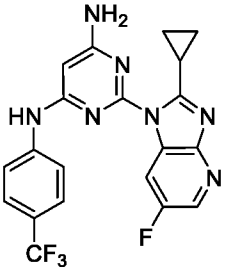
87



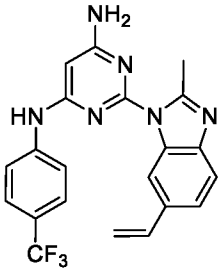
86



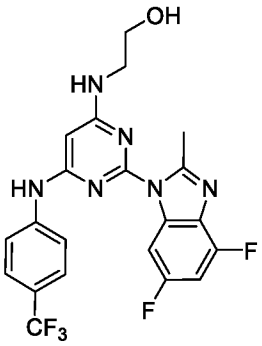
85



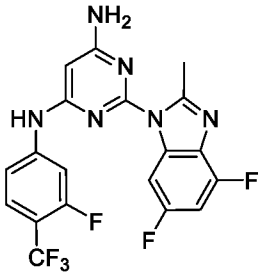
92



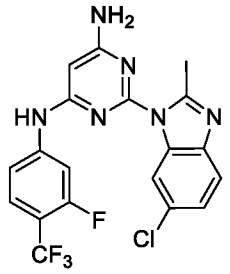
91



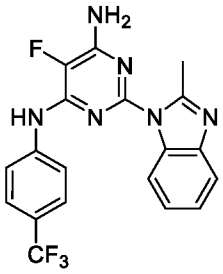
90



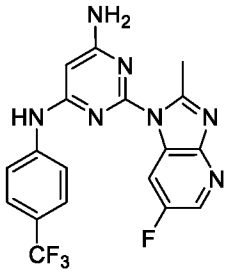
89



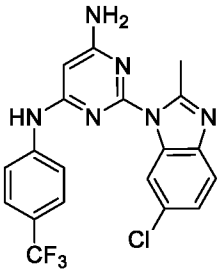
96



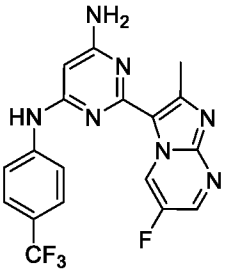
95



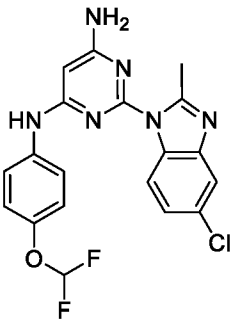
94



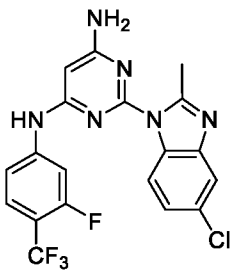
93



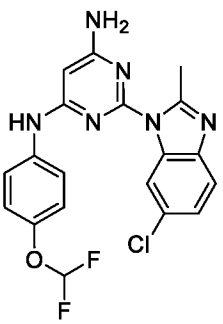
100



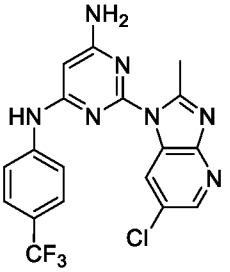
99



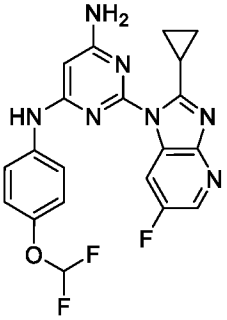
98



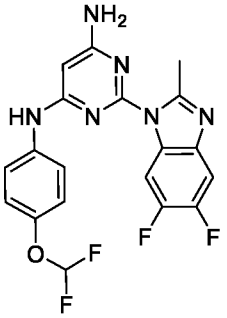
97



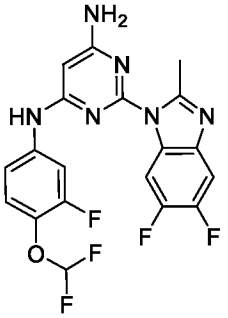
104



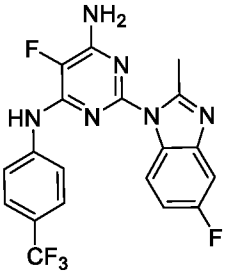
103



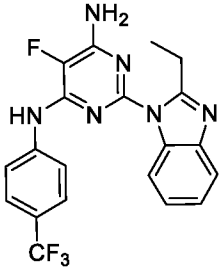
102



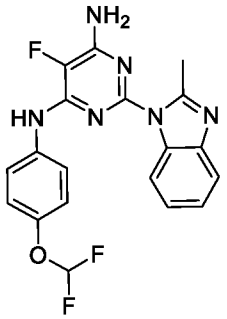
101



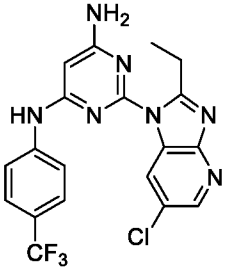
108



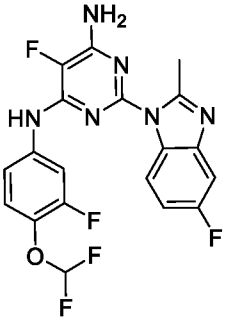
107



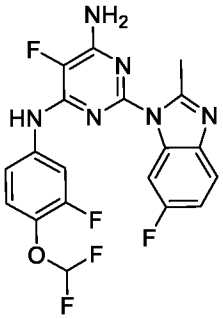
106



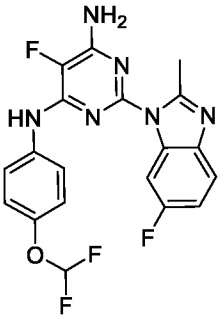
105



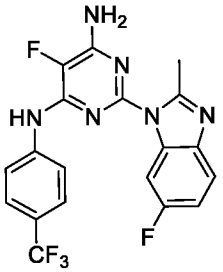
112



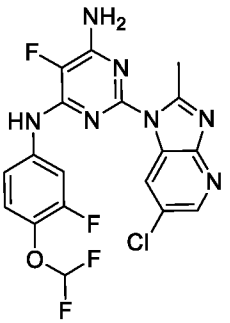
111



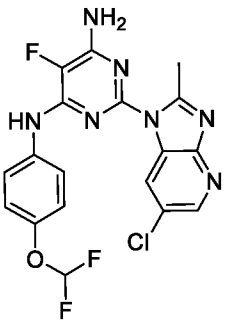
110



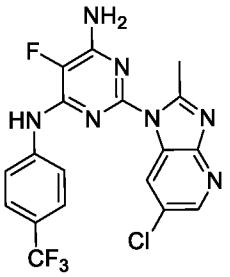
109



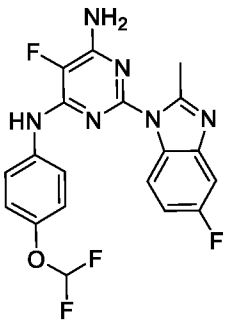
116



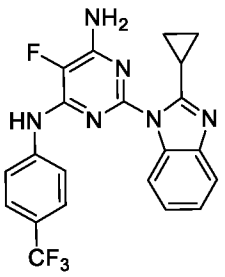
115



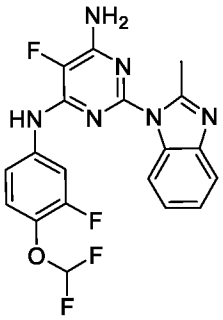
114



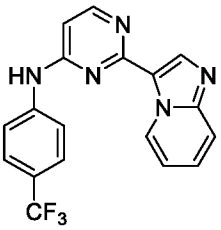
113



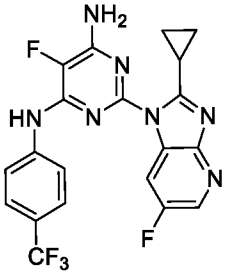
120



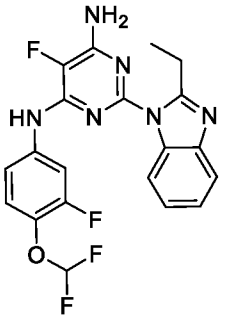
119



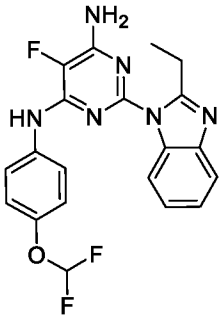
118



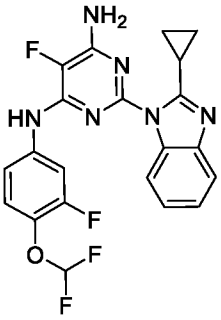
117



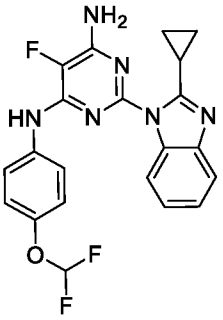
124



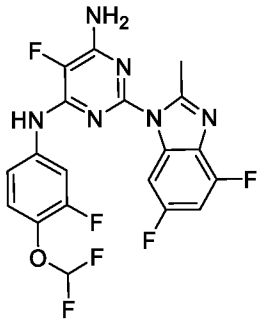
123



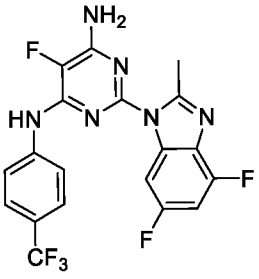
122



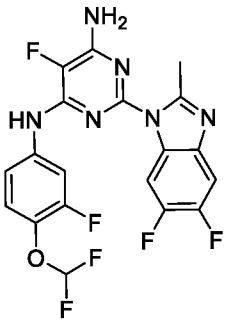
121



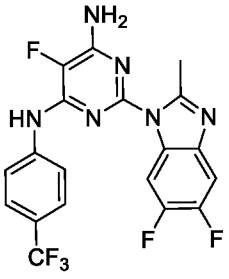
128



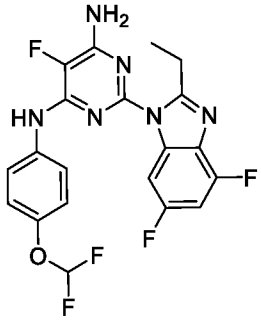
127



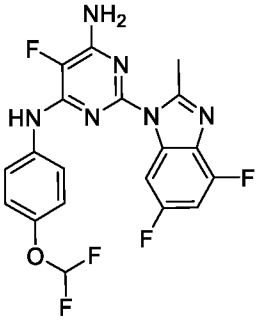
126



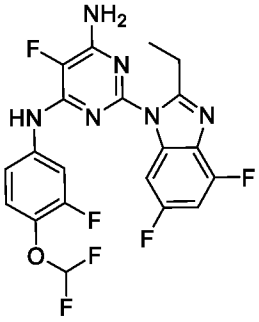
125



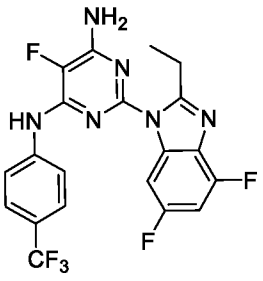
132



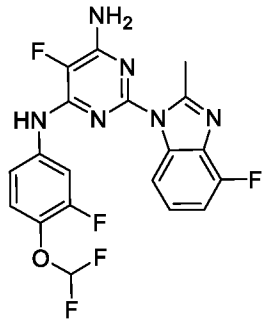
131



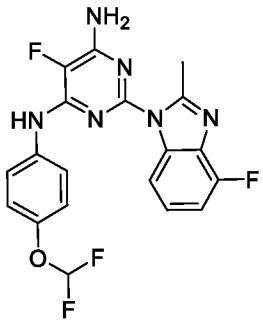
130



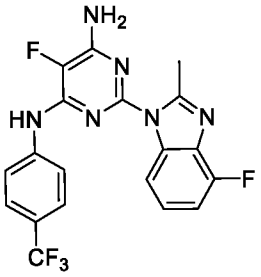
129



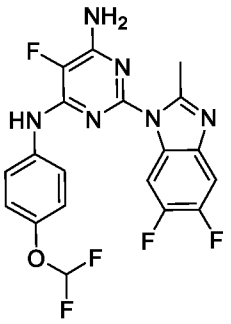
136



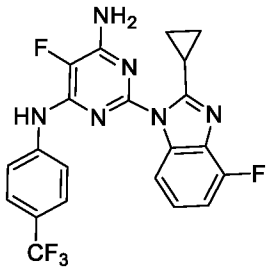
135



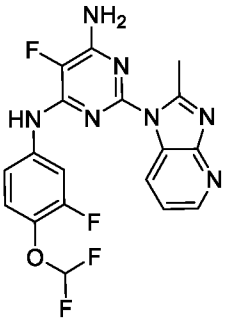
134



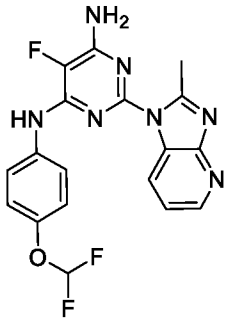
133



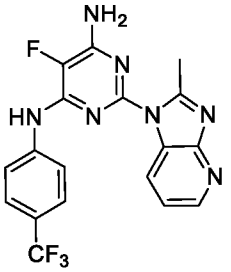
140



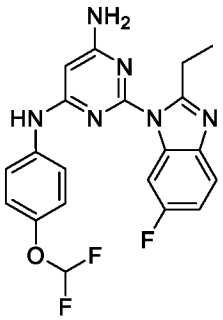
139



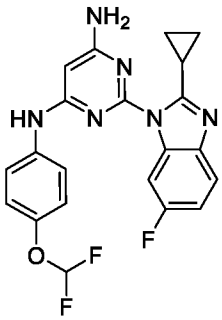
138



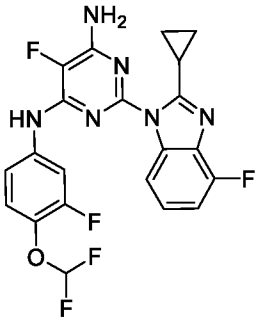
137



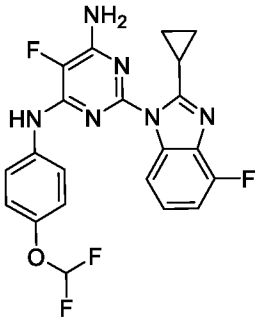
144



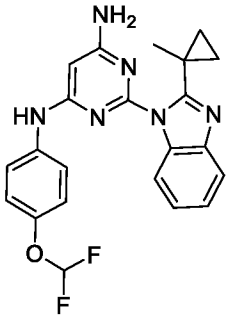
143



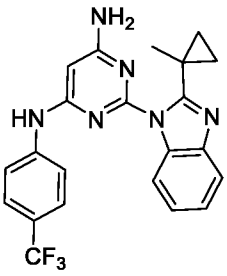
142



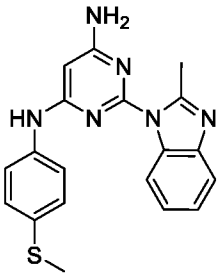
141



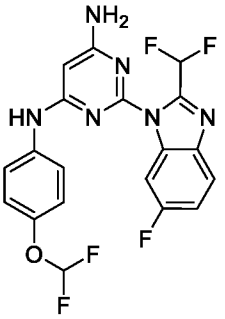
148



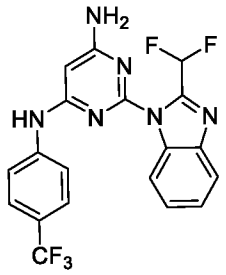
147



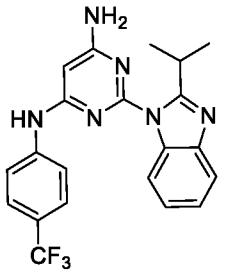
146



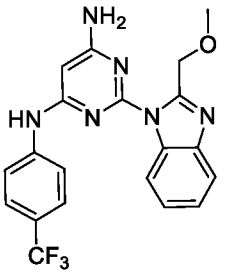
145



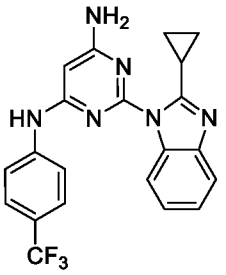
152



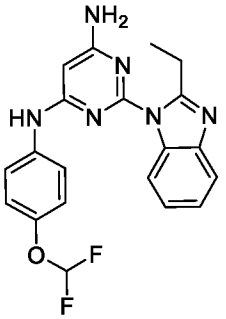
151



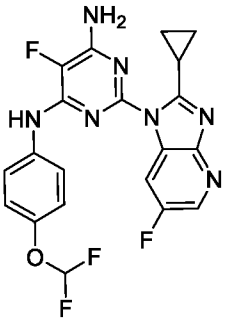
150



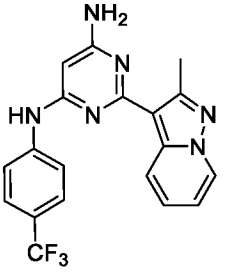
149



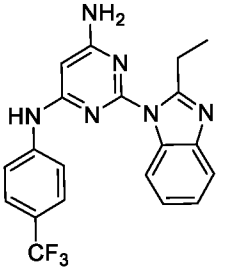
156



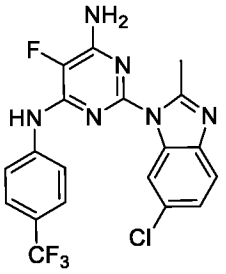
155



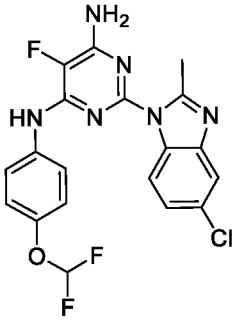
154



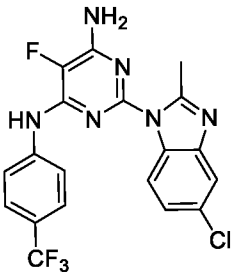
153



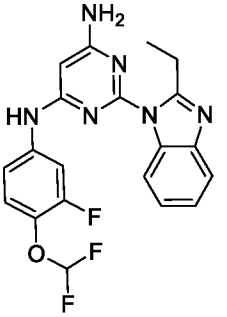
160



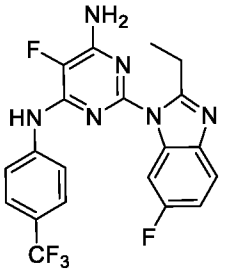
159



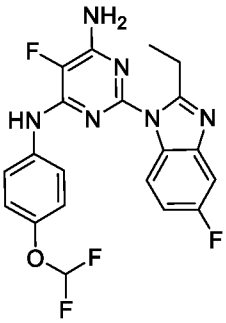
158



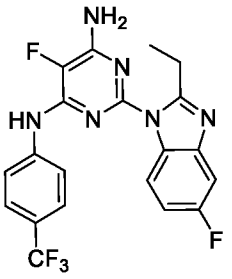
157



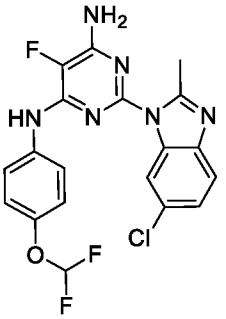
164



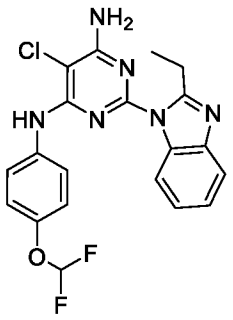
163



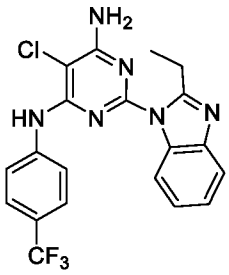
162



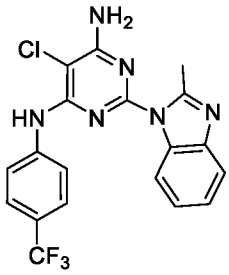
161



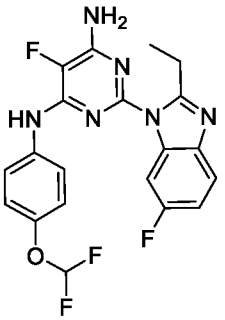
168



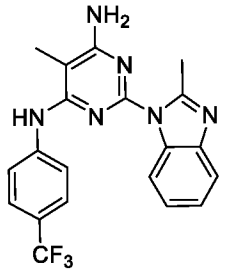
167



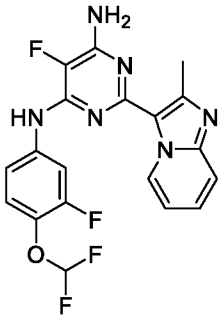
166



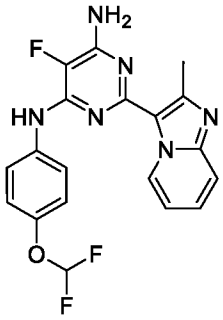
165



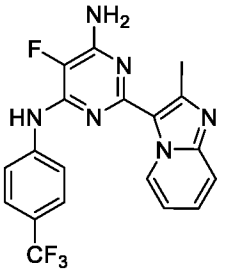
172



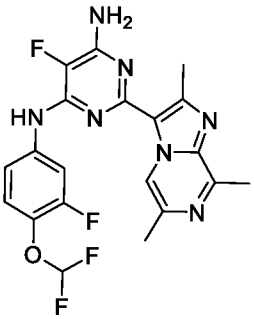
171



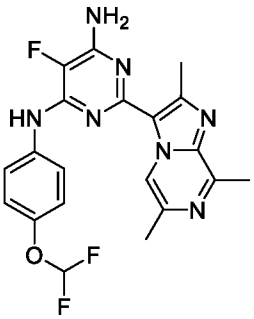
170



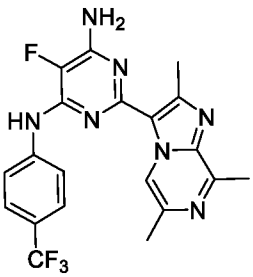
169



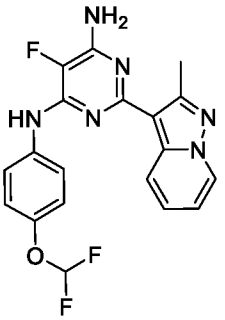
176



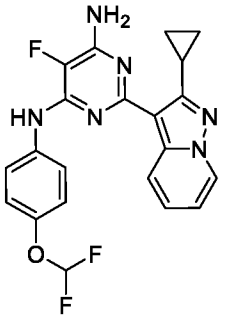
175



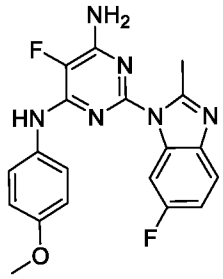
174



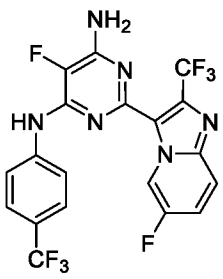
173



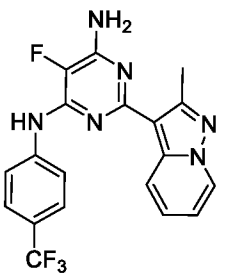
180



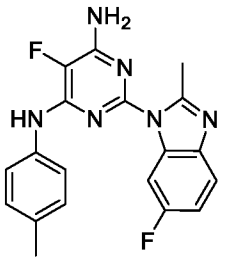
179



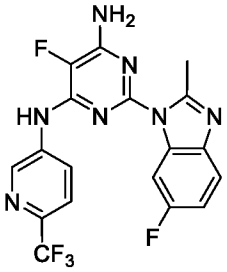
178



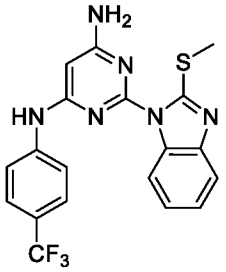
177



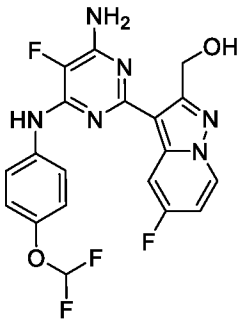
184



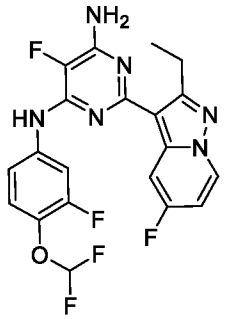
183



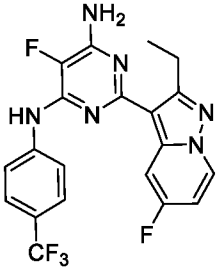
182



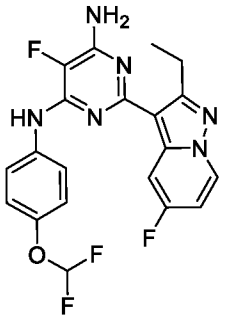
181



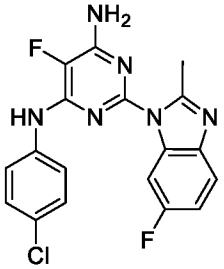
188



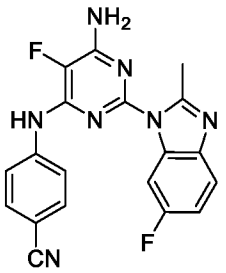
187



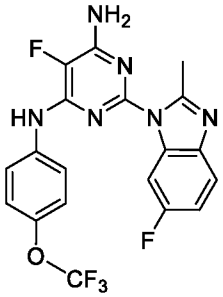
186



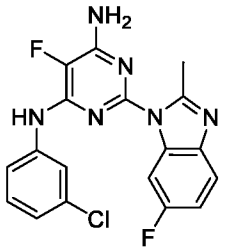
185



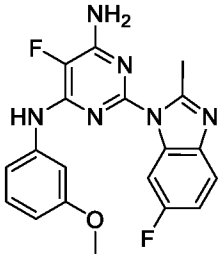
192



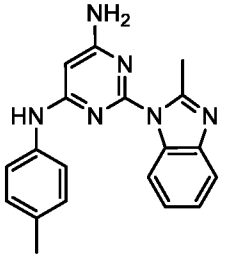
191



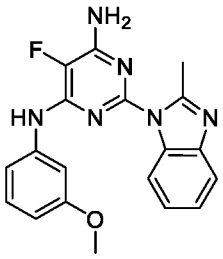
190



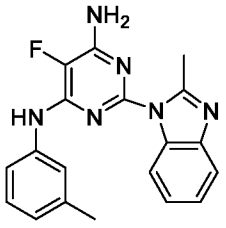
189



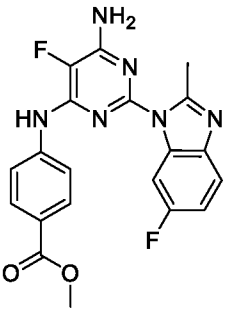
196



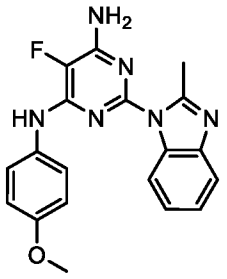
195



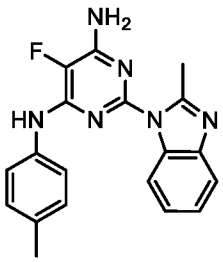
194



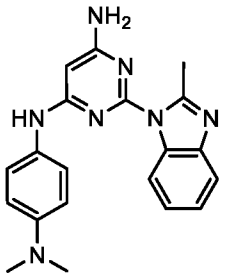
193



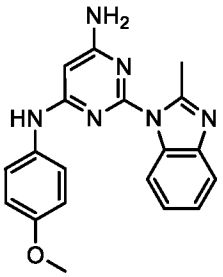
200



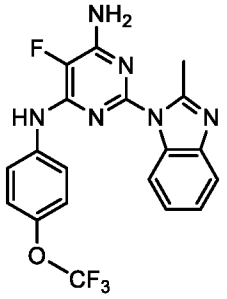
199



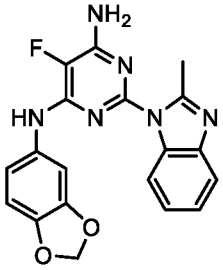
198



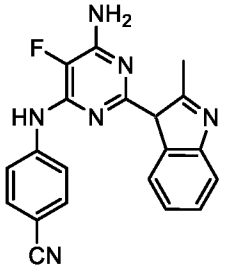
197



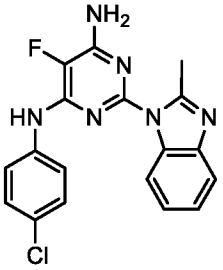
204



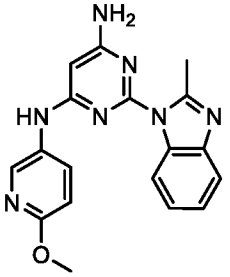
203



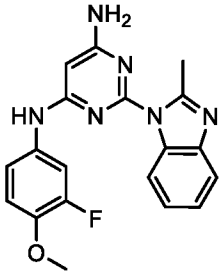
202



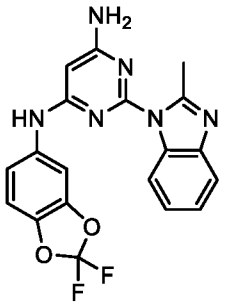
201



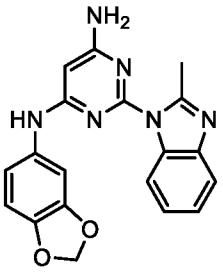
208



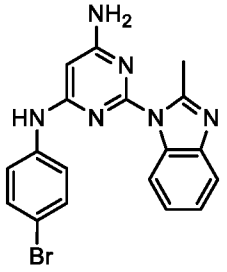
207



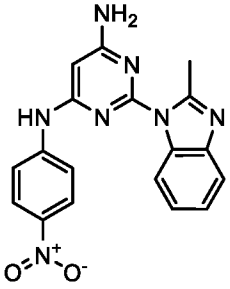
206



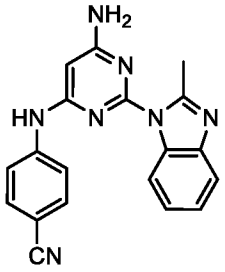
205



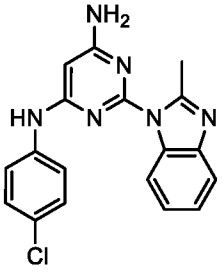
212



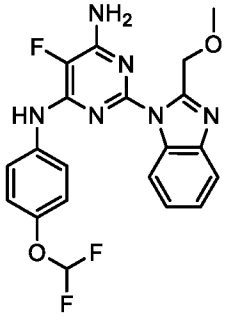
211



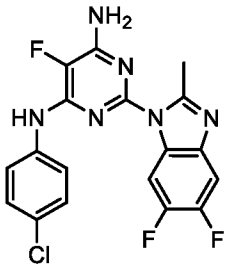
210



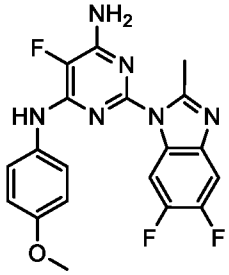
209



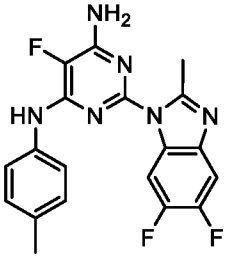
216



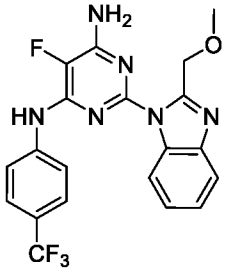
215



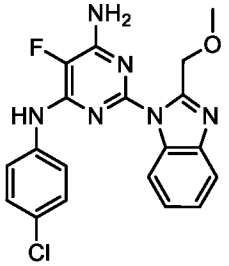
214



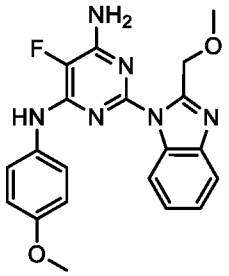
213



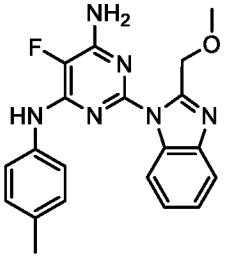
220



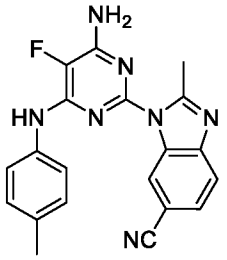
219



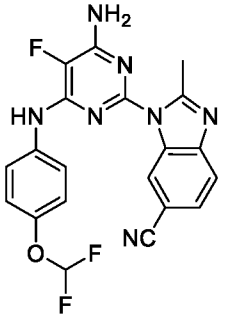
218



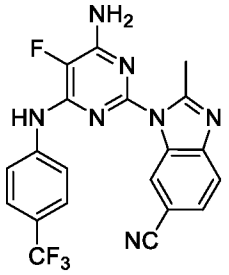
217



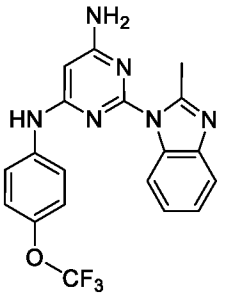
224



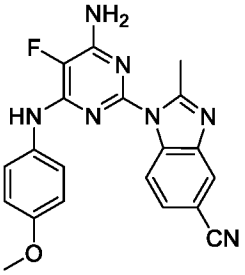
223



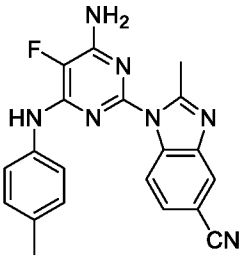
222



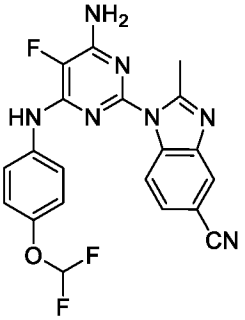
221



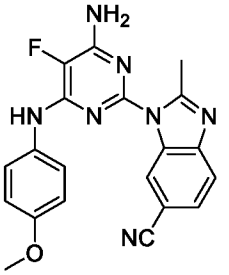
228



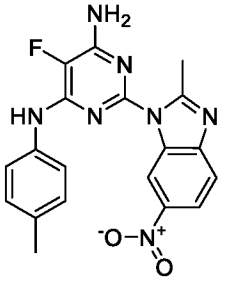
227



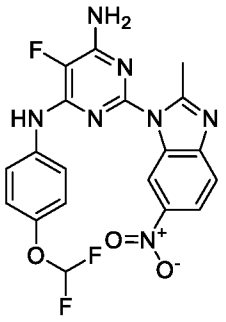
226



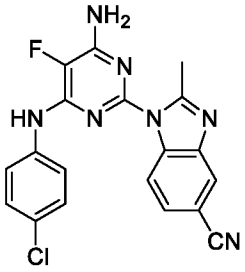
225



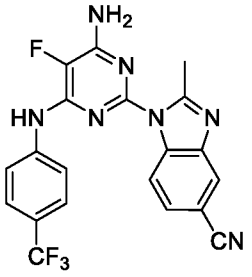
232



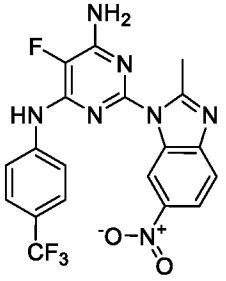
231



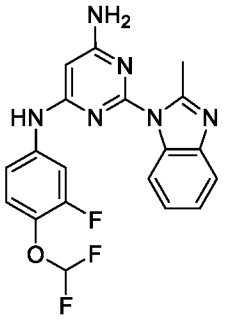
230



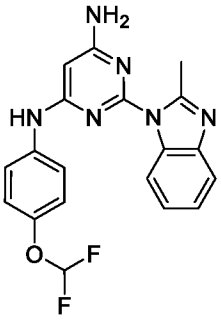
229



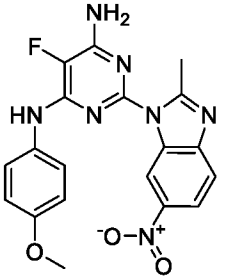
236



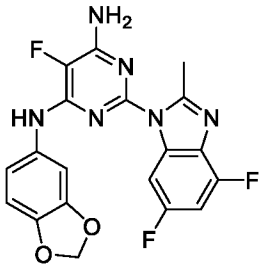
235



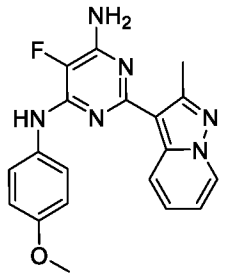
234



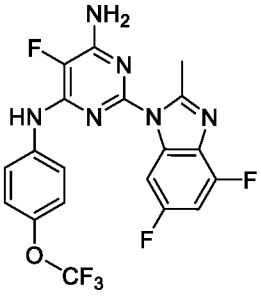
233



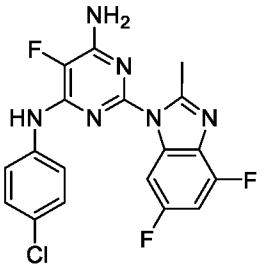
240



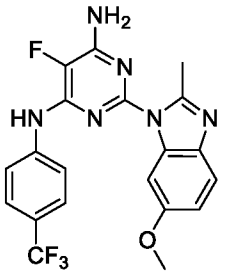
239



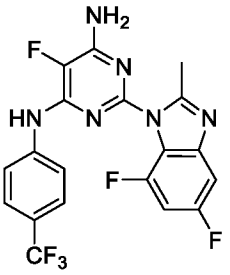
238



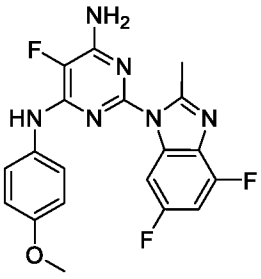
237



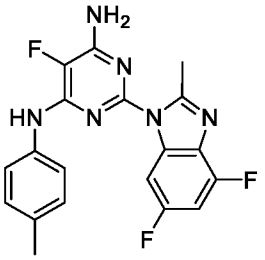
244



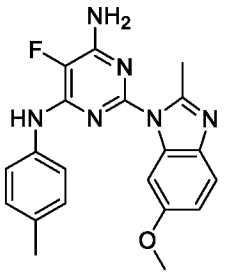
243



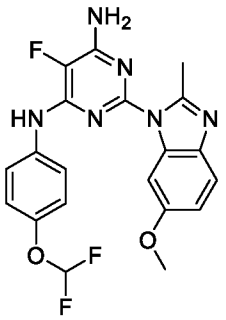
242



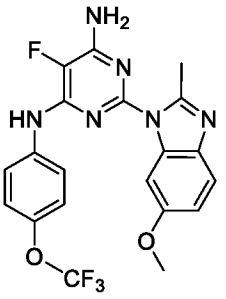
241



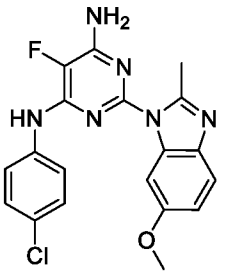
248



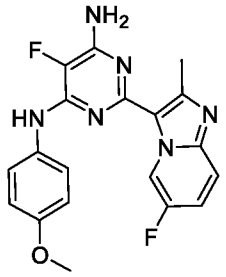
247



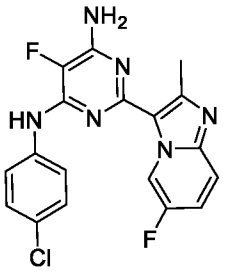
246



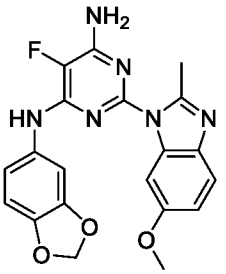
245



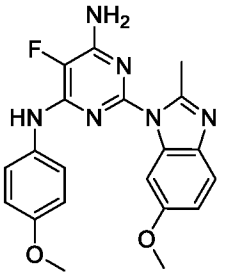
252



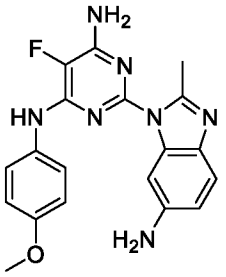
251



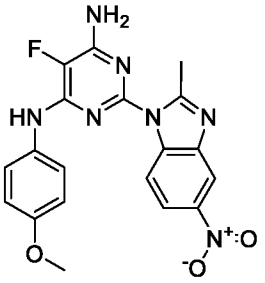
250



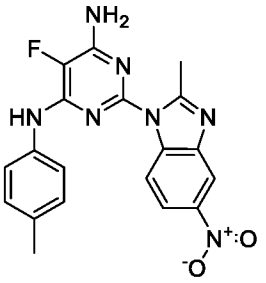
249



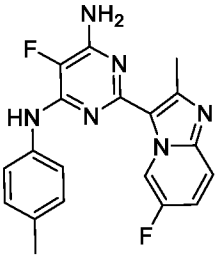
256



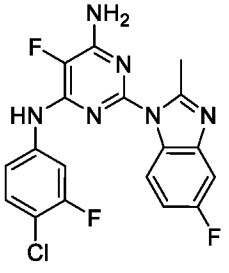
255



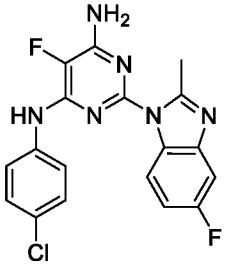
254



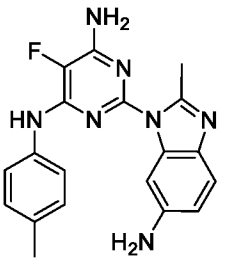
253



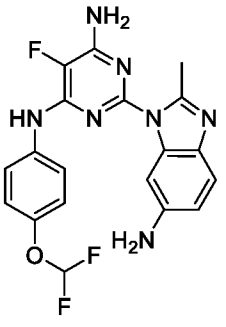
260



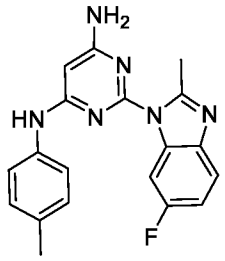
259



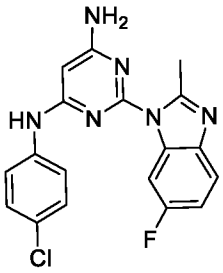
258



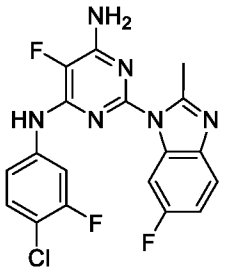
257



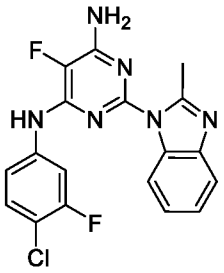
264



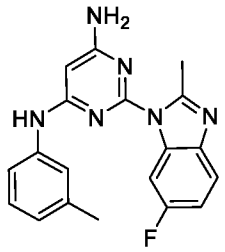
263



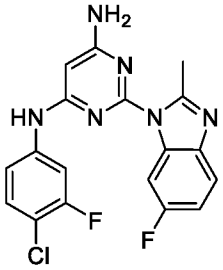
262



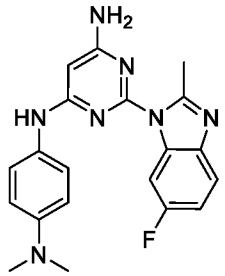
261



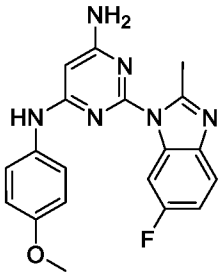
268



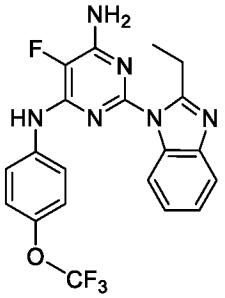
267



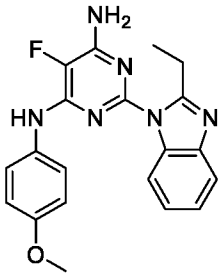
266



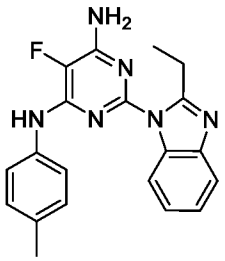
265



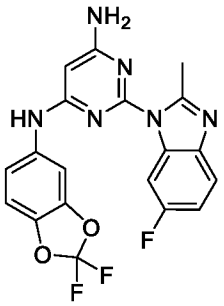
272



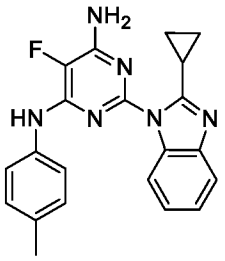
271



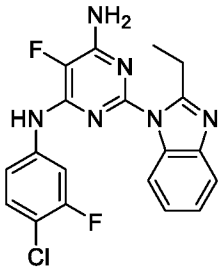
270



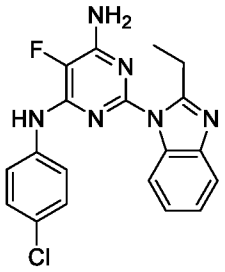
269



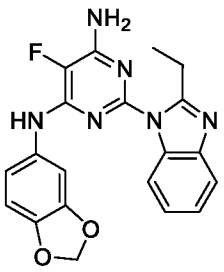
276



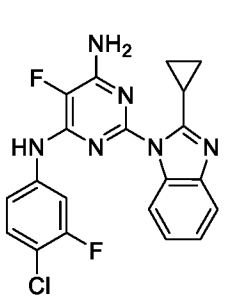
275



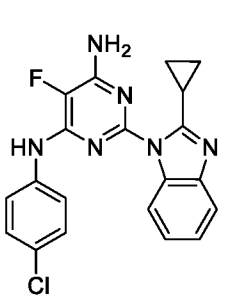
274



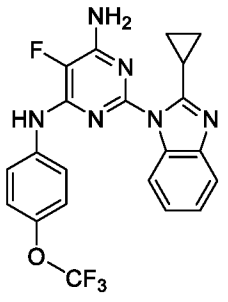
273



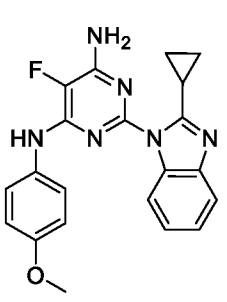
280



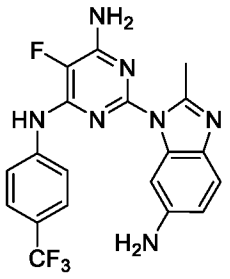
279



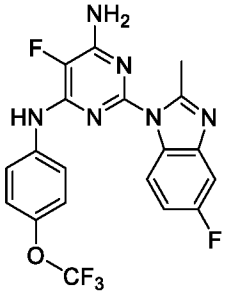
278



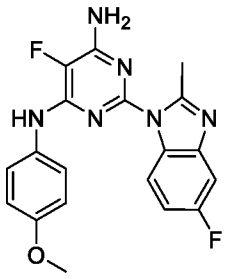
277



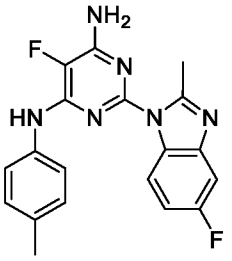
؛284



283، و



282



281

حيث يتم اختيار صورة المركب الذي له الصيغة (I) من ملح، إستر ester ، هيدرات hydrate ، ذوابة، ناتج خلب، مركب متشابك، صورة متعددة، نظير، أيزومر فراغي stereoisomer ، راسيمات racemate ، متشاكل enantiomer ، مزدوج تجاسم diastereomer أو مركب صنوي tautomer منه.

يضم نموذج آخر مركباً له الصيغة (I) أو صورة منه يتم اختيارها من المجموعة المكونة من :

المركب	الاسم
1	N-(4-methoxyphenyl)-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-amine
2	N-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-(2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-amine

2-(2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4-amine	3
N-(4-methoxyphenyl)-2-(2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-amine	4
N-(4-chlorophenyl)-2-(2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-amine	5
2-(2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-phenylpyrimidin-4-amine	6
2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4-amine	7
N-(4-chlorophenyl)-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine	8
N-(4-methylphenyl)-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine	9
N-(4-bromophenyl)-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine	10
N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine	11
N-(4-methoxyphenyl)-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine	12

2-[6-chloro-2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4-amine	13
2-[6-chloro-2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidin-4-amine	14
N-(4-bromophenyl)-2-[6-chloro-2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine	15
2-[6-chloro-2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]pyrimidin-4-amine	16
N-(4-chlorophenyl)-2-[6-chloro-2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine	17
2-[2-methyl-6-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4-amine	18
N-(4-bromophenyl)-2-[2-methyl-6-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine	19
N-(4-methylphenyl)-2-[2-methyl-6-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine	20
2-[6-fluoro-2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-(4-methylphenyl)pyrimidin-4-amine	21
2-[6-fluoro-2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidin-4-amine	22

2-[5-chloro-1-methyl-2-(trifluoromethyl)-1H-indol-3-yl]-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidin-4-amine	23
2-[5-chloro-1-methyl-2-(trifluoromethyl)-1H-indol-3-yl]-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]pyrimidin-4-amine	24
N-(4-bromophenyl)-2-[5-chloro-1-methyl-2-(trifluoromethyl)-1H-indol-3-yl]pyrimidin-4-amine	25
N-(4-bromophenyl)-2-(6-fluoro-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-amine	26
2-(6-fluoro-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-(4-methylphenyl)pyrimidin-4-amine	27
N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine	28
N-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine	29
N-(6-methoxypyridin-3-yl)-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine	30
N2,N2-dimethyl-N5-{2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-yl}pyridine-2,5-diamine	31
2-[6-bromo-2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4-amine	32

2-[6-bromo-2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidin-4-amine	33
N-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine	34
N-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine	35
N-(3-chloro-4-methylphenyl)-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine	36
N-(4-ethoxyphenyl)-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine	37
N-[4-(propan-2-yl)phenyl]-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine	38
N-[4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine	39
N-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-amine	40
2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4-amine	41
N-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-2-[2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]pyrimidin-4-amine	42

5-fluoro-N-(4-methylphenyl)-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine	43
5-chloro-N-(4-methylphenyl)-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine	44
N-(4-methoxyphenyl)-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl]pyrimidin-4-amine	45
2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4-amine	46
N-(4-chlorophenyl)-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl]pyrimidin-4-amine	47
2-[6-methoxy-2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4-amine	48
2-[6-methoxy-2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidin-4-amine	49
N-(4-methoxyphenyl)-2-[6-methoxy-2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine	50
N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-[6-methoxy-2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine	51
2-{[6-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethanol	52

N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl]pyrimidin-4-amine	53
2-[6-fluoro-2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4-amine	54
N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-[6-fluoro-2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine	55
N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2-[2-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine	56
2-{[2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-6-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}pyrimidin-4-yl]amino}ethanol	57
N4-(2-methoxyethyl)-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	58
N4-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-N6-(2-methoxyethyl)-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	59
N-(4-methoxyphenyl)-2-[2-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine	60
N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-amine	61
N-(4-methylphenyl)-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl]pyrimidin-4-amine	62

2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	63
2-(5,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	64
N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidine-4,6-diamine	65
2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	66
N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidine-4,6-diamine	67
2-(6-fluoro-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	68
N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(6-fluoro-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidine-4,6-diamine	69
N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidine-4,6-diamine	70
2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	71
N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	72

2-(2-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	73
2-(5,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	74
2-(2-cyclopropyl-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]pyrimidine-4,6-diamine	75
N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	76
N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-2-(2-ethyl-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	77
2-(2-cyclopropyl-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]pyrimidine-4,6-diamine	78
N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2-(2,5,6-trimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	79
N-[3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	80
2-(2-ethyl-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	81
2-(2-cyclopropyl-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	82

2-(2-cyclopropyl-5-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	83
[3-(4-amino-6-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}pyrimidin-2-yl)-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl]methanol	84
2-(6-bromo-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	85
2-(2,6-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	86
2-(6-ethyl-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	87
2-(4,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	88
2-(4,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	89
2-{[2-(4,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-6-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}pyrimidin-4-yl]amino}ethanol	90
2-(6-ethenyl-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	91
2-(2-cyclopropyl-6-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	92

2-(6-chloro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	93
2-(6-fluoro-2-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	94
5-fluoro-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	95
2-(6-chloro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	96
2-(6-chloro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	97
2-(5-chloro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	98
2-(5-chloro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	99
2-(6-fluoro-2-methylimidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	100
N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-2-(5,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	101
N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(5,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	102

2-(2-cyclopropyl-6-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	103
2-(6-chloro-2-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	104
2-(6-chloro-2-ethyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	105
N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoro-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	106
2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	107
5-fluoro-2-(5-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	108
5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	109
N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	110
N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	111
N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-5-fluoro-2-(5-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	112

N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoro-2-(5-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	113
2-(6-chloro-2-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	114
2-(6-chloro-2-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine	115
2-(6-chloro-2-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine	116
2-(2-cyclopropyl-6-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	117
2-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4-amine	118
N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-5-fluoro-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	119
2-(2-cyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	120
2-(2-cyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine	121

2-(2-cyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine	122
N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine	123
N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine	124
2-(5,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	125
N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-2-(5,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine	126
2-(4,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	127
N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-2-(4,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine	128
2-(2-ethyl-4,6-difluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	129
N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-2-(2-ethyl-4,6-difluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine	130

N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(4,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine	131
N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(2-ethyl-4,6-difluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine	132
N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(5,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine	133
5-fluoro-2-(4-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	134
N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoro-2-(4-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	135
N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-5-fluoro-2-(4-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	136
5-fluoro-2-(2-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	137
N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoro-2-(2-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	138
N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-5-fluoro-2-(2-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	139
2-(2-cyclopropyl-4-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	140

2-(2-cyclopropyl-4-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine	141
2-(2-cyclopropyl-4-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine	142
2-(2-cyclopropyl-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	143
N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(2-ethyl-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	144
N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-[2-(difluoromethyl)-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl]pyrimidine-4,6-diamine	145
2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(methylsulfanyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	146
2-[2-(1-methylcyclopropyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	147
N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-[2-(1-methylcyclopropyl)-1H-benzimidazol-1-yl]pyrimidine-4,6-diamine	148
2-(2-cyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	149
2-[2-(methoxymethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	150

2-[2-(propan-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	151
2-[2-(difluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	152
2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	153
2-(2-methylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	154
2-(2-cyclopropyl-6-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine	155
N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	156
N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	157
2-(5-chloro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	158
2-(5-chloro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine	159
2-(6-chloro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	160

2-(6-chloro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine	161
2-(2-ethyl-5-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	162
N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(2-ethyl-5-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine	163
2-(2-ethyl-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	164
N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(2-ethyl-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine	165
5-chloro-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	166
5-chloro-2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	167
5-chloro-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	168
5-fluoro-2-(2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	169
N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoro-2-(2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidine-4,6-diamine	170

N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-5-fluoro-2-(2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidine-4,6-diamine	171
5-methyl-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	172
N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoro-2-(2-methylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyrimidine-4,6-diamine	173
5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2-(2,6,8-trimethylimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)pyrimidine-4,6-diamine	174
N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoro-2-(2,6,8-trimethylimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)pyrimidine-4,6-diamine	175
N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-5-fluoro-2-(2,6,8-trimethylimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)pyrimidine-4,6-diamine	176
5-fluoro-2-(2-methylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	177
5-fluoro-2-[6-fluoro-2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	178
5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidine-4,6-diamine	179
2-(2-cyclopropylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine	180

[3-(4-amino-6-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}-5-fluoropyrimidin-2-yl)-5-fluoropyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]methanol	181
2-[2-(methylsulfanyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	182
5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]pyrimidine-4,6-diamine	183
5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine	184
N-(4-chlorophenyl)-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	185
N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(2-ethyl-5-fluoropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine	186
2-(2-ethyl-5-fluoropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	187
N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-2-(2-ethyl-5-fluoropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine	188
5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(3-methoxyphenyl)pyrimidine-4,6-diamine	189

N-(3-chlorophenyl)-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	190
5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	191
4-{[6-amino-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}benzonitrile	192
methyl 4-{[6-amino-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}benzoate	193
5-fluoro-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(3-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine	194
5-fluoro-N-(3-methoxyphenyl)-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	195
2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine	196
N-(4-methoxyphenyl)-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	197
N-[4-(dimethylamino)phenyl]-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	198
5-fluoro-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine	199

5-fluoro-N-(4-methoxyphenyl)-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	200
N-(4-chlorophenyl)-5-fluoro-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	201
4-{[6-amino-5-fluoro-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}benzonitrile	202
N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-5-fluoro-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	203
5-fluoro-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	204
N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	205
N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	206
N-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	207
N-(6-methoxypyridin-3-yl)-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	208
N-(4-chlorophenyl)-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	209

4-{[6-amino-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}benzonitrile	210
2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-nitrophenyl)pyrimidine-4,6-diamine	211
N-(4-bromophenyl)-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	212
2-(5,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine	213
2-(5,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidine-4,6-diamine	214
N-(4-chlorophenyl)-2-(5,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine	215
N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoro-2-[2-(methoxymethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]pyrimidine-4,6-diamine	216
5-fluoro-2-[2-(methoxymethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine	217
5-fluoro-2-[2-(methoxymethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidine-4,6-diamine	218
N-(4-chlorophenyl)-5-fluoro-2-[2-(methoxymethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]pyrimidine-4,6-diamine	219

5-fluoro-2-[2-(methoxymethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	220
2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	221
1-(4-amino-5-fluoro-6-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}pyrimidin-2-yl)-2-methyl-1H-benzimidazole-6-carbonitrile	222
1-(4-amino-6-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}-5-fluoropyrimidin-2-yl)-2-methyl-1H-benzimidazole-6-carbonitrile	223
1-{4-amino-5-fluoro-6-[(4-methylphenyl)amino]pyrimidin-2-yl}-2-methyl-1H-benzimidazole-6-carbonitrile	224
1-{4-amino-5-fluoro-6-[(4-methoxyphenyl)amino]pyrimidin-2-yl}-2-methyl-1H-benzimidazole-6-carbonitrile	225
1-(4-amino-6-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}-5-fluoropyrimidin-2-yl)-2-methyl-1H-benzimidazole-5-carbonitrile	226
1-{4-amino-5-fluoro-6-[(4-methylphenyl)amino]pyrimidin-2-yl}-2-methyl-1H-benzimidazole-5-carbonitrile	227

1-{4-amino-5-fluoro-6-[(4-methoxyphenyl)amino]pyrimidin-2-yl}-2-methyl-1H-benzimidazole-5-carbonitrile	228
1-(4-amino-5-fluoro-6-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}pyrimidin-2-yl)-2-methyl-1H-benzimidazole-5-carbonitrile	229
1-{4-amino-6-[(4-chlorophenyl)amino]-5-fluoropyrimidin-2-yl}-2-methyl-1H-benzimidazole-5-carbonitrile	230
N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoro-2-(2-methyl-6-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	231
5-fluoro-2-(2-methyl-6-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine	232
5-fluoro-N-(4-methoxyphenyl)-2-(2-methyl-6-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	233
N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	234
N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	235
5-fluoro-2-(2-methyl-6-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	236
N-(4-chlorophenyl)-2-(4,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine	237

2-(4,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	238
5-fluoro-N-(4-methoxyphenyl)-2-(2-methylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyrimidine-4,6-diamine	239
N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(4,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine	240
2-(4,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine	241
2-(4,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidine-4,6-diamine	242
2-(5,7-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	243
5-fluoro-2-(6-methoxy-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	244
N-(4-chlorophenyl)-5-fluoro-2-(6-methoxy-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	245
5-fluoro-2-(6-methoxy-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	246
N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoro-2-(6-methoxy-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	247

5-fluoro-2-(6-methoxy-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine	248
5-fluoro-2-(6-methoxy-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidine-4,6-diamine	249
N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-5-fluoro-2-(6-methoxy-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	250
N-(4-chlorophenyl)-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidine-4,6-diamine	251
5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidine-4,6-diamine	252
5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine	253
5-fluoro-2-(2-methyl-5-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine	254
5-fluoro-N-(4-methoxyphenyl)-2-(2-methyl-5-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	255
2-(6-amino-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidine-4,6-diamine	256
2-(6-amino-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine	257

2-(6-amino-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine	258
N-(4-chlorophenyl)-5-fluoro-2-(5-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	259
N-(4-chloro-3-fluorophenyl)-5-fluoro-2-(5-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	260
N-(4-chloro-3-fluorophenyl)-5-fluoro-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	261
N-(4-chloro-3-fluorophenyl)-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	262
N-(4-chlorophenyl)-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	263
2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine	264
2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidine-4,6-diamine	265
N-[4-(dimethylamino)phenyl]-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	266
N-(4-chloro-3-fluorophenyl)-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	267

2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(3-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine	268
N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine	269
2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine	270
2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidine-4,6-diamine	271
2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	272
N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine	273
N-(4-chlorophenyl)-2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine	274
N-(4-chloro-3-fluorophenyl)-2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine	275
2-(2-cyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine	276
2-(2-cyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidine-4,6-diamine	277

2-(2-cyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine	278
N-(4-chlorophenyl)-2-(2-cyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine	279
N-(4-chloro-3-fluorophenyl)-2-(2-cyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine	280
5-fluoro-2-(5-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine	281
5-fluoro-2-(5-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidine-4,6-diamine	282
5-fluoro-2-(5-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine, and	283
2-(6-amino-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine;	284

حيث يتم اختيار صورة المركب الذي له الصيغة (I) من ملح، إستر ester ، هيدرات hydrate ، ذوابة، ناتج خلب، مركب متشابك، صورة متعددة، نظير، أيزومر فراغي stereoisomer ، راسيمات racemate ، متشاكل enantiomer ، مزدوج تجاسم diastereomer أو مركب صنوي tautomer منه.

5 الاصطلاحات

ينبغي فهم الاصطلاحات الكيميائية المستخدمة أعلاه وعلى مدى الوصف الوارد في الطلب الحالي، ما لم يتم تحديد خلاف ذلك تحديداً، بواسطة من يتمتع بالمهارة العادية في المجال باعتبارها لها المعاني التالية.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "C1-8alkyl " يشير إلى شقوق هيدروكربونية مشبعة بها واحدة إلى ثماني ذرات كربون بتصميم سلسلة مستقيمة أو متفرعة، بما في ذلك، بشكل غير حصري، ميثيل methyl ، إيثيل ethyl ، n -بروبيل propyl ، أيزوبروبيل isopropyl ، n-بيوتيل butyl ، أيزوبيوتيل isobutyl ، سيس-بيوتيل sec-butyl ، t-بيوتيل butyl ، n - بنتيل pentyl ، n -هكسيل hexyl ، n -هبتيل heptyl ، n -أوكتيل octyl وما إلى ذلك. في بعض النماذج، C1- 8alkyl يضم C1-6alkyl ، C1-4alkyl وما إلى ذلك. يمكن أن يكون بشق C1-8 alkyl استبدال اختياري حين يتاح ذلك بالتكافؤات المتاحة.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، يشير الاصطلاح "C2-8 alkenyl " إلى شقوق هيدروكربونية غير مشبعة جزئياً بها ما بين اثنتين وثماني ذرات كربون في تصميم سلسلة مستقيمة أو متفرعة وواحدة أو أكثر من روابط الكربون-الكربون بها، بما في ذلك، بشكل غير حصري، إيثنيل، أليل، بروبنيل وما إلى ذلك. في بعض النماذج، يضم C2-8 alkenyl كلاً من C2-6alkenyl ، C2-4 alkenyl وما إلى ذلك. وقد يكون بشق C2-8 alkenyl استبدال اختياري حين يكون ذلك متاحاً بالتكافؤات المتاحة.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "C2-8 alkynyl " يشير إلى شقوق هيدروكربونية غير مشبعة جزئياً بها ما بين اثنتين وثماني ذرات كربون في تصميم سلسلة مستقيمة أو متفرعة وواحدة أو أكثر من روابط الكربون-الكربون الثلاثية، بما في ذلك، بشكل غير حصري، إيثينيل، بروبينيل وما إلى ذلك. في بعض النماذج، C2-8alkynyl يضم C2-6alkynyl ، C2-4 alkynyl وما إلى ذلك. وقد يكون بشق C2-8alkynyl استبدال اختياري حين تسمح بذلك التكافؤات المتاحة.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "C1-8 alkoxy " يشير إلى شقوق هيدروكربونية مشبعة بها ما بين واحدة وثماني ذرات كربون ذات تصميم سلسلة مستقيمة أو متفرعة له الصيغة: -O-C1-8alkyl- ، بما في ذلك، بشكل غير حصري، ميثوكسي methoxy ، إيثوكسي ethoxy ، n -بروبوكسي propoxy ، أيزوبروبوكسي isopropoxy ، n -بيوتوكسي butoxy ، أيزوبيوتوكسي isobutoxy ، سيس-بيوتوكسي sec-butoxy ، t-بيوتوكسي butoxy ، n-بنتوكسي pentoxy ، n-هكسوكسي hexoxy وما إلى ذلك. وفي بعض النماذج،

C1-8alkoxy يضم C1-6alkoxy ، C1-4alkoxy وما إلى ذلك. ويمكن أن يكون بشق C1-8alkoxy استبدال اختياري حين تسمح بذلك التكافؤات المتاحة.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "cycloalkyl C3-14 " يشير إلى شق هيدروكربوني مشبع أحادي السلسلة، ثنائي السلسلة أو متعدد السلاسل، بما في ذلك، بشكل غير حصري، سيكلوبروبيل cyclopropyl ، سيكلوبيوتيل cyclobutyl ، سيكلوبنتيل cyclopentyl ، سيكلوهكسيل cyclohexyl ، سيكلوهبتيل cycloheptyl ، سيكلوأوكتيل cyclooctyl ، H1-إندانيل indanyl ، إندنيل، 2,3-dihydro-1H-indenyl ، تتراهيدرو-نفثالينيل tetrahydro-naphthalenyl وما إلى ذلك. وفي بعض النماذج، C3- 14cycloalkyl يضم C3-8cycloalkyl ، C5-8cycloalkyl ، C3-10cycloalkyl وما إلى ذلك. ويمكن أن يكون بشق C3- 14cycloalkyl استبدال اختياري حين تسمح بذلك التكافؤات المتاحة.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "أريل" يشير إلى شق بنية حلقية مكونة من ذرات الكربون أحادية الحلقة، ثنائية الحلقة أو متعددة الحلقات عطرية، بما في ذلك، بشكل غير حصري، فينيل، نافثيل (يشار إليه أيضاً باسم نفثالينيل naphthalenyl)، أنثراسينيل anthracenyl ، فلورنيل fluorenyl ، أزيولنيل azulenyl ، فينانثرنيل phenanthrenyl وما إلى ذلك. ويمكن أن يكون بشق أريل استبدال اختياري حين تسمح بذلك التكافؤات المتاحة.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "أريل غير متجانس" يشير إلى شق بنية حلقية مكونة من ذرات الكربون أحادية الحلقة، ثنائية الحلقة أو متعددة الحلقات عطرية تم فيها استبدال واحد أو أكثر من أفراد حلقة ذرات الكربون، حين يتيح ذلك الثبات الهيكلي، بواحدة أو أكثر من الذرات غير المتجانسة، مثل ذرة اوكسجين Oxygen " O" ، كبريت sulfur " S" او نيتروجين Nitrogen " N" ، أو ، بما في ذلك، بشكل غير حصري، فيورانيل furanyl ، ثاينيل thienyl (يشار إليه أيضاً باسم ثيو فينيل thiophenyl)، بيرروليل pyrrolyl ، بيرازوليل pyrazolyl (يشار إليه أيضاً باسم 1H-pyrazolyl)، إيميدازوليل imidazolyl (يشار إليه أيضاً باسم 1H-imidazolyl)، أيزوكسازوليل isoxazolyl (يشار إليه أيضاً باسم 1,2-oxazolyl)، أيزوثيازوليل isothiazolyl ، أوكسازوليل oxazolyl ، ثيازوليل thiazolyl ، ترايازوليل triazolyl ، أوكساديازوليل oxadiazolyl ، ثياديازوليل thiadiazolyl ، تترازوليل tetrazolyl

، بيرانيل pyranyl ، ثيو بيرانيل thiopyranyl ، بيريدينيل pyridinyl (يشار إليه أيضاً باسم بيريديل pyridyl)، بيريميدينيل pyrimidinyl ، بيرازينيل pyrazinyl ، بيريدازينيل pyridazinyl ، تريازينيل triazinyl ، إندوليل indolyl (يشار إليه أيضاً باسم1H-indolyl)،آزاإندوليل azaindolyl ، إندازوليلindazolyl (يشار إليه أيضاً باسم 2H-indazolyl)، آزا إندازوليل azaindazolyl ، أيزوإندوليل isoindolyl ، إندوليزينيل indolizinyl ، بنزوفيورانيل benzofuranyl ، بنزوثاينيل benzothienyl ، بنزيميدازوليل benzimidazolyl (يشار إليه أيضاً باسم 1H-benzimidazolyl)، بنزوثيازوليل benzothiazolyl ، بنزوكسازوليل benzoxazolyl ،و

imidazo[2,1-b][1,3]thiazolyl, pyrazolo[1,5-a]pyridinyl, pyrazolo[1,5-c]pyrimidinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridinyl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, imidazo[1,2-a]pyrimidinyl, 7H-purinyl, 9H-purinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, acridinyl وما إلى ذلك ونظائرها وأيزومراتها النطاقية ذات الصلة. وقد يكون بشق أريل غير متجانس استبدال اختياري على فرد حلقة ذرات كربون أو نيتروجين حين تسمح بذلك التكافؤات المتاحة.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "سيكليل غير متجانس" يشير إلى شق بنية حلقية مكونة من ذرات الكربون مشبع أو غير مشبعة جزئياً أحادية الحلقة، ثنائية الحلقة أو متعددة الحلقات تم فيها استبدال فرد ذرة كربون واحدة أو أكثر، حين يسمح الثبات الهيكلي بذلك، بذرة غير متجانسة، مثل ذرة O، S أو N، بما في ذلك، بشكل غير حصري، oxiranyl, oxetanyl, azetidinyl, dihydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, dihydrothienyl, tetrahydrothienyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, dihydropyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, dihydroimidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, isoxazolinyl, isoxazolidinyl, isothiazolinyl, isothiazolidinyl, oxazolinyl, oxazolidinyl, thiazolinyl, thiazolidinyl, triazolinyl, triazolidinyl, oxadiazolinyl, oxadiazolidinyl, thiadiazolinyl, thiadiazolidinyl, tetrazolinyl, tetrazolidinyl,

1,3-dioxolanyl, dihydro-2H-pyranyl, tetrahydro-2H-pyranyl, dihydro-pyridinyl, tetrahydro-pyridinyl, dihydro-pyrimidinyl, tetrahydro-pyrimidinyl, dihydro-pyrazinyl, tetrahydro-pyrazinyl, dihydro-pyridazinyl, tetrahydro-pyridazinyl, piperazinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, dihydro-triazinyl, tetrahydro-triazinyl, hexahydro-triazinyl, 1,4-diazepanyl, dihydro-indolyl, indolinyl, tetrahydro-indolyl, dihydro-indazolyl, tetrahydro-indazolyl, dihydro-isoindolyl, dihydro-benzofuranyl, tetrahydro-benzofuranyl, dihydro-benzothienyl, tetrahydro-benzothienyl, dihydro-benzoimidazolyl, tetrahydro-benzoimidazolyl, dihydro-benzooxazolyl, tetrahydro-benzooxazolyl, dihydro-benzooxazinyl, tetrahydro-benzooxazinyl, benzo[1,3]dioxolyl (يشار إليه أيضاً باسم 1,3-benzodioxolyl)، benzo[1,4]dioxanyl (يشار إليه أيضاً باسم 1,4-benzodioxanyl) أو 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl، (يشار إليه أيضاً باسم benzo[1,4]dioxinyl)، 4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazolyl, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridinyl, 4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridinyl, dihydro-purinyl, tetrahydro-purinyl, dihydro-quinolinyl, tetrahydro-quinolinyl, dihydro-isoquinolinyl, tetrahydro-isoquinolinyl, dihydro-quinazolinyl, tetrahydro-quinazolinyl, dihydro-quinoxalinyl, tetrahydro-quinoxalinyl وما إلى ذلك ونظائرها. وقد يكون بشق سيكليل غير متجانس استبدال اختياري على فرد حلقة ذرة كربون أو نيتروجين حين تسمح بذلك التكافؤات المتاحة.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "B(OR8)2" يشير إلى شق له الصيغة:- [B(-OH)(-OH)] حين تكون R8 عبارة عن هيدروجين؛ أو، -B(-OH)(-O-C1-8alkyl)-

)] حين تكون R8 على حدة عبارة عن هيدروجين أو alkyl C1-8 ؛ أو، -B][(-O--C1 8alkyl) (-O-C1-8 alkyl)] حين تكون R8 عبارة عن C1-8alkyl .

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "C1-8alkoxy-C1-8alkyl " يشير إلى شق له الصيغة: -C1-8alkyl-O-C1-8alkyl-.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "C1-8alkoxy-C1-8alkyl-amino " يشير إلى شق له الصيغة: -NH-C1-8alkyl-O-C1-8alkyl- .

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "C1-8alkoxy-C2-8alkenyl " يشير إلى شق له الصيغة: -C2-8alkenyl-O-C1-8alkyl- .

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "C1-8alkoxy-C2-8alkynyl " يشير إلى شق له الصيغة: -C2-8alkynyl-O-C1-8alkyl-.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "C1-8alkoxy-carbonyl " يشير إلى شق له الصيغة: -C(O)-O-C1-8alkyl- .

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "C1-8alkoxy-carbonyl-C1-8alkyl " يشير إلى شق له الصيغة: -C1-8alkyl-C(O)-O-C1-8alkyl- .

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "C1-8alkoxy-carbonyl-amino " يشير إلى شق له الصيغة: -NH-C(O)-O-C1-8alkyl- .

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "C1-8alkoxy-carbonyl-amino-C1-8alkyl " يشير إلى شق له الصيغة: -C1-8alkyl-NH-C(O)-O-C1-8alkyl-.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "C1-8alkoxy-imino-C1-8alkyl " يشير إلى شق له الصيغة: -C1-8alkyl(=N-O-C1-8alkyl) .

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح " C1-8alkyl-amino " يشير إلى شق له الصيغة:-NH-C1-8alkyl- .

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "(C1-8alkyl)2-amino" يشير إلى شق له الصيغة: -N(C1-8alkyl)2.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "C1-8alkyl-amino-C1-8alkyl " يشير إلى شق له الصيغة: -C1-8alkyl-NH-C1-8alkyl- .

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "(C1-8alkyl)2-amino-C1-8alkyl " يشير إلى شق له الصيغة: -C1-8alkyl-N(C1-8alkyl)2-.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح " C1-8alkyl-amino-C1-8alkyl-amino " يشير إلى شق له الصيغة: -C1-8-NH- alkyl C1-8-NH- alkyl .

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "(C1-8alkyl)2-amino-C1-8alkyl-amino " يشير إلى شق له الصيغة: -NH-C1-8alkyl-N(C1-8alkyl)2.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "C1-8alkyl-amino-carbonyl " يشير إلى شق له الصيغة: -C(O)-NH-C1-8alkyl- .

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح " (C1-8alkyl)2-amino-carbonyl " يشير إلى شق له الصيغة: -C(O)-N(C1-8alkyl)2-.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح " C1-8alkyl-amino-carbonyl-amino " يشير إلى شق له الصيغة: -NH-C(O)-NH-C1-8alkyl.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح
"(C1-8alkyl)2-amino-carbonyl-amino" يشير إلى شق له الصيغة:
.-NH-C(O)-N(C1-8alkyl)2

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "
(C1-8alkyl)2-amino-carbonyl-amino" يشير إلى شق له الصيغة:
.-NH-C(O)-N(C1-8alkyl)2

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "C1-8alkyl-amino-sulfonyl" يشير إلى شق له الصيغة: -SO2-NH-C1-8alkyl .

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "C1-8alkyl-amino-sulfonyl-amino" يشير إلى شق له الصيغة:-NH-SO2-NH-C1-8alkyl .

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "
(C1-8alkyl)2-amino-sulfonyl-amino" يشير إلى شق له الصيغة:
. -NH-SO2-N(C1-8alkyl)2

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "C1-8alkyl-carbonyl" يشير إلى شق له الصيغة: -C(O)-C1-8alkyl .

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "C1-8alkyl-carbonyl-amino" يشير إلى شق له الصيغة: -NH-C(O)-C1-8alkyl .

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "
C1-8alkyl-carbonyl-amino-C1-8alkyl" يشير إلى شق له الصيغة:
. -C1-8alkyl-NH-C(O)-C1-8alkyl

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "C1-8alkyl-carbonyl-oxy" يشير إلى شق له الصيغة: -O-C(O)-C1-8alkyl .

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "C1-8alkyl-carbonyl-oxy-C1-8alkyl" يشير إلى شق له الصيغة: -C1-8alkyl-O-C(O)-C1-8alkyl- .

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح " C1-8alkyl-sulfonyl " يشير إلى شق له الصيغة:-SO2-C1-8alkyl- .

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "C1-8alkyl-thio " يشير إلى شق له الصيغة: -S-C1-8alkyl- .

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "amino " يشير إلى شق له الصيغة: -NH2.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح " amino-C1-8alkyl " يشير إلى شق له الصيغة: -C1-8alkyl-NH2- .

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "amino-C1-8alkyl-amino " يشير إلى شق له الصيغة: -NH-C1-8alkyl-NH2- .

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "amino-carbonyl " يشير إلى شق له الصيغة: -C(O)-NH2.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "amino-carbonyl-amino " يشير إلى شق له الصيغة:-NH-C(O)-NH2- .

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "amino-sulfonyl " يشير إلى شق له الصيغة: -SO2-NH2- .

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "amino-sulfonyl-amino " يشير إلى شق له الصيغة:-NH-SO2-NH2- .

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "aryl-C1-8alkyl " يشير إلى شق له الصيغة: -C1-8alkyl-aryl-.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "aryl–C1–8alkyl–amino " يشير إلى شق له الصيغة: –NH–C1–8alkyl–aryl.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح " اريل امينو aryl amino " يشير إلى شق له الصيغة: –NH–aryl–.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح " كربوكسيل carboxyl " يشير إلى شق له الصيغة: –COOH، –C(O)OH أو –CO2H.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "فورميل formyl " يشير إلى شق له الصيغة: –C(O)–H.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "formyl–oxyl " يشير إلى شق له الصيغة: –O–C(O)–H.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، يشير الاصطلاحان "هالو" أو "هالوجين" إلى شق ذرة هالوجين، بما في ذلك فلورو fluoro ، كلورو chloro ، برومو bromo ويودو iodo.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "halo–C1–8alkoxy " يشير إلى شق له الصيغة: –O–C1–8alkyl–halo ، حيث C1–8alkyl قد يكون به استبدال جزئياً أو كلياً حين تسمح بذلك التكافؤات المتاحة بواحدة أو أكثر من ذرات الهالوجين halogen atoms. وفي بعض النماذج، halo–C1–8alkoxy يضم halo–C1–6alkoxy ، halo–C1–4alkoxy وما إلى ذلك.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح " halo–C1–8alkoxy–carbonyl " يشير إلى شق له الصيغة –C(O)–O–C1–8alkyl–halo.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "halo–C1–8alkyl " يشير إلى شق له الصيغة: –C1–8alkyl–halo ، حيث قد يكون بـ C1–8alkyl استبدال جزئي أو تام حين

تسمح بذلك التكافؤات المتاحة بواحدة أو أكثر من ذرات الهالوجين. في بعض النماذج، halo يضمC1- 8alkyl halo-C1-6alkyl ، halo-C1-4alkyl وما إلى ذلك.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "halo-C1-8alkyl-carbonyl " يشير إلى شق له الصيغة: -C(O)-C1-8alkyl-halo.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح " halo-C1-8alkyl-sulfonyl " يشير إلى شق له الصيغة: -SO2-C1-8alkyl-halo.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "halo-C1-8alkyl-thio " يشير إلى شق له الصيغة: -S-C1-8alkyl-halo .

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "أريل غير متجانس heteroaryl-C1-8alkyl " يشير إلى شق له الصيغة: -C1-8alkyl-heteroaryl.

وبحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "hydroxyl-C1-8alkoxy " يشير إلى شق له الصيغة: -O-C1-8alkyl-OH ، حيث يمكن ان يكون بـ C1-8alkyl استبدال جزئياً أو كلياً حين تسمح بذلك التكافؤات المتاحة بواحد أو أكثر من شقوق هيدروكسيل.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "hydroxyl-C1-8alkyl " يشير إلى شق له الصيغة: -C1-8alkyl-OH ، حيث يمكن أن يكون ب .C1-8alkyl استبدال جزئياً أو كلياً حين تسمح بذلك التكافؤات المتاحة بواحد أو أكثر من شقوق هيدروكسيل.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "hydroxyl amino " يشير إلى شق له الصيغة:-NH-OH- .

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "hydroxyl-C1-8alkyl-amino " يشير إلى شق له الصيغة: -NH-C1-8alkyl-O- .

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "
hydroxyl–C1–8alkyl–amino–C1–8alkyl " يشير إلى شق له الصيغة :
.–C1–8alkyl–NH–C1–8alkyl–OH

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "
hydroxyl–C1–8alkyl–amino–C1–8alkyl–amino " يشير إلى شق له الصيغة:

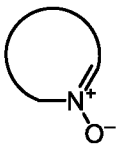
.–NH–C1–8alkyl–NH–C1–8alkyl–OH

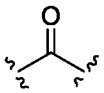
بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "hydroxyl–imino–C1–8alkyl " يشير إلى شق له الصيغة: (=N–OH)C1–8alkyl–.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "إيمينو imino " يشير إلى شق له الصيغة:
.=NH

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "imino–C1–8alkyl " يشير إلى شق له الصيغة:C1–8alkyl (=NH–).

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح " أكسيد N " يشير إلى شق له الصيغة:



بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "أوكسو" يشير إلى شق له الصيغة:  .

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "P(O)(R7)2 AMINO " يشير إلى شق له الصيغ: –(O)NH–P(O)–C1–8alkyl–) (OH) حين تكون R7 على حدة عبارة عن هيدروكسيل و(C1–8 alkoxy)n، حيث n عبارة عن 1؛ أو، (OH)–NH–P(O) 2 حين تكون R7 عبارة عن هيدروكسيل؛ أو،(O)P–NH– (–O–C1–8alkyl) 2 حين تكون R7 عبارة عن (C1–8 alkoxy)n، حيث n عبارة عن 1.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "مجموعة استبدال" يعني بدائل موضعية على ذرات جزيء لبي مرتبطة عند موضع ذرة معين، لاستبدال واحدة أو أكثر من ذرات الهيدروجين على الذرة المعينة، شريطة ألا تتجاوز ذرة الربط التكافؤ المتاح أو التكافؤ المشترك، بحيث يؤدي الاستبدال إلى مركب ثابت. وبالتالي، يكون مسموحاً بتوليفات مجموعات الاستبدال و/ أو البدائل فقط إذا كانت هذه التوليفات تؤدي إلى مركبات ثابتة. ويفترض أن يكون بأية ذرة كربون وكذلك أية ذرة غير متجانسة بمستوى تكافؤ يبدو غير كاف على النحو الذي يتم وصفه أو إظهاره في الطلب الحالي عدد كاف من ذرات الهيدروجين لإشباع التكافؤات التي يتم بيانها أو إظهارها.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، يعني الاصطلاح "وما إلى ذلك"، بالإشارة إلى تعريفات الاصطلاحات الكيميائية المبينة في الطلب الحالي، أن بدائل البنى الكيميائية التي يمكن أن يتوقعها من يتمتع بالمهارة في المجال تضم، بشكل غير حصري، الأيزومرات isomers (بما في ذلك الأيزومرات الهيكلية للسلاسل المتفرعة أو المواضعية)، تميؤ الأنظمة الحلقية (بما في ذلك التشبع أو التشبع الجزئي للبنى الحلقية أحادية الحلقة، ثنائية الحلقة أو متعددة الحلقات) وكافة البدائل الأخرى حين تسمح بذلك التكافؤات المتاحة والتي تؤدي إلى مركب ثابت.

لأغراض الوصف الحالي، حين تضم مجموعة استبدال واحدة أو أكثر لمركب له الصيغة (I) مجموعات وظيفية مضمنة في مركب له الصيغة (I)، يمكن اختيار أية مجموعة وظيفية تظهر في أي موقع من المركب الذي يتم الكشف عنه على حدة، وبالشكل الملائم، بشكل مستقل و/ أو يكون بها استبدال اختياري.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، يشير الاصطلاحان "يتم اختيارها على حدة"، أو "يتم اختيار كل منها" إلى بدائل وظيفية في قائمة مجموعات استبدال يمكن ربطها أكثر من مرة واحدة على بنية جزيء لبي، حيث يكون نمط الاستبدال في كل مرة مستقلاً عن النمط في أية مرة أخرى. كذلك، ينبغي إدراك أن استخدام بديل مجموعة استبدال آخر على بنية لبية لمركب يصفه الطلب الحالي يضم استبدال مجموعة الاستبدال العامة بمجموعات استبدال محددة مضمنة في الجنس المحدد، على سبيل المثال، يمكن استبدال أريل بفينيل phenyl أو نفثالينيل naphthalenyl وما إلى ذلك، بحيث يتم تضمين المركب الناتج في مجال المركبات الواردة في الطلب الحالي.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، يعني الاصطلاح "به استبدال اختياري" أن البدائل، أو المجموعات، أو الشقوق أو الشطور المحددة منها تمثل مجال الجنس وقد يتم اختيارها على حدة لاستبدال واحدة أو أكثر من ذرات الهيدروجين hydrogen atoms على الذرة المعينة من رابطة جزيء لبي.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، يعني الاصطلاحان "مركب ثابت" أو "بنية ثابتة" مركباً متماسكاً بما يكفي لعزله إلى درجة نقاء مفيدة عن خليط تفاعل وصياغته في صورة عامل علاجي فعال.

تم الحصول على أسماء المركبات المستخدمة في الطلب الحالي باستخدام برنامج ACD Labs Index Name الذي يتم توفيره بواسطة ACD Labs و/ أو برنامج ChemDraw Ultra الذي يتم توفيره بواسطة CambridgeSoft. وحين يتعارض اسم المركب الذي يكشف عنه الطلب الحالي مع البنية الممثَّلة، تحل البنية التي يتم إظهارها محل استخدام الاسم لتعريف المركب المقصود.

صور المركبات

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، تشير الاصطلاحات "مركب له الصيغة (Ia)"، "مركب له الصيغة (II)"، "مركب له الصيغة (IIa)"، "مركب له الصيغة (III)"، "مركب له الصيغة (IIIa)"، "مركب له الصيغة (IV)" أو "مركب له الصيغة (IVa)" إلى أجانس فرعية من المركب الذي له الصيغة (I) أو صورة منه، على النحو المعرَّف في الطلب الحالي. وبدلاً من تكرار الأجناس الفرعية المتنوعة من المركب الذي له الصيغة (I)، في نماذج معينة، يتم استخدام الاصطلاح "مركب (مركبات) له الصيغة (I) أو صورة منه" بشكل شامل للإشارة إلى مركب (مركبات) له الصيغة (Ia) أو صورة منه، مركب (مركبات) له الصيغة (II) أو صورة منه، مركب (مركبات) له الصيغة (IIa) أو صورة منه، مركب (مركبات) له الصيغة (III) أو صورة منه، مركب (مركبات) له الصيغة (IIIa) أو صورة منه، مركب (مركبات) له الصيغة (IV) أو صورة منه أو مركب (مركبات) له الصيغة (IVa) أو صورة منه، إما بشكل منفصل أو معاً. على هذا النحو، تضم النماذج والإشارات إلى "مركب له الصيغة (I)" المركبات التي لها الصيغة (Ia)، المركبات التي لها

الصيغة (II)، المركبات التي لها الصيغة (IIa)، المركبات التي لها الصيغة (III)، المركبات التي لها الصيغة (IIIa)، المركبات التي لها الصيغة (IV) والمركبات التي لها الصيغة (IVa).

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، يعني الاصطلاح "صورة" مركباً له الصيغة (I) يتم اختياره من حمض حر free acid ، قاعدة حرة free base ، ملح، إستر ester ، هيدرات hydrate ، ذوابة، ناتج خلب، مركب متشابك، صورة متعددة، نظير، أيزومر فراغي stereoisomer ، راسيمات racemate ، متشاكل enantiomer ، مزدوج تجاسم، أو مركب صنوي tautomer منه.

في نماذج معينة يتم وصفها في الطلب الحالي، يتم اختيار صورة المركب الذي له الصيغة (I) من ملح، نظير، أيزومر فراغي stereoisomer ، راسيمات racemate ، متشاكل enantiomer ، مزدوج تجاسم diastereomer أو مركب صنوي tautomer منه.

في نماذج معينة يتم وصفها في الطلب الحالي، يتم اختيار صورة المركب الذي له الصيغة (I) من حمض حر ، نظير، أيزومر فراغي ، راسيمات ، متشاكل ، مزدوج تجاسم أو مركب صنوي منه.

في نماذج معينة يتم وصفها في الطلب الحالي، يتم اختيار صورة المركب الذي له الصيغة (I) من aقاعدة حرة ، نظير، أيزومر فراغي ، راسيمات ، متشاكل ، مزدوج تجاسم أو مركب صنوي منه.

في نماذج معينة يتم وصفها في الطلب الحالي، تكون صورة المركب الذي له الصيغة (I) عبارة عن حمض حر ، قاعدة حرة أو ملح منه.

في نماذج معينة يتم وصفها في الطلب الحالي، تكون صورة المركب الذي له الصيغة (I) عبارة عن نظير له.

وفي نماذج معينة يتم وصفها في الطلب الحالي، تكون صورة المركب الذي له الصيغة (I) عبارة عن أيزومر فراغي ، راسيمات ، متشاكل أو مزدوج تجاسم منه.

في نماذج معينة يتم وصفها في الطلب الحالي، تكون صورة المركب الذي له الصيغة (I) عبارة عن مركب صنوي منه.

في نماذج معينة يتم وصفها في الطلب الحالي، تكون صورة المركب الذي له الصيغة (I) عبارة عن صورة مقبولة صيدلانياً.

في نماذج معينة يتم وصفها في الطلب الحالي، يكون المركب الذي له الصيغة (I) أو صورة منه معزولاً للاستخدام.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، يعني اصطلاح "معزول" حالة فيزيائية لمركب له الصيغة (I) أو صورة منه بعد عزلها و/ أو فصلها و/ أو تنقيتها من عملية تخليقية (على سبيل المثال، من خليط تفاعل) أو مصدر طبيعي أو توليف منه وفقاً لعملية أو عمليات عزل، فصل أو تنقية يتم وصفها في الطلب الحالي أو تكون معروفة جيداً لمن يتمتعون بالمهارة في المجال (على سبيل المثال، الكروماتوجراف، إعادة البلورة وما إلى ذلك) بنقاء كاف للوصف بالآليات التحليلية العيارية التي يتم وصفها في الطلب الحالي أو المعروفة جيداً لمن يتمتع بالمهارة.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "محمية"يعني أن مجموعة وظيفية على مركب له الصيغة (I) أو صورة منه تكون في صورة معدَّلة لتفادي التفاعلات الجانبية غير المرغوب فيها للمجموعة الوظيفية حين يتم إخضاع المركب لتفاعل. يتم التعرف على مجموعات الحماية المناسبة بواسطة من يتمتعون بالمهارة العادية في المجال وبالإشارة إلى للمراجع العيارية ومنها، على سبيل المثال، T. W. Greene et al, Protective Groups in Organic Synthesis (2007), Wiley, New York.

كذلك يضم الاختراع العقاقير الأولية والذوابات من المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورة منها يتم وصفها في الطلب الحالي.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "عقار أولي" يعني تحويل مجموعة وظيفية على مركب له الصيغة (I) تكون في صورة (على سبيل المثال، تعمل كمادة منتجة للعقار فعالة أو غير فعالة) في جسم الكائن الحي للحصول على مركب له الصيغة (I) فعال أو أكثر فعالية أو صورة منه. وقد يتم التحويل بتقنيات مختلفة (على سبيل المثال، بعمليات كيميائية أيضية و/ أو غير أيضية)، مثل، على سبيل المثال، بالانحلال المائي و/ أو الأيض في الدم، الكبد و/ أو الأعضاء والأنسجة الأخرى. تتم مناقشة استخدام العقاقير الأولية بواسطة ك

V.J. Stella, et. al., "Biotechnology: Pharmaceutical Aspects, Prodrugs: Challenges and Rewards," American Association of Pharmaceutical Scientists and Springer Press, 2007.

في أحد الأمثلة، حين يحتوي مركب له الصيغة (I) أو صورة منه على مجموعة وظيفية من حمض كربوكسيل carboxyl ، يمكن أن يشتمل عقار أولي على إستر ester مكوَّن باستبدال ذرة الهيدروجين من مجموعة الحمض بمجموعة وظيفية مثل الكيل وما إلى ذلك. في مثال آخر، حين يحتوي مركب له الصيغة (I) أو صورة منه على مجموعة وظيفية من كحول alcohol ، يمكن تكوين عقار أولي باستبدال ذرة الهيدروجين من مجموعة الكحول بمجموعة وظيفية مثل الكيل أو كربونيل اوكسي carbonyloxy وما إلى ذلك. في مثال آخر، حين يحتوي مركب له الصيغة (I) أو صورة منه على مجموعة أمين وظيفية، يمكن تكوين عقار أولي باستبدال واحدة أو أكثر من ذرات الهيدروجين بالأمين بمجموعة وظيفية مثل الكيل أو كربونيل carbonyl به استبدال.

تضم العقاقير الأولية المقبولة صيدلانياً من المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورة منها تلك المركبات التي بها استبدال بواحدة أو أكثر من المجموعات التالية : حمض استرات acid esters ، إسترات سلفونات sulfonate esters ، إسترات أحماض أمينية amino acid esters ، إسترات فسفونات phosphonate esters (على سبيل المثال، حمض فوسفور أميديك phosphoramidic acid مستخدم في اشتقاق حمض فوسفور أميديك) وإسترات أحادية، ثنائية أو ثلاثية الفسوفات mono-, di- or triphosphate esters بها استبدال آخر بالكيل ، حين يكون ذلك ملائماً. وعلى النحو الذي يتم وصفه في الطلب الحالي، يدرك من يتمتع بالمهارة العادية في المجال أنه يمكن استخدام واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال هذه في توفير مركب له الصيغة (I) أو صورة منه كعقار أولي.

يمكن أن تكوِّن المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورة منها أملاحاً، وتعتبر ضمن مجال الوصف الحالي. وينبغي إدراك أن الإشارة إلى مركب له الصيغة (I) أو صورة منه في الطلب الحالي تضم الإشارة إلى الأملاح منه، ما لم تتم الإشارة إلى خلاف ذلك. يشير الاصطلاح "ملح (أملاح)"، بحسب استخدامه في الطلب الحالي، إلى الأملاح الحمضية المكونة باستخدام أحماض غير عضوية inorganic و/ أو عضوية organic، بالإضافة إلى الأملاح القاعدية المكونة باستخدام

قواعد غير عضوية و/ أو عضوية. بالإضافة إلى ذلك، حين يحتوي مركب له الصيغة (I) أو صورة منه على شطر قاعدي basic moiety ، مثل، بشكل غير حصري بيريدين pyridine أو إيميدازول imidazole ، وشطر حمضي acidic moiety ، مثل، لكن بشكل غير حصري حمض كربوكسيلي carboxylic acid ، يمكن أن تتكون أيونات مزدوجة zwitterions ("أملاح داخلية") وتعتبر ضمن الاصطلاح "ملح (أملاح)" بحسب الاستخدام في الطلب الحالي.

الاصطلاح "ملح (أملاح) مقبول صيدلانياً"، بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، أملاح المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورة منها يتم وصفها في الطلب الحالي آمنة وفعالة (أي، غير سامة، مقبولة فسيولوجياً) للاستخدام مع الكائنات الثديية وتتسم بنشاط حيوي، على الرغم من أن أملاحاً أخرى تعتبر مفيدة أيضاً. ويمكن تكوين أملاح المركبات التي لها الصيغة (I)، على سبيل المثال، بتفاعل مركب له الصيغة (I) مع كمية من حمض أو قاعدة، مثل كمية مكافئة، في وسط مثل وسط يترسب به الملح أو في وسط مائي متبوع بالتجفيف بالتجميد.

تضم الأملاح المقبولة صيدلانياً واحداً أو أكثر من أملاح المجموعات الحمضية أو القاعدية الموجودة في المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورة منها يتم وصفها في الطلب الحالي. تضم نماذج أملاح إضافة الحمض، وبشكل غير حصري، ملح :

أسيتات acetate ، فوسفات الأحماض acid phosphate ، أسكوربات ascorbate ، بنزووات benzoate ، سلفونات بنزين benzenesulfonate ، بيكبريتات bisulfate ، بيطرطرات bitartrate ، بورات borate ، بيوتيرات butyrate ، كلوريد chloride ، سيترات citrate ، كافورات camphorate ، سلفونات كافور camphorsulfonate ، إيثان سلفونات ethanesulfonate ، فورمات formate ، فيومارات fumarate ، جينتيسينات gentisinate ، جلوكونات gluconate ، جلوكارونات glucaronate ، جلوتامات glutamate ، هيدروبروميد hydrobromide ، هيدروكلوريد hydrochloride ، داي هيدروكلوريد dihydrochloride ، هيدرويوديد hydroiodide ، أيزونيكوتينات isonicotinate ، لاكتات lactate ، ماليات maleate ، ميثان سلفونات methanesulfonate ، نفثالين سلفونات naphthalenesulfonate ، نيترات nitrate ، أوكسالات oxalate ، باموات pamoate ، بانتوثينات pantothenate ، فوسفات phosphate ، بروبيونات propionate ، ساكارات

saccharate ، ساليسيلات salicylate ، سكسينات succinate ، كبريتات sulfate ، طرطرات tartrate ، ثيو سيانات thiocyanate ، تولوين سلفونات toluenesulfonate (معروف أيضاً باسم توسيلات tosylate)، تراي فلوروأسيتات trifluoroacetate ، ملح حمض تراي فلوروأسيتيك trifluoroacetic acid وما إلى ذلك.

يضم واحد أو أكثر من نماذج أملاح إضافة الحمض ملح الكلوريد chloride ، الهيدروكلوريد hydrochloride ، داي هيدروكلوريد dihydrochloride ، تراي هيدروكلوريد trihydrochloride ، هيدروبروميد hydrobromide ، أسيتات acetate ، دي أسيتات diacetate ، ميثان سلفونات methanesulfonate ، كبريتات sulfate ، تراي فلوروأسيتات trifluoroacetate ، ملح حمض تراي فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid وما إلى ذلك.

تضم النماذج الأكثر تحديداً ملح كلوريد chloride ، هيدروكلوريد hydrochloride ، داي هيدروكلوريد dihydrochloride ، هيدروبروميد hydrobromide ، ميثان سلفونات methanesulfonate ، كبريتات sulfate ، تراي فلوروأسيتات trifluoroacetate ، ملح حمض تراي فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid وما إلى ذلك.

في نماذج معينة للمركبات التي لها الصيغة (I) أو صورة منها يتم وصفها في الطلب الحالي، يتم عزل المركب في صورة ملح، حيث يكون المركب مرفقاً مع الملح بنسبة يتم تمثيلها، في مثال غير حصري، "مركب:ملح (B:A)،" حيث تمثل "A" و"B" مكافئات المركب إلى الملح في الصورة المعزولة.

بالإضافة إلى ذلك، تتم مناقشة الأحماض التي تعتبر مناسبة لتكوين أملاح مقبولة صيدلانياً من مركبات صيدلانية قاعدية، على سبيل المثال، بواسطة :

P. Stahl et al, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33, 201-217; Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York;

and in The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website). يتم تضمين هذه الكشوفات في الطلب الحالي كمرجع لها.

تضم الأملاح القاعدية المناسبة، لكن بشكل غير حصري، أملاح الألمنيوم aluminum ، الآمونيوم ammonium ، الكالسيوم calcium ، الليثيوم lithium ، المغنسيوم magnesium ، البوتاسيوم potassium ، الصوديوم sodium ، الزنك zinc ، وداي إيثانول أمين diethanolamine.

كذلك يمكن أن تكوِّن مركبات معينة لها الصيغة (I) أو صورة منها يتم وصفها في الطلب الحالي أملاحاً مقبولة صيدلانياً مع القواعد العضوية (على سبيل المثال، مركبات الأمين العضوية) مثل، لكن بشكل غير حصري، مركبات داي سيكلوهكسيل أمين، مركبات t-بيوتيل أمين tert-butyl amines وما إلى ذلك، ومع الأحماض الأمينية المختلفة مثل، لكن بشكل غير حصري، أرجينين arginine ، لايسين lysine وما إلى ذلك. يمكن تحويل المجموعات القاعدية المحتوية على النيتروجين إلى الصورة الرباعية بعوامل مثل هاليدات alkyl أقل (على سبيل المثال، مركبات methyl, ethyl, and butyl chlorides, bromides and iodides)، كبريتات داي الكيل dialkyl sulfates (على سبيل المثال: dimethyl, diethyl, and dibutyl sulfates)، هاليدات السلاسل الطويلة (على سبيل المثال، مركبات decyl, lauryl, and stearyl chlorides, bromides and iodides)، هاليدات ار الكيل aralkyl halides(على سبيل المثال، مركبات بروميد بنزيل وفينيثيل benzyl and phenethyl bromides)، وغيرها.

تعتبر كافة أملاح الأحماض وأملاح القواعد هذه ضمن مجال الأملاح المقبولة صيدلانياً التي يتم وصفها في الطلب الحالي. بالإضافة إلى ذلك، تعتبر كل أملاح الأحماض والقواعد هذه مكافئة للصور الحرة من المركبات المناظرة لأغراض الكشف الحالي.

كذلك قد توجد المركبات التي لها الصيغة (I)، وصورها، في صورة مركب صنوي. تعتبر كافة صور المركبات الصنوية هذه متوقعة وتعتبر ضمن مجال المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورة منه على النحو الذي يتم وصفه في الطلب الحالي.

يمكن أن تحتوي المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورها على مراكز غير متماثلة أو كيرالية، و، من ثم، قد توجد في صور أيزومرات فراغية مختلفة. يضم الوصف الحالي كافة صور الأيزومرات الفراغية من المركبات التي لها الصيغة (I) بالإضافة إلى خلائطها، بما في ذلك الخلائط الراسيمية racemic mixtures .

قد تضم المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورها التي يتم وصفها في الطلب الحالي واحداً أو أكثر من المراكز الكيرالية chiral centers ، وبهذا قد توجد كخلائط راسيمية (R/S) أو متشاكلات ومزدوجات تجاسم نقية إلى حد كبير. كذلك قد توجد المركبات كمتشاكلات (R) أو (S) نقية إلى حد كبير (عند وجود مركز كيرالي واحد). في أحد النماذج، تكون المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورها التي يتم وصفها في الطلب الحالي عبارة عن أيزومرات (S) وقد توجد كتركيبات نقية تشاكلياً تتشمل إلى حد كبير على أيزومرات (S) فقط. في نموذج آخر، تكون المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورها التي يتم وصفها في الطلب الحالي عبارة عن أيزومرات (R) وقد توجد كتركيبات نقية تشاكلياً تشتمل إلى حد كبير على أيزومرات (R) فقط. وكما يدرك من يتمتع بالمهاة في المجال، في حالة وجود أكثر من مركز كيرالي، قد توجد المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورها التي يتم وصفها في الطلب الحالي كأيزومر (R، R)، (R، S)، (S، R) أو (S، S)، على النحو المعرَّف بواسطة IUPAC Nomenclature Recommendations.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، يشير الاصطلاح "نقية إلى حد كبير" إلى المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورها المكونة إلى حد كبير من أيزومر واحد بكمية أكبر من أو تساوي 90٪، بكمية أكبر من أو تساوي 92٪، بكمية أكبر من أو تساوي 95٪، بكمية أكبر من أو تساوي 98٪، بكمية أكبر من أو تساوي 99٪، أو بكمية تساوي 100٪ من الأيزومر الوحيد.

في أحد جوانب الوصف، يكون مركب له الصيغة (I) أو صورة منه عبارة عن متشاكل enantiomer (S) نقي إلى حد كبير موجود بكمية أكبر من أو تساوي 90٪، بكمية أكبر من أو تساوي 92٪، بكمية أكبر من أو تساوي 95٪، بكمية أكبر من أو تساوي 98٪، بكمية أكبر من أو تساوي 99٪، أو بكمية تساوي 100٪.

في أحد جوانب الوصف، يكون مركب له الصيغة (I) أو صورة منه عبارة عن متشاكل (R) نقي إلى حد كبير موجود بكمية أكبر من أو تساوي 90٪، بكمية أكبر من أو تساوي 92٪، بكمية أكبر من أو تساوي 95٪، بكمية أكبر من أو تساوي 98٪، بكمية أكبر من أو تساوي 99٪، أو بكمية تساوي 100٪.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، يشير الاصطلاح "راسيمات racemate " إلى أي خليط من الصور المجسمة المنظورية التي لا تكون "نقية تشاكلياً"، بما في ذلك خلائط منها، بشكل غير حصري، بنسبة تبلغ حوالي 50/50، حوالي 40/60، حوالي 30/70، أو حوالي 20/80، حوالي 15/85 أو حوالي 10/90.

بالإضافة إلى ذلك، تضم المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورها التي يتم وصفها في الطلب الحالي كافة الأيزومرات الهندسية والمواضعية. على سبيل المثال، إذا كان مركب له الصيغة (I) أو صورة منه تتضمن رابطة مزدوجة أو حلقة مدمجة، تعتبر الصور سيس وترنس، بالإضافة إلى خلائطها، ضمن مجال المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورها التي يتم وصفها في الطلب الحالي.

يمكن فصل خلائط مزدوجات التجاسم إلى مزدوجات تجاسمها الفردية على أساس فروقها الكيميائية الفيزيائية بالطرق المعروفة جيداً لمن يتمتعون بالمهارة في المجال، مثل، على سبيل المثال، الكروماتوجراف و/ أو البلورة التجزيئية. ويمكن فصل المتشاكلات باستخدام عمود HPLC كيرالي أو طرق الكروماتوجراف الأخرى المعروفة لمن يتمتعون بالمهارة في المجال.

كذلك يمكن فصل المتشاكلات بتحويل الخليط التشاكلي إلى خليط مزدوج تجاسم diastereomer بالتفاعل مع مركب ملائم نشط ضوئياً (على سبيل المثال، مركب ثانوي كيرالي مثل كحول كيرالي أو كلوريد حمض Mosher's acid chloride)، وفصل مزدوجات التجاسم وتحويل (على سبيل المثال، الحل المائي) مزدوجات التجاسم الفردية إلى المتشاكلات النقية المناظرة.

تعتبر كافة الأيزومرات الفراغية (على سبيل المثال، الأيزومرات الهندسية، الأيزومرات الضوئية وما إلى ذلك) من المركبات التي لها الصيغة (I) الحالية أو صورها (بما في ذلك الأملاح، الذوابات solvates ، الإسترات esters والعقاقير الأولية والعقاقير الأولية المحولة منها)، والتي قد توجد

نتيجة ذرات الكربون غير المتماثلة على مجموعات الاستبدال المختلفة، بما في ذلك الصور التشاكلية (والتي قد توجد حتى في غياب ذرات الكربون غير المتماثلة)، الصور الروتاميرية، الأيزورمات اللامدارية، الصور مزدوجة التجاسم والصور الأيزومرية النطاقية، متوقعة ضمن مجال الوصف الوارد في الطلب الحالي. وقد تكون الأيزومرات الفراغية من المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورها التي يتم وصفها في الطلب الحالي، على سبيل المثال، خالية إلى حد كبير من الأيزومرات الأخرى، أو قد توجد في خليط راسيمي، على النحو المبين أعلاه.

ينطبق استخدام الاصطلاحات "ملح"، "ذوابة"، "إستر ester "، "عقار أولي" وما إلى ذلك، بنفس القدر على الملح، الذوابة، الإستر والعقار الأولي من المتشاكلات، الأيزومرات الفراغية، الروتاميرات، المركبات الصنوية، الأيزومرات المواضعية، الراسيمات ، النظائر أو العقاقير الأولية من المركبات الحالية.

يشير الاصطلاح "نظير متماثل" إلى المركبات ثرية النظائر المشعة التي لها الصيغة (I) أو صورها المطابقة لتلك المبينة في الطلب الحالي، باستثناء استبدال واحدة أو أكثر من الذرات بذرة لها كتلة ذرية أو رقم كتلة مختلف عن الكتلة الذرية أو رقم الكتلة الموجود عادة في الطبيعة. تضم أمثلة النظائر المشعة التي يمكن تضمينها في المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورها التي يتم وصفها في الطلب الحالي النظائر المشعة للهيدروجين، الكربون، النيتروجين، الأوكسجين، الفسفور phosphorus ، الفلور fluorine والكلور chlorine ، مثل H2، H3، C13، C14، N15، O18، O17، P31، P32، S35، F18، Cl35 وCl36، على الترتيب، ويعتبر كل منها أيضاً ضمن مجال الوصف الحالي.

تعتبر صور معينة ثرية بالنظائر المشعة من المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورها التي يتم وصفها في الطلب الحالي (على سبيل المثال، تلك المعلَّمة باستخدام H3 وC14) مفيدة في اختبارات توزيع مركب و/ أو الركيزة في الأنسجة. تعتبر النظائر المشعة المعالجة بالتريتيوم (أي، H3) وكربون-14 (أي، C14) مفضلة بشكل خاص لسهولة تحضيرها وقابليتها للاكتشاف. كذلك، قد يؤدي الاستبدال بنظائر مشعة مثل الديوتيريوم deuterium (أي، "الثرية بالديوتيريوم deuterium ") إلى مزايا علاجية معينة ناتجة عن ثبات أيضي أكبر (على سبيل المثال، زيادة فترة منتصف العمر في جسم الكائن الحي)، زيادة القابلية للذوبان، انخفاض متطلبات الجرعة (على

سبيل المثال، زيادة الإتاحة الحيوية)) أو انخفاض السمية (على سبيل المثال، انخفاض تثبيط الإنزيمات الأيضية) ومن ثم قد تكون مفضلة في بعض الظروف.

قد يوجد واحد أو أكثر من المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورة منه يتم وصفها في الطلب الحالي في صور غير ذائبة وكذلك ذائبة مع المذيبات المقبولة صيدلانياً مثل الماء، إيثانول، وما إلى ذلك، ويضم الوصف في الطلب الحالي الصور المذابة وغير المذابة.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، يعني الاصطلاح "ذوابة" الربط الفيزيائي لمركب له الصيغة (I) أو صورة منه يتم وصفها في الطلب الحالي مع واحد أو أكثر من جزيئات المذيب. يتضمن هذا الربط الفيزيائي درجات متفاوتة من الروابط الأيونية والتساهمية، بما في ذلك الروابط الهيدروجينية. وفي أمثلة معينة يمكن عزل الذوابة، على سبيل المثال عند تضمين واحد أو أكثر من جزيئات المذيبات في المصفوفة البلورية للمادة الصلبة البلورية. وبحسب الاستخدام في الطلب الحالي، تضم "الذوابة" ذوابات طور المحلول والذوابات القابلة للعزل. تضم الأمثلة غير الحصرية على الذوابات المناسبة مركبات إيثانولات ethanolates ، مركبات ميثانولات methanolates ، وما إلى ذلك.

يمكن اختيارياً تحويل واحد أو أكثر من المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورها التي يتم وصفها في الطلب الحالي إلى ذوابة. يعتبر تحضير الذوابات معروفاً بوجه عام. وتتضمن عملية نمطية غير حصرية إذابة مركب له الصيغة (I) أو صورة منه بكمية مرغوب فيها من المذيب المرغوب فيه (العضوي أو من الماء أو خلائط منهما) عند درجة حرارة أعلى من درجة حرارة البيئة المحيطة، وتبريد المحلول بمعدل كاف لتكوين بلورات يتم بعد ذلك عزلها بالطرق العيارية. تظهر التقنيات التحليلية مثل، على سبيل المثال الفحص المجهري بالأشعة تحت الحمراء، وجود المذيب (أو الماء) في البلورات كذوابة (أو هيدرات hydrate).

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، يعني الاصطلاح "هيدرات hydrate " ذوابة حيث يكون جزيء المذيب عبارة عن الماء.

كذلك تعتبر الصور البللورية وغير البللورية متعددة الأشكال من المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورها، والأملاح، الذوابات، الإسترات والعقاقير الأولية من المركبات التي لها الصيغة (I) أو

صورها، ضمن مجال المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورها التي يتم وصفها في الطلب الحالي.

استخدامات المركبات

تم التعرف على الجين الورمي Bmi-1 لأول مرة كجزء من منطقة إدخال/ تنشيط رئيسية من فيروس الابيضاض الجرذي Moloney في أوائل التسعينات من القرن العشرين (1-6). Bmi-1 عبارة عن فرد في مجموعة Polycomb (PcG) من كوابت النسخ الوراثي وتم التعرف عليه كمنظِّم ضروري للتجديد الذاتي للخلايا الجذعية المكوِّنة للدم hematopoietic stem cell (HSC) (76، 77). وجد Park أن Bmi-1 يتم التعبير عنه بدرجة عالية في HSCs الفأرية والبشرية المنقَّاة وأن غياب Bmi-1، كما يظهر في الفئران المعطل بها Bmi-1، يؤدي إلى الفقدان المضطرد لكافة السلالات المكونة للدم (76). علاوة على ذلك، أظهر زرع الخلايا الكبدية الجنينة من اليوم 14.5 من Bmi-1-/- في فئران طبيعية معرضة للأشعة بشكل سام، أن الخلايا كانت غير قادرة على إعادة تكوين الخلايا شبه النخاعية، خلايا B، وخلايا T لأن Bmi-1-/- HSCs كانت غير قادرة على التجديد (76).

بالإضافة إلى دور Bmi-1 في التجديد الذاتي لـ HSC، وُجد أن التعبير عن الجين المحوَّل Bmi-1أدى إلى حث الورم اللمفي في الفئران (2). ولقد وُجد أيضاً أنه يتم إفراط التعبير عن Bmi-1في كثير من أنواع الأورام، بما في ذلك الابيضاض النخاعي الحاد، الورم الأرومي النخاعي، الورم الأرومي العصبي، سرطان القولون والمستقيم، سرطان الرئة، وسرطان البروستاتا، ووجد أنه يزيد مع الأمراض الخبيثة (34، 78، 61، 79، 80، 65، 43). وقد اتضح أن فقدان Bmi-1 في سلالات الخلايا السرطانية البشرية المتنوعة من خلال تداخل RNA (RNAi) خاص بـ Bmi-1 يؤدي إلى موت الخلايا الحاد وتثبيط نموها، بينما اتضح أن فقدان Bmi-1 في سلالات الخلايا الطبيعية المختلفة يؤدي إلى تثبيط معتدل فقط في النمو ولا يؤدي إلى درجة كبيرة من موت الخلايا (69). على هذا النحو، يعتبر Bmi-1 ضرورياً لنجاة الخلايا السرطانة لكن له أدنى تأثير على نجاة الخلايا الطبيعية.

بعد ذلك اتضح أن Bmi-1 يعمل كجين ورمي تجريبياً واتضح أنه فعال بشكل خاص مع c-myc في بدء الورم اللمفي في الفئران (7، 8). ولقد تم إرجاع دور Bmi-1 في تكون الورم اللمفي جزئياً إلى كبت نسخ موضع INK4a (المحتوي على كل من جيني p16INK4A و p14ARF) مما يؤدي إلى المحافظة على تكاثر خلايا السرطان والورم ومنع التمايز (7، 9). ولقد تم على نطاق واسع دراسة فقدان التعبير عن الموضع INK4a نتيجة كبت المعزِّز ويعتبر هاماً لتقدم ومآل الكثير من أنواع سرطانات الدم (10، 11). أحياناً يتم فقدان موضع INK4a بالحذف في الابيضاض والورم اللمفي (12، 13).

ومع ذلك، اتضح أن Bmi-1 يلعب دوراً في تكون الورم في النماذج التي تفتقر إلى الموضع INK4a، بشكل يدل على أنه يتم تنظيم المواضع الأخرى الهامة في السرطان بهذا البروتين (14). أظهرت النتائج التجريبية أيضاً أن فقدان Bmi-1 يحث إيقاف النمو والشيخوخة في خلايا الساركومة الليفية المعروف أنها تفتقر إلى INK4a (15). هناك دليل أيضاً على أن Bmi-1 هام في المسار القنفذي hedgehog (Hh) في سرطان الثدي. يؤدي تنشيط إشارات Hh إلى زيادة التعبير عن Bmi-1، بينما يؤدي تنظيم Bmi-1 بالخفض (من خلال siRNA) إلى إلغاء تأثيرات إرسال إشارات Hh على تكون تكتلات خلايا غدة الثدي في المختبر وتثبيط النمو القنواتي/ السنخي في الفئران (16). ولقد أظهرت الأبحاث الحديثة دور Bmi-1 في تنظيم التعبير عن جين Hox. أدى تعطيل Bmi-1 إلى فقدان عام ونوعي في معالجة H2A بواسطة يوبيكويتين، رفع جين HoxC5، وتثبيط نمو خلايا HeLa (17). أظهرت دراسة أخرى أن E2F6 و-Bmi 1يشتركان في تنظيم التعبير عن Hox (خصوصاً Hox C10 و B9)، ويؤثران بعد ذلك على نمو الهيكل المحوري، لكن ليس في التعبير عن موضع INK4a-Arf. تبرز هذه المكتشفات أهمية تفاعل E2F6-Bmi-1 ويوحي بأنه يتم تنظيم مواضع Hox و INK4a-Arf بآليات معتمدة على Bmi-1 مختلفة نوعاً ما (18). وتوحي الأبحاث الحالية بأن Bmi-1 له أدوار مختلفة معتمدة على أنواع الخلايا و/ أو مراحل النمو. وما زالت الجينات الأخرى التي يتم تنظيمها بواسطة Bmi-1 غير معروفة.

ولقد وُجد أن Bmi-1 يتم التعبير عنه بدرجة عالية في الأمراض الخبيثة، مثل الأورام اللمفية المنتشرة في خلايا B الضخمة diffuse large B cell lymphomas(DLBCL)، الورم

اللمفي غير هودجكن B cell non-Hodgkin's lymphoma في خلايا B، الورم اللمفي لهودجكن Hodgkin's lymphoma ، الابيضاض النخاعي الحاد acute myeloid leukemia ، سرطانة القولون والمستقيم colorectal carcinoma ، سرطانة الكبد liver carcinoma ، سرطان الرئة في الخلايا غير الصغيرة non-small cell lung cancer ، سرطانة الثدي breast carcinoma والورم الأرومي النخاعي medulloblastoma. ولقد كشفت دراسة الفئران المعطَّل بها Bmi-1 عن أن Bmi-1 مطلوب للتجديد الذاتي لكل من خلايا الابيضاض والخلايا الجذعية المكونة للدم الطبيعية.

بالإضافة إلى ذلك، هناك أدلة تربط مستويات Bmi-1 بأنواع أورام الدم، خصوصاً الورم اللمفي لـ Burkitt، الورم اللمفي في الخلايا البدينة، الورم اللمفي لهودجكين (21-23)، الورم اللمفي لغير هودجكين، بعض الأورام اللمفية في خلايا T (2، 24-31)، الابيضاض النخاعي الحاد و T-ALL(32-35). ولقد لاحظ Raaphorst et al أنه، في الورم اللمفي لهودجكين، يعتقد أن خلايا Reed-Sternberg (HRS) تعبر بشكل مشترك عن Bmi-1،EZH2 ، و Mib-1/Ki-67. ولأن خلايا HRS يعتقد أنها تنشأ من الخلايا اللمفية المركزية الجرثومية التي تعبر عن Bmi-1، ينبغي أن تفقد هذه الخلايا اللمفية القدرة على التعبير عن Bmi-1 (وتكسب القدرة على التعبير عن EZH2) مع تمايزها. توحي هذه الملاحظات بأن الورم اللمفي لهودجكين مرتبط بالتعبير المشترك الزائغ عن Bmi-1 وEZH2 في هذه الخلايا (22). أظهر تقييم مجموعات الخلايا الجذعية في الابيضاض النخاعي الحاد بواسطة van Gosliga et al (36) أن خلايا CD34+/CD38- يمكنها تكوين مستعمرات مرصوفة متعلقة بالابيضاض على ركيزة من نخاع العظم من خلال جولتين على الأقل من التمدد الممثَّل على أقلية شديدة من مجموعة الخلايا. أظهر مزيد من التحليل أن مجموعة الخلايا هذه تعبر عن مستويات عالية من Bmi-1 mRNA ويمكن أن تؤدي إلى نوع شرس من الابيضاض في الفئران، بينما لا تستطيع ذلك الخلايا التي بها مستويات أقل من Bmi-1 mRNA(36). توحي هذه الدراسات باشتراك Bmi-1 في نمو الأورام ونجاة الخلايا وتوحي بوظيفة مركزية في بدء الورم والاحتفاظ بخلايا السرطان والورم الجذعية.

ولقد اتضح أن لمستويات Bmi-1 أهمية متعلقة بالمآل في عدد من أنواع الأورام. يمكن التعرف على مثال لهذا في الابيضاض النخاعي الحاد بناء على النتائج من دراسة لتقييم القيمة المتعلقة

بالمآل لمستويات Bmi-1 العالية في 64 مريض (32). على أساس القمية المتوسطة لـ Bmi-1 (54.58٪)، تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين وتمت مراقبتهم فيما يتعلق بالنجاة. تمتع المرضى الذين لديهم طبيعة موجبة لـ Bmi-1 أقل (أقل من55٪، n =33) نجاة إجمالية أطول بدرجة كبيرة (P=0.0001)، نجاة بدون انتكاس (P=0.0072) وفترة هدأة (P=0.0065) عند مقارنتهم بالمرضى الذين لديهم مستويات أعلى من Bmi-1 (أكبر من 55٪، n=31، على الترتيب)، بغض النظر عن المجموعة العمرية (32). بشكل مماثل، أظهر Van Galen et al (37) أن مستويات Bmi-1 دالة على المآل بدرجة عالية في الأورام اللمفية المنتشرة في خلايا B الضخمة diffuse large B cell lymphomas (DLBCL) (37). وتنشأ الخلايا الورمية في حالات DLBCL عن خلايا B المركزية الجرثومية germinal centre B (GCB) أو سلالتها (38). ولقد أظهرت تحليلات المصفوفات الدقيقة الحديثة أن بعض DLBCL تشبه من ناحية النمط الظاهري خلايا GCB غير الورمية، بينما يظهر بعضها خصائص تعبير مماثلة لها في خلايا B المنشطة activated B cells (ABC) (39).

علاوة على ذلك، يتمتع المرضى المصابون بنمط ظاهري شبيه بـ GCB بمآل أفضل بكثير من المرضى المصابين بنمط ظاهري شبيه بـ ABC (40). ولقد تم التعرف على Bmi-1 كواحد من الجينات التي تميز DLBCL الشبيه بـ ABC (39)،(41). ولقد ربطت مجموعات أخرى مستويات Bmi-1 المرتفعة بسوء المآل في الورم اللمفي بالخلايا البدينة mantle cell lymphoma (MCL)، الورم اللمفي لغير هودجكين وأنواع الابيضاض الأخرى (22، 26، 27، 29، 42-44)، بالإضافة إلى الكثير من أنواع الأورام بما في ذلك الورم الأرومي العصبي neuroblastoma ، الورم الدبقي الأولي glioblastoma ، سرطانة الخلايا الكبدية hepatocellular carcinoma ، وسرطانات الثدي breast ، القولون والمستقيم colorectal ، البروستاتا prostate ، الرئة lung ، المعدة gastric والغدة اللعابية salivary gland (45-57).

ولقد اتضح أيضاً أن فقدان التعبير من موضع INK4A له قيمة متعلقة بالمآل (12، 13). في مجموعها، توحي هذه البيانات باشتراك Bmi-1 بقوة في السرطان وتوحي بأن تثبيط التكاثر الخلوي غير المقنن بتثبيط وظيفة Bmi-1 وخفض مستوى Bmi-1 في خلية سرطان، خلية ورم، خلية

سرطانية جذعية أو خلية ورمية جذعية أثر علاج مفيد لدى المرضى المصابين بأنواع متعددة من السرطان، خصوصاً لدى المصابين بسرطانات في الدم.

على سبيل المثال، MCL عبارة عن ورم لمفي لغير هودجكين نادر، شرس وغير قابل للشفاء في خلايا B وصامد (أي، مقاوم للعلاج الكيميائي التقليدي) ويرتبط بسوء المآل. يتسم MCL بتغير الموضع t (14؛11) (q32؛q13)، ما يؤدي إلى تكبير والتعبير المفرط عن جين Bmi-1 من مجموعة الأمشاط المتعددة، والذي يعمل بشكل طبيعي على التجديد الذاتي للخلايا الجذعية المكونة للدم لكن له القدرة على حث الأورام عند فرط التعبر عنه.

يمثل الورم النخاعي المتعدد مرضاً خبيثاً قاتلاً آخر في خلايا B يتسم بتراكم خلايا البلازما غير الطبيعية في نخاع العظم. ويعتبر العلاج العياري للورم النخاعي المتعدد مماثلاً لمسار MCL ويتكون بشكل طبيعي من علاج كيميائي توليفي يؤدي غالباً إلى معدل استجابة عبارة عن 60-70٪. ومع ذلك، يتعرض معظم المرضى في النهاية لانتكاسة، مما يجعل الخيارات العلاجية أمام المرضى محدودة. ولقد كشف الوصف الحديث للتعبير الجيني عن خلايا الورم النخاعي المتعدد عن ارتفاع مستويات التعبير عن Bmi-1 مقارنة بها في خلايا البلازما الطبيعية، على النحو الذي يؤكده التبقيع المناعي.

ولقد اتضح أنه يتم تنظيم Bmi-1 من ناحية النسخ الوراثي بواسطة عدد من العوامل بما في ذلك SALL4، FoxM1، c-myc، E2F-1 وMel18. ويمثل Bmi-1 وSALL4 جينات ورمية مفترضة تعدِّل الفعالية المتعددة للخلايا الجذعية وتلعب دوراً في حدوث الابيضاض. واتضح أيضاً أن ALL4 الجرذي يلعب دوراً أساسياً في الاحتفاظ بخصائص خلايا ES (الجذعية الجنينية embryonic stem) والتحكم في مصير كتلة الخلايا الداخلية الأولية. ولقد أظهر Yang et al أن النسخ الوراثي من المعزز Bmi-1 يتم تنشيطه بشكل ملحوظ بواسطة SALL4 بطريقة معتمدة على الجرعة (35). يتم التعبير عن عامل النسخ الوراثي لعلبة Forkhead المعروف باسم FoxM1 في الخلايا المتكاثرة واتضح أنه يرفع مستويات Bmi-1 في خلايا NIH 3T3 المحولة استجابة للإجهاد التأكسدي من خلال تنشيط c-myc (58). ويعمل نظير Bmi-1، Mel18، كعامل كبت فعال على التعبير عن Bmi-1. وتحتوي المنطقة المعزِّزة لـ Bmi-1 على علبة Eوظيفية يمكن من خلالها أن ينظم c-myc وMel-18 التعبير عن Bmi-1. ولأن Mel18

يخفض التعبير عن c-myc و Bmi-1 يمثل هدف c-myc، توحي هذه البيانات بأن Mel18 ينظم التعبير عن Bmi-1 من كبت c-myc أثناء شيخوخة الخلايا و، على هذا النحو، يربط c-myc ووظيفة الأمشاط المتعددة (59). بشكل مماثل، يوحي تقرير حديث بأن E2F-1 قد ينظم أيضاً مستويات Bmi-1 في الورم الأرومي العصبي (60). يحتوي معزِّز Bmi-1 على موضع ربط E2F مفترض مطلوب لتنشيط التركيب المبلِّغ المعتمد على المعزز Bmi-1 بواسطة E2F-1. ولم يتم تسجيل التحكم في إنتاج Bmi-1 بشكل تال على النسخ الوراثي أو تال على النقل الوراثي.

وبدون التقيد بنظرية معينة، تقوم المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورها التي يتم وصفها في الطلب الحالي بتنشيط مسار تلاشي الخلايا على النحو المحدد بواسطة التعبير عن أنيكسين V annexin ، وكذلك انقسام إنزيم poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) and caspase-7 and caspase-9. كذلك أظهرت تحليلات دورات الخلايا للخلايا المعالجة بهذه المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورها حظراً في الطور G2/M متبوع بتعدد الصيغ الصبغية. توحي هذه الاكتشافات بأن Bmi-1 قد يلعب دوراً أيضاً في إصلاح DNA و/ أو تنظيم الانقسام الفتيلي. تعتبر المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورها التي يتم وصفها في الطلب الحالي مثبطات مفيدة لوظيفة Bmi-1 وتؤدي إلى انخفاض مستوى بروتين Bmi-1 ومن ثم تعتبر مواد علاجية محتملة لأي خلية سرطانية، خلية ورمية، خلية جذعية سرطانية أو خلية جذعية ورمية تعبر بشكل مفرط عن Bmi-1. بالإضافة إلى ذلك، تثبط المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورها التي يتم وصفها في الطلب الحالي وظيفة Bmi-1 وتخفض مستويات Bmi-1 في بيئات الخلايا الجذعية السرطانية والخلايا الجذعية الورمية وتعتبر على هذا النحو مفيدة في استهداف مجموعات الخلايا السرطانية التي اتضح أنها مقاومة للعلاجات الحالية (على سبيل المثال، مثل تلك التي تستخدم عوامل علاجية كيميائية ضخمة وصغيرة الجزيئات والعلاجات الإشعاعية، بالإضافة إلى العلاجات الموجهة التي تعمل بشكل رئيسي بإتلاف خلايا الانقسام الفتيلي بلا تمييز).

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، فإن صورة الأحرف المائلة من "Bmi-1"، ما لم يتم تحديد خلاف ذلك أو يتضح خلاف ذلك من سياق الوصف، تشير إلى جين Bmi-1. وتشير صورة

الأحرف غير المائلة من "Bmi-1"، صورة الأحرف الكبيرة "BMI-1" أو اصطلاح "بروتين-Bmi 1"، ما لم يتم تحديد خلاف ذلك أو يتضح خلاف ذلك من سياق الوصف، إجمالاً إلى بروتين Bmi-1.

وبحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "مثبِّط Bmi-1" أو عبارة (أو بدائلها) "يثبط وظيفة Bmi-1 ويخفض مستوى Bmi-1" إلى التثبيط التالي على النسخ الوراثي لوظيفة بروتين Bmi-1 والانحلال التالي، مما يؤدي إلى انخفاض مستويات بروتين Bmi-1 الموجودة في بيئة ورم بما في ذلك، لكن بشكل غير حصري، في بيئات المختبر وجسم الكائن الحي المشتملة على خلايا جذعية سرطانية cancer stem cells أو خلايا جذعية ورمية tumor stem cells أو خلايا جذعية سرطانية وخلايا جذعية ورمية tumor stem cells.

ووفقاً للوصف الحالي، المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورها التي تثبط وظيفة Bmi-1 وتخفض مستوى Bmi-1 تثبط أيضاً تكاثر الخلايا الورمية في المختبر وفي جسم الكائن الحي وتعزز حساسية المجموعات المقاومة ذاتياً (على سبيل المثال، إما "الخلايا الجذعية السرطانية"، "الخلايا الجذعية الورمية" أو كليهما) لعوامل العلاج الكيميائي. ولقد تم تسجيل ارتفاع التعبير عن Bmi-1 البشري في عينات السرطان وسلالات الخلايا السرطانية المتعددة (2، 42، 51، 56، 61-68). ولقد تعرف مقدمو الطلب على المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورها التي تثبط وظيفة Bmi-1 وتخفض مستوى Bmi-1 في المختبر وفي جسم الكائن الحي، مع تثبيط متزامن لنمو الخلايا الورمية ونمو الطعم الأجنبي في جسم الكائن الحي.

يتعلق نموذج يصفه الطلب الحالي بطريقة لتثبيط وظيفة Bmi-1 وخفض مستوى Bmi-1 لمعالجة سرطان ناتج عن Bmi-1 لدى خاضع للعلاج في حاجة له تشتمل على ملامسة خلية بها مستويات مرتفعة من Bmi-1 من الخاضع للعلاج مع كمية من مركب له الصيغة (I) أو صورة منه، حيث يتم اختيار الخلية من خلية سرطانية، خلية ورمية، خلية جذعية سرطانية أو خلية جذعية ورمية، تحديد كمية فعالة من المركب الذي له الصيغة (I) أو صورة منه تثبط وظيفة Bmi-1 في الخلية وبعد ذلك إعطاء الكمية الفعالة من المركب الذي له الصيغة (I) أو صورة منه للخاضع للعلاج.

يتعلق نموذج آخر يتم وصفه في الطلب الحالي بطريقة لتثبيط وظيفة Bmi-1 وخفض مستوى Bmi-1 لعلاج سرطان ناتج بواسطة Bmi-1 لدى خاضع للعلاج في حاجة لذلك تشتمل على إعطاء الخاضع للعلاج كمية فعالة من المركب الذي له الصيغة (I) أو صورة منه.

يتعلق نموذج آخر يصفه الطلب الحالي بطريقة لعلاج سرطان ناتج عن Bmi-1 لدى خاضع للعلاج في حاجة لذلك تشتمل على ملامسة خلية بها مستويات مرتفعة من Bmi-1 من خاضع للعلاج مع كمية من مركب له الصيغة (I) أو صورة منه، حيث يتم اختيار الخلية من خلية سرطانية، خلية ورمية، خلية جذعية سرطانية أو خلية جذعية ورمية.

يتعلق نموذج آخر يصفه الطلب الحالي بطريقة تشتمل كذلك على ملامسة خلية بها مستويات مرتفعة من Bmi-1 من الخاضع للعلاج مع كمية من المركب الذي له الصيغة (I) أو صورة منه، حيث يتم اختيار الخلية من خلية سرطانية، خلية ورمية، خلية جذعية سرطانية أو خلية جذعية ورمية، تحديد كمية فعالة من المركب الذي له الصيغة (I) أو صورة منه تثبط وظيفة Bmi-1 في الخلية وبعد ذلك إعطاء الكمية الفعالة من المركب الذي له الصيغة (I) أو صورة منه للخاضع للعلاج.

يتعلق نموذج آخر يصفه الطلب الحالي بطريقة حيث تقلل الكمية الفعالة من المركب الذي له الصيغة (I) أو صورة منه المحددة لتثبيط وظيفة Bmi-1 في الخلية المتلامسة مستويات Bmi-1 في الخلية المتلامسة.

يشتمل نموذج للطريقة التي يصفها الطلب الحالي على إعطاء كمية فعالة من مركب له الصيغة (I) أو صورة منه لتثبيط وظيفةBmi-1 في خلية سرطانية في جسم الكائن الحي أو في المختبر، في خلية ورمية في جسم الكائن الحي أو في المختبر، في مجموعة خلايا جذعية سرطانية في جسم الكائن الحي أو في المختبر، أو في مجموعة جذعية ورمية في جسم الكائن الحي أو في المختبر.

يشتمل نموذج للطريقة التي يصفها الطلب الحالي على إعطاء كمية فعالة من مركب له الصيغة (I) أو صورة منه لخفض مستوى Bmi-1 في خلية سرطانية في جسم الكائن الحي أو في المختبر، في خلية ورمية في جسم الكائن الحي أو في المختبر، في مجموعة خلايا جذعية

سرطانية في جسم الكائن الحي أو في المختبر، أو في مجموعة جذعية ورمية في جسم الكائن الحي أو في المختبر.

يشتمل نموذج للطريقة التي يصفها الطلب الحالي على إعطاء كمية فعالة من مركب له الصيغة (I) أو صورة منه لتثبيط تكاثر خلية سرطانية، تكاثر خلية ورمية، تكاثر خلية جذعية سرطانية أو تكاثر خلية جذعية ورمية .

يضم نموذج يصفه الطلب الحالي استخدام مركب له الصيغة (I) أو صورة منه في تصنيع دواء لتثبيط وظيفة Bmi-1 وخفض مستوى Bmi-1 لعلاج سرطان ناتج عن Bmi-1 لدى خاضع للعلاج في حاجة لذلك تشتمل على إعطاء كمية فعالة من الدواء للخاضع للعلاج.

وبدون تقيد بنظرية، يمكن معالجة أي نوع من السرطان ناتج عن أو معتمد على وجود Bmi-1 يتم التعبير عنه بشكل مفرط وفقاً للاستخدام المقصود للمركبات التي لها الصيغة (I) أو صورها التي يتم وصفها في الطلب الحالي.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، يشير الاصطلاح "سرطان" إلى خلايا يتم فيها التعبير عن Bmi-1 بشكل زائغ أو بشكل مفرط وتعتمد الخلية على Bmi-1 فيما يتعلق بالنجاة أو التكاثر. وبدون التقيد بنظرية معينة، قد تكون الخلايا إما شبيهة بالجذعية أو أكثر تمايزاً، لكن الخلية تعتمد على Bmi-1 لإتاحة الانقسام الخلوي غير المقنن واكتساب المقاومة للعوامل السامة للخلايا، الكيميائية العلاجية.

في نموذج آخر، يشير اصطلاح "سرطان ناتج عن Bmi-1 "إلى سرطان يتسم بخلايا أو جزء من خلايا مريض سرطان يفرط في التعبير عن Bmi-1 مقارنة بخلايا من مريض خال من السرطان (أي، مريض بلا سرطان قابل للاكتشاف على النحو المحدد بالتقنيات التقليدية، مثل MRI، المسح الضوئي CAT، إلخ.). بشكل بديل، يشير الاصطلاح إلى خلايا أو جزء من خلايا مريض سرطان تعبر، بالنسبة لخلايا مريض السرطان من الأنسجة الطبيعية المحيطة، عن مستوى Bmi-1 يزيد بنسبة تبلغ على الأقل 2٪، 4٪، 8٪، 10٪، 15٪، 20٪، 25٪، 30٪، 35٪، 40٪، 45٪، 50٪، 55٪، 60٪، 65٪، 70٪، 75٪، 80٪، 85٪. 90٪، أو 95٪، على النحو المكتشف

بواسطة أية طريقة مستخدمة بشكل روتيني في المجال، أو يتم وصفها في الطلب الحالي، على سبيل المثال، في ELISA.

الأمثلة غير الحصرية على سرطان ناتج عن Bmi-1 يمكن معالجته بالاستخدام المقصود الذي يتم وصفه في الطلب الحالي هي :

أنواع الابيضاض leukemias ، ومنها لكن بشكل غير حصري، الابيضاض الحاد acute leukemia ، الابيضاض اللمفاوي الحاد acute lymphocytic leukemia ، أنواع الابيضاض النقوي الحاد acute myelocytic leukemias ، مثل، أنواع الابيضاض الأرومي النقوي myeloblastic ، الخاص بالسلائف النقوية promyelocytic ، الوحيدي النقوي myelomonocytic ، الوحيدي monocytic ، وابيضاض الدم الاحمراي erythroleukemia leukemias ومتلازمة خلل التنسج النقوي myelodysplastic syndrome ؛ أنواع الابيضاض المزمن chronic leukemias ، ومنها لكن بشكل غير حصري، الابيضاض النقوي (في المحببات) المزمن chronic myelocytic (granulocytic) leukemia ، الابيضاض اللمفاوي المزمن chronic lymphocytic leukemia ، الابيضاض المشعِّر للخلايا hairy cell leukemia ؛ كثرة الخلايا الحمر الحقيقية polycythemia vera ؛ الأورام اللمفية lymphomas ومنها لكن بشكل غير حصري الورم اللمفي لهودجكين Hodgkin's lymphoma ، الورم اللمفي لغير هودجكين non-Hodgkin's lymphoma ؛ الأورام النخاعية المتعددة multiple myelomas ومنها لكن بشكل غير حصري الورم النخاعي المتعدد الكامن smoldering multiple myeloma ، الورم النقوي غير الإفرازي nonsecretory myeloma ، الورم النقوي التصلبي العظمي osteosclerotic myeloma ، ابيضاض الخلايا السرطانية بي إل إيه placancer cell leukemia ، الورم الخلوي في سرطان بي إل إيه المفرد solitary placancercytoma والورم الخلوي في سرطان بي إل إيه خارج النخاع extramedullary placancercytoma ؛ وجود الجلوبيولين الكبروي في الدم لـ Waldenström's macroglobulinemia ؛ اعتلال جاماتي أحادي النسيلة بدرجة غير محددة monoclonal gammopathy of undetermined significance ؛ اعتلال جاماتي أحادي النسيلة حميد benign monoclonal gammopathy ؛ مرض السلاسل الثقيلة heavy chain disease ؛

أنواع السركومة في العظم والنسيج الضام bone and connective tissue sarcomas ومنها لكن بشكل غير حصري سركومة العظم bone sarcoma ، السركومة العظمية osteosarcoma ، السركومة الغضروفية chondrosarcoma ، سركومة Ewing's sarcoma ، ورم الخلايا العملاقة الخبيث malignant giant cell tumor ، السركومة الليفية في العظم fibrosarcoma of bone ، الورم الحَبْلي chordoma ، السركومة السمحاقية periosteal sarcoma ، أنواع السركومة في الأنسجة الرخوة soft-tissue sarcomas ، السركومة الوعائية (سركومة الأوعية) angiosarcoma (hemangiosarcoma)، السركومة الليفية fibrosarcoma ، سركومة Kaposi's sarcoma ، السركومة العضلية الملساء leiomyosarcoma ، السركومة الشحمية liposarcoma ، السركومة الوعائية اللمفية lymphangiosarcoma ، ورم غمد الليف العصبي neurilemmoma ، السركومة العضلية المخططة rhabdomyosarcoma ، السركومة الزليلية synovial sarcoma ؛ أورام المخ الدبقية glial brain tumors (أي، أنواع الأورام الدبقية) ومنها لكن بشكل غير حصري، الورم النجمي astrocytoma ، الورم البطاني العصبي ependymoma ، ورم الدبقيات قليلة التغضن oligodendroglioma ، الورم الدبقي في جذع الدماغ brain stem glioma ، الورم الدبقي البصري optic glioma ، الورم الدبقي المنتشر الذاتي الجسري diffuse intrinsic pontine glioma ، الورم الدبقي المختلط mixed glioma (أي، الورم النجمي قليل التغضنات oligoastrocytoma)، الورم الدبقي الأولي glioblastoma ، الورم الأرومي الدبقي متعدد الأشكال glioblastoma multiforme ، الورم غير الدبقي nonglial tumor ، ورم غمد الليف العصبي السمعي acoustic neurinoma ، الورم القحفي البلعومي craniopharyngioma ، الورم الأرومي النخاعي medulloblastoma ، الورم السحائي meningioma ، ورم الغدة الصنوبرية pineocytoma ، ورم الأرومة الصنوبرية pineoblastoma ، الورم اللمفي الأولي في المخ primary brain lymphoma ؛ سرطان الثدي breast cancer بما في ذلك لكن بشكل غير حصري السرطانة القنواتية ductal carcinoma ، السرطانة الغدية adenocarcinoma ، السرطانة الفصيصية lobular (الخلية السرطانية cancer cell)، سرطانة داخل القنوات carcinoma ، سرطان الثدي النخاعي intraductal carcinoma ، سرطان الثدي الموسيني ، سرطان الثدي الأنبوبي tubular breast cancer ، سرطان الثدي

الحليمي papillary breast cancer ، مرض Paget's disease ، وسرطان الثدي الالتهابي inflammatory breast cancer ؛ سرطان الكظر adrenal cancer ومنه لكن بشكل غير حصري ورم القواتم وسرطانة قشر الكظر pheochromocytom and adrenocortical carcinoma ؛ السرطان الدرقي thyroid cancer ومن ذلك لكن بشكل غير حصري السرطان الدرقي الحليمي أو الجريبي papillary or follicular thyroid cancer ، السرطان الدرقي النخاعي medullary thyroid cancer والسرطان الدرقي الكشمي anaplastic thyroid cancer ؛ السرطان البنكرياسي pancreatic cancer ومن ذلك لكن بشكل غير حصري، الورم الإنسوليني insulinoma ، الورم الجاسترييني gastrinoma ، الورم الجلوكاجوني ، القيبوما vipoma ، ورم إفراز السوماتوستاتين somatostatin-secreting tumor ، والورم السرطاوي أو الجزيري carcinoid or islet cell tumor ؛ سرطانات الغدة pituitary cancers النخامية ومنها لكن بشكل غير حصري مرض Cushing، ورم إفراز البرولاكتين prolactin-secreting tumor ، ضخامة النهايات acromegaly ، والبوالة التفهة diabetes insipius ؛ سرطانات العين eye cancers ومنها لكن بشكل غير حصري الورم الميلانيني العيني ocular melanoma مثل الورم الميلانيني في القزحية iris melanoma ، الورم الميلانيني المشيموي choroidal melanoma ، والورم الميلانيني في الجسم الهدبي cilliary body melanoma ، والورم الأرومي الشبكي retinoblastoma ؛ السرطانات المهبلية vaginal cancers مثل سرطانة الخلايا الحرشفية squamous cell carcinoma ، السرطانة الغدية adenocarcinoma ، والورم الميلانيني melanoma ؛ السرطان الفرجي vulvar cancer مثل سرطانة الخلايا الحرشفية squamous cell carcinoma ، الورم الميلانيني melanoma ، السرطانة الغدية adenocarcinoma ، سرطانة الخلايا القاعدية basal cell carcinoma ، السركومة sarcoma ، ومرض Paget؛ السرطانات العنقية cervical cancers ومنها لكن بشكل غير حصري، سرطانة الخلايا الحرشفية squamous cell carcinoma ، والسرطانة الغدية adenocarcinoma ؛ سرطانات الرحم uterine cancers ومنها لكن بشكل غير حصري السرطانة البطانية الرحمية endometrial carcinoma وسركومة الرحم uterine sarcoma ؛ السرطانات المبيضية ovarian cancers ومنها لكن بشكل غير حصري، السرطانة المبيضية الظهارية ovarian epithelial carcinoma ، الورم الحدي borderline tumor ،

ورم الخلايا الجنسية germ cell tumor ، والورم السَّدوي stromal tumor ؛ السرطانات المريئية esophageal cancers ومنها لكن بشكل غير حصري، السرطان الحرشفي، السرطانة الغدية، السرطانة الغدانية الكيسية adenoid cystic carcinoma ، السرطانة المخاطية البشروية mucoepidermoid carcinoma ، السرطانة الغدية الحرشفية، السركومة، الورم الميلانيني، الورم الخلوي في سرطان بي إل إيه، السرطانة الثؤلولية verrucous carcinoma ، وسرطانية الخلايا الشوفانية (الخلايا السرطانية)؛ سرطانات المعدة ومنها لكن بشكل غير حصري، السرطانة الغدية، الورم اللمفي الكمئي fungating (سليلي الشكل polypoid)، المتقرّح، السطحي المنتشر، المنتشر بشكل متغلغل، الخبيث، السركومة الشحمية، السركومة الليفية، والسركومة السرطانية؛ سرطانات القولون colon cancers ؛ السرطانات المستقيمية rectal cancers ؛ سرطانات الكبد liver cancers ومنها لكن بشكل غير حصري سرطانة الخلايا الكبدية والورم الأرومي الكبدي؛ سرطانات المرارة مثل السرطانة الغدية؛ سرطانات الأقنية الصفراوية ومنها لكن بشكل غير حصري الحليمية، العقدية، والمنتشرة؛ سرطانات الرئة مثل سرطان الرئة lung cancers في الخلايا غير الصغيرة، سرطانة الخلايا الحرشفية (السرطانة البشرانية epidermoid carcinoma)، السرطانة الغدية، سرطانة الخلايا الكبيرة وسرطان الرئة في الخلايا الصغيرة؛ سرطانات الخصية ومنها لكن بشكل غير حصري ورم الخلايا الجنسية، الورم المنوي، السرطانة الكشمية، التقليدية (النمطية)، الخلوية النطفية، غير المرتبطة بالورم المنوي، المضغية، سرطانة الورم المسخي، السرطانة المشيمية (ورم الكيس المحي)، سرطانات البروستاتا ومنها لكن بشكل غير حصري، التكون الورمي داخل الظهارة في البروستاتا، سرطانة الغدية، السركومة العضلية الملساء، والسركومة العضلية المخططة؛ السرطانات القضيبية؛ السرطانات الفموية ومنها لكن بشكل غير حصري سرطانة الخلايا الحرشفية؛ السرطانات القاعدية؛ سرطانة الغدة اللعابية ومنها لكن بشكل غير حصري السرطانة الغدية، السرطانة المخاطية البشروية، والسرطانة الغدانية الكيسية؛ سرطانات البلعوم ومنها لكن بشكل غير حصري سرطان الخلايا الحرشفية، والثؤلولي؛ سرطانات الجلد ومنها لكن بشكل غير حصري، سرطانة الخلايا القاعدية، سرطانة الخلايا الحرشفية والورم الميلانيني، الورم الميلانيني السطحي المنتشر، الورم الميلانيني العقدي، الورم الميلانيني النمشي الخبيث، الورم الميلانيني النمشي بالنهايات؛ سرطانات الكلية ومنها لكن بشكل غير حصري سرطانة الخلايا الكلوية، السرطانة الغدية، الورم الكلوي الكظراني،

السركومة الليفية، سرطان الخلايا الانتقالية (حوض الكلية و/ أو الحلب)؛ ورم Wilms؛ سرطانات المثانة ومنها لكن بشكل غير حصري سرطانة الخلايا الانتقالية، سرطان الخلايا الحرشفية، السرطانة الغدية، السركومة السرطانية. بالإضافة إلى ذلك، تضم السرطانات السركومة المخاطية، السركومة عظمية المنشأ، السركومة البطانية، سركومة الورم الوعائي اللمفي البطاني، ورم المتوسطة، الورم الزليلي، الورم الأرومي الوعائي، السرطانة الظهارية، السرطانة الغدية الكيسية، السرطانة قصبية المنشأ، سرطانة الغدد العرقية، سرطانة الغدد الزهمية، السرطانة الحليمية والسرطانات الغدية الحليمية (لمراجعة هذه الاضطرابات، انظر Fishman et al., 1985, Medicine, 2d Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia and Murphy et al., 1997, Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of America).

كذلك تعتبر المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورها مفيدة في علاج، الوقاية من و/ أو السيطرة على عدد متنوع من السرطانات الناتجة عن Bmi-1 أو غير ذلك من الأمراض التكاثرية غير الطبيعية (حين تكون هذه الأمراض ناتجة عن فرط التعبير عن Bmi-1 أو ارتفاع مستويات Bmi-1)، بما في ذلك (لكن بشكل غير حصري) ما يلي : سرطانة، بما في ذلك سرطانة المثانة، الثدي، القولون، الكلية، الكبد، الرئة، المبيض، البنكرياس، المعدة، العنق، الدرقية والبشرة؛ بما في ذلك سرطانة الخلايا الحرشفية؛ الأورام المكوِّنة للدم من السلالة اللمفانية، بما في ذلك الابيضاض، الابيضاض اللمفاوي الحاد، ابيضاض الأورمات اللمفاوية الحاد، الورم اللمفي في خلايا B، الورم اللمفي في خلايا T، الورم اللمفي لـ Burkitt؛ الأورام المكونة للدم من السلالة النخاعية، بما في ذلك أنواع الابيضاض نقوي المنشأ الحادة والمزمنة وابيضاض السلائف النقوية؛ الأورام التي تنشأ في اللحمة المتوسطة، بما في ذلك السركومة الليفية والسركومة العضلية المخططة؛ الأورام الأخرى، بما في ذلك الورم الميلانيني، الورم المنوي، السرطانة المسخية، الورم الأرومي العصبي؛ أورام الجهاز العصبي المركزي والمحيطي، بما في ذلك الورم النجمي، الورم الأرومي العصبي، الورم الدبقي، والأورام الشفانية؛ الأورام التي تنشأ في اللحمة المتوسطة، بما في ذلك السركومة الليفية، السركومة العضلية المخططة، والسركومة العظمية؛ والأورام الأخرى، بما في ذلك الورم الميلانيني،

جفاف الجلد المصطبغ، الورم الشائكي المتقرن، الورم المنوي، السرطان الدرقي الجريبي والسرطانة المسخية. وفي بعض النماذج، تتم معالجة السرطانات المرتبة بحالات الزيغ في تلاشي الخلايا وفقاً للطرق التي يتم وصفها في الطلب الحالي. وقد تضم هذه السرطانات، لكن بشكل غير حصري، الأورام اللمفية الجريبية، السرطانات بطفرات p53، الأورام المعتمدة على الهرمونات في الثدي، البروستاتا والمبيض، والآفات السابقة على السرطان مثل داء السلائل الورمي الغدي العائلي، ومتلازمات خلل التنسج النقوي. وفي نماذج معينة، تتم معالجة التغيرات الخبيثة أو المتعلقة بالاضطرابات التكاثرية (مثل أنواع الحؤول وأنواع خلل التنسج)، أو الاضطرابات المتعلقة بالتكاثر المفرط في الجلد، الرئة، الكبد، العظم، المخ، المعدة، القولون، الثدي، البروستاتا، المثانة، الكلية، البنكرياس، المبيض، و/ أو الرحم وفقاً للطرق التي يتم وصفها في الطلب الحالي. وفي نماذج أخرى معينة، تتم معالجة سركومة، أو ورم ميلانيني على النحو المبين في الطلب الحالي.

في نموذج معين، يكون السرطان الناتج عن Bmi-1 الذي تتم معالجته على النحو المبين في الطلب الحالي عبارة عن الابيضاض، الورم اللمفي أو الورم النقوي (على سبيل المثال، الورم النخاعي المتعدد). تضم الأمثلة غير الحصرية على أنواع الابيضاض وغير ذلك من السرطانات المحمولة في الدم الناتجة عن Bmi-1 التي يمكن معالجتها بالطرق التي يتم وصفها في الطلب الحالي الابيضاض الأرومي اللمفاوي الحاد acute lymphoblastic leukemia (ALL)، الابيضاض الأرومي اللمفاوي الحاد في خلايا B، الابيضاض الأرومي اللمفاوي الحاد في خلايا T، الابيضاض الأرومي النقوي الحاد acute myeloblastic leukemia (AML)، ابيضاض السلائف النقوية الحاد acute promyelocytic leukemia(APL)، ابيضاض الأورمات الوحيدة الحاد ، ابيضاض الدم الاحمراري الحاد، الابيضاض أرومة النواء الحاد، الابيضاض الوحيدي النقوي الحاد، الابيضاض غير اللمفاوي الحاد، الابيضاض غير المتمايز الحاد، الابيضاض النقوي المزمن chronic myelocytic leukemia (CML)، الابيضاض اللمفاوي المزمن chronic lymphocytic leukemia (CLL)، والابيضاض المشعِّر للخلايا.

تضم الأمثلة غير الحصرية على الأورام اللمفية الناتجة عن Bmi-1 التي يمكن معالحتها وفقاً للطرق التي يتم وصفها في الطلب الحالي الورم اللمفي لهودجكين، الورم اللمفي لغير هودجكين،

الورم النخاعي المتعدد، وجود الجلوبيولين الكبروي بالدم لـ Waldenström، مرض السلاسل الثقيلة، وكثرة الخلايا الحمر الحقيقية.

في نموذج آخر، يكون السرطان الناتج عن Bmi-1 الذي تتم معالجته على النحو المبين في الطلب الحالي عبارة عن ورم صلب. تضم أمثلة الأورام الصلبة التي يمكن معالجتها وفقاً للطرق التي يتم وصفها في الطلب الحالي، لكن بشكل غير حصري السركومة الليفية، السركومة المخاطية، السركومة الشحمية، السركومة الغضروفية، السركومة عظمية المنشأ، الورم الحبلي، السركومة الوعائية، السركومة البطانية، السركومة الوعائية اللمفية، سركومة الورم الوعائي اللمفي البطاني، الورم الزليلي، ورم المتوسطة، ورم Ewing، السركومة العضلية الملساء، السركومة العضلية المخططة، سرطان القولون، سرطان القولون والمستقيم، سرطان الكلية، سرطان البنكرياس، سرطان العظم، سرطان الثدي، سرطان المبيض، سرطان البروستاتا، السرطان المريئي، سرطان المعدة، السرطان الفموي، السرطان الأنفي، سرطان الحلق، سرطانة الخلايا الحرشفية، سرطانة الخلايا القاعدية، السرطانة الغدية، سرطانة الغدد العرقية، سرطانة الغدد الزهمية، السرطانة الحليمية، السرطانات الغدية الحليمية، السرطانة الغدية الكيسية، السرطانة النخاعية، السرطانة قصبية المنشأ، سرطانة الخلايا الكلوية، الورم الكبدي، سرطانة قناة الصفراء، السرطانة المشيموية، الورم المنوي، السرطانة المضغية، ورم Wilms، السرطان العنقي، السرطان الرحمي، سرطان الخصية، السرطانة الرئوية في الخلايا الصغيرة، سرطانة المثانة، سرطان الرئة، السرطانة الظهارية، الورم الدبقي، الورم الأرومي الدبقي متعدد الأشكال، الورم النجمي، الورم الأرومي النخاعي، الورم القحفي البلعومي، الورم البطاني العصبي، ورم الغدة الصنوبرية، الورم الأرومي الوعائي، ورم العصب السمعي، ورم الدبقيات قليلة التغضن، الورم السحائي، سرطان الجلد، الورم الميلانيني، الورم الأرومي العصبي، والورم الأرومي الشبكي.

في نماذج معينة، يضم سرطان ناتج عن Bmi-1، لكن بشكل غير حصري، سرطان المخ، سرطان المعدة، سرطان الدم، سرطان الرئة، سرطان الرئة في الخلايا غير الصغيرة، سرطان البنكرياس، سرطان البروستاتا، سرطان الغدد اللعابية، سرطانة القولون والمستقيم، سرطانة الخلايا الكبدية، سرطانة الكبد، سرطانات أو أنواع سركومة الثدي، السرطانات أو أنواع السركومة المريئية، سرطانات أو أنواع سركومة المعدة، السركومة الليفية، الورم الدبقي الأولي، الورم الدبقي الذاتي

الجسري المنتشر، الورم الأرومي النخاعي، الورم الأرومي العصبي، الأورام اللمفية المنتشرة في خلايا B الكبيرة، الورم اللمفي لغير هودجكين في خلايا B، الورم اللمفي لهودجكين أو الابيضاض النخاعي المزمن أو الحاد.

في نماذج معينة، يضم سرطان ناتج عن Bmi-1، لكن بشكل غير حصري، الأورام التي تنتكس بعد العلاج على الرغم من الآليات الجراحية والإشعاعية المحسنة. قد يحدث انتكاس الأورام لعدد من الأسباب، ويكمن أحد التفسيرات المعقولة في وجود خلايا جذعية سرطانية cancer stem cells(CSC) أو خلايا جذعية ورمية (خلايا بادئة للأورام) في مجموعة الورم. يتم تعريف CSCsباعتبارها مجموعة من الخلايا الجذعية بالنسبة لأي نوع من سرطان الدم، سرطان الورم الصلب أو السرطان المتغلغل. الخلايا الجذعية الورمية هي تلك التي تكون في ورم بشكل محدد. ويتسم كلا النوعين بخصائص مماثلة للخلايا الجذعية الطبيعية. وبشكل مماثل للخلايا الجذعية الطبيعية، تكون CSCs والخلايا الجذعية الورمية قادرة على التجدد الذاتي. ومع ذلك فبخلاف الخلايا الجذعية الطبيعية، نظراً لوجود مستويات عالية من Bmi-1 بشكل مستمر، تخفق CSCs والخلايا الجذعية الورمية في التمايز بشكل قابل للإنهاء وتتكاثر بشكل غير مقنن. كذلك تتيح لها قدرتها المحسنة على إصلاح DNA مقاومة العقاقير السامة للخلايا، العلاجية الكيميائية المصممة لقتل الخلايا السرطانية والخلايا الورمية. لذا، يمكن أن يكون استهداف CSCs والخلايا الجذعية الورمية التي تعبر بشكل مفرط عن Bmi-1 طريقة للعلاج الفعال للسرطان. تتمثل طريقة أخرى في استهداف عوامل النسخ الوراثي المتنوعة المسئولة عن المحافظة على القدرة على التجدد الذاتي لـ CSCs والخلايا الجذعية الورمية.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، يشير الاصطلاح "يعالج"، "علاج" أو "معالجة" إلى: (1) منع حدوث مرض، اضطراب و/ أو حالة مرضية لدى خاضع للعلاج قد يكون معرضاً لمرض، اضطراب و/ أو حالة مرضية لكن لم يتم تشخيص حالته باعتباره مصاب بالمرض، الاضطراب و/ أو الحالة المرضية المذكورة؛ (2) تثبيط مرض، اضطراب و/ أو حالة مرضية، أي، إيقاف تطورها؛ و/ أو (3) تخفيف مرض، اضطراب و/ أو حالة مرضية، أي، إحداث ارتداد في المرض، الاضطراب و/ أو الحالة المرضية.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "خاضع للعلاج" يشير إلى أفراد الأنواع البشرية، الخيلية، الخنزيرية، البقرية، الفأرية، الجرذية، الكلبية والهرية. وفي بعض النماذج، يكون الخاضع للعلاج عبارة عن كائن ثديي أو حيوان فقاري من ذوات الدم الحار. في نماذج أخرى، يكون الخاضع للعلاج عبارة عن إنسان. وبحسب الاستخدام في الطلب الحالي، يمكن استخدام الاصطلاح "مريض" بشكل تبادلي مع "خاضع للعلاج" و"إنسان".

في نماذج معينة، يكون الخاضع للعلاج عبارة عن إنسان يتراوح عمره بين صفر و6 أشهر، يتراوح عمره بين 6 و12 شهراً، يتراوح عمره بين 6 و18 شهراً، يتراوح عمره بين 18 و36 شهراً، يتراوح عمره بين 1 و5 سنوات، يتراوح عمره بين 5 و10 سنوات، يتراوح عمره بين 10 و15 سنة، يتراوح عمره بين 15 و20 سنة، يتراوح عمره بين 20 و25 سنة، يتراوح عمره بين 25 و30 سنة، يتراوح عمره بين 30 و35 سنة، يتراوح عمره بين 35 و40 سنة، يتراوح عمره بين 40 و45 سنة، يتراوح عمره بين 45 و50 سنة، يتراوح عمره بين 50 و55 سنة، يتراوح عمره بين 55 و60 سنة، يتراوح عمره بين 60 و65 سنة، يتراوح عمره بين 65 و70 سنة، يتراوح عمره بين 70 و75 سنة، يتراوح عمره بين 75 و80 سنة، يتراوح عمره بين 80 و85 سنة، يتراوح عمره بين 85 و90 سنة، يتراوح عمره بين 90 و95 سنة أو بين 95 و100 سنة. وفي بعض النماذج، يكون الخاضع للعلاج رضيعاً بشرياً. وفي نماذج أخرى، يكون الخاضع للعلاج طفلاً بشرياً لم يتعود المشي بعد. وفي نماذج أخرى، يكون الخاضع للعلاج طفلاً بشرياً. وفي نماذج أخرى، يكون الخاضع للعلاج بالغاً بشرياً. وفي نماذج أخرى كذلك، يكون الخاضع للعلاج إنساناً كبير السن.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "إنسان كبير السن" يشير إلى إنسان يبلغ عمره 65 سنة أو أكثر؛ الاصطلاح "بالغ بشري" يشير إلى إنسان يبلغ عمره 18 سنة أو أكثر؛ الاصطلاح "طفل بشري" يشير إلى إنسان يتراوح عمره بين سنة واحدة و18 سنة؛ الاصطلاح "رضيع بشري" يشير إلى طفل حديث الولادة حتى عمر سنة واحدة من البشر؛ و، الاصطلاح "طفل بشري لم يتعود المشي بعد" يشير إلى إنسان يتراوح عمره بين سنة واحدة و3 سنوات.

وفي نماذج معينة، يكون الخاضع للعلاج في حالة ضعف مناعي أو حالة كبت مناعي أو معرضاً لأن يصبح في حالة ضعف مناعي أو كبت مناعي. وفي نماذج معينة، يتلقى الخاضع للعلاج علاجاً كابتاً للمناعة أو يكون في حالة تعافي منه. وفي نماذج معينة، يكون الخاضع للعلاج

معرضاً للإصابة بالسرطان، الإيدز، أو عدو بكتيرية. وفي نماذج معينة، يكون الخاضع للعلاج خاضعاً، أو سيخضع أو خضع بالفعل للجراحة، العلاج الكيميائي و/ أو العلاج الإشعاعي. وفي نماذج معينة، يكون الخاضع للعلاج مصاباً بالتليف الكيسي، التليف الرئوي أو حالة مرضية أخرى تؤثر على الرئتين. وفي نماذج معينة، يكون الخاضع للعلاج خاضعاً، أو سيخضع أو خضع بالفعل لزرع الأنسجة.

في بعض النماذج، يكون سرطان الخاضع للعلاج، نتيجة فرط التعبير عن Bmi-1 في الخلايا السرطانية، خلايا الأورام، الخلايا الجذعية السرطانية أو الخلايا الجذعية الورمية منها، مقاوماً للعلاجات التقليدية "في الرعاية العيارية" (باستثناء العلاج بمركب له الصيغة (I) أو صورة منه)، بحيث يكون المريض قد توقف عن العلاج التقليدي. في أحد النماذج، بدون التقيد بنظرية معينة، يعني الاصطلاح "مقاوم" يعني استمرار تكاثر جزء كبير على الأقل من الخلايا السرطانية، الخلايا الورمية، الخلايا الجذعية السرطانية أو الخلايا الجذعية الورمية نتيجة فرط التعبير عن Bmi-1، رغم العلاج. ويمكن تحديد ما إذا كان السرطان مقاوماً لعلاج محدد إما في جسم الكائن الحي أو في المختبر بأية طريقة معروفة في المجال لتقييم أثر علاج على الخلايا السرطانية، الخلايا الورمية، الخلايا الجذعية السرطانية أو الخلايا الجذعية الورمية، باستخدام المعاني المقبولة في المجال لاصطلاح "مقاوم" في هذا السياق. في نماذج معينة، يكون المريض الذي يعاني من سرطان مقاوم ناتج عن التعبير المفرط عن Bmi-1 مريضا يكون السرطان لديه غير مستجيب أو مقاوماً لعلاج تقليدي أو "بالرعاية العيارية". وفي نماذج معينة، يعاني مريض مصاب بسرطان مقاوم من سرطان ناتج عن Bmi-1 في حالة تقدم. يظهر تقدم المرض، متمثلاً في عدم الاستجابة السريرية للعلاج، حين لا يتم استئصال الورم أو النمو الحديث بشكل كبير و/ أو لا يتم تخفيف الأعراض بدرجة كبيرة. ويمكن أن يتم تحديد ما إذا كان مريض مصاباً بسرطان مقاوم ناتج عن Bmi-1 في جسم الكائن الحي أو في المختبر بأية طريقة معروفة في المجال لتقييم فعالية العلاج في علاج السرطان، باستخدام المعاني المقبولة في المجال لكلمة "مقاوم" في هذا السياق.

في نماذج معينة، يكون المريض الذي يتم علاجه وفقاً للطرق التي يتم وصفها في الطلب الحالي عبارة عن مريض يتم علاجه بالفعل بالمضادات الحيوية، مضادات الڤيروسات، مضادات الفطريات، أو علاج حيوي، علاج مناعي أو علاج مضاد للسرطان آخر. ومن بين هؤلاء المرضى

يأتي المرضى المصابين بسرطان مقاوم ناتج عن Bmi-1 أو المرضى الأحدث سناً من تحمل العلاجات النقليدية. في بعض النماذج، يكون المريض الذي يجري علاجه لم يتعرض للعلاج من قبل، ولم يتم أي علاج من قبل. وفي أي من النماذج السابقة، قد يتلقى مريض يراد علاجه علاجاً صغير الجزيئات.

في بعض النماذج، يمكن إعطاء مركب له الصيغة (I) أو صورة منه وقائياً لمريض لمنع بداية سرطان ناتج عن Bmi-1 لدى مريض معرض للإصابة بالسرطان. وفي بعض النماذج، يمكن إعطاء مركب له الصيغة (I) أو صورة منه علاجياً لمريض معرض لتفاعلات عكسية للعلاجات التقليدية. وفي بعض النماذج، لا يكون الخاضع للعلاج الذي يجري إعطاؤه واحداً أو أكثر من المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورها قد تلقى أي علاج سابق. وفي نماذج أخرى، يتم إعطاء واحد أو أكثر من المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورها لخاضع للعلاج تلقى علاجاً سابقاً. وفي بعض النماذج، يكون الخاضع للعلاج الذي يتم إعطاؤه مركباً له الصيغة (I) أو صورة منه قد توقف عن علاج سابق نتيجة عدم جدوى العلاج، الآثار العكسية من العلاج أو مستويات السمية غير المقبولة.

في بعض النماذج، يكون الخاضع للعلاج الذي يتم إعطاؤه واحداً أو أكثر من المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورة منه، سيخضع أو خضع بالفعل للجراحة، العلاج الكيميائي، العلاج بالأجسام المضادة، العلاج الهرموني و/ أو العلاج الإشعاعي. وفي نماذج معينة، يكون المريض قد تعرض للجراحة لإزالة ورم أو نمو حديث. وفي نماذج معينة، يكون الخاضع للعلاج سيخضع، أو خضع بالفعل، أو يخضع لزراعة نسيج أو عضو.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، تعني الاصطلاحات "كمية فعالة"، "كمية فعالة وقائياً" أو "كمية فعالة علاجياً" كمية من مركب له الصيغة (I) أو صورة منه فعالة في تثبيط وظيفة بروتين Bmi-1 وخفض مستوى بروتين Bmi-1، على النحو المبين في الطلب الحالي، وعلى هذا النحو يحقق الأثر الوقائي، العلاجي، التلطيفي، المثبِّط أو المانع المرغوب فيه بسرطان ناتج عن Bmi-1 لدى مريض في حاجة لذلك.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، يشير اصطلاح "كمية فعالة"، في سياق إعطاء مركب له الصيغة (I) أو صورة منه لمريض، إلى كمية من مركب له الصيغة (I) أو صورة منه كافية لتحقيق على الأقل واحد أو أكثر من التأثيرات التالية، على النحو المطبق، لدى مريض أو في خلية (خلايا) مريض: (1) تثبيط وظيفة بروتين Bmi-1؛ (2) خفض مستوى أو كمية بروتين Bmi-1؛ (3) خفض أو تخفيف شدة سرطان ناتج عن Bmi-1 أو عرض مرتبط به؛ (4) منع تقدم سرطان ناتج عن Bmi-1 أو عرض مرتبط به؛ (5) ارتداد سرطان ناتج عن Bmi-1 أو عرض مرتبط به؛ (6) منع تطور أو بداية سرطان ناتج عن Bmi-1 أو عرض مرتبط به؛ (7) منع تكرار سرطان ناتج عن Bmi-1 أو عرض مرتبط بسرطان ناتج عن Bmi-1؛ (8) تقليل فترة عرض مرتبط بسرطان ناتج عن Bmi-1؛ (9) خفض أو إزالة مجموعة الخلايا الجذعية السرطانية أو الخلايا الجذعية الورمية؛ (10) خفض أو إلغاء نمو ورم أو نمو حديث يعبر بإفراط عن Bmi-1؛ (11) خفض أو إلغاء تكاثر الخلايا السرطانية أو الخلايا الورمية؛ (12) خفض أو إلغاء تكون ورم أو نمو حديث يعبر بشكل مفرط عن Bmi-1؛ (13) استئصال أو التحكم في سرطان أولي، محلي و/ أو متغلغل ناتج عن Bmi-1؛ (14) خفض احتمالات وفاة المريض؛ (15) زيادة عدد المرضى الذين يمرون بهدأة؛ (16) زيادة طول فترة الهدأة لدى المرضى؛ (17) الاحتفاظ بحجم ورم أو نمو حديث يعبر بإفراط عن Bmi-1 أو التحكم فيه بحيث لا يزيد الحجم أو يزيد بأقل من حجم الورم بعد إعطاء علاج عياري على النحو المقاس بالطرق التقليدية المتاحة لمن يتمتع بالمهارة في المجال، مثل MRI، أشعة X وفحص CAT؛ (18) زيادة تأخير تقدم المرض؛ (19) زيادة نجاة المريض؛ (20) خفض حالات دخول المريض المستشفى؛ (21) خفض فترة دخول المريض المستشفى؛ (22) تعزيز أو تحسين الأثر (الآثار) الوقائي أو العلاجي لعلاج آخر؛ (23) خفض عدد الأعراض المرتبطة بسرطان ناتج عن Bmi-1؛ (24) زيادة نجاة المرضى بدون سرطان؛ و/ أو (25) زيادة نجاة مرضى السرطان بلا أعراض.

بوجه عام، يضم الاصطلاح "كمية فعالة" أيضاً كمية من مركب له الصيغة (I) أو صورة منه يتم إعطاؤها لمريض تتراوح بين حوالي 0.001 مجم/ كجم/ يوم وحوالي 500 مجم/ كجم/ يوم، أو بين حوالي 0.01 مجم/ كجم/ يوم وحوالي 500 مجم/ كجم/ يوم، أو بين حوالي 0.1 مجم وحوالي 500 مجم/ كجم/ يوم، أو بين حوالي 1.0 مجم/ يوم وحوالي 500 مجم/ كجم/ يوم، في جرعة

واحدة، مقسمة، أو متصلة لمريض أو خاضع للعلاج يتراوح وزنه بين حوالي 40 وحوالي 200 كجم (وقد يتم تعديل هذه الجرعة للمرضى أو الخاضعين للعلاج فوق أو دون هذه السن، خصوصاً الأطفال تحت 40 كجم). من المتوقع للخاضع للعلاج البالغ النمطي أن يتراوح متوسط وزنه بين حوالي 60 وحوالي 100 كجم. كذلك تعتمد الكمية الفعالة للخاضع للعلاج على عوامل متنوعة، بما في ذلك وزن الجسم، حجم وصحة الخاضع للعلاج. ويمكن تحديد الكمية الفعالة لمريض معين وفقاً لمهارة وتقدير المتخصص السريري.

وفي نموذج آخر، بينما يتم تعديل الجرعات اليومية على أساس وزن الخاضع للعلاج أو المريض، يمكن صياغة المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورها التي يتم وصفها في الطلب الحالي للتوصيل عند حوالي 0.02، 0.025، 0.03، 0.05، 0.06، 0.075، 0.08، 0.09، 0.10، 0.20، 0.25، 0.30، 0.50، 0.60، 0.75، 0.80، 0.90، 1.0، 1.10، 1.20، 1.25، 1.50، 1.75، 2.0، 5.0، 10، 20 أو 50 مجم/ كجم/ يوم. ويمكن إعطاء جرعات يومية معدَّلة على أساس وزن الخاضع للعلاج أو المريض كجرعة واحدة، مقسمة، أو متصلة. وفي النماذج التي يتم فيها إعطاء جرعة من مركب له الصيغة (I) أو صورة منه أكثر من مرة في اليوم، يمكن إعطاء الجرعة مرة واحدة، مرتين، ثلاث مرات، أو أكثر في اليوم. وفي نموذج آخر، يتم إعطاء خاضع للعلاج واحدة أو أكثر من جرعات كمية فعالة من مركب له الصيغة (I) أو صورة منه، حيث قد لا تكون الكمية الفعالة واحدة في كل جرعة.

يضم نموذج آخر يتم وصفه في الطلب الحالي كمية فعالة من المركب الذي له الصيغة (I) أو صورة منه تتراوح بين حوالي 0.001 مجم/ كجم/ يوم وحوالي 500 مجم/ كجم/ يوم.

ضمن المجال الذي يتم وصفه في الطلب الحالي، تضم "الكمية الفعالة" من مركب له الصيغة (I) أو صورة منه للاستخدام في تصميع دواء أو في طريقة لعلاج سرطان ناتج عن Bmi-1 لدى خاضع للعلاج في حاجة لذلك، كمية تتراوح بين حوالي 0.1 نانو جم وحوالي 3500 مجم يتم إعطاؤها يومياً؛ بين حوالي 0.1 ميكروجم وحوالي 3500 مجم يتم إعطاؤها يومياً؛ بين حوالي 0.1 مجم وحوالي 3500 مجم يتم إعطاؤها يومياً؛ بين حوالي 1 مجم وحوالي 3500 مجم يتم إعطاؤها يومياً؛ بين حوالي 1 مجم وحوالي 3000 مجم يتم إعطاؤها يومياً؛ بين حوالي 0.05 مجم وحوالي 1500 مجم يتم إعطاؤها يومياً؛ بين حوالي 0.5 مجم وحوالي 1500 مجم يتم إعطاؤها يومياً؛ بين

حوالي 1 مجم وحوالي 1500 مجم يتم إعطاؤها يومياً؛ بين حوالي 5 مجم وحوالي 1500 مجم يتم إعطاؤها يومياً؛ بين حوالي 10 مجم وحوالي 600 مجم يتم إعطاؤها يومياً؛ بين حوالي 0.5 مجم وحوالي 2000 مجم يتم إعطاؤها يومياً؛ أو، كمية تتراوح بين حوالي 5.0 مجم وحوالي 1500 مجم يتم إعطاؤها يومياً.

يضم نموذج آخر يتم وصفه في الطلب الحالي كمية فعالة من مركب له الصيغة (I) أو صورة منه تتراوح بين حوالي 0.1 نانو جم وحوالي 3500 مجم.

بالنسبة لأي مركب له الصيغة (I) أو صورة منه، يمكن تقييم الكمية الفعالة مبدئياً بنتائج اختبارات مزارع الخلايا أو النماذج الحيوانية ذات الصلة، مثل النماذج الحيوانية للفأر، الشمبانزي، المارموسيت أو التامارين. كذلك يمكن استخدام النماذج الحيوانية ذات الصلة في تحديد نطاق التركيز وطريقة الإعطاء الملائمة. بعد ذلك يمكن استخدام هذه المعلومات في تحديد الجرعات وطرق الإعطاء المفيدة في البشر. ويمكن تحديد الفعالية العلاجية والسمية بالإجراءات الصيدلانية العيارية في مزارع الخلايا أو الحيوانات التجريبية، على سبيل المثال، ED50 (الجرعة الفعالة علاجياً في 50٪ من المجموعة) و LD50 (الجرعة السامة لنسبة 50٪ من المجموعة). ويشار إلى نسبة الجرعة بين الأثر السام والعلاجي بالمعامل العلاجي، ويمكن التعبير عنها بالنسبة، LD50/ED50. وفي بعض النماذج، تتيح الكمية الفعالة تحقيق معامل علاجي كبير. في نماذج أخرى، تكون الجرعة ضمن نطاق من تركيزات البلازما يضم ED50 بسمية ضئيلة أو بلا سمية. وقد تختلف الجرعة ضمن هذا النطاق اعتماداً على صورة الجرعة المستخدمة، حساسية المريض، وطريقة الإعطاء.

بشكل أكثر تحديداً، توحي علاقة التركيز بالأثر الحيوي (الدوائية الحركية) الملحوظة فيما يتعلق بمركب له الصيغة (I) أو صورة منه تركيزاً مستهدفاً في البلازما يتراوح بين حوالي 0.001 ميكروجم/ مل وحوالي 50 ميكروجم/ مل، بين حوالي 0.01 ميكروجم/ مل وحوالي 20 ميكروجم/ مل، بين حوالي 0.05 ميكروجم/ مل وحوالي 10 ميكروجم/ مل، أو بين حوالي 0.1 ميكروجم/ مل وحوالي 5 ميكروجم/ مل. لتحقيق هذه التركيزات في البلازما، يمكن إعطاء المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورها التي يتم وصفها في الطلب الحالي بجرعات تتفاوت بين 0.001 ميكروجم و100.000 مجم، اعتماداً على طريقة الإعطاء في جرعات أحادية، مقسمة، أو متصلة لمريض

يتراوح وزنه بين حوالي 40 وحوالي 100 كجم (ويمكن تعديل هذه الجرعة للمرضى فوق أو دون هذا النطاق الوزني، خصوصاً للأطفال الأقل من 40 كجم).

يتم تحديد الجرعة الدقيقة بواسطة الممارس، في ضوء عوامل مرتبطة بالخاضع للعلاج. ويمكن تعديل الجرعة والإعطاء لتوفير مستويات كافية من العامل (العوامل) الفعال أو الاحتفاظ بالأثر المرغوب فيه. تضم عوامل الإعطاء التي يمكن وضعها في الاعتبار شدة الحالة المرضية، الصحة العامة للخاضع للعلاج، عرقية، سن، وزن، ونوع الخاضع للعلاج، النظام الغذائي، وقت وتكرار الإعطاء، توليفة (توليفات) العقار، حساسيات التفاعلات، احتمال السمية المرتبطة بنواتج أيض العقار، الخبرة مع علاجات السرطان وأنظمته العلاجية الأخرى، واحتمال/ الاستجابة لهذه العلاجات والأنظمة العلاجية. يمكن إعطاء تركيبات صيدلانية طويلة المفعول كل 2، 3 أو 4 أيام، مرة كل أسبوع، أو مرة كل اسبوعين اعتماداً على فترة منتصف العمر ومعدل إخلاء الصيغة المحددة.

يمكن إعطاء المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورها التي يتم وصفها في الطلب الحالي للخاضع للعلاج من خلال أية طريقة توصيل عقار معروفة في المجال. تضم الأمثلة غير الحصرية الإعطاء الفموي، العيني، المستقيمي، بطريق الشدق، الموضعي، الأنفي، بطريق العين، تحت الجلد، في العضل، في الوريد (بجرعة كبيرة وبالتسريب)، في المخ، بطريق الأدمة، وبطريق الرئة.

نواتج أيض المركب : كذلك يضم المجال الذي يتم وصفه في الطلب الحالي منتجات الأيض في جسم الكائن الحي من المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورها. وقد تنتج هذه المنتجات، على سبيل المثال، عن الأكسدة، الاختزال، الانحلال المائي، الأميدة، التحويل إلى جمض جلوكويورنيك، الإستر ester ة وما إلى ذلك للمركب المعطى الذي له الصيغة (I) أو صورة منه، بشكل رئيسي نتيجة العمليات الإنزيمية. وبالتالي، تضم المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورها التي يتم وصفها في الطلب الحالي تلك المنتَجة بعملية تشتمل على ملامسة مركب له الصيغة (I) أو صورة منه يتم وصفها في الطلب الحالي مع نسيج ثديي أو كائن ثديي لفترة زمنية كافية للحصول على منتج أيضي منه.

يتم التعرف على هذه المنتجات نمطياً بتحضير مركب له الصيغة (I) أو صورة منه يتم وصفها في الطلب الحالي معلَّمة إشعاعياً (على سبيل المثال C14 أو H3)، إعطاؤه بجرعة قابلة للاكتشاف (على سبيل المثال، أكبر من حوالي 0.5 مجم/كجم) لكائن ثديي مثل جرذ، فأر، خنزير غيني، قرد، أو إنسان، مع إتاحة الوقت الكافي لحدوث الأيض (نمطياً حوال 30 ثانية إلى 30 ساعة)، وفصل منتجات تحويله من البول، الدم أو العينات الحيوية الأخرى. يتم فصل هذه المنتجات بسهولة لأنها معلَّمة (يتم فصل غيرها بالأجسام المضادة القادرة على ربط القمم اللاصقة الباقية في ناتج الأيض). يتم تحديد بنى نواتج الأيض بطريقة تقليدية، على سبيل المثال، بواسطة MS أو تحليل NMR. بوجه عام، يمكن أن يتم تحليل نواتج الأيض بنفس طريقة دراسات أيض العقاقير المعروفة جيداً لمن يتمتعون بالمهارة في المجال. تعتبر منتجات التحويل، طالما أنها لا تكون موجودة بخلاف ذلك في جسم الكائن الحي، مفيدة في الاختبارات التشخيصية للجرعات العلاجية من المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورها التي يتم وصفها في الطلب الحالي وحتى وإن لم يكن لها نشاط حيوي في حد ذاتها.

العلاجات التنوليفية

تشتمل طرق علاج سرطان ناتج عن Bmi-1 لدى خاضع للعلاج في حاجة لذلك، بالإضافة إلى تلك التي يتم وصفها في السابق في الطلب الحالي، أيضاً على إعطاء خاضع للعلاج في حاجة ذللك كمية فعالة من واحد أو أكثر من المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورة منه وحدها أو في توليفة مع واحد أو أكثر من العوامل الإضافية التي يتم اختيارها من العوامل المضادة للسرطان anti-cancer agents ، العوامل المضادة للتكاثر anti-proliferative agents ، العوامل العلاجية الكيميائية chemotherapeutic agents ، العوامل المعدِّلة للمناعة immunomodulatory agents ، العوامل المضادة لتكون الأوعية anti-angiogenic agents ، العوامل المضادة للالتهابات anti-inflammatory agents ، عوامل الألكلة alkylating agents ، العوامل المضادة للالتهابات الاستيرويدية steroidal وغير الاستيرويدية، مخفِّفات الألم pain relievers ، العوامل المضادة لليوكوترين leukotriene antagonists ، العوامل المساعدة β2، العوامل المضادة للفعل الكوليني anticholinergic agents ، العوامل الهرمونية hormonal agents ، العوامل الحيوية biological agents ، عوامل ربط تيوبيولين

tubulin binding agents ، الجلوكواستيرويدات glucocorticoids ، العوامل الكورتيكوستيرويدية corticosteroid agents ، العوامل المضادة للبكتيريا antibacterial agents ، مضادات الهيستامين antihistamines ، العوامل المضادة للملاريا anti-malarial agents ، العوامل المضادة للڤيروسات anti-viral agents ، المضادات الحيوية antibiotics وما إلى ذلك؛ و، اختيارياً مع العلاج الإشعاعي radiation therapy .

في نموذج آخر، يمكن إعطاء واحد أو أكثر من المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورها وحده أو في توليفة مع واحد أو أكثر من العوامل الإضافية للخاضع للعلاج في توليفة مع علاج داعم، علاج مخفِّف للألم، أو علاج آخر ليس له تأثير على سرطان ناتج عن Bmi-1.

في بعض النماذج، يتم إعطاء واحد أو أكثر من المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورها التي يتم وصفها في الطلب الحالي وواحد أو أكثر من العوامل الإضافية التي يتم وصفها في الطلب الحالي كتركيبة صيدلانية واحدة. وفي نماذج معينة، يتم إعطاء واحد أو أكثر من المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورها التي يتم وصفها في الطلب الحالي وواحد أو أكثر من العوامل الإضافية التي يتم وصفها في الطلب الحالي في تركيبات صيدلانية مختلفة. وفي نماذج معينة، يتم إعطاء واحد أو أكثر من المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورها التي يتم وصفها في الطلب الحالي وواحد أو أكثر من العوامل الإضافية التي يتم وصفها في الطلب الحالي بنفس طريقة الإعطاء. وفي نماذج معينة، يتم إعطاء واحد أو أكثر من المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورها التي يتم وصفها في الطلب الحالي وواحد أو أكثر من العوامل الإضافية التي يتم وصفها في الطلب الحالي بطرق إعطاء مختلفة.

في نماذج أخرى تركيبات صيدلانية حيث يتم إعطاء واحد أو أكثر من المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورها في منتج توليفي مع واحد أو أكثر من العوامل الإضافية المفيدة في علاج سرطان ناتج عن Bmi-1. ويدرك من يتمتع بالمهارة في المجال أنه يمكن إعطاء عدد متنوع من المكونات الفعالة في توليفة مع المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورها التي يتم وصفها في الطلب الحالي حيث يمكن أن يعمل المنتج على تعزيز أو التحسين التآزري للنشاط المضاد للسرطان لأي من العاملين الإضافيين أو كليهما والمركب (مركبات) الذي له الصيغة (I) أو صورة منه يتم وصفها في الطلب الحالي.

بحسب الاستخدام في الطلب الحالي، الاصطلاح "تآزري"، يشير إلى أثر إعطاء منتج توليفي على النحو المبين في الطلب الحالي أكثر فعالية من الآثار الإجمالية لأي اثنين أو أكثر من العوامل الفردية. وفي نموذج معين، يتيح الأثر التآزري لمنتج توليفي استخدام جرعات أقل من واحد أو أكثر من العوامل و/ أو إعطاءً أقل تكراراً للعوامل المذكورة لخاضع للعلاج مصاب بسرطان ناتج عن Bmi-1. وفي نماذج معينة، تقلل القدرة على استخدام جرعات أقل من عامل و/ أو إعطاء العوامل المذكورة بشكل أقل تكراراً السمية المرتبطة بإعطاء العوامل المذكورة لخاضع للعلاج دون خفض فعالية العوامل المذكورة في منع أو علاج سرطان ناتج عن Bmi-1. وفي بعض النماذج، يؤدي أثر تآزري إلى تحسين فعالية كل من العوامل في علاج سرطان ناتج عن Bmi-1 . وفي بعض النماذج، يؤدي أثر تآزري لتوليفة من العوامل إلى تفادي أو تقليل الآثار الجانبية العكسية أو غير المرغوب فيها المرتبطة باستخدام أي عامل وحيد. ويمكن إعطاء توليفة العوامل في منتج كهذا لخاضع للعلاج في نفس التركيبة الصيدلانية. بشكل بديل، يمكن إعطاء العوامل بشكل متزامن لخاضع للعلاج في تركيبات صيدلانية منفصلة. كذلك يمكن إعطاء العوامل لخاضع للعلاج بطرق إعطاء متماثلة أو مختلفة. وفي نموذج محدد، يكون واحد على الأقل من العوامل عبارة عن مركب له الصيغة (I) أو صورة منه يتم وصفها في الطلب الحالي.

من الممكن أيضاً دمج أي مركب له الصيغة (I) أو صورة منه يتم وصفها في الطلب الحالي مع هذه العوامل الإضافية المفيدة في علاج سرطان ناتج عن Bmi-1، بما في ذلك المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورها التي يتم وصفها في الطلب الحالي، في صورة جرعة وحدية، أو في صور جرعات منفصلة مخصصة للإعطاء المتزامن أو التتابعي لمريض في حاجة للاج. وعند الإعطاء تتابعياً، يمكن إعطاء التوليفة في مرتي إعطاء أو أكثر. في نموذج بديل، يمكن إعطاء واحد أو أكثر من المركبات التي لها الصيغة (I) أو صورها التي يتم وصفها في الطلب الحالي وواحد أو أكثر من العوامل الإضافية التي يتم وصفها في الطلب الحالي بطرق مختلفة.

وفقاً للطرق التي يتم وصفها في الطلب الحالي، يمكن أن يضم منتج توليفي توليفة من المكونات الفعالة يمكن أن تكون : (1) مصاغة بشكل مشترك ويتم إعطاؤها أو توصيلها بشكلل متزامن في صيغة مجمعة؛ (2) يتم توصيلها تتابعياً أو بشكل متواز كصيغ منفصلة؛ أو (3) بأي نظام علاجي توليفي آخر معروف في المجال. وعند التوصيل كصيغ منفصلة في علاج تبادلي، يمكن

أن تشتمل الطرق التي يتم وصفها في الطلب الحالي على إعطاء أو توصيل، على سبيل المثال، بشكل غير حصري، في محاليل، مستحلبات، معلقات، أقراص، حبات أو كبسولات منفصلة، أو بحقن مختلفة في محاقن منفصلة. بوجه عام، عند الإعطاء بشكل تبادلي، يتم إعطاء جرعة فعالة من كل مكون فعال تتابعياً، جرعة بعد أخرى. في المقابل، في الإعطاء المتوازي أو المتزامن، يتم إعطاء جرعات فعالة من مكونين فعالين أو أكثر معاً. كذلك يمكن استخدام توليفات بديلة متنوعة من إعطاء توليفة متقطعة تتابعية أو على التوازي.

أمثلة محددة على هذه العوامل تتضمن، على سبيل المثال لا الحصر، عوامل التغير المناعي immunomodulatory agents (على سبيل المثال، انترفيرون interferon ، بينيسيلامين penicillamine وما شابه)، عامل مضاد لتولد الأوعية anti-angiogenic agent ، عوامل مضادة للالتهابات anti-inflammatory agents (على سبيل المثال، adrenocorticoids, corticosteroids(على سبيل المثال، beclomethasone, budesonide, flunisolide, fluticasone, triamcinolone, methylprednisolone, prednisolone, prednisone, hydrocortisone)، السكرية glucocorticoids ، والأدوية الستيرويدية المضادة للالتهابات وغير الستيرويدية steroidal and non-steriodal anti- inflammatory (على سبيل المثال، aspirin, ibuprofen, diclofenac ، ومثبطات COX-2))، مسكنات الألم pain relievers ، مضادات الليكوترين leukotriene antagonists (على سبيل المثال، montelukast, methyl xanthines, zafirlukast, and zileuton)، 2-مساعدات (على سبيل المثال، albuterol, biterol, fenoterol, isoetharie, metaproterenol, pirbuterol, salbutamol, terbutalin formoterol, salmeterol, and salbutamol terbutaline)، عوامل مضادات الكولين anticholinergic agents (على سبيل المثال، ipratropium bromide and oxitropium bromide)، عوامل مضادة للجراثيم antibacterial agents (على سبيل المثال، sulphasalazine, dapsone وما شابه ذلك)، مضادات الهيستامين antihistamines ، وعوامل مكافحة الملاريا anti-malarial agents (على سبيل المثال، hydroxychloroquine)، الأدوية المضادة للفيروسات anti-viral agents (على سبيل المثال، النظير نوكليوزيد nucleoside analogs (على سبيل المثال،

zidovudine, acyclovir, gangcyclovir, vidarabine, idoxuridine, trifluridine, ribavirin, foscarnet, amantadine, rimantadine, saquinavir, indinavir, ritonavir (AZT و)، والمضادات الحيوية (على سبيل المثال، dactinomycin (actinomycin سابقا)، bleomycin, erythomycin, penicillin, mithramycin ، و anthramycin(AMC)).

أمثلة محددة على العوامل الإضافية التي يمكن استخدامها في توليفة مع مركب وفقا للصيغة (I) أو صورة منها موصوفة في هذا الطلب تتضمن، على سبيل المثال لا الحصر: acivicin; aclarubicin; acodazole hydrochloride; acronine; adozelesin; aldesleukin; altretamine; ambomycin; ametantrone acetate; aminoglutethimide; amsacrine; anastrozole; anthracyclin; anthramycin; asparaginase; asperlin; azacitidine; azetepa; azotomycin; batimastat; benzodepa; bicalutamide; bisantrene hydrochloride; bisnafide dimesylate; bisphosphonates (على سبيل المثال، pamidronate (Aredria®), sodium clondronate (Bonefos®), zoledronic acid (Zometa®), alendronate (Fosamax®), etidronate, ibandornate, cimadronate, risedromate, and tiludromate); bizelesin; bleomycin sulfate; brequinar sodium; bropirimine; busulfan; cactinomycin; calusterone; caracemide; carbetimer; carboplatin; carmustine; carubicin hydrochloride; carzelesin; cedefingol; chlorambucil; cirolemycin; cisplatin; cladribine; crisnatol mesylate; cyclophosphamide; cytarabine; dacarbazine; dactinomycin; daunorubicin hydrochloride; decitabine; demethylation agents; dexormaplatin; dezaguanine; dezaguanine mesylate; diaziquone; docetaxel; doxorubicin; doxorubicin hydrochloride; droloxifene; droloxifene citrate; dromostanolone propionate; duazomycin; edatrexate; eflornithine hydrochloride; EphA2 inhibitors; elsamitrucin; enloplatin; enpromate; epipropidine; epirubicin hydrochloride; erbulozole; esorubicin hydrochloride; estramustine; estramustine phosphate sodium; etanidazole;

etoposide; etoposide phosphate; etoprine; fadrozole hydrochloride; fazarabine; fenretinide; floxuridine; fludarabine phosphate; 5-fluorouracil; fluorocitabine; fosquidone; fostriecin sodium; gemcitabine; gemcitabine hydrochloride; histone deacetylase inhibitors; hydroxyurea; idarubicin hydrochloride; ifosfamide; ilmofosine; imatinib mesylate; interleukin II (بما في ذلك انترلوكين interleukin ناتج العودة II، أو rIL2)، interferon alpha-2a; interferon alpha-2b; interferon alpha-n1 ; interferon alpha-n3; interferon beta-I a; interferon gamma-I b; iproplatin; irinotecan hydrochloride; lanreotide acetate; lenalidomide; letrozole; leuprolide acetate; liarozole hydrochloride; lometrexol sodium; lomustine; losoxantrone hydrochloride; masoprocol; maytansine; mechlorethamine hydrochloride; anti-CD2 antibodies; megestrol acetate; melengestrol acetate; melphalan; menogaril; mercaptopurine; methotrexate; methotrexate sodium; metoprine; meturedepa; mitindomide; mitocarcin; mitocromin; mitogillin; mitomalcin; mitomycin; mitosper; mitotane; mitoxantrone hydrochloride; mycophenolic acid; nocodazole; nogalamycin; ormaplatin; oxisuran; paclitaxel; pegaspargase; peliomycin; pentamustine; peplomycin sulfate; perfosfamide; pipobroman; piposulfan; piroxantrone hydrochloride; plicamycin; plomestane; porfimer sodium; porfiromycin; prednimustine; procarbazine hydrochloride; puromycin; puromycin hydrochloride; pyrazofurin; riboprine; rogletimide; safingol; safingol hydrochloride; semustine; simtrazene; sparfosate sodium; sparsomycin; spirogermanium hydrochloride; spiromustine; spiroplatin; streptonigrin; streptozocin; sulofenur; talisomycin; tecogalan sodium; tegafur; teloxantrone hydrochloride; temoporfin; teniposide; teroxirone; testolactone; thiamiprine; thioguanine; thiotepa; tiazofurin; tirapazamine; toremifene citrate;

trestolone acetate; triciribine phosphate; trimetrexate; trimetrexate glucuronate; triptorelin; tubulozole hydrochloride; uracil mustard; uredepa; vapreotide; verteporfin; vinblastine sulfate; vincristine sulfate; vindesine; vindesine sulfate; vinepidine sulfate; vinglycinate sulfate; vinleurosine sulfate; vinorelbine tartrate; vinrosidine sulfate; vinzolidine sulfate; volitinib; vorozole; zeniplatin; zinostatin; zorubicin hydrochloride وما شابه.

أمثلة أخرى على علاج سرطان يساهم فيه Bmi-1 تتضمن علاج باستخدام مضاد للسرطان anti-cancer أو عامل مضاد للتكاثر anti-proliferative agent حيث يتم اختيار العامل المضاد للسرطان أو العامل مضاد للتكاثر من، على سبيل المثال لا الحصر:

20-Epi-1,25-dihydroxyvitamin D3 (MC 1288, MC 1301, KH 1060); 5-ethynyluracil; abiraterone; aclarubicin; acylfulvene; adecypenol; adozelesin; aldesleukin ؛ مضادات ALL-TK؛ altretamine; ambamustine; amidox; amifostine; aminolevulinic acid; amrubicin; amsacrine; anagrelide; anastrozole; andrographolide ؛ مثبطات تكون الأوعية؛ مضاد D؛ مضاد G؛ أنترياريليكس antarelix ، بروتين مخلق منشىء للظهر مضاد-1 anti-dorsalizing morphogenetic protein-1 ؛ مضاد الأندروجين antiandrogen ، مضاد إستروجين antiestrogen ، مضاد نيوبلاستون antineoplaston ؛ مضادة لاتجاه النسخ أليغنوكليوتيد antisense oligonucleotides]؛ أفيديكولين جليسينات aphidicolin glycinate ؛ معدلات جينات تلاشي الخلية apoptosis gene modulators ؛ منظمات موت الخلايا المبرمج apoptosis regulators ، حمض منزوع البورين apoptosis regulators ، ARA-CDP-DL-PTBA (0-بالميتويل-L-ثيول جليسيرول 0-palmitoyl-l-thioglycerol)؛ نازع أمين أرجينين arginine deaminase ؛ سولاكرين asulacrine ؛ أتاميستان atamestane ؛ أتريموستين atrimustine ؛ أكسيناستاتين 1 1 axinastatin؛ أكسيناستاتين 2؛ أكسيناستاتين 3؛ أزاسيترون azatoxin ؛ أزاتوكسين azatyrosine ؛ مشتقات باكاتين baccatin III derivatives ؛ balanol ؛ batimastat ؛ مضادات ABL / BCR ؛ بنزو كلورينات benzochlorins ؛

بنزويل ستاروسبورين benzoylstaurosporine ؛ مشتقات بيتا لاكتام beta lactam، بيتا
أليثين beta-alethine ؛ بيتا كلاميسين B betaclamycin؛ حمض بتيولينك betulinic acid
؛ مثبط bFGF؛ بيكالوتاميد bicalutamide ؛ بيسانترين bisantrene؛ بيسازيريدينيل سبيرمين
bisaziridinylspermine ؛ بيسنافيد bisnafide ؛ بستراتين A bistratene؛ بيزيليسين
bizelesin ؛ بريفلات breflate ؛ بروبيريمين bropirimine ؛ بيودوتيتان budotitane ؛
سالفوكسامين بيوثيونين buthionine sulfoximine ؛ كالسيبوتريول calcipotriol ؛ كالفوستين
C calphostin؛ مشتقات كامبتوثيسين camptothecin؛ كاناريبوكس canarypox IL-2؛
كابيسيتابين derivatives ؛ CARBOX أميد- امينو – ترايازول carboxamide-amino-
triazole (CaRest M3)؛ CARN 700؛ مثبط مشتق من الغضروف cartilage derived
inhibitor ؛ كارزيليسين carzelesin ؛ مثبطات كازين كيناز casein kinase inhibitors
(ICOS)؛ كاستانوسبيرمين castanospermine ؛ سيكروبين B cecropin؛ سيترورليكس
cetrorelix ؛ كلورلنس chlorlns ؛ كلورو كوينوكسالين سلفون أميد chloroquinoxaline
sulfonamide ، سيكابروست cicaprost ؛ سيس-بورفيرين cis-porphyrin ؛ كلادريبين
capecitabine ؛ نظائر كلوميفين clomifene analogues ؛ كلوتريمازول clotrimazole ،
كوليسميسين A collismycin؛ كوليسميسين B collismycin؛ كومبريتاستاتين
A4 combretastatin. نظير كومبريتاستاتين combretastatin analogue ؛ كوناجينين
conagenin ؛ كرامبيسيدين 816 crambescidin ؛ كريسناتول crisnatol ؛ كريبتوفيسين
cryptophycin 8 ؛ مشتقات كريبتوفيسين ؛ كيوراسين A؛ سيكلو بنتان ثراكوينونات
cyclopentanthraquinones ؛ سيكلو بلاتام cycloplatam ؛ سيبيميسين cypemycin ؛
سيتارابين أوكفوسفات cytarabine ocfosfate (YNK01 أو Starasid®) ،

؛ عامل لحل الخلايا cytolytic factor ؛ سيتوستاتين؛ داكليكسيماب؛ ديسيتابين ;cytostatin
dacliximab; decitabine ؛ نزع ديديمنين الهيدروجين B dehydrodidemnin؛ و

deslorelin; dexamethasone; dexifosfamide; dexrazoxane; dexverapamil;
diaziquone; didemnin B; didox; diethylnorspermine; dihydro-5-azacytidine;
dihydrotaxol, dioxamycin; diphenyl spiromustine; docetaxel; docosanol;

dolasetron; doxifluridine; droloxifene; dronabinol; duocarmycin SA; ebselen; ecomustine; edelfosine; edrecolomab; eflornithine;

elemene; emitefur; epirubicin; epristeride; estramustine analogue; estrogen agonists; estrogen antagonists; etanidazole; etoposide phosphate; exemestane; و

fadrozole; fazarabine; fenretinide; filgrastim; finasteride; flavopiridol; flezelastine; fluasterone; fludarabine; fluorodaunorunicin hydrochloride; forfenimex; formestane; fostriecin; fotemustine; gadolinium texaphyrin; gallium nitrate; galocitabine; ganirelix; gelatinase inhibitors; gemcitabine; glutathione inhibitors، مثبطات اختزال HMG CoA (على سبيل المثال، atorvastatin, cerivastatin, fluvastatin, lescol, lupitor, lovastatin, rosuvastatin و simvastatin)؛ hepsulfam; heregulin; hexamethylene bisacetamide; hypericin; ibandronic acid; idarubicin; idoxifene; idramantone; ilmofosine; ilomastat ؛ مركبات imiquimod ؛ ببتيدات منبه مناعة imidazoacridones; immunostimulant peptides ، مثبط مستقبل عامل نمو 1 يشبه الانسولين insulin ؛ interferon agonists; interferons; interleukins; iobenguane; iododoxorubicin; ipomeanol, 4-iroplact; irsogladine; isobengazole; isohomohalicondrin B; itasetron; jasplakinolide; kahalalide F; lamellarin-N triacetate; lanreotide; leinamycin; lenograstim; lentinan sulfate; leptolstatin; letrozole، عامل تثبيط سرطان الدم leukemia inhibiting factor ؛ ألفا انترفيرون الكريات البيضاء leukocyte alpha interferon ، تركيبات leuprolide/estrogen/progesterone combinations; leuprorelin; levamisole; LFA-3TIP (انظر، المنشور الدولي رقم 93/0686 وبراءات الاختراع الأمريكية رقم 6162432)؛ ليارozول liarozole ؛ نظير بولي أمين مستقيم linear polyamine analogue ؛ ببتيد ديساكهارايد دهني lipophilic disaccharide peptide ، مركبات بلاتين دهنية lipophilic platinum ؛ و

lissoclinamide 7; lobaplatin; lombricine; lometrexol; lonidamine; losoxantrone; lovastatin; loxoribine; lurtotecan; lutetium texaphyrin; lysofylline ؛ ببتيدات حالّة lytic peptides ؛ و maitansine; mannostatin A; ؛ مثبطات ماتريليسين matrilysin؛ مثبطات ميتالو بروتيناز للمصفوفة matrix metalloproteinase ؛ و marimastat; masoprocol; maspin menogaril; merbarone; meterelin; methioninase; metoclopramide; MIF tautomerase inhibitor; mifepristone; miltefosine; mirimostim ؛ RNA مزدوجة الجديلة غير متطابقة mismatched double stranded RNA ، و mitoguazone; mitolactol; mitomycin analogues; mitonafide; mitotoxin fibroblast growth factor-saporin; mitoxantrone; mofarotene; molgramostim ؛ الأجسام المضادة أحادية النسيلة monoclonal antibody ، موجهة الغدد التناسلية المشيمية البشرية human chorionic gonadotrophin ؛ دهن مونوفوسفوريل A monophosphoryl lipid / هيكل جدار الخلية عظمي ميوباكتيريوم myobacterium cell wall skeleton (MPL / CWS)؛ موبيدامول mopidamol ؛ مثبط جين gene inhibitor مقاوم للأدوية المتعددة ؛ معالجة أساسها-كابت لورم متعدد ؛ عامل مضاد للسرطان من الخردل mustard anticancer agent ؛ ميكابير أكسيد mycaperoxide B ؛ استخراج جدار خلية البكتيريا الفطرية mycobacterial cell wall extract ؛ ميريابورون myriaporone ، N-أسيتيل دينالين acetyldinaline ؛ N- بنز أميدات benzamides بها استبدال؛ نافارلين nafarelin ؛ ناجريستيب nagrestip ؛ تركيبات نالوكسون naloxone / بنتازوسين pentazocine؛ نابافين napavin ؛ نافتيربين naphterpin ؛ نارتوجراستين nartograstim ؛ نيدابلاتين nedaplatin ؛ نيموريوبيسين nemorubicin ؛ حمض نيريدرونيك neridronic acid. ببتيداز داخلية محايدة neutral endopeptidase ؛ نيلوت أميد nilutamide ، نيتاميسين nisamycin ؛ معدلات أكسيد النيتريك nitric oxide modulators ؛ مضاد أكسدة نيتروكسيد nitroxide antioxidant ؛ نيترولين nitrullyn ، 06-بنزيل جوانين 06-benzylguanine ؛ أوكتريوتيد octreotide ؛ اوكستون okicenone ؛ أليغنوكليوتيد oligonucleotides ؛ أونابريستون onapristone ؛ أوراسين oracin ؛ محفز سيتوكين عن طريق الفم oral cytokine inducer ؛ أورمابلاتين

ormaplatin ؛ أوساتيرون osaterone ؛ أوكساليبلاتين oxaliplatin ؛ أوكسانوميسين oxaunomycin ؛ باكليتاكسيل paclitaxel ؛ نظائر باكليتاكسيل paclitaxel analogues ؛ مشتقات باكليتاكسيل paclitaxel؛ و

palauamine; palmitoylrhizoxin; pamidronic acid; panaxytriol; panomifene; parabactin; pazelliptine; pegaspargase; peldesine (BCX-34); pentosan polysulfate sodium; pentostatin; pentrozole; perflubron; perfosfamide; perillyl alcohol dehydrogenase; phenazinomycin; phenylacetate; phosphatase inhibitors; picibanil; pilocarpine hydrochloride; pirarubicin; piritrexim; placetin A; placetin B; plasminogen activator inhibitor; platinum complex; platinum compounds; platinum-triamine complex; porfimer sodium; porfiromycin; prednisone; propyl bis-acridone ، و بروستاجلاندين J2 prostaglandin، مثبطات بروتياسوم proteasome ؛ معدل مناعي أساسه A- للبروتين protein A-based immune modulator ؛ مثبطات بروتين كيناز C protein kinase، الطحالب الدقيقة microalgal ، مثبطات بروتين التيروزين الفوسفاتيز protein tyrosine phosphatase ؛ مثبطات فسفوريلاز نوكليوزيد البيورين purine nucleoside phosphorylase؛ بيوربيورينات purpurins ؛ بيرازولو أكريدين ؛ مقترن بولي اوكسي إيثيلين هيموجلوبين معالج بالبيريدوكسي pyridoxylated hemoglobin polyoxyethylene؛ مضادات raf antagonists ؛ و raltitrexed; ramosetron; ras farnesyl protein transferase inhibitors; ras inhibitors; ras-GAP inhibitor; retelliptine demethylated; rhenium Re 186 etidronate; rhizoxin; ribozymes; RII retinamide; rogletimide; rohitukine; romurtide; roquinimex; rubiginone B1; ruboxyl; safingol; saintopin ، و SarCNU؛ ساركوفيتول A sarcophytol؛ سارجراموستيم sargramostim ؛ محاكيات Sdi 1 mimetics؛ سيماستين semustine ؛ مثبط 1 مشتق من سينسينس senescence ؛ أليغنوكليوتيدات سينس sense oligonucleotides ؛

مثبطات نقل الإشارة signal transduction؛ معدلات نقل الإشارة signal transduction modulators ؛ بروتين ربط مولد ضد بسلسلة واحدة؛ و

sizofiran; sobuzoxane; sodium borocaptate; sodium phenylacetate; solverol; somatomedin binding protein; sonermin; sparfosic acid; spicamycin D; و squalamine ، spongistatin 1; splenopentin; spiromustine ؛ مثبط الخلايا الجذعية stem cell inhibitor ؛ مثبطات وقف انقسام الخلايا stem cell division inhibitors ؛ ستيبي أميد stipiamide ، مثبطات سترومليسين stromelysin inhibitors ؛ سلفينوسين sulfinosine ؛ مضاد ببتيد peptide في الأوعية المعوية فعال بدرجة فائقة؛ سورايديستا suradista ؛ سورامين suramin ؛ سواينسونين swainsonine ؛ جليكوز امينو جليكانات الاصطناعية synthetic glycosaminoglycans ؛ و 5- tallimustine; fluorouracil; leucovorin; tamoxifen methiodide; tauromustine; tazarotene; tecogalan sodium; tegafur; tellurapyrylium; telomerase inhibitors; temoporfin; temozolomide; teniposide; tetrachlorodecaoxide; tetrazomine; thaliblastine; thiocoraline; thrombopoietin; thrombopoietin mimetic; thymalfasin; thymopoietin receptor agonist; thymotrinan; thyroid stimulating hormone; tin ethyl etiopurpurin; tirapazamine; titanocene bichloride; topsentin; toremifene; totipotent stem cell factor; translation inhibitors; tretinoin; triacetyluridine; triciribine; trimetrexate; triptorelin; tropisetron; ؛turosteride; tyrosine kinase inhibitors; tyrphostins; UBC inhibitors; ubenimex ، عامل تثبيط نمو مشتق من الجيوب البولي التناسلي urogenital sinus-derived growth inhibitory factor ؛ مضادات مستقبلات يوروكيناز urokinase receptor antagonists ؛ فابريوتيد vapreotide ؛ فاريولين B variolin، ونظام ناقل vector system ، والعلاج الجيني بكرات الدم الحمراء erythrocyte gene therapy ؛و thalidomide; velaresol; veramine; verdins; verteporfin; vinorelbine;

vinxaltine; volitinib; vorozole; zanoterone; zeniplatin; zilascorb; zinostatin stimalamer وما شابه.

في بعض النماذج، العامل الإضافي المستخدم في توليفة مع المركب وفقا للصيغة (I) أو صورة منها موصوفة في هذا الطلب يكون عبارة عن واحد أو أكثر من عوامل التغير المناعي. أمثلة غير مقيدة على عوامل التغير المناعي تتضمن عوامل بروتينية مثل سيتوكينات cytokines ، محاكيات الببتيد peptide mimetics ، وأجسام مضادة antibodies (على سبيل المثال، بشرية، متوافق مع البشر، خيمري chimeric ، أحادي النسيلة monoclonal ، عديد النسائل polyclonal ، Fvs، ScFvs، Fab أو شظايا F fragments(ab2) أو شظايا تبط قمة epitope binding fragments)، جزيئات حمض نووي nucleic acid molecules (على سبيل المثال، جزيئات مضادة لاتجاه النسخ حمض نووي antisense nucleic acid molecules وحِلِزَّات ثلاثية triple helices)، جزيئات السرطان cancer molecules ، مركبات عضوية organic، ومركبات غير عضوية inorganic.

تحديدا، واحد أو أكثر من عوامل التغير المناعي التي يمكن استخدامها في توليفة مع المركب وفقا للصيغة (I) أو صورة منها موصوفة في هذا الطلب تتضمن، على سبيل المثال لا الحصر، methotrexate, leflunomide, cyclophosphamide, cytoxan, cyclosporine A, minocycline, azathioprine (Imuran®)، مضادات حيوية على سبيل المثال، FK506 (tacrolimus), methylprednisolone (MP), corticosteroids, steroids, mycophenolate mofetil, rapamycin (sirolimus), mizoribine, deoxyspergualin, brequinar, malononitriloamindes (على سبيل المثال، ليفلوناميد leflunamide)، معدلات مستقل الخلية T، معدلات مستقل سيتوكين cytokine receptor modulators ، ومعدلات خلية بدينة للمعدلات modulators mast cell modulators.

في نموذج واحد، يكون عامل التغير المناعي عبارة عن عامل عِلاجِي كِيمْيائِي chemotherapeutic agent. في نموذج بديل، يكون عامل التغير المناعي عبارة عن عامل تغير مناعي بخلاف عامل عِلاجِي كِيمْيائِي. في بعض النماذج، لا يكون العامل الإضافي

المستخدم الموصوف في هذا الطلب عبارة عن عامل تغير مناعي immunomodulatory agent .

في بعض النماذج، العامل الإضافي الذي يمكن استخدامه في توليفة مع المركب وفقا للصيغة (I) أو صورة منها موصوفة في هذا الطلب يكون عبارة عن واحد أو أكثر من عامل (عوامل) مضاد لتولد الأوعية. أمثلة غير مقيدة على عوامل مضادة لتولد الأوعية تتضمن بروتينات، بولي ببتيدات، ببتيدات، بروتينات دمج، أجسام مضادة (على سبيل المثال، جسم بشري، متوافق مع البشر، خيمري، أحادي النسيلة، عديد النسائل، Fvs، ScFvs، شظايا Fab، شظايا F(ab)2 fragments ، وشظايا منها ربط بمولد ضد) مثل الأألجسام المضادة التي ترتبط بشكل محدد مناعيا بـ α-TNF، جزيئات حمض نووي (على سبيل المثال، جزيئات مضادة لاتجاه النسخ أو حِلِزَّات ثلاثية)، جزيئات عضوية، جزيئات غير عضوية، وجزيئات السرطان التي تقلل أو تثبط تكون الأوعية. في النماذج الأخرى، العامل الإضافي الموصوف في هذا الطلب لا يكون عبارة عن عامل مضاد لتولد الأوعية.

في بعض النماذج، العامل الإضافي الذي يمكن استخدام في توليفة مع المركب وفقا للصيغة (I) أو صورة منها موصوفة في هذا الطلب يكون عبارة عن واحد أو أكثر من العوامل المضادة للالتهابات. أمثلة غير مقيدة على عوامل مضادة للالتهابات تتضمن أي عامل مضاد للالتهابات مفيد في علاج اضطرابات التهابية. أمثلة غير مقيدة على عوامل مضادة للالتهابات تتضمن عقاقير مضادة للالتهابات غير ستيرويديّة non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)، عقاقير مضادة للالتهابات الستيرويديّة، مضادات إفراز الكولين anticholinergics (على سبيل المثال، atropine sulfate, atropine methylnitrate, and ipratropium bromide (ATROVENT®), β2-agonists (albuterol (VENTOLIN® and PROVENTIL®), bitolterol (TORNALATE®), levalbuterol (XOPONEX®), metaproterenol (ALUPENT®), pirbuterol (MAXAIR®), terbutlaine (BRETHAIRE® and BRETHINE®), albuterol (PROVENTIL®, REPETABS®, and VOLMAX®), formoterol (FORADIL AEROLIZER®), salmeterol (SEREVENT® and SEREVENT DISKUS®)), methylxanthines

(e.g., theophylline (UNIPHYL®, THEO-DUR®, SLO-BID®, AND TEHO-42®)) ، وما شابه ، علي سبيل المثال : تتضمن NSAIDs aspirin, ibuprofen, celecoxib (CELEBREX®), diclofenac (VOLTAREN®), etodolac (LODINE®), fenoprofen (NALFON®), indomethacin (INDOCIN®), ketoralac (TORADOL®), oxaprozin (DAYPRO®), nabumentone (RELAFEN®), sulindac (CLINORIL®), tolmentin (TOLECTIN®), rofecoxib (VIOXX®), naproxen (ALEVE®, NAPROSYN®), ketoprofen (ACTRON®), nabumetone (RELAFEN®) NSAIDs function by inhibiting a cyclooxgenase enzyme (COX-1 and/or COX-2). ، علي سبيبل المثال :

steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, dexamethasone (DECADRON®), corticosteroids (methylprednisolone (MEDROL®)), cortisone, hydrocortisone, prednisone (PREDNISONE® and DELTASONE®), prednisolone (PRELONE® and PEDIAPRED®), triamcinolone, azulfidine, inhibitors of eicosanoids (prostaglandins, thromboxanes, and leukotrienes) وما شابه.

في نماذج معينة، يكون العامل الإضافي الذي يمكن استخدام في توليفة مع المركب وفقا للصيغة (I) أو صورة منها موصوفة في هذا الطلب عبارة عن عامل ألكلة alkylating agent ، نيترو نظائر يوريا nitrosourea ، مضاد للأيض antimetabolite ، أنثراسيكلين anthracyclin ، مثبط توبوأيزومراز topoisomerase II، مثبط انْقِسَامِ فَتِيْلِي mitotic inhibitor وما شابه. عوامل الألكلة تتضمن، على سبيل المثال لا الحصر، busulfan, cisplatin, carboplatin, cholormbucil, cyclophosphamide, ifosfamide, decarbazine, mechlorethamine, mephalen, themozolomide وما شابه. نيترو نظائر يوريا تتضمن، على سبيل المثال لا الحصر carmustine (BiCNU®), lomustine (CeeNU®) وما شابه.

مضاد للأيض تتضمن، على سبيل المثال لا الحصر، 5-فلوروبوراسيل fluorouracil ، كابيسيتابين capecitabine ، ميثوتريكسات methotrexate ، جيمسيتابين gemcitabine ، سيتارابين cytarabine ، فلودارابين fludarabine وما شابه. مركبات أنثراسيكلين Anthracyclins تتضمن على سبيل المثال لا الحصر دانوربيسين daunorubicin ، ديكسوروبيسين doxorubicin ، إبيروبيسين epirubicin ، إداروبيسين idarubicin ، ميتوكسانترون mitoxantrone وما شابه. توبوأيزومراز II مثبطات Topoisomerase II inhibitors تتضمن، على سبيل المثال لا الحصر، توبوتيكان topotecan ، ارينوتيكان irinotecan ، إيتوبيسيد etopiside (VP-16)، تينيبوسيد teniposide وما شابه. مثبطات انْقِسَامِ فَتِيْلِي Mitotic inhibitors تتضمن، على سبيل المثال لا الحصر تاكسانات taxanes (باكليتاكسيل paclitaxel ، دوسيتاكسيل docetaxel)، وأشباه القلويات العِناقِيَّة vinca alkaloids (فينبلاستين vinblastine ، فينكريستين vincristine ، وفينوريلبين vinorelbine) وما شابه.

في نماذج محددة بشكل أكبر، العامل الإضافي المضاد للسرطان، عامل مضاد للتكاثر أو عامل عِلاجِي كِيمْيائِي يمكن استخدامه في توليفة مع المركب وفقا للصيغة (I) أو صورة منها موصوفة في هذا الطلب يتضمن، ولا يقتصر على أفليبيرسيبت aflibercept ، أمساكرين amsacrine ، بليوميسين bleomycin ، بيوسلفان busulfan ، كابيسيتابين capecitabine ، كربوبلاتين carboplatin ، كارموستين carmustine ، كلورامبيوسيل chlorambucil ، سيسبلاتين cisplatin ، كلادريبين cladribine ، كلوفارابين clofarabine ، كريسانتاسبيز crisantaspase ، سيكلو فوسفاميد cyclophosphamide ، سيتارابين cytarabine ، داكاربازين dacarbazine ، داكتينوميسين dactinomycin ، دانوربيسين daunorubicin (IV وليبوسومال liposomal)، دوسيتاكسيل docetaxel ، ديكسوروبيسين doxorubicin (IV وليبوسومال liposomal)، إنزاستاورين enzastaurin ، إبيروبيسين epirubicin ، إيتوبوسيد etoposide ، فلودارابين fludarabine ، 5-فلوروبوراسيل fluorouracil (5-FU)، جيمسيتابين gemcitabine ، أنابيب غرز جلياديل gliadel implants ، هيدروكسي كربامايد hydroxycarbamide ، إداروبيسين idarubicin ، افوسفاميد ifosfamide ، إماتينيب

ميسيلات imatinib mesylate ، ارينوتيكان irinotecan ، لانريوتيد lanreotide ، لينالدوميد lenalidomide ، ليوكوفورين leucovorin ، لوميوستين lomustine ، ميلفالان melphalan ، ميركابتوبيورين mercaptopurine ، ميسنا mesna ، ميثوتريكسات methotrexate ، ميتوميسين mitomycin ، ميتوكسانترون mitoxantrone ، أوكتريوتيد octreotide ، أوكساليبلاتين oxaliplatin ، باكليتاكسيل paclitaxel ، بيميتريكسيد pemetrexed ، بنتوستاتين pentostatin ، بروكاربازين procarbazine ، رالتيتريكسيد raltitrexed ، ساترابلاتين satraplatin ، سورافينيب sorafenib ، ستريبتوزوسين streptozocin ، السونيتينيب sunitinib ، تيجافور – اليوراسيل tegafur–uracil ، تيموزولوميد temozolomide ، تينيبوسيد teniposide ، الثاليدومايد thalidomide ، ثيو تيبا thiotepa ، تيوجوانين tioguanine ، توبوتيكان topotecan ، تريو سلفان treosulfan ، فاتالانيب vatalanib ، فينبلاستين vinblastine ، فينكريستين vincristine ، فينديزين vindesine ، فينوريلبين vinorelbine ، فوليتينيب volitinib ، ZD6474، أحادي النسيلة أجسام مضادة (مثل بيفاسيزوماب bevacizumab ، ستوكسيماب cetuximab ، IMC–A12، IMC–1121B، لي داي –522، ريتوكسيماب rituximab وما شابه)، الهرمونات عوامل (مثل anastrozole ، بيكالوتاميد bicalutamide ، بيوسيريلين buserelin ، سيبروتيرون cyproterone ، دي إيثيل ستيليبستيرول diethylstilbestrol ، اكسيميستان exemestane ، فلوتاميد flutamide ، جوسيريلين goserelin (الثدي ووضع الاستلقاء)، يتروزول letrozole ، ليوبروبيلين leuprorelin ، ميدروكسي medroxyprogesterone ميجيستيرول أسيتات megestrol acetate ، تاموكسيفين tamoxifen ، تورميفين toremifene ، تريبتورلين triptorelin وما شابه) والبيولوجية عوامل (مثل انترفيرون interferon ، انترلوكين interleukin 12 وما شابه)، تكون الأوعية مستقبلات التيروزين كيناز receptor tyrosine kinase (RTK) مثبطات (مثل AE–941، أنجيوستاتين angiostatin ، كربوكسي أميدو تريازول carboxyamidotriazole ، سيلينجيتيد cilengitide ، إندوستاتين endostatin ، هالوفيوجينون هيدرو بروميد halofuginone hydrobromide ، 2–ميثوكسي استر ديول methoxyestradiol ، سيكوال أمين لاكتات squalamine lactate ، SU6668 وما شابه)، تويولين عوامل ربط tubulin binding agents (مثل combretastatin A4 phosphate وما شابه)،

مثبطات ميتالو بروتيناز metalloproteinase (مثل BMS-275291 وما شابه) و / أو مثبطات سيرين serine / ثريونين threonine / تيروزين كيناز tyrosine kinase و عوامل مضادة للالتهابات غير ستيرويدية اختيارية أو COX-2 (مثل سيليكوكسيب celecoxib وما شابه) أو كورتيكوستيرويد corticosteroid (مثل بريدنيسون prednisone وما شابه).

في نماذج أكثر تحديدا، واحد أو أكثر من العوامل المضادة للسرطان anti-cancer ، المضادة للتكاثر أو العِلاجِية الكِيمْيائِية التي يمكن استخدامها في توليفة مع المركب وفقا للصيغة (I) أو صورة منها موصوفة في هذا الطلب يتم اختيارها من بيفاسيزوماب bevacizumab ، كربوبلاتين carboplatin ، سيسبلاتين cisplatin ، دوسيتاكسيل docetaxel ، ديكسوروبيسين doxorubicin ، اكسيميستان exemestane ، جيمسيتابين gemcitabine ، 5-فلوروبوراسيل fluorouracil ، إماتينيب imatinib ، ارينوتيكان irinotecan ، سورافينيب sorafenib ، سونيتينيب sunitinib ، تيموزولوميد temozolomide ، فوليتينيب volitinib أو توليفات منها.

في بعض النماذج، يتم استخدام المركب وفقا للصيغة (I) أو صورة منها موصوفة في هذا الطلب وواحد أو أكثر من العوامل المضادة للسرطان، المضادة للتكاثر أو العِلاجِية الكِيمْيائِية الإضافية في توليفة مع معالجاة بالإشعاع تشتمل على استخدام الأشعة السينية وأشعات جاما والمصادر الأخرى من الإشعاع للقضاء على خلايا السرطان أو خلايا الورم. في نماذج محددة، يتم إعطاء المعالجة بالإشعاع كإشعاع شعاع خارجي أو المعالجة عن بعد، حيث يتم توجيه الإشعاع من مصدر بعيد. في النماذج الأخرى، يتم إعطاء المعالجة بالإشعاع كمعالجة داخلية أو معالجة كَثَبِيَّة حيث يتم وضع مصدر مشع بالقرب من خلايا السرطان، خلايا الورم و/أو كتلة ورم tumor mass.

تعتبر العوامل المضادة للسرطان، المضادة للتكاثر أو العِلاجِية الكِيمْيائِية المتوفرة حاليا، أنظمة جرعتها، طرق إعطائها والاستخدام الموى به بمفردها أو في توليفة معروفة في المجال وتم وصفها في المراجع الأدبية مثل Physician's Desk Reference.

يمكن استخدام أية عامل مضاد للسرطان أو مضاد للتكاثر أو عِلاجِي كِيمْيائِي أو معالجة مضادة للسرطان تكون من المعروف أنها مفيدة، أو التي تم استخدامها أو يتم استخدامها حاليا لعلاج سرطان يساهم فيه Bmi-1، في توليفة مع المركبات وفقا للصيغة (I) أو صورة منها موصوفة في هذا الطلب. انظر، على سبيل المثال، مرجع Gilman et al., Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed., McGraw-Hill, New York, 2001; The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, Berkow, M.D. et al. (eds.), 17th Ed., Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, Rahway, NJ, 1999; Cecil Textbook of Medicine, 20th Ed., Bennett and Plum (eds.), W.B. Saunders, Philadelphia, 1996, and Physician's Desk لمعلومات بشأن علاجات السرطان (على سبيل المثال، باستخدام عوامل واقية أو علاجية) التي تم استخدامها أو يتم استخدامها حاليا لمنع أو علاج و/أو السيطرة على سرطان يساهم فيه Bmi-1.

التركيبات الصيدلانية

يتم توجيه الوصف الحالي أيضا إلى تركيبة صيدلانية تشتمل على كمية فعالة من المركب وفقا للصيغة (I) أو صورة منها في مزيج مع سواغ مقبول صيدلانيا.

يتضمن نموذج موصوف في هذا الطلب تركيبة صيدلانية مصنوعة بواسطة عملية مزج المركب وفقا للصيغة (I) أو صورة منها مع سواغ مقبول صيدلانيا. يمكن أيضا صياغة التركيبة الصيدلانية لتحقيق رقم هيدروجيني متوافق فسيولوجيا يبلغ حوالي 7 رقم هيدروجيني، يتراوح من حوالي 3 رقم هيدروجيني إلى حوالي 11 رقم هيدروجيني.

يتضمن نموذج آخر للاختراع الحالي استخدام المركب وفقا للصيغة (I) أو صورة منها في تركيبة صيدلانية للاستخدام في علاج سرطان يساهم فيه Bmi-1 يشتمل على كمية فعالة من المركب وفقا للصيغة (I) أو صورة منها في مزيج مع سواغ مقبول صيدلانيا.

على النحو المستخدم في هذا الطلب، مصطلح "تركيبة" يُصد به منتج يشتمل على المكونات المحددة بالكميات المحددة، إلى جانب أي منتج ينتج، بصورة مباشرة أو غير مباشرة، من توليفة من المكونات المحددة بالكميات المحددة.

في نموذج آخر، يمكن أن تشتمل التركيبة الصيدلانية على توليفة منتج من واحد أو أكثر من المركبات وفقا للصيغة (I) أو صورة منها موصوفة في هذا الطلب وواحد أو أكثر من العوامل الإضافية المفيدة في علاج سرطان يساهم فيه Bmi-1، مثل عامل مضاد للسرطان أو مضاد للتكاثر أو عِلاجِي كِيمْيائِي أو عِلاجِي كِيمْيائِي حيوي.

مصطلح "سواغ excipient مقبول صيدلانيا" يشير إلى مادة غير فعالة بشكل عقاقيري تمت صياغتها للإعطاء مع عامل صيدلاني نشط، مثل المركبات وفقا للصيغة (I) أو صورة منها موصوفة في هذا الطلب. يشير المصطلح إلى أو سواغ صيدلاني يمكن إعطائه بدون سمية مُفْرِطة. يمكن تحديد سواغات مقبولة صيدلانيا جزئيا بواسطة التركيبة الخاصة التي يتم إعطائها، إلى جانب الطريقة الخاصة للإعطاء و/أو صورة الجرعة. تتضمن الأمثلة غير المقيدة لسواغات مقبولة صيدلانيا نواقل، مذيبات، عوامل تثبيت، مواد مساعدة، مواد مخففة، إلخ. بالتبعية، توجد مجموعة متنوعة من الصيغ المناسبة للتركيبات الصيدلانية على النحو الموصوف في هذا الطلب (انظر، على سبيل المثال، Sciences Pharmaceutical Remington's).

يمكن أن تكون السواغات المناسبة عبارة عن جزيئات ناقلة تتضمن جزيئات كبيرة مؤيّض ضخمة أو بصورة بطيئة مثل بروتينات proteins ، مركبات عديدة السكريات polysaccharides ، أحماض عديدة اللاكتيك polylactic acids ، أحماض عديدة السكريات polyglycolic acids ، أحماض أمينية بوليمرية polymeric amino acids ، بوليمرات مشتركة لحمض أميني amino acid copolymers ، وجسيمات فيروس غير نشطة inactive virus particles. تتضمن السواغات التمثيلية الأخرى مضادات الأكسدة antioxidants مثل حمض أسكوربيك ascorbic acid ؛ عوامل خلابية chelating agents مثل EDTA؛ كربو هيدرات carbohydrates مثل دكسترين dextrin ، هيدروكسي الكيل سيليلوز hydroxyalkylcellulose ، هيدروكسي الكيل ميثيل سيليلوز hydroxyalkylmethylcellulose ، حمض ستياريك stearic acid ؛ سوائل مثل زيوت، ماء، محلول ملحي، جليسيرول glycerol وإيثانول ethanol ؛ عوامل ترطيب أو استحلاب wetting or emulsifying agents ؛ مواد تنظيم الرقم الهيدروجيني؛ وما شابه. يتم تضمين الليبوزومات Liposomes أيضا ضمن تعريف السواغات المقبولة صيدلانيا.

يمكن صياغة التركيبات الصيدلانية الموصوفة في هذا الطلب في أي صورة مناسبة للطريقة المقصودة للإعطاء. الصيغ المناسبة للإعطاء عن طريق الفم تتضمن المواد الصلبة، المحاليل السائلة، المستحلبات والمعلقات، بينما الصيغ القابلة للاستنشاق المناسبة للإعطاء الرئوي تتضمن سوائل ومساحيق. الصيغ البديلة تتضمن أنواع الشراب، الكريمات، المراهم، الأقراص، والمواد الصلبة المجففة بالتجميد التي يمكن إعادة تشكيلها باستخدام مذيب ملائم فسيولوجيا قبل الإعطاء.

عند تكون للاستخدام عن طريق الفم على سبيل المثال، يمكن تحضير أقراص، حبوب، حبوب الاستحلاب، المعلقات المائية أو الزيتية، المحاليل غير المائية، مساحيق قابلة للتشتت أو حبيبات (بما في ذلك جسيمات مصغرة أو جسيمات نانومترية)، المستحلبات، الكبسولات الصلبة واللينة، أنواع الشراب أو أكاسير. يمكن تحضير التركيبات التي يكون الغرض منها الاستخدام عن طريق الفم وفقا لأية طريقة معروفة للمجال لتصنيع التركيبات الصيدلانية، ويمكن أن تحتوي تلك التركيبات على واحد أو أكثر من العوامل بما في ذلك عوامل تحلية، عوامل اكساب نكهة، عوامل تلوين وعوامل حفظ، من أجل تقديم مستحضر سائغ.

سواغات مقبولة صيدلانيا مناسبة للاستخدام بالاشتراك مع الأقراص تتضمن، على سبيل المثال، حشوات خاملة inert fillers ، مثل مركبات سيليلوز celluloses ، كربونات الكالسيوم أو الصوديوم calcium or sodium carbonate ، لاكتوز lactose ، فوسفات الكالسيوم أو الصوديوم calcium or sodium phosphate ؛ عوامل تفتيت disintegrating agents ، مثل كروس كارميلوز الصوديوم croscarmellose sodium ، بوفيدون povidone مترابط تشابكيا، نشا الذرة، أو حمض الألجينيك alginic acid ؛ عوامل ربط binding agents ، مثل بوفيدون povidone ، نشا، جيلاتين gelatin أو أكاسيا acacia ؛ وعوامل تشحيم ر، مثل ستيارات الماغنسيوم magnesium stearate ، حمض ستياريك stearic acid أو التلك talc. يمكن أن تكون الأقراص مغلفة أو غير مغلفة بواسطة أساليب معروفة بما في ذلك الكبسلة الدقيقة لتأخير التفتت والامتصاص في القناة الهضمية وبواسطة هذه الطريقة يتم توفير تأثير مستمر على مدار فترة زمنية أطول.

يمكن تقديم الصيغ للاستخدام عن طريق الفم أيضا ككبسولات جيلاتينية صلبة حيث يتم خلط المكون الفعال مع مادة مخففة صلبة خاملة، على سبيل المثال مركبات سيليلوز celluloses ،

لاكتوز lactose ، فوسفات الكالسيوم calcium phosphate أو كوالين kaolin ، أو ككبسولات جيلاتينية لينة soft gelatin capsules حيث يتم خلط المكون الفعال مع وسيط غير مائي أو وسيط زيت، مثل جليسيرين glycerin ، بروبيلين جليكول propylene glycol ، بولي إيثيلين جليكول polyethylene glycol ، زيت الفول السوداني، بارافين سائل liquid paraffin أو زيت الزيتون.

في النماذج الأخرى، يمكن صياغة التركيبات الصيدلانية الموصوفة في هذا الطلب كمعلقات تشتمل على المركب وفقا للصيغة (I) أو صورة منها موصوفة في هذا الطلب في مزيج مع سواغ واحد على الأقل مقبول صيدلانيا مناسب لتصنيع معلق. لا يزال في النماذج الأخرى، يمكن صياغة التركيبات الصيدلانية الموصوفة في هذا الطلب كمساحيق قابلة للتشتت وحبيبات مناسبة لتحضير معلق بواسطة إضافة من واحد أو أكثر من السواغات.

سواغات مناسبة للاستخدام في ارتباط مع المعلقات تتضمن عوامل تعليق suspending agents ، مثل كربوكسي ميثيل سيليلوز الصوديوم sodium carboxymethylcellulose ، ميثيل سيليلوز methylcellulose ، هيدروكسي بروبيل ميثيل سيليلوز hydroxypropyl methylcelluose ، ألجينات الصوديوم sodium alginate ، بولي فينيل بيروليدون polyvinylpyrrolidone ، صمغ الكثيراء gum tragacanth ، صمغ أكاسيا gum acacia ، عوامل تشتيت أو ترطيب dispersing or wetting agents مثل فوسفاتيد phosphatide تحدث طبيعيا (على سبيل المثال، لستين lecithin)، ناتج تركيز من أكسيد الكيلين alkylene oxide مع حمض دهني fatty acid (على سبيل المثال، بولي اوكسي إيثيلين ستيارات polyoxyethylene stearate)، ناتج تركيز من إيثيلين أكسيد ethylene oxide من كحول أليفاتي بسلسلة طويلة long chain aliphatic alcohol (على سبيل المثال، هبتا ديكا إيثيلين اوكسي سيثانول heptadecaethyleneoxycethanol)، ناتج تركيز من إيثيلين أكسيد ethylene oxide مع إستر جزئي partial ester مشتق من حمض دهني fatty acid وهيكسيتول أنهيدريد hexitol anhydride (على سبيل المثال، بولي اوكسي إيثيلين سوربيتان مونو أوليات polyoxyethylene sorbitan monooleate)؛ وعوامل اكساب قوام thickening agents ، مثل كربوميل carbomer ، شمع العسل، بارافين صلب hard paraffin أو كحول

سيتيل cetyl alcohol. يمكن أن تحتوي المعلقات أيضا على واحدة أو أكثر من المواد الحافظة مثل حمض أسيتيك acetic acid ، ميثيل methyl و/أو n-بروبيل p propyl-هيدروكسي - بنزوات hydroxy-benzoate ؛ واحد أو أكثر من عوامل تلوين coloring agents ؛ واحد أو أكثر من عوامل اكساب نكهة flavoring agents ؛ وواحد أو أكثر من عوامل تحلية sweetening agents مثل سكروز sucrose أو سكرين saccharin.

يمكن أن تكون التركيبات الصيدلانية الموصوفة في هذا الطلب أيضا في صورة مستحلبات زيت-في-ماء. يمكن أن يكون الطور الزيتي عبارة عن زيت نباتي، مثل زيت الزيتون أو زيت الفول السوداني، زيت معدني، مثل بارافين سائل، أوخليط منها. عوامل استحلاب مناسبة تتضمن أنواع صبغ تحدث طبيعيا، مثل صمغ أكاسيا وصمغ الكثيراء؛ مركبات تحدث طبيعيا، مثل لستين صويا، إسترات أو إسترات جزئية مشتقة من أحماض دهنية؛ مركبات هيكسيتول أنهيدريد hexitol anhydrides ، مثل سوربيتان مونو أوليات sorbitan monooleate ؛ ونواتج تركيز من إسترات الجزئية تلك مع أكسيد إيثيلين، مثل بولي اوكسي إيثيلين سوربيتان مونو أوليات polyoxyethylene sorbitan monooleate. يمكن أن يحتوي المستحلب أيضا على عوامل تحلية واكساب نكهة. يمكن صياغة أنواع الشراب وأكاسير مع عوامل تحلية، مثل جليسيرول، سوربيتول sorbitol أو سكروز. يمكن أن تحتوي الصيغ المذكورة أيضا على عامل ملطف أو حفظ أو اكساب نكهة أو تلوين.

بصورة إضافية، يمكن أن تكون التركيبات الصيدلانية الموصوفة في هذا الطلب في صورة مستحضر معقم قابل للحقن، مثل مستحلب مائي معقم قابل للحقن أو معلق زيتي. يمكن صياغة المستحلب أو المعلق المذكور وفقا للمجال المعروف باستخدام عوامل التشتيت أو الترطيب تلك المناسبة وعوامل التعليق التي تم ذكرها أعلاه. يمكن أن يكون المستحضر المعقم القابل للحقن أيضا عبارة عن محلول معقم قابل للحقن أو معلق في مادة مخففة أو مذيب غير سام مقبول عن طريق غير معوي، مثل محلول في 1 ،2-بروبان-ديول 1,2-propane-diol. يمكن تحضير المستحضر المعقم القابل للحقن أيضا كمسحوق مجففة بالتجميد. من بين النواقل والمذيبات المقبولة التي يمكن استخدامها يوجد الماء، محلول Ringer، محلول كلوريد الصوديوم sodium chloride متساوي التوتر وما شابه. بالإضافة إلى ذلك، يمكن استخدام زيوت معقمة ثابتة كمذيب أو وسيط

تعليق. لهذا الغرض يمكن استخدام أي زيت ثابت ملطف بما في ذلك جليسريدات تصنيعية أحادية أو ثنائية synthetic mono- or di-glycerides. بالإضافة إلى ذلك، بالمثل يمكن استخدام أحماض دهنية مثل حمض أوليك oleic acid في تحضير مواد قابلة للحقن.

يمكن تعديل المركبات وفقا للصيغة (I) أو صورة منها موصوفة في هذا الطلب بصورة جوهرية بواسطة استبدالات أو إضافات للشقوق الكيميائية أو الكيميائية الحيوية التي تجعلها أكثر ملائمة للإعطاء (على سبيل المثال، زيادة قابلية الذوبان، النشاط الحيوي، قابلية الاستساغة، تقليل التفاعلات الضارة، إلخ)، على سبيل المثال بواسطة إسترة، الارتباط بالجليكوزيل، المعالجة بـ PEG وما شابه.

في بعض النماذج، تتم صياغة المركب وفقا للصيغة (I) أو صورة منها موصوفة في هذا الطلب للإعطاء عن طريق الفم في الصيغ التي تعزز الإتاحة الحيوية عن طريق الفم لتلك المركبات وفقا للصيغة (I) أو صورة منها. بهذه الطريقة، يمكن أن تشتمل التركيبات الصيدلانية الموصوفة في هذا الطلب على كمية فعالة من المركب وفقا للصيغة (I) أو صورة منها، معا إلى جانب سواغ واحد على الأقل مقبول صيدلانيا منتقى من أحماض دهنية لسلسلة وسيطة أو بروبيلين جليكول إسترات منها (على سبيل المثال، بروبيلين جليكول إسترات للأحماض الدهنية التي يمكن تناولها مثل أحماض دهنية كابريليك وكابريك) ومواد خافضة للتوتر السطحي مقبولة صيدلانيا، مثل زيت خروع مهدرج من بوليكسيل polyoxyl 40 وما شابه.

في النماذج الأخرى، يمكن تعزيز الإتاحة الحيوية للمركب وفقا للصيغة (I) أو صورة منها باستخدام أساليب الاستفادة المثلى من حجم الجسيم بما في ذلك، على سبيل المثال لا الحصر، تحضير جسيمات نانومترية أو معلقات نانومترية باستخدام أساليب معروفة لهؤلاء المتمرسين في المجال. تتضمن صور المركب الموجودة في تلك التحضيرات صور متبلرة amorphous ، متبلرة جزئيا partially amorphous ، بلورية جزئيا partially crystalline أو بلورية crystalline .

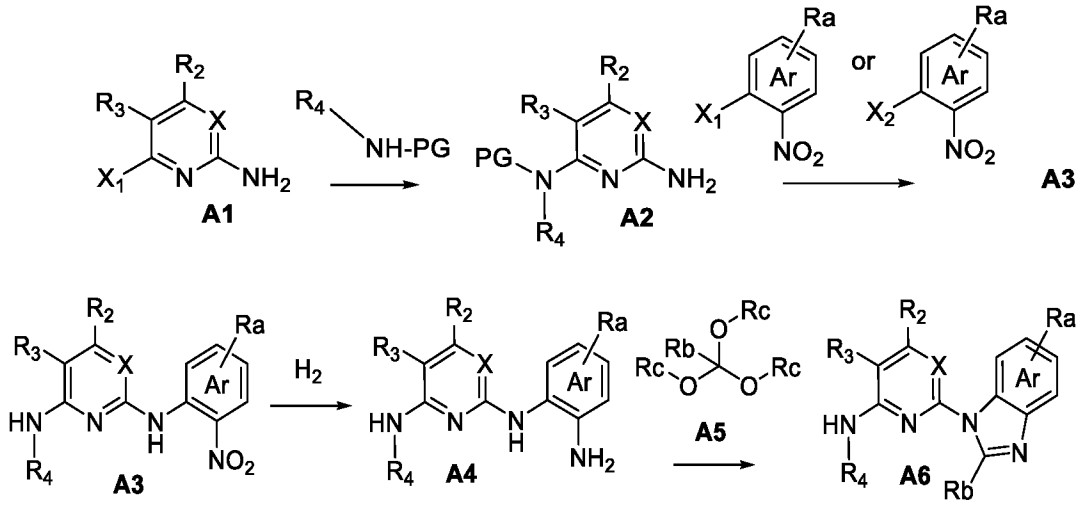
في النماذج البديلة، يمكن أن تشتمل التركيبة الصيدلانية كذلك على واحد أو أكثر من محسن (محسنات) قابل للذوبان، مثل سيكلو دكسترين. الأمثلة غير المقيدة لسيكلو دكسترين cyclodextrin تتضمن هيدروكسي بروبيل hydroxypropyl ، هيدروكسي إيثيل

hydroxyethyl ، جلوكوسيل glucosyl ، مالتوسيل maltosyl ومشتقات مالتو تريوسيل maltotriosyl من α-، β-، وγ-سيكلو دكسترين cyclodextrin ، وهيدروكسي بروبيل-β-سيكلو دكسترين hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HPBC). في بعض النماذج، تشتمل التركيبة الصيدلانية كذلك على HPBC في نطاق يتراوح من حوالي 0.1٪ إلى حوالي 20٪، من حوالي 1٪ إلى حوالي 15٪، أو من حوالي 2.5٪ إلى حوالي 10٪. يمكن أن تعتمد كمية المحسن القابل للذوبان المستخدمة على كمية المكون الصيدلاني النشط في التركيبة.

الأمثلة التخليقية العامة

على النحو الذي تم الكشف عنه في هذا الطلب، تستخدم طرق تحضير المركبات وفقا للصيغة (I) أو صورة منها موصوفة في هذا الطلب بصورة شائعة المنهجية التخليقية القياسية، والمعروفة جيدا. تكون العديد من المواد البادئة متوفرة تجاريا أو يمكن تحضيره في الأمثلة التخليقية المحددة التي تلي استخدام الأساليب المعروفة لهؤلاء المتمرسين في المجال. يمكن إجراء التحويلات الوظيفية لتعديل مجموعات الاستبدال أيضا حيث يمكن توقعها من الناحية الكيميائية ويتم اعتبار أنها متضمنة في نطاق المخططات العامة ومعرفة شخص يتمتع بمهارة عادية في المجال. يمكن تحضير المركبات وفقا للصيغة (I) أو صورة منها على النحو الموصوف في المخططات أدناه.

مخطط A مركبات بيريميدين Pyrimidine بها استبدال بنز إميدازول Benzimidazole



المركب A1 به استبدال بأمين amine (حيث X1 تمثل ذرة هالوجين halogen atom منتقاه من برومو bromo ، كلورو chloro أو يودiodo) يتم اقترانه مع أريل متنوعة بها استبدال، أريل

غير متجانسة أو أمينات سيكليل غير متجانسة heterocyclyl amines (حيث PG تمثل مجموعة حامية موجودة بصورة اختيارية بها استبدال أحادي على الأمين) في وجود قاعدة قوية (مثل KOtBu، NaOtBu، NaOtAm، NaH، NaHMDS وما شابه) في مذيب (مثل THF، DMF وما شابه) لتقديم المركب A2.

عندما واحدة أو كلا من R2 و R3 تكون بصورة اختيارية عبارة عن هالوجين، يتم الحصول على المنتج المركب A2 كخليط من أيزومرات نطاقية، حيث مصطلح "Sep" يشير إلى عزل أيزومر المركب المرغوب فيه المطلوب المضي في تنفيذه من الخليط باستخدام أساليب فصل معروفة لهؤلاء الذين يتمتعون بمهارة عادية في المجال، يليه عملية نزع الحماية.

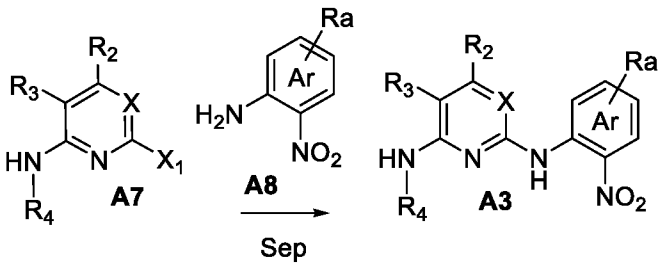
على نحو بديل، المركب A2 يمكن تحضيره بواسطة تفاعل المركب A1 مع أريل متنوعة بها استبدال، أريل غير متجانسة أو أمينات سيكليل غير متجانسة (حيث تكون المجموعة الحامية غير موجودة) في وجود خليط من المركب فوسفينو ترابطي phosphino ligand : يمكن استخدام مصدر بالاديوم palladium source (حيث مصدر البالاديوم يكون منتقى من Pd2(dba)3، PdCl2(allyl)، PdCl2(ACN)، [Pd(OAc)2]3 وما شابه والمركب الفوسفينو الترابطي يكون منتقى من PCy3، Q-Phos، XPhos وما شابه؛ على نحو بديل، محفز متوفر تجاريا مثل Pd(dppf)Cl2، Pd(PPh3)4 وما شابه)، يليه الفصل حسب الحاجة.

المركب A3 يمكن تحضيره بواسطة تفاعل المركب A2 مع أورثو-هالو-نيترو-بنزين ortho-halo-nitro benzene بها استبدال (حيث X1 تمثل ذرة هالوجين منتقاه من بروموـ كلورو أو يود) في وجود محفز فلز انتقالي (مثل محفز يحتوي على فلز منتقى من نحاس copper ، بالاديوم وما شابه).

على نحو بديل، المركب A3 يمكن تحضيره بواسطة تفاعل المركب A2 مع أورثو-هالو-نيترو-بنزين بها استبدال (حيث X2 تمثل ذرة هالوجين منتقاه من بروموـ كلورو، فلورو أو يود) في وجود قاعدة قوية (مثل KOtBu، NaOtBu، NaOtAm، NaH، NaHMDS وما شابه) في مذيب solvent (مثل THF، DMF وما شابه).

المركب A4 يتم تحضيره بواسطة تفاعل المركب A3 في وجود هيدروجين ومحفز (مثل نيكل nickel ، بلاتين platinum ، بالاديوم palladium على كربون وما شابه).

المركب A6 يتم تحضيره بواسطة تركيز المركب A4 مع المركب A5 من أورثو إستر orthoester (حيث Rb تمثل مجموعة استبدال R5 اختيارية إضافية و Rc تمثل alkyl بها C1-3). المركب A6 يمكن تحضيره أيضا بواسطة تحويل المركب A4 إلى الصورة الحلقية باستخدام مجموعة متنوعة من مواد التفاعل للحصول على إضافة من مجموعة استبدال R5 الاختيارية. على سبيل المثال، يمكن أن تكون مادة التفاعل عبارة عن TCDI، حيث مجموعة استبدال R5 الاختيارية الإضافية تكون عبارة عن carbonyl- thio التي يمكن أن يكون بها استبدال بشكل إضافي.

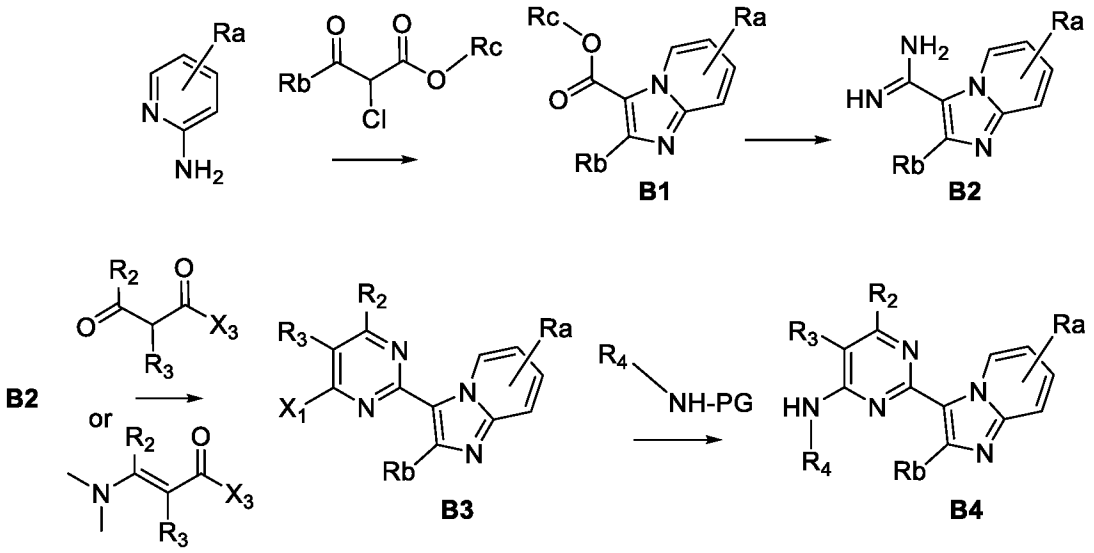


على نحو بديل، المركب A3 يتم تحضيره بواسطة الاقتران التبادلي للمركب A7 (حيث X1 تمثل ذرة هالوجين منتقاه من برومو، كلورو أو يود) مع أمين بها استبدال بنيترو المركب A8 (حيث Ar تمثل حلقة عطرية أو حلقة عطرية غير متجانسة؛ و، حيث Ra تمثل واحدة أو اثنين أو ثلاثة من مجموعات الاستبدال R5 الاختيارية) عن طريق تفاعل الاقتران التبادلي المحفز بالبالاديوم باستخدام خليط من المركب فوسفينو ترابطي: مصدر بالاديوم (حيث مصدر البالاديوم يكون منتقى من Pd2(dba)3، PdCl2(allyl)، PdCl2(ACN)، Pd(OAc)2]3 وما شابه والمركب الفوسفينو الترابطي يكون منتقى من PCy3، Q-Phos، XPhos وما شابه؛ على نحو بديل، محفز متوفر تجاريا مثل Pd(dppf)Cl2، Pd(PPh3)4 وما شابه يمكن استخدام).

عندما واحدة أو كلا من R2 و R3 تكون بصورة اختيارية عبارة عن هالوجين، المنتج المركب A3 يتم الحصول على كخليط من أيزومرات نطاقية، حيث مصطلح "Sep" يشير إلى عزل المركب

المرغوب فيه A3 أيزومر المطلوب المضي في تنفيذه من الخليط باستخدام أساليب فصل معروفة لهؤلاء الذين يتمتعون بمهارة عادية في المجال.

مخطط B مركبات بيريميدين بها استبدال Imidazo[1,2-a]pyridine



المركب B1 يتم تحضيره بواسطة تركيز 2-أمين-بيريدين amino-pyridine بها استبدال (حيث Ra تمثل تمثل واحدة أو اثنين أو ثلاثة من مجموعات الاستبدال R5 الاختيارية) مع ألفا-كيتو معالجة بالهالوجين α-halogenated ketone (حيث Rb تمثل مجموعة استبدال R5 اختيارية إضافية وRc تمثل alkyl بها C1-3).

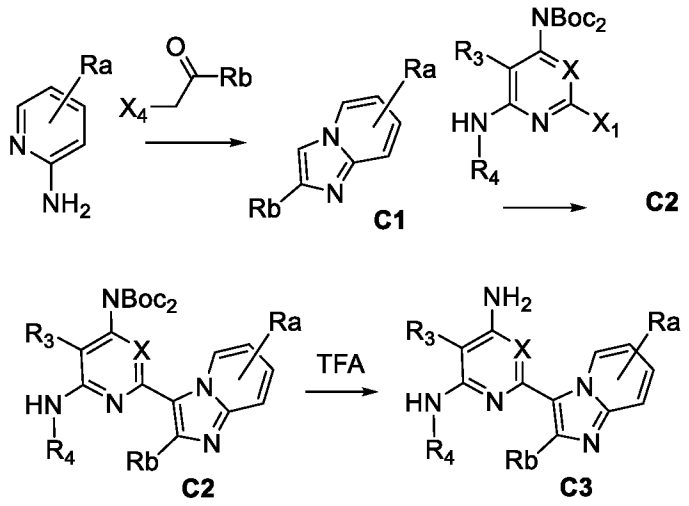
المركب B2 يتم تحضيره بواسطة معالجة المركب B1 بمصدر أمونيا ammonia source (مثل NH4Cl، NH3 وما شابه) في وجود مادة تفاعل ألومنيوم عضوي (مثل AlMe3 في تولوين toluene وما شابه).

المركب B3 (حيث X1 تمثل ذرة هالوجين منتقاه من برومو، كلورو أو يود) يتم تحضيره بواسطة تركيز المركب B2 مع إستر alkyl ester بها استبدال (مثل إستر بيتا-كيتو keto ester-β أو أكريلات acrylate بها استبدال في مذيب مثل فينيل إيثر phenyl ether وما شابه؛ حيث X3 تمثل مجموعة تاركة مثل alkoxy بها C1-3، بنزوكسي benzoxy أو هالوجين halogen) يلي ذلك ارتجاع في وجود مادة تفاعل هلجنة halogenation (مثل POCl3، POBR3 وما شابه).

المركب B4 يتم تحضيره بواسطة اقتران المركب B3 مع أريل متنوعة بها استبدال، أريل غير متجانسة أو أمينات سيكليل غير متجانسة (حيث PG تمثل مجموعة حامية موجودة بصورة اختيارية بها استبدال أحادي على الأمين) في وجود قاعدة قوية (مثل KOtBu، NaOtBu، NaOtAm، NaH، NaHMDS وما شابه) في مذيب (مثل THF، DMF وما شابه).

على نحو بديل، المركب B4 يمكن تحضيره بواسطة تفاعل المركب B3 مع أريل بها استبدال، أريل غير متجانسة أو سيكليل غير متجانسة أمين (حيث تكون المجموعة الحامية غير موجودة) عن طريق تفاعل الاقتران التبادلي المحفز بالبالاديوم باستخدام خليط من المركب فوسفينو ترابطي: مصدر بالاديوم (حيث مصدر البالاديوم يكون منتقى من Pd2(dba)3، PdCl2(allyl)، PdCl2(ACN)، Pd(OAc)2]3 وما شابه والمركب الفوسفينو الترابطي يكون منتقى من PCy3، Q-Phos، XPhos وما شابه؛ على نحو بديل، محفز متوفر تجاريا مثل Pd(dppf)Cl2، Pd(PPh3)4 وما شابه يمكن استخدام).

مخطط C 4،6-مركبات بيريميدين بها استبدال داي امينو Diamino

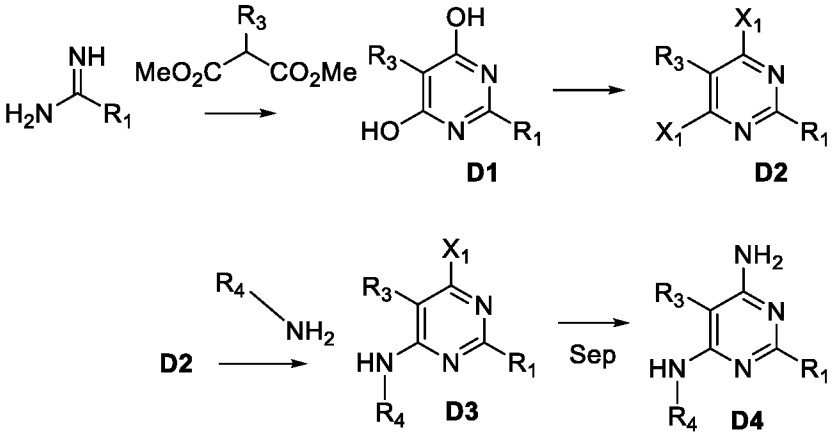


المركب 1C يتم تحضيره بواسطة تركيز 2-أمين-بيريدين بها استبدال (حيث Ra تمثل تمثل واحدة أو اثنين أو ثلاثة من مجموعات الاستبدال R5 الاختيارية) وكيتون ألفا-معالجة بالهالوجين (حيث X4 تمثل مجموعة تاركة مثل كلورو أو برومو و Rb تمثل مجموعة استبدال R5 اختيارية إضافية) عند ارتجاع في مذيب عضوي organic solvent (مثل أسيتو نيتريل acetonitrile وما شابه).

المركب C2 يتم تحضيره بواسطة تفاعل المركب C1 مع المركب بيريميدين به استبدال (حيث X1 تمثل ذرة هالوجين منتقاه من برومو، كلورو أو يود) عن طريق تفاعل الاقتران التبادلي المحفز بالبالاديوم باستخدام خليط من المركب فوسفينو ترابطي:مصدر بالاديوم (حيث مصدر البالاديوم يكون منتقى من Pd2(dba)3، PdCl2(allyl)، PdCl2(ACN)، Pd(OAc)2]3] وما شابه والمركب الفوسفينو الترابطي يكون منتقى من PCy3، Q-Phos، XPhos وما شابه؛ على نحو بديل، محفز متوفر تجاريا مثل Pd(dppf)Cl2، Pd(PPh3)4 وما شابه يمكن استخدام) وعلى الأقل مكافئين من قاعدة (مثل أسيتات سيزيوم cesium acetate وما شابه) في مذيب عضوي (مثل داي ميثيل أسيتاميد dimethylacetamide وما شابه)، يخضعان لاقتران Heck. يمكن تنفيذ التفاعل عند درجات حرارة مرتفعة تصل إلى 100 م.

المركب C3 يتم تحضيره بواسطة معالجة المركب C2 مع مادة تفاعل نزع الحماية (مثل 20-40٪ TFA في DCM وما شابه) عند درجة الحرارة المحيطة أو درجة حرارة مرتفعة.

مخطط D 4،6-مركبات بيريميدين بها استبدال داي امينو



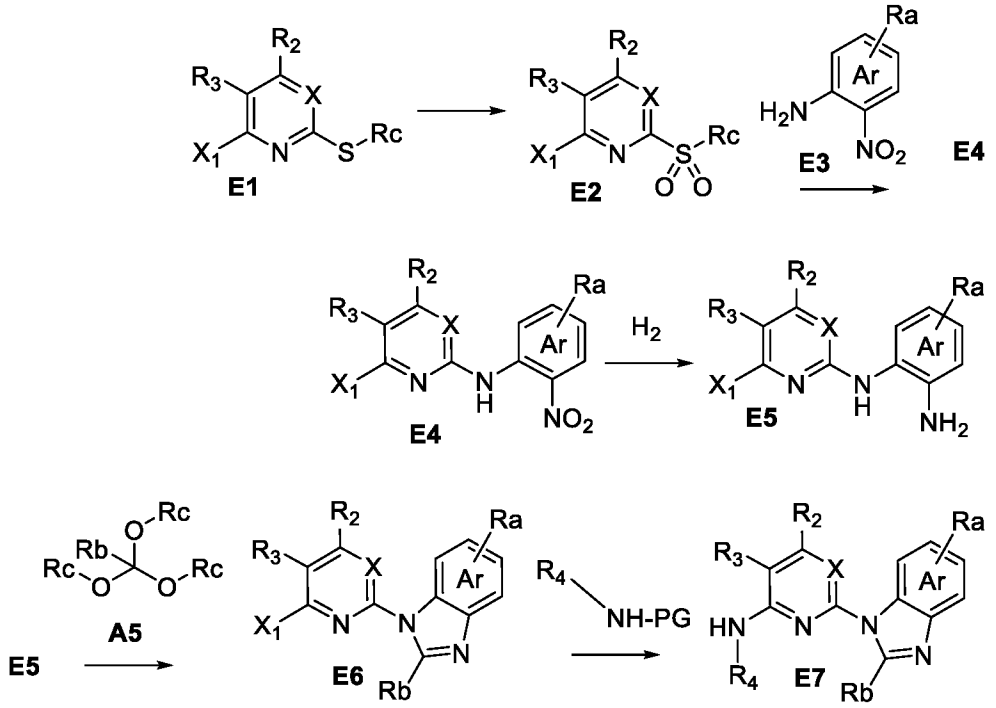
المركب D1 يتم تحضيره بواسطة تفاعل تركيز مع المركب مالونات malonate به استبدال و مجموعة R1 معالجة بالأميد amidated في محلول خليط مذيب-الوكسيد الصوديوم sodium alkoxide (مثل NaOMe في MeOH أو NaOEt في EtOH وما شابه).

المركب D2 (حيث X1 تمثل ذرة هالوجين منتقاه من برومو، كلورو أو يود) يتم تحضيره بواسطة ارتجاع المركب D1 في وجود مادة تفاعل هلجنة (مثل POCl3، POBR3 وما شابه).

المركب D3 يتم تحضيره بواسطة معالجة بالأمين الأحادي للمركب D2 مع أريل متنوعة بها استبدال، أريل غير متجانسة أو أمينات سيكليل غير متجانسة في مذيب (حيث يتم اختيار المذيب من EtOH، THF، DMF، خلائط منها وما شابه).

المركب D4 يتم تحضيره بواسطة معالجة المركب D3 باستخدام مصدر أمونيا مائي في خليط مع مذيب (حيث يتم اختيار المذيب من CH3CN، DMSO، خلائط منها وما شابه).

مخطط E مركبات بيريميدين بها استبدال بنز إميدازول Benzimidazole



المركب E2 به استبدال بـ 2- ميثيل سلفونيل methylsulfonyl يتم تحضيره بواسطة تفاعل المركب E1 بيريميدين به استبدال بـ 2-ميثيل ثيو methylthio (حيث X1 تمثل ذرة هالوجين منتقاه من بروموـ، كلورو أو يود وRc تمثل الكيل بها C1-3) مع عامل مؤكسد (مثل mCPBA، MPS وما شابه) في مذيب (مثل CH2Cl2 وما شابه) عند درجة حرارة مناسبة.

المركب E4 يتم تحضيره بواسطة تفاعل المركب E2 مع المركب E3 من أمين amine بها استبدال بنيترو nitro (حيث Ar تمثل حلقة عطرية أو حلقة عطرية غير متجانسة؛ و، حيث Ra تمثل واحدة أو اثنين أو ثلاثة من مجموعات الاستبدال R5 الاختيارية) في وجود قاعدة قوية (مثل KOtBu، NaOtBu، NaOtAm، NaH، NaHMDS وما شابه) في مذيب (مثل THF،

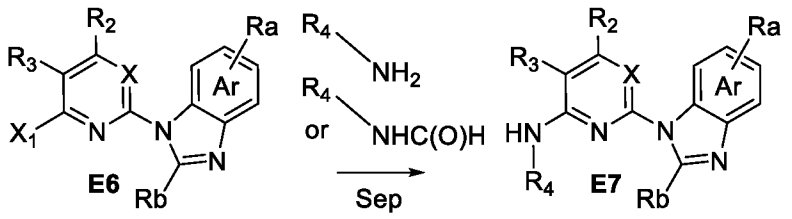
DMF وما شابه). يمكن أن تكون مجموعة استبدال الأمين على المركب E3 بصورة اختيارية بها استبدال أحادي على الأمين مع مجموعة حامية.

المركب E5 يتم تحضيره بواسطة تفاعل المركب E4 في وجود هيدروجين ومحفز (مثل نيكل nickel ، بلاتين platinum ، بالاديوم palladium على كربون carbon وما شابه).

المركب E6 يتم تحضيره بواسطة تركيز المركب E5 مع المركب A5 من أورثو إستر orthoester (حيث Rb تمثل مجموعة استبدال R5 اختيارية إضافية و Rc تمثل الكيل بها C1-3). المركب E6 يمكن تحضيره أيضا بواسطة تحويل إلى الصورة الحلقية المركب E5 باستخدام مجموعة متنوعة من مواد التفاعل للحصول على إضافة من مجموعة استبدال R5 اختيارية. على سبيل المثال، يمكن أن تكون مادة التفاعل عبارة عن TCDI، حيث مجموعة استبدال R5 الاختيارية الإضافية تكون عبارة عن كربونيل - ثيو carbonyl- thio التي يمكن أن يكون بها استبدال بشكل إضافي.

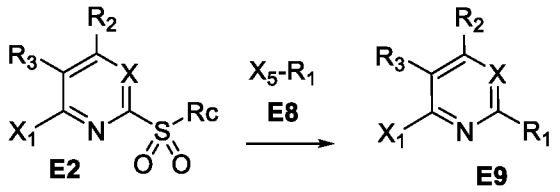
المركب E7 يمكن تحضيره بواسطة تفاعل المركب E6 مع أريل متنوعة بها استبدال، أريل غير متجانسة أو أمينات سيكليل غير متجانسة في مذيب (حيث يتم اختيار المذيب من EtOH، THF، DMF، خلائط منها وما شابه).

عندما R3 تكون بصورة اختيارية عبارة عن هالوجين، المنتج المركب E7 يتم الحصول على كخليط من أيزومرات نطاقية ، حيث مصطلح "Sep" يشير إلى عزل المركب المرغوب فيه E7 أيزومر المطلوب المضي في تنفيذه من الخليط باستخدام أساليب فصل معروفة لهؤلاء الذين يتمتعون بمهارة عادية في المجال، يليه عملية نزع الحماية.



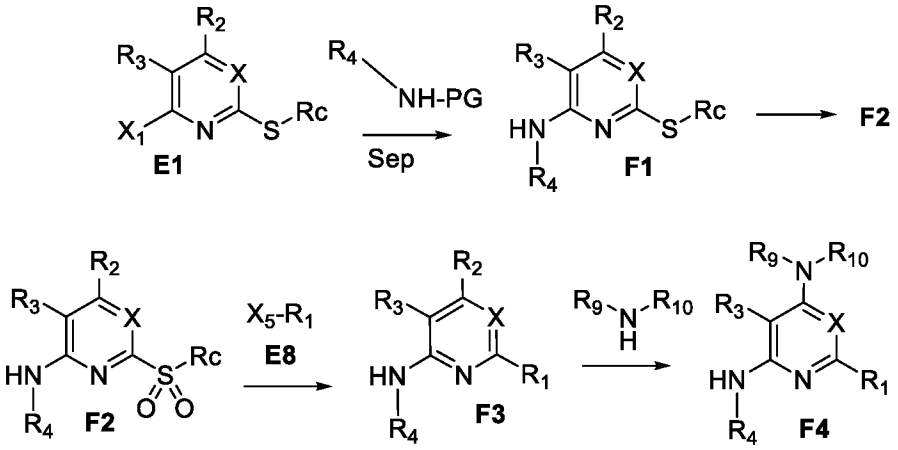
على نحو بديل، المركب E7 يمكن تحضيره بواسطة تفاعل المركب E6 مع أريل بها استبدال، أريل غير متجانسة أو أمين أو أميد سيكليل غير متجانسة (حيث تكون المجموعة الحامية غير

موجودة) عن طريق تفاعل الاقتران التبادلي المحفز بالبالاديوم باستخدام خليط من المركب فوسفينو ترابطي: مصدر بالاديوم (حيث مصدر البالاديوم يكون منتقى من Pd2(dba)3، PdCl2(allyl)، PdCl2(ACN)، Pd(OAc)2]3[وما شابه والمركب الفوسفينو الترابطي يكون منتقى من PCy3، Q-Phos، XPhos وما شابه؛ على نحو بديل، محفز متوفر تجاريا مثل Pd(dppf)Cl2، Pd(PPh3)4 وما شابه يمكن استخدام).



المركب E9 يمكن تحضيره مباشرة بواسطة تفاعل المركب E2 مع المركب E8 (مثل مجموعة استبدال R1 بها مجموعة بروتون حمضية acidic proton ، حيث X5 تمثل ذرة هيدروجين متفاعلة) في وجود قاعدة قوية (مثل KOtBu، NaOtBu، NaOtAm، NaH، NaHMDS وما شابه). المركب E9 يمكن نقله في مكانه إلى المركب E6 لتقديم المركب وفقا للصيغة (I).

مخطط F مركبات بيريميدين بها استبدال



المركب F1 يتم تحضيره بواسطة تفاعل المركب E1 (حيث X1 تمثل ذرة هالوجين منتقاه من بروموـ، كلورو أو يود وRc تمثل الكيل بها C1-3) مع أريل بها استبدال، أريل غير متجانسة أو سيكليل غير متجانسة أمين (حيث PG تمثل مجموعة حامية موجودة بصورة اختيارية بها استبدال أحادي على الأمين) في وجود قاعدة قوية (مثل KOtBu، NaOtBu، NaOtAm، NaH، NaHMDS وما شابه) في مذيب (مثل THF، DMF وما شابه) عند درجة حرارة مناسبة.

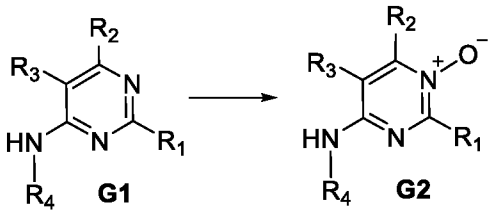
عندما R3 تكون بصورة اختيارية عبارة عن هالوجين، يتم الحصول على المركب F1 المنتج كخليط من أيزومرات نطاقية، حيث مصطلح "Sep" يشير إلى عزل المركب المرغوب فيه F1 أيزومر المطلوب المضي في تنفيذه من الخليط باستخدام أساليب فصل معروفة لهؤلاء الذين يتمتعون بمهارة عادية في المجال. على نحو بديل، المركب F1 يتم تحضيره بواسطة تفاعل المركب E1 مع أريل بها استبدال، أريل غير متجانسة أو أمين أو أميد سيكليل غير متجانسة (حيث تكون المجموعة الحامية غير موجودة) عن طريق تفاعل الاقتران التبادلي المحفز بالبالاديوم باستخدام خليط من المركب فوسفينو ترابطي:مصدر بالاديوم (حيث مصدر البالاديوم يكون منتقى من Pd2(dba)3، PdCl2(allyl)، PdCl2(ACN)، Pd(OAc)2]3[وما شابه والمركب الفوسفينو الترابطي يكون منتقى من PCy3، Q-Phos، XPhos وما شابه؛ على نحو بديل، محفز متوفر تجاريا مثل Pd(dppf)Cl2، Pd(PPh3)4 وما شابه يمكن استخدام).

المركب 2F يتم تحضيره بواسطة تفاعل المركب F1 مع عامل مؤكسد (مثل mCPBA، MPS وما شابه) في مذيب (مثل CH2Cl2 وما شابه).

المركب 2F يمكن أن يكون متفاعل مع المركب E8 (مثل مجموعة استبدال R1 بها مجموعة بروتون حمضية، حيث X5 تمثل ذرة هيدروجين متفاعلة) في وجود قاعدة قوية (مثل KOtBu، NaOtBu، NaOtAm، NaH، NaHMDS وما شابه) لتقديم المركب F3، ممثل للمركب وفقا للصيغة (I).

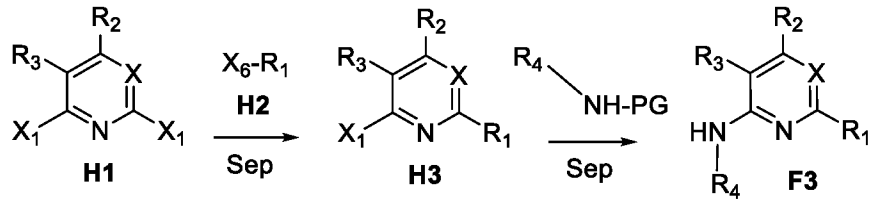
عندما R2 تكون عبارة عن هالوجين، المركب F3 يمكن معالجته بأمين بها استبدال في خليط مع مذيب (حيث يتم اختيار المذيب من CN3CH، DMSO، خلائط منها وما شابه) لتقديم المركب 4F، ممثل للمركب وفقا للصيغة (III).

مخطط G مركبات بيريميدين Pyrimidine بها استبدال بأكسيد Oxide



المركب 1G يمكن أن يكون متفاعل مع عامل مؤكسد (مثل mCPBA، MPS وما شابه) لتقديم المركب 2G، ممثل للمركب وفقا للصيغة (IV).

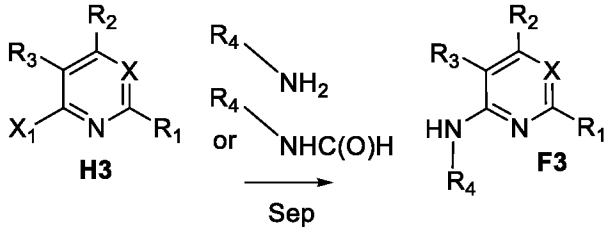
مخطط H مركبات بيريميدين Pyrimidine بها استبدال



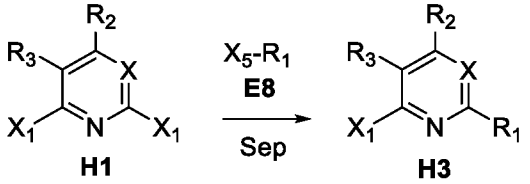
المركب H3 يتم تحضيره بواسطة تفاعل المركب H1 (حيث X1 تمثل ذرة هالوجين halogen atom منتقاه من برومو bromo ، كلورو chloro أو يود iodo) مع المركب 2H (حيث R1 تكون عبارة عن نظام حلقة به استبدال عطري غير متجانس أو حلقي غير متجانس أحادي الحلقة أو ثنائي الحلقة وX6 تمثل مجموعة متفاعلة مثل حمض بورونيك boronic acid ، إستر بورونات boronate ester ، ثلاثي الكيل trialkyltin ، كلوريد الزنك zinc chloride وما شابه مرتبطة بذرة كربون من R1)، في وجود خليط من المركب فوسفينو ترابطي phosphino ligand : مصدر بالاديوم palladium source (حيث مصدر البالاديوم يكون منتقى من Pd2(dba)3، PdCl2(allyl)، PdCl2(ACN)، [Pd(OAc)2]3 وما شابه والمركب الفوسفينو الترابطي يكون منتقى من PCy3، Q-Phos، XPhos وما شابه؛ على نحو بديل، محفز متوفر تجاريا مثل Pd(dppf)Cl2، Pd(PPh3)4 وما شابه يمكن استخدام).

عندما واحدة أو كلا من R2 وR3 تكون بصورة اختيارية عبارة عن هالوجين، يمكن الحصول على المنتج المركب H3 كخليط من أيزومرات نطاقية، حيث مصطلح "Sep" يشير إلى عزل المركب المرغوب فيه 3H أيزومر المطلوب المضي في تنفيذه من الخليط باستخدام أساليب فصل معروفة لهؤلاء الذين يتمتعون بمهارة عادية في المجال.

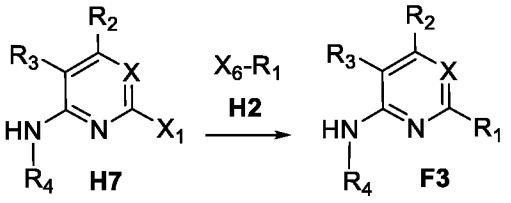
المركب F3 يتم تحضيره بواسطة تفاعل المركب H3 مع أريل متنوعة بها استبدال، أريل غير متجانسة أو أمينات سيكليل غير متجانسة في مذيب solvent (حيث PG تمثل مجموعة حامية موجودة بصورة اختيارية بها استبدال أحادي على الأمين ؛ و، حيث يتم اختيار المذيب من EtOH، THF، DMF، خلائط منها وما شابه)، يليه الفصل ونزع الحماية حسب الحاجة.



على نحو بديل، المركب F3 يتم تحضيره بواسطة تفاعل المركب H3 مع أريل متنوعة بها استبدال، أريل غير متجانسة أو أمينات سيكليل غير متجانسة heterocyclyl amines أو أميدات amides في وجود خليط من المركب فوسفينو ترابطي phosphino ligand : مصدر بالاديوم palladium source (حيث مصدر البالاديوم يكون منتقى من Pd2(dba)3، PdCl2(allyl)، PdCl2(ACN)، [Pd(OAc)2]3 وما شابه والمركب الفوسفينو الترابطي يكون منتقى من PCy3، Q-Phos، XPhos وما شابه؛ على نحو بديل، محفز متوفر تجاريا مثل Pd(dppf)Cl2، Pd(PPh3)4 وما شابه يمكن استخدام). عندما يتم تفاعل المركب H3 مع أميد، المنتج الوسيط الناتج يتم انحلاله مائيا في ظل ظروف أساسية باستخدام مادة تفاعل (مثل NaOH، KOH، LiOH وما شابه) عند درجة حرارة مناسبة، يليه الفصل حسب الحاجة للحصول على منتج المركب F3.

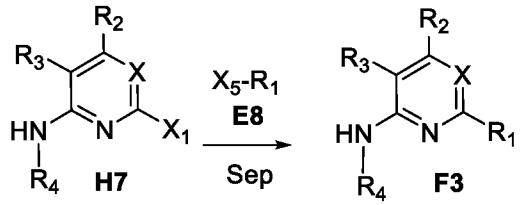


على نحو بديل، المركب H3 يمكن تحضيره عن طريق تفاعل Heck للمركب H1 مع المركب E8، يليه الفصل حسب الحاجة.



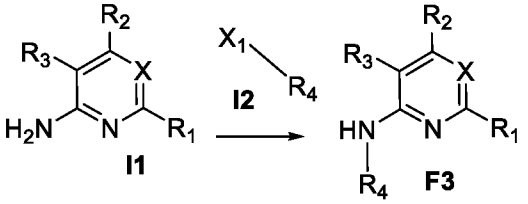
على نحو بديل، المركب F3 يتم تحضيره بواسطة تفاعل المركب H7 مع المركب H2 الذي به استبدال (حيث R1 تكون عبارة عن نظام حلقة به استبدال عطري غير متجانس أو حلقي غير متجانس أحادي الحلقة أو ثنائي الحلقة وX6 تمثل مجموعة متفاعلة مثل حمض بورونيك

boronic acid ، إستر بورونات boronate ester ، ثلاثي الكيل trialkyltin ، كلوريد الزنك zinc chloride وما شابه مرتبطة بذرة كربون من R1).

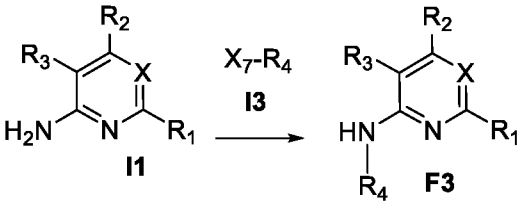


على نحو بديل، المركب F3 يمكن تحضيره عن طريق تفاعل Heck للمركب H7 مع المركب E8 (حيث X5 تمثل مجموعة هيدروجين متفاعلة)، يليه الفصل حسب الحاجة.

مخطط I مركبات بيريميدين Pyrimidine بها استبدال



المركب F3 يتم تحضيره بواسطة تفاعل المركب I1 الذي به استبدال مع المركب I2 (مثل أنظمة حلقية من أريل متنوعة بها استبدال، أريل غير متجانسة أو سيكليل غير متجانسة، حيث X1 تمثل ذرة هالوجين منتقاه من برومو bromo ، كلورو chloro أو يود iodo) في وجود محفز فلز انتقالي transition metal catalyst (مثل محفز يحتوي على فلز منتقى من نحاس copper ، بالاديوم palladium وما شابه).



المركب F3 يتم تحضيره بواسطة تفاعل مركب I1 به استبدال مع مركب I3 (مثل أنظمة حلقية من أريل متنوعة بها استبدال، أريل غير متجانسة أو سيكليل غير متجانسة، حيث X7 تمثل مجموعة

تاركة من كيتون ketone أو ألديهيد aldehyde) في وجود بوروهيدريد borohydride (مثل NaCNBH3 أو NaBH(OAc)3 وما شابه).

أمثلة التصنيع النوعي

للمساعدة في فهم نطاق المركبات التي لها الصيغة (I) أو صيغة منها موصوفة هنا، تم تضمين الأمثلة النوعية التالية. لا ينبغي، بالطبع، تفسير التجارب المتعلقة بالمركبات التي لها الصيغة (I) أو صيغة منها موصوفة هنا تحديدًا على أنها تقيد نطاق المركبات التي لها الصيغة (I) أو صيغة منها موصوفة هنا والتنويعات من المركبات التي لها الصيغة (I) أو صيغة منها بحسب ما هو موصوف هنا، المعروفة حاليًا أو التي سيتم تطويرها لاحقًا، وهو الأمر الذي سيدرك الشخص الماهر في الفن أنه يقع ضمن النطاق الموصوف هنا والوارد في عناصر الحماية التالية.

بخلاف المذكور في الأمثلة الفعَّالة، ما لم يذكر خلاف ذلك، يجب تفسير جميع الأرقام التي تعبر عن كميات المكونات، ظروف التفاعل، البيانات التجريبية، وما إلى هنالك المستخدمة في الوصف وفي عناصر الحماية على أنها مقيَّدة بكلمة "حوالي". وفقًا لذلك، كل هذه الأرقام تمثل تقريب قد يختلف تبعًا للخصائص المطلوبة التي يتم السعي للحصول عليها عن طريق تفاعل أو كنتيجة للظروف التجريبية المتغيرة. وعليه، ضمن النطاق المتوقع للإعادة الإنتاج التجريبي، فإن مصطلح "حوالي" في سياق البيانات الناتجة، يشير إلى نطاق للبيانات المقدَّمة التي قد تختلف وفقًا للانحراف المعياري عن المتوسط. كذلك، من أجل تحقيق النتائج التجريبية المقدَّمة، يمكن تقريب البيانات الناتجة إلى أقرب أعلى أو أقل قيمة لعرض البيانات بشكل دائم، دون فقدان الأرقام المهمة. على أقل تقدير، وليس في إطار محاولة تقييد تطبيق مبدأ المكافئات على نطاق عناصر الحماية، ينبغي تفسير كل متغير عددي في ضوء عدد الأرقام المهمة وتقنيات التقريب العادية.

بينما تحدِّد النطاقات العددية والمتغيرات سمات المركبات ذات الصيغة (I) أو صورة منها تم وصفها هنا بأنها تقريبية، تم ذكر القيم العددية الواردة في الأمثلة على نحو دقيق قدر الإمكان في هذه الوثيقة. ومع هذا، تحتوي أي قيمة عددية بطبيعتها على بعض الأخطاء الناتجة بالضرورة عن الانحراف المعياري الموجود في قياسات اختبار كل منها.

تم وصف المركبات ذات الصيغة (I) أو صورة منها مذكورة في هذه الوثيقة بمزيد من التفصيل بالإشارة إلى الأمثلة التالية غير المقيِّدة، والتي يتم تقديمها لتحقيق أقصى توضيح لنطاق المركبات ذات الصيغة (I) أو صورة منها موصوفة هنا، ولكن لا يجب تفسير ذلك على أنه تقييد لنطاقها. الأمثلة التي توضِّح تحضير المركبات ذات الصيغة (I) أو صورة منها موصوفة في هذه الوثيقة، واختبار هذه المركبات ذات الصيغة (I) أو نموذج منه في المختبر و/أو في الجسم الحي. سيفهم الأشخاص الماهرون في الفن أن تقنيات التخليق الموصوفة في هذه الأمثلة تمثل التقنيات التي تقع ضمن نطاق الممارسة للأشخاص ذوي المهارة العادية في فنون الكيميائية، وعلى هذا النحو تكوين أوضاع مفضلة للممارسة. ومع ذلك، ينبغي إدراك أن بإمكان الأشخاص ذوي المهارة في الفن، في ضوء الكشف الحالي، تقدير إمكانية إجراء العديد من التغييرات في الطرق المحددة المكشوف عنها هنا والحصول على نتيجة شبيهة أو مماثلة دون الخروج عن روح النطاق الموصوف هنا.

تمت الإشارة إلى ملاحظة استخدام الكواشف والمذيبات بحالة التي تم شراؤها عليها (من مجموعة متنوعة من البائعين). حيثما ينطبق ذلك، يتم استخدام مصطلح "سيليت" كما هو مبيَّن في الأمثلة التالية لتمثيل الاسم التجاري CELITE® (العلامة التجارية لتراب المشطورات). حيثما ينطبق، يتم فصل الكروماتوجرافي باستخدام التقنيات والمعدات المتاحة عمومًا مثل، على سبيل المثال، الفصل باستخدام نظام CombiFlash® Rf. حيثما ينطبق ذلك، يتم الحصول على طيف NMR باستخدام التقنيات والمعدات المتاحة عمومًا مثل، على سبيل المثال، استخدام مطياف Bruker Avance III500 مع مذيبات معالجة بديوتيريوم deuterium مثل، على سبيل المثال، DMSO-D6 أو المذيبات المتبقية كمعيار. حيثما ينطبق، تم تحديد نقاط الإنصهار باستخدام التقنيات والمعدات المتاحة عمومًا مثل، على سبيل المثال، باستخدام SRS OptiMelt® MPA100 (القيم كما تم الحصول عليها من دون تصحيح/ معايرة). حيثما ينطبق ذلك، يتم إجراء تحليل TLC باستخدام التقنيات والمعدات المتاحة عمومًا مثل، على سبيل المثال، باستخدام Aldrich 254 نانومتر أطباق مدعومة بزجاج (60 Å، 250 ميكرو متر)، التصوير باستخدام الأشعة فوق البنفسجية وبقع I2. حيثما ينطبق، تم الحصول على طيف ESI باستخدام التقنيات والمعدات المتاحة عمومًا مثل، على سبيل المثال، باستخدام نظام UPLC® ACQUITY، بالقيم الموضَّحة في صورة +[M+H] أو -[M-H]، ما لم ينص على خلاف ذلك. حيثما ينطبق ذلك،

تم الحصول على بنية المنتج عن طريق إجراء تجربة 2D NOESY (قياس أوفرهاوسر الطيفي النووي).

يتم توفير الاختصارات التالية لضمان أن تكون المصطلحات المستخدمة في هذا الطلب غير غامضة بالنسبة لأحد المتمرسين في المجال:

المعنى	الاختصار
حمض أسيتيك acetic acid	AcOH أو HOAc
أسيتو نيتريل acetonitrile	ACN أو MeCN
تراي ميثيل ألومنيوم trimethylaluminum	AlMe3
دايمر كلوريد أليل بالاديوم (II) allylpalladium (II) chloride dimer	APC
t-بيوتوكسي carbonyl tert-butoxycarbonyl	Boc
أسيتات سيزيوم cesium acetate	CsOAc
داي كلورو ميثان dichloromethane	DCM أو CH2Cl2
داي ميثيل إيثر dimethyl ether	DME
داي ميثيل فورماميد dimethyl formamide	DMF
داي ميثيل أسيتاميد dimethylacetamide	DMA
4-داي ميثيل امينو بيريدين 4-dimethylaminopyridine	DMAP

المعنى	الاختصار
داي ميثيل سلفوكسيد dimethylsulfoxide	DMSO
إيثيل أسيتات ethyl acetate	EtOAc
إيثانول ethanol	EtOH
كروماتوجراف سائل بأداء عالي high performance liquid chromatography	HPLC
ساعة (h أو hr)، دقيقة (min)، ثانية (s)	s ،min ،hr ،h
معقد كلوريد أيزو بروبيل الماغنسيوم كلوريد الليثيوم isopropylmagnesium chloride lithium chloride complex	iPrMgCl*LiCl
أيزو بروبيل أسيتات isopropyl acetate	iPrOAc
كربونات البوتاسيوم potassium carbonate	K2CO3
فوسفات البوتاسيوم potassium phosphate	K3PO4
بوتاسيوم t-بيوتوكسيد potassium tert-butoxide	t- أو KOtBu BuOK
مقياس طيف كتلة كروماتوجراف سائل	LC/MS، LCMS أو MS-LC
ميثانول methanol	MeOH
ميثان أمين هيدروكلوريد methanamine hydrochloride	MeNH2 x

المعنى	الاختصار
	HCl
مقياس طيف كتلة	MS
نقطة الانصهار melting point (مبينة بالدرجة المئوية)	.m.p
بوتاسيوم بيروكسي أحادي الكبريتات potassium peroxymonosulfate $(2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4)$	MPS
هيدريد الصوديوم sodium hydride	NaH
بيكربونات الصوديوم sodium bicarbonate	$NaHCO_3$
هيكسا ميثيل داي سيلازيد الصوديوم sodium hexamethyldisilazide	NaHMDS
بيرودات الصوديوم sodium periodate	$NaIO_4$
هيدروكسيد الصوديوم sodium hydroxide	NaOH
t-بنتوكسيد الصوديوم sodium tert-pentoxide	NaOtAm
ميثوكسيد الصوديوم sodium methoxide	NaOMe
إيثوكسيد الصوديوم sodium ethoxide	NaOEt
الصوديوم t-بيوتوكسيد sodium tert-butoxide	NaOtBu
N-كلورو سكسينيميد N-chlorosuccinimide	NCS
كلوريد الأمونيوم ammonium chloride	NH_4Cl
هيدروكسيد الأمونيوم ammonium hydroxide	NH_4OH

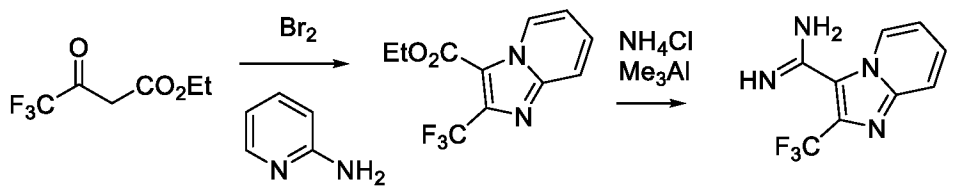
الاختصار	المعنى
NIS	N-يودو سكسينيميد N-iodosuccinimide
NMP	N- ميثيل بيروليدون N-methylpyrrolidone
NMR	الرنين المغناطيسي النووي nuclear magnetic resonance
Oxone	بوتاسيوم بيروكسي أحادي الكبريتات potassium peroxymonosulfate
PCl_5	بيركلوريد فوسفوري أو بنتاكلوريد فوسفوري phosphorus perchloride or phosphorus pentachloride
PCy_3	تراي سيكلو هيكسيل فوسفين tricyclohexylphosphine
[Pd]	بالاديوم palladium
Pd/Co	بالاديوم على كربون palladium on carbon
$Pd_2(dba)_3$ أو Pd_2dba_3	تريس(داي بنزيليدين أسيتون) داي بالاديوم(0) tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)
$Pd(dppf)Cl_2$	[1،1′-بيس(داي فينيل فوسفينو) فيروسين] داي كلورو بالاديوم(II) [1,1′-bis(diphenylphosphino)ferrocene] dichloropalladium(II)
$PdCl_2(ACN)$	بيس(أسيتو نيتريل) داي كلورو بالاديوم (II) bis(acetonitrile)dichloropalladium(II)
$PdCl_2(allyl)$	كلورو أليل بالاديوم(II) دايمر chloroallylpalladium(II) dimer

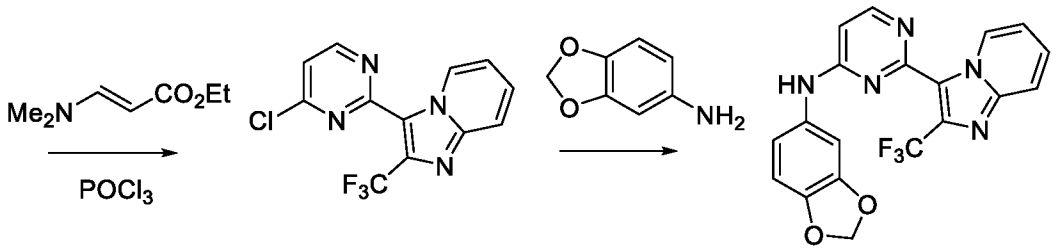
المعنى	الاختصار
بالاديوم (II) أسيتات palladium (II) acetate	[Pd(OAc)2]3
تتراكيس(تراي فينيل فوسفين)بالاديوم tetrakis(triphenylphosphine)palladium	Pd(PPh3)4
فوسفوري اوكسي كلوريد phosphorus oxychloride	POCl3
تراي فينيل فوسفين triphenylphosphine	PPh3
ضغط بالرطل لكل بوصة مربعة	psi
بلاتين على كربون platinum on carbon	Pt/C
حمض p- تولوين سلفونيك p-toluenesulfonic acid	PTSA
1،2،3،4،5-بنتا فينيل-1'-(داي-t-بيوتيل فوسفينو) فيروسين 1,2,3,4,5-pentaphenyl-1′-(di-tert-butylphosphino)ferrocene	Q-Phos أو QPhos
درجة حرارة الغرفة	RT
t-بيوتيل داي ميثيل سيليل اوكسي tert-butyldimethylsilyloxy	TBSO أو OTBS
1،1'- كربونيل ثيو داي إميدازول 1,1'-thiocarbonyldiimidazole	TCDI
t-بيوتيل tert-butyl	Bu-t
تراي إيثيل أمين triethylamine	TEA، NEt3،

الاختصار	المعنى
Et3N	
TFA	حمض تراي فلورو أسيتيك trifluoroacetic acid
TFAA	تراي فلورو أسيتيك أنهيدريد trifluoroacetic anhydride
THF	تترا هيدرو فيوران tetrahydrofuran
X TsOH H2O	حمض p-تولوين سلفونيك مونوهيدرات p-toluenesulfonic acid monohydrate
UPLC	كروماتوجراف سائل بأداء فائق
Xphos أو XPhos	2-داي سيكلو هيكسيل فوسفينو-2′،4′،6′-تراي أيزو بروبيل بيفينيل 2-dicyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropylbiphenyl

المثال 1

N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine (المركب 28)





الخطوة 1. إلى محلول من ethyl 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoate (9.0 جرام، 48.9 ملي مول) في CH2Cl2 (50 ملي لتر) تمت إضافة برومين bromine (2.5 ملي لتر، 49 ملي مول). تم تقليب خليط التفاعل لمدة 15 ساعة عند درجة حرارة الغرفة، وبعد ذلك تم تركيزه تحت نيتروجين nitrogen جاف. إلى المادة الخام في إيثانول ethanol (30 ملي لتر) تمت إضافة بيريدين-2-أمين (5.2 جرام، 55 ملي مول). تم تسخين خليط التفاعل عند 60° م لمدة 3 ساعات. تم تبخير الإيثانول، وتم تقسيم المتبقي بين EtOAc وماء. تم تجفيف الطبقة العضوية، وترشيحها من خلال سدادة قصيرة من جل السيليكا silica gel ، وبعد ذلك تم تركيزها في ظل ضغط منخفض، وتنقيتها بواسطة كروماتوجراف جل السيليكا لتقديم ethyl 2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate كمادة صلبة بيضاء (5.3 جرام، 42 ٪).

الخطوة 2. إلى معلق من NH4Cl (2.67 جرام، 50 ملي مول) في تولوين toluene (20 ملي لتر) عند 0° م تمت إضافة AlMe3 (2مولار محلول في تولوين، 25 ملي لتر، 50 ملي مول) على مدار حوالي فترة زمنية تبلغ 5 دقائق يلي ذلك انبعاث الغاز. تم تقليب المعلق عند 0° م لمدة 5 دقائق، بعد ذلك تمت تدفئته إلى درجة حرارة الغرفة. تمت إضافة محلول من ethyl 2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (2.58 جرام، 10 ملي مول) في تولوين (50 ملي لتر) إلى المعلق. تم تسخين خليط التفاعل عند 80° م لمدة 72 ساعة وبعد ذلك تم تبريده في حمام ثلج، تم إخماده باستخدام MeOH (100 ملي لتر) و2) NaOH جرام، 50 ملي مول). تم ترشيح الخليط من خلال سلايت، وتركيزه لتقديم 2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboximidamide خام كمادة صلبة مسمرة اللون (2.3 جرام).

الخطوة 3. تم تسخين خليط من 2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboximidamide (2.3 جرام، 10 ملي مول) و ethyl 3-(dimethylamino)acrylate (7.2 جرام، 50 ملي مول) في داي فينيل إيثر diphenyl ether (10 ملي لتر) عند 160° م لمدة 1 ساعة. تم تبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة وتخفيفه باستخدام هيكسان hexane (200 ملي لتر). تم ترشيح الرسابة وغسلها باستخدام هيكسانات لتقديم 2-(2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4(3H)-one كمادة صلبة بلون بني فاتح. تمت إذابة المادة الصلبة في أسيتو نيتريل acetonitrile (10 ملي لتر) وإلى الخليط تمت إضافة POCl3 (1.9 ملي لتر، 20 ملي مول). تم تسخين خليط التفاعل إلى 100° م لمدة 30 دقيقة، وتم تبريده في حمام ماء مثلج، وبعد ذلك تم تخفيفه باستخدام داي كلورو ميثان (100 ملي لتر)، وغسله باستخدام محلول NaHCO3 مائي. تم تجفيف الطبقة العضوية، وبعد ذلك تم ترشيحها من خلال سلايت وتنقيته بواسطة كروماتوجراف جل السيليكا لتقديم 3-(4-chloropyrimidin-2-yl)-2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridine كمادة صلبة بلون أصفر فاتح (1.09 جرام، 37٪ على 3 خطوات).

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.61 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.69 (ddd, J = 8.7, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.37 (td, J = 7.0, 1.1 Hz, 1H).

الخطوة 4. إلى محلول من 3-(4-chloropyrimidin-2-yl)-2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridine (75 mg, 0.25 mmol) and benzo[d][1,3]dioxol-5-amine (69 مجم، 0. 5 ملي مول) في THF (1 ملي لتر) عند 0° م تمت إضافة KOtBu (1 مولار من محلول في THF، 1 ملي لتر، 1 ملي مول). بعد 10 دقائق، تم إخماد خليط التفاعل باستخدام HOAc، وبعد ذلك تم تقسيمه بين EtOAc وماء. تم تجفيف الجزء العضوي، وبعد ذلك تم تركيزه، وتمت تنقية المتبقي بواسطة كروماتوجراف جل السيليكا لتقديم المركب المذكور في العنوان كمادة صلبة سمراء مصفرة (58 مجم، 58 ٪).

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.70 (s, 1H), 9.43 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J

= 9.1, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.37 (br. s., 1H), 7.17 (td, J = 6.9, 0.9 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H); MS m/z 400 [M+H]+.

المركبات الإضافية وفقا للصيغة (I) أو صورة منها موصوفة في هذا الطلب يمكن تحضيره وفقا للإجراء الخاص بالمثال 1 بواسطة استبدال المواد البادئة المناسبة، مواد التفاعل وظروف التفاعل.

مركب	الاسم و البيانات
2	N-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-(2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-amine 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.85 (dt, J = 6.9, 0.9 Hz, 1H), 9.45 (br. s, 1H), 8.36 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.60 (dt, J = 8.8, 0.9 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 8.8, 6.6, 1.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.95 - 6.98 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 4.4, 3.5 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.25 - 4.30 (m, 4H), 2.75 (s, 3H); MS m/z 360 [M+H]+
3	2-(2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4-amine 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.06 (br. s, 1H), 9.81 (dt, J = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (dt, J = 8.8, 1.1 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 8.8, 6.6, 1.3 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H); MS m/z 370 [M+H]+
4	N-(4-methoxyphenyl)-2-(2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-amine

مركب	الاسم و البيانات
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.84 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 9.44 (br. s, 1H), 8.35 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 8.8, 0.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.37 (ddd, J = 8.9, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.97 - 7.00 (m, 2H), 6.95 (td, J = 6.9, 0.9 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.73 (s, 3H); MS m/z 332 [M+H]+
5	N-(4-chlorophenyl)-2-(2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-amine 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.81 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 9.78 (br. s, 1H), 8.45 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.40 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H); MS m/z 336 [M+H]+
6	2-(2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-phenylpyrimidin-4-amine 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.85 (dt, J = 6.9, 0.9 Hz, 1H), 9.65 (br. s, 1H), 8.42 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 3H), 7.36 - 7.43 (m, 3H), 7.11 (tt, J = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 6.98 (ddd, J = 7.5, 5.5, 0.9 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H); MS m/z 302 [M+H]+
7	2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4-amine

مركب	الاسم و البيانات
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.25 (br. s, 1H), 9.36 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (ddd, J = 9.1, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.21 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 5.7 Hz, 1H); MS m/z 424 [M+H]+
8	N-(4-chlorophenyl)-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.95 (br. s., 1H), 9.37 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 6.0 Hz, 1H); MS m/z 390 [M+H]+
9	N-(4-methylphenyl)-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.75 (br. s, 1H), 9.41 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H); MS m/z 370 [M+H]+
10	N-(4-bromophenyl)-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine

مركب	الاسم و البيانات
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.97 (br. s, 1H), 9.37 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (dd, J = 8.0, 6.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 6.0 Hz, 1H); MS m/z 435 [M+H]+
11	N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine 1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 9.52 (dt, J = 7.3, 0.9 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.72 (dt, J = 9.1, 0.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.37 (m, 3H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.87 (br. s., 1H), 6.54 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.46 (t, J = 73.8 Hz, 1H); MS m/z 422 [M+H]+
12	N-(4-methoxyphenyl)-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine 1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 9.63 (dt, J = 7.3, 0.9 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.79 (dt, J = 9.1, 0.9 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J = 9.0, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.24 - 7.33 (m, 2H), 7.00 (td, J = 6.9, 0.9 Hz, 1H), 6.94 - 6.98 (m, 2H), 6.91 (br. s, 1H), 6.50 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H); MS m/z 386 [M+H]+
13	2-[6-chloro-2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4-amine

مركب	الاسم و البيانات
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.24 (br. s., 1H), 9.56 - 9.72 (m, 1H), 8.60 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.83 - 7.98 (m, 3H), 7.63 - 7.74 (m, 3H), 6.90 (d, J = 5.4 Hz, 1H); MS m/z 458 [M+H]+
14	2-[6-chloro-2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidin-4-amine 1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 9.72 - 9.82 (m, 1H), 8.49 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.77 (m, 1H), 7.46 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (br. s, 1H), 6.64 (d, J = 6.0 Hz, 1H); MS m/z 474 [M+H]+
15	N-(4-bromophenyl)-2-[6-chloro-2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.96 (br. s, 1H), 9.60 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 9.6, 0.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.64 (m, 2H), 7.50 - 7.55 (m, 2H), 6.81 (d, J = 6.0 Hz, 1H); MS m/z 469 [M+H]+
16	2-[6-chloro-2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]pyrimidin-4-amine

مركب	الاسم و البيانات
	1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 9.60 - 9.78 (m, 1H), 8.40 (dd, J = 6.0, 0.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 9.5, 0.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 2H), 7.31 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.76 (br. s, 1H), 6.54 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.46 (t, J = 74.4 Hz, 1H); MS m/z 456 [M+H]+
17	N-(4-chlorophenyl)-2-[6-chloro-2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine 1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 9.59 - 9.75 (m, 1H), 8.41 (dd, J = 6.0, 0.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 9.6, 0.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.36 (m, 5H), 6.74 (br. s, 1H), 6.55 (dd, J = 6.0, 1.3 Hz, 1H); MS m/z 425 [M+H]+
18	2-[2-methyl-6-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4-amine 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.33 (br. s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.59 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H); MS m/z 438 [M+H]+
19	N-(4-bromophenyl)-2-[2-methyl-6-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine

مركب	الاسم و البيانات
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.30 (s, 1H), 10.07 (br. s, 1H), 8.52 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.96 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H); MS m/z 449 [M+H]+
20	N-(4-methylphenyl)-2-[2-methyl-6-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.28 (s, 1H), 9.83 (br. s, 1H), 8.44 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); MS m/z 384 [M+H]+
21	2-[6-fluoro-2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-(4-methylphenyl)pyrimidin-4-amine 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.78 (s, 1H), 9.63 (br. s, 1H), 8.44 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 10.1, 5.4 Hz, 1H), 7.70 (ddd, J = 10.7, 7.9, 2.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H); MS m/z 388 [M+H]+
22	2-[6-fluoro-2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidin-4-amine

مركب	الاسم و البيانات
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.63 (br. s, 1H), 8.41 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 9.9, 5.2 Hz, 1H), 7.69 (ddd, J = 10.0, 7.8, 2.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.75 - 6.82 (m, 1H), 6.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H); MS m/z 404 [M+H]+
23	2-[5chloro-1-methyl-2-(trifluoromethyl)-1H-indol-3-yl]-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidin-4-amine 1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.27 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.56 (br. s, 1H), 7.26 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.73 - 6.80 (m, 2H), 6.42 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); MS m/z 433 [M+H]+
24	2-[5-chloro-1-methyl-2-(trifluoromethyl)-1H-indol-3-yl]-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]pyrimidin-4-amine 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.47 (br. s, 1H), 8.47 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 74.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H); MS m/z 469 [M+H]+
25	N-(4-bromophenyl)-2-[5-chloro-1-methyl-2-(trifluoromethyl)-1H-indol-3-yl]pyrimidin-4-amine

مركب	الاسم و البيانات
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.24 (br. s, 1H), 8.49 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.43 - 7.52 (m, J = 8.5 Hz, 3H), 6.87 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H); MS m/z 482 [M+H]+
26	N-(4-bromophenyl)-2-(6-fluoro-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidin-4-amine 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.75 (br. s., 1H), 9.55 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.57 (td, J = 9.1, 1.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.46 (m, J = 7.6 Hz, 3H), 7.01 - 7.21 (m, 4H), 6.72 (d, J = 5.7 Hz, 1H); MS m/z 461 [M+H]+
27	2-(6-fluoro-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-(4-methylphenyl)pyrimidin-4-amine 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.88 (br. s, 1H), 9.49 - 9.61 (m, 1H), 8.37 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 9.9, 5.2 Hz, 1H), 7.66 - 7.75 (m, 3H), 7.39 - 7.49 (m, 3H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H); MS m/z 396 [M+H]+
29	N-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine

مركب	الاسم و البيانات
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm9.63 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.84 (dt, J = 9.1, 0.9 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J = 9.0, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.22 (br. s., 1H), 7.15 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 0H), 7.01 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.29 (m, 4H); MS m/z 410 [M+H]+
30	N-(6-methoxypyridin-3-yl)-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine 1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 9.53 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.69 (dt, J = 9.1, 0.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J = 9.0, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 7.0, 1.3 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H); MS m/z 387 [M+H]+
31	N2,N2-dimethyl-N5-{2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-yl}pyridine-2,5-diamine 1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 9.55 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.51 (br. s, 1H), 7.32 (ddd, J = 9.1, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 6.92 (td, J = 6.9, 0.9 Hz, 1H), 6.81 (br. s, 0H), 6.51 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.08 (s, 6H); MS m/z 400 [M+H]+

مركب	الاسم و البيانات
32	2-[6-bromo-2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4-amine 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.25 (br. s, 1H), 9.66 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.87 (dd, J = 9.6, 0.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 9.5, 1.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 6.0 Hz, 1H); MS m/z 503 [M+H]+
33	2-[6-bromo-2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidin-4-amine 1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 9.70 - 9.86 (m, 1H), 8.32 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 9.6, 1.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.47 (br. s, 1H), 3.78 (s, 3H); MS m/z 465 [M+H]+
34	N-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.77 (s, 1H), 9.35 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 9.1, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.17 - 7.23 (m, 1H), 7.13 (td, J = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (td, J = 6.9, 0.9 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H); MS m/z 404 [M+H]+

مركب	الاسم و البيانات
35	N-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.80 (s, 1H), 9.40 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.88 - 7.92 (m, 1H), 7.85 (dt, J = 9.1, 1.0 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J = 9.1, 6.6, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H); MS m/z 420 [M+H]+
36	N-(3-chloro-4-methylphenyl)-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.92 (s, 1H), 9.38 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.86 (dt, J = 9.1, 1.1 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J = 9.1, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H); MS m/z 404 [M+H]+
37	N-(4-ethoxyphenyl)-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine

مركب	الاسم و البيانات
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.64 (br. s, 1H), 9.43 (br. s, 1H), 8.41 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.84 (dt, J = 9.1, 1.3 Hz, 1H), 7.57 (ddd, J = 9.1, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.02 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 6.9 Hz, 3H); MS m/z 400 [M+H]+
38	N-[4-(propan-2-yl)phenyl]-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.76 (s, 1H), 9.41 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.85 (dt, J = 9.1, 0.9 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J = 8.8, 6.6, 1.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.16 (td, J = 6.9, 0.9 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.89 (spt, J = 6.9 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 7H); MS m/z 398 [M+H]+
39	N-[4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.98 (s, 1H), 9.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.86 (td, J = 9.1, 1.3 Hz, 1H), 7.76 - 7.84 (m, J = 3.5 Hz, 4H), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J = 9.0, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.20 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 1.9 Hz, 1H); MS m/z 422 [M+H]+

مركب	الاسم و البيانات
45	N-(4-methoxyphenyl)-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl]pyrimidin-4-amine 1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 9.53 (br. s., 1H), 9.16 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.38 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.70 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H); MS m/z 387 [M+H]+
46	2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4-amine 1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 9.41 - 9.49 (m, 1H), 9.20 (br. s, 1H), 8.49 (dd, J = 6.0, 2.2 Hz, 1H), 8.02 - 8.12 (m, 1H), 7.83 - 7.92 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.93 - 7.32 (m, 2H); MS m/z 425 [M+H]+
47	N-(4-chlorophenyl)-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl]pyrimidin-4-amine 1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 9.53 (dd, J = 4.9, 1.4 Hz, 1H), 9.25 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.20 (br. s., 1H), 8.55 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.70 - 7.81 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 6.0 Hz, 1H); MS m/z 391 [M+H]+
48	2-[6-methoxy-2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4-amine

مركب	الاسم و البيانات
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.31 (br. s, 1H), 9.02 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 9.8, 2.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H); MS m/z 454 [M+H]+
49	2-[6-methoxy-2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidin-4-amine 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.65 (br. s, 1H), 8.96 - 9.06 (m, 1H), 8.42 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H); MS m/z 470 [M+H]+
50	N-(4-methoxyphenyl)-2-[6-methoxy-2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.04 (br. s, 1H), 8.97 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.75 - 7.79 (m, 3H), 7.38 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.33 (s, 3H); MS m/z 416 [M+H]+
51	N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-[6-methoxy-2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine

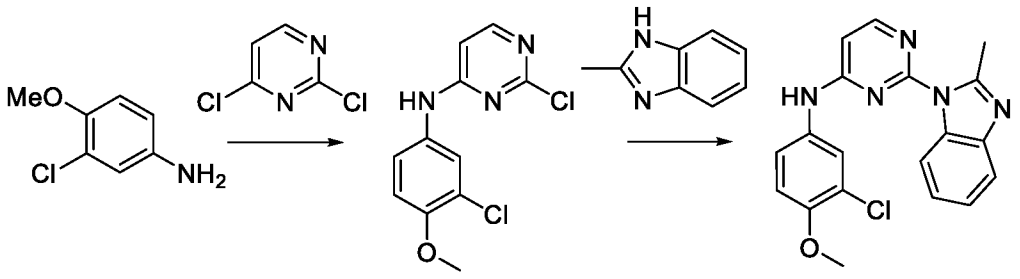
مركب	الاسم و البيانات
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.90 (br. s, 1H), 8.98 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 9.8, 2.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 74.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H); MS m/z 452 [M+H]+
53	N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl]pyrimidin-4-amine 1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 9.74 (dd, J = 4.9, 1.4 Hz, 1H), 9.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.30 (br. s., 1H), 8.72 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.89 - 8.00 (m, 2H), 7.42 - 7.52 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 6.0, 1.6 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 74.4 Hz, 1H); MS m/z 423 [M+H]+
54	2-[6-fluoro-2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4-amine 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.25 (br. s, 1H), 9.58 (ddd, J = 5.7, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.97 (ddd, J = 9.8, 5.4, 0.9 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.73 (ddd, J = 9.9, 7.7, 2.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 6.0 Hz, 1H); MS m/z 442 [M+H]+
55	N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-[6-fluoro-2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine

مركب	الاسم و البيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 9.75 (dd, J = 5.5, 2.0 Hz, 1H), 9.10 (br. s, 1H), 8.51 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.84 (ddd, J = 9.8, 5.4, 0.9 Hz, 1H), 7.71 - 7.76 (m, 2H), 7.60 (ddd, J = 10.0, 7.6, 2.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.26 (m, 2H), 6.99 (t, J = 74.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 6.0 Hz, 1H); MS m/z 440 [M+H]+
56	N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2-[2-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine 1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 10.03 (br. s, 1H), 8.48 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.21 - 8.36 (m, 1H), 8.00 - 8.15 (m, 1H), 7.65 - 7.73 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.06 - 7.12 (m, 1H), 7.03 (t, J = 6.8 Hz, 1H); MS m/z 424 [M+H]+
60	N-(4-methoxyphenyl)-2-[2-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine 1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.49 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.03 - 8.31 (m, 2H), 7.30 - 7.55 (m, 3H), 7.00 - 7.12 (m, 2H), 6.79 - 6.87 (m, 3H), 3.76 (s, 3H); MS m/z 386 [M+H]+
62	N-(4-methylphenyl)-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl]pyrimidin-4-amine

مركب	الاسم و البيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 9.58 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 9.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.95 (br. s., 1H), 8.48 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H); MS m/z 371 [M+H]+
118	2-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4-amine 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.10 (s, 1H), 9.92 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.51 (app. s, 1H), 8.48 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.75 - 7.86 (m, 3H), 7.46 (ddd, J = 9.1, 6.6, 0.9 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 6.0 Hz, 1H); MS m/z 356 [M+H]+

المثال 2

N-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-amine (المركب 40)



الخطوة1. تم خلط 3-Chloro-4-methoxyaniline(2.07 جرام، 13.1 ملي مول)، 2,4-dichloropyrimidine (1.95 جرام، 13.1 ملي مول) و تراي إيثيل أمين triethylamine (2.1 ملي لتر، 15 ملي مول) في أيزو بروبانول isopropanol (10 ملي لتر). تم تسخين الخليط عند 100 م لمدة 13 ساعة، وبعد ذلك تم تركيزه جزئيا، وتخفيفه بالماء، ووأصبح أساس مع K2CO3. تم ترشيح الرسابة، وبعد ذلك تم غسلها بالماء، يلي ذلك هيكسان hexane. تمت إعادة بلورة الأيزومر الرئيسي، 2-chloro-N-(3-chloro-4-methoxyphenyl)pyrimidin-4-amine (2.07 جرام، 59 ٪) من ميثانول كمادة صلبة بيضاء.

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.99 (br. s, 1H), 8.15 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.73 (br. s., 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).

الخطوة 2. تم خلط 2-Chloro-N-(3-chloro-4-methoxyphenyl)pyrimidin-4-amine(84 مجم، 0.31 ملي مول)، 2-methyl-1H-benzo[d]imidazole (82 مجم، 0.62 ملي مول) و K2CO3 (86 مجم، 0.62 ملي مول) في DMF (2 ملي لتر). تم تسخين خليط التفاعل عند 120 م لمدة 3 أيام، وبعد ذلك تم تبريده، وتقسيمه بين ماء و EtOAc، وتنقيته بواسطة كروماتوجراف جل السيليكا لتقديم المركب المذكور في العنوان كمادة صلبة بيضاء (29 مجم، 26٪).

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.94 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.03 - 8.10 (m, 1H), 7.82 - 7.90 (m, 1H), 7.61 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.45 (m, 1H), 7.20 - 7.29 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.79 (s, 3H); MS m/z 366 [M+H]+.

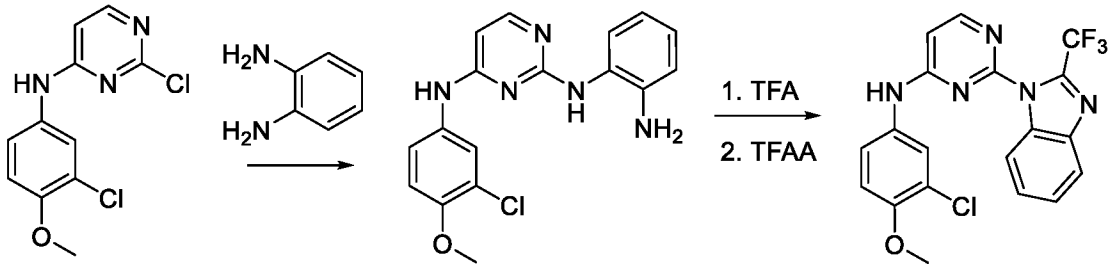
المركبات الإضافية وفقا للصيغة (I) أو صورة منها موصوفة في هذا الطلب يمكن تحضيره وفقا للإجراء الخاص بالمثال 2 بواسطة استبدال المواد البادئة المناسبة، مواد التفاعل وظروف التفاعل.

المركب	الاسم والبيانات
1	N-(4-methoxyphenyl)-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-amine 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.79 (br. s., 1H), 8.36 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.95 - 8.17 (m, 1H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.54 (m, 2H), 7.17 - 7.33 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.77 (s, 3H); MS m/z 332 [M+H]+
41	2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4-amine 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.37 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.01 - 8.06 (m, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.61 - 7.65 (m, 1H), 7.26 (app. quind, J = 7.3, 1.4 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H); MS m/z 370 [M+H]+
61	N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-amine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Methanol-d4) δ ppm 8.32 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8 Hz), 7.59 (3H, d, J = 8 Hz), 7.26 (2H, m), 7.14 (2H, d, J = 8 Hz), 7.0 (1H, t, J = 74 Hz), 6.69 (1H, d, J = 6 Hz), 2.82 (3H, s); MS m/z 368 [M+H]+

المثال 3

N-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-2-[2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]pyrimidin-4-amine (المركب 42)



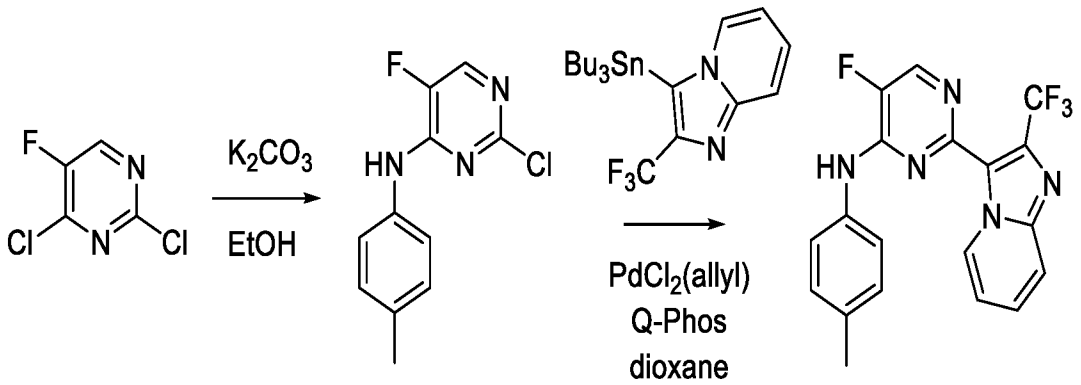
تم تسخين خليط من 2-chloro-N-(3-chloro-4-methoxyphenyl)pyrimidin-4-amine(280 مجم، 1.03 ملي مول) و benzene-1,2-diamine (540 مجم، 5 ملي مول) في أيزو بروبانول (5 ملي لتر) في فرن ميكروويف عند 160° م لمدة 10 دقائق. تم تخفيف خليط التفاعل بالماء، وتم استخلاصه باستخدام EtOAc، وبعد ذلك تم ترشيحه من خلال سدادة قصيرة من جل السيليكا، وتركيزه لتقديم وسيط خام أول N2-(2-aminophenyl)-N4-(3-chloro-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4-diamine. تمت إذابة الوسيط الخام الأول في داي كلورو ميثان dichloromethane (5 ملي لتر)، وبعد ذلك تمت إضافة تراي فلورو أسيتيك أنهيدريد trifluoroacetic anhydride في جزئين (0.5 مل لكل منهما). تم غسل خليط التفاعل بمحلول NaHCO3 مائي، وتنقيته بواسطة كروماتوجراف جل السيليكا لتقديم وسيط خام ثاني N-(2-(4-(3-chloro-4-methoxyphenylamino)-pyrimidin-2-ylamino)phenyl)-2,2,2-trifluoroacetamide.

إلى محلول من الوسيط الخام الثاني (71 مجم، 0.16 ملي مول) في أسيتو نيتريل (2 ملي لتر) تمت إضافة حمض تراي فلورو أسيتيك (0.5 ملي لتر). تم تسخين الخليط في فرن ميكروويف عند 180° م لمدة 1 ساعة و45 دقيقة بعد أن أظهر UPLC تحول كامل. تمت تنقية الناتج الأول بواسطة كروماتوجراف جل السيليكا لتقديم المركب المذكور في العنوان كمادة صلبة بيضاء (40 مجم، 59٪).

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.06 - 10.18 (m, 1H), 8.45 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.83 - 7.90 (m, 1H), 7.52 - 7.56 (m, J = 8.2, 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.50 (td, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H); MS m/z 420 [M+H]+.

المثال 4

5-fluoro-N-(4-methylphenyl)-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine (المركب 43)



الخطوة1: تم تقليب خليط من 2,4-dichloro-5-fluoropyrimidine (1.00 جرام، 5.99 ملي مول)، 4-تولويدين toluidine (642 مجم، 5.99 ملي مول) وK2CO3 (1.66 جرام، 12.0 ملي مول) في EtOH (10 ملي لتر) لمدة 18 ساعة عند 50° م.

تم ترشيح الخليط من خلال سلايت وتنقيته بواسطة عمود كروماتوجراف لإنتاج 2-chloro-5-fluoro-N-p-tolylpyrimidin-4-amine (1.19 جرام، 84٪).

الخطوة2: تم تقليب خليط من 2-chloro-5-fluoro-N-p-tolylpyrimidin-4-amine (165 مجم، 0.69 ملي مول)، 3-(tributylstannyl)-2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridine(300 مجم، 0.63 ملي مول)، Q-Phos (13.5 مجم، 0.019 ملي مول) و(PdCl2(allyl (6.9 مجم، 0.019 ملي مول) في داي أوكسان dioxane (1.5 ملي لتر) لمدة ساعتين عند 90° م.

تمت تنقية الخليط بواسطة عمود كروماتوجراف لإنتاج المركب المذكور في العنوان (213 مجم، 80٪).

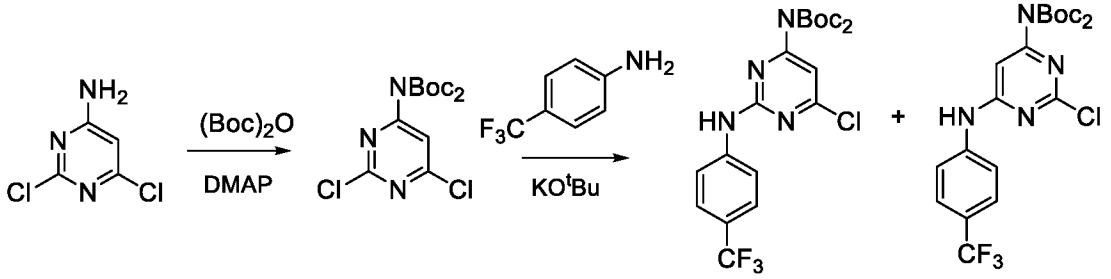
1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 9.24 - 9.29 (1H, m) 8.29 (1H, d, J=2.84 Hz) 7.66 - 7.71 (1H, m) 7.46 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.31 (1H, ddd, J=9.14, 6.62, 1.26 Hz) 7.14 (2H, d, J=8.20 Hz) 6.82 - 6.89 (2H, m) 2.30 (3H, s); MS m/z 388.2 [M+H]+.

المركبات الإضافية وفقا للصيغة (I) أو صورة منها موصوفة في هذا الطلب يمكن تحضيره وفقا للإجراء الخاص بالمثال 4 بواسطة استبدال المواد البادئة المناسبة، مواد التفاعل وظروف التفاعل.

المركب	الاسم والبيانات
44	5-chloro-N-(4-methylphenyl)-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidin-4-amine 1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 9.34 - 9.42 (1H, m) 8.51 (1H, s) 7.80 (1H, dd, J=9.14, 0.95 Hz) 7.49 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.41 (1H, ddd, J=8.99, 6.78, 1.26 Hz) 7.20 - 7.27 (3H, m) 6.91 (1H, td, J=6.94, 1.26 Hz) 2.42 (3H, s); MS m/z 404.2 [M+H]+

المثال 5

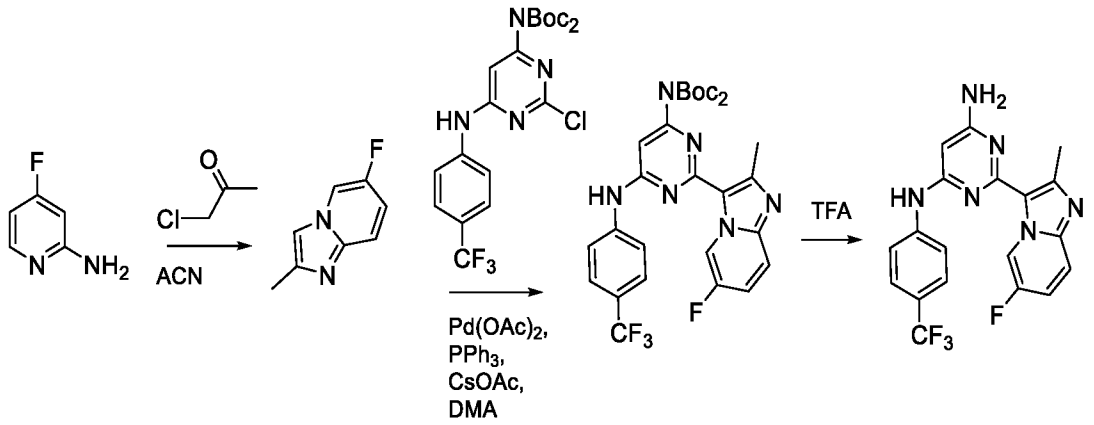
2-(6-fluoro-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine (المركب 68)



الخطوة 1. تمت معالجة خليط من 2,6-dichloropyrimidine-4-amine (3.78 جرام، 23.05 ملي مول) و DMAP (cat.) في داي كلورو ميثان dichloromethane (20 ملي لتر) باستخدام داي-t-بيوتيل بيكربونات di-tert-butyldicarbonate (11.05 جرام، 50.71 ملي مول) عند 0 °م. بعد الإضافة، تم تقليب الخليط الناتج عند درجة الحرارة المحيطة طوال الليل. تم صب الخليط في ماء مثلج (120 ملي لتر) واستخلاصه باستخدام داي كلورو ميثان dichloromethane (150 ملي لتر). تم فصل الطور العضوي organic phase، وغسله باستخدام محلول ملحي (100 ملي لتر)، وتجفيفه على MgSO4، وبعد ذلك تم ترشيحه وتبخيره. تم فصل المادة المتبقية بواسطة الترشيح من خلال حشوة من جل السيليكا (100 جرام) لإعطاء di-tert-butyl (2,6-dichloropyrimidin-4-yl)imidodicarbonate كزيت (7.55 جرام، 90٪).

الخطوة 2. تمت معالجة محلول من di-tert-butyl (2,6-dichloropyrimidin-4-yl)imidodicarbonate (1.75 جرام، 4.81 ملي مول) و4-تراي فلورو ميثيل أنيلين trifluoromethylaniline(775.0 مجم، 4.81 ملي مول) في THF (10 ملي لتر) باستخدام بوتاسيوم t-بيوتوكسيد potassium tert-butoxide محلول (1مولار في THF، 9.62 ملي لتر، 9.62 ملي مول) عند -78 °م. تم السماح بتقليب الخليط وتدفئته إلى 0 °م على مدار 20 دقيقة. تم بعد ذلك صب الخليط في ماء مثلج (120 ملي لتر) واستخلاصه باستخدام داي كلورو ميثان dichloromethane (150 ملي لتر). تم فصل الطور العضوي، وغسله باستخدام محلول ملحي (100 ملي لتر)، وتجفيفه على MgSO4، وبعد ذلك تم ترشيحه وتبخيره. تم فصل المادة المتبقية بواسطة عمود كروماتوجراف جل السيليكا (عن طريق التصفية التتابعية باستخدام هيكسان

بعد ذلك 2٪ إيثيل أسيتات ethyl acetate -هيكسان hexane) لإعطاء di-tert-butyl 6-chloro-2-(4-(trifluoromethyl)phenylamino)pyrimidin-4-yliminodicarbonate (750.0 مجم، 32٪ ناتج)، و(عن طريق التصفية التتابعية باستخدام 4٪ إيثيل أسيتات ethyl acetate -هيكسان hexane) -4-) di-tert-butyl 2-chloro-6-(trifluoromethyl)phenylamino)pyrimidin-4-yliminodicarbonate (1.08 جرام، 46٪).



الخطوة 3. تم خلط 4-فلورو بيريدين-2-أمين Fluoropyridin-2-amine (8.57 جرام، 76.44 ملي مول) وكلورو أسيتون chloroacetone (12.99 جرام، 71.67 ملي مول) مسبقا وتقليبه في دورق بقاعدة مستديرة سعته 250 مل عند 0 °م لمدة 15 دقيقة. تم تخفيف الخليط الناتج باستخدام أسيتو نيتريل (50 ملي لتر) وارتجاعه طوال الليل. تم تبخير الأسيتو نيتريل، وتمت إضافة إيثيل إيثر ethyl ether (200 ملي لتر) لإنتاج رسابة، التي تم تجميعها بواسطة الترشيح. تم تقسيم المادة الصلبة بين داي كلورو ميثان (300 ملي لتر) ومحلول NaHCO3 مشبع (250 ملي لتر). تم فصل الطبقة العضوية، وتجفيفها على MgSO4، وبعد ذلك تم ترشيحها وتركيزها في ظل الضغط المنخفض. تم فصل المادة المتبقية بواسطة عمود كروماتوجراف جل السيليكا (1: 1 إيثيل أسيتات-هيكسان) لإعطاء 6-fluoro-2-methylimidazo[1,2-a]pyridine (5.20 جرام، 46٪) كمادة صلبة زجاجية.

1H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.95 - 7.99 (m, 1H), 7.46 (dd, J = 5.04, 9.77 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.99 - 7.06 (m, 1H), 2.44 (d, J = 0.63 Hz, 3H); MS m/z 151.0 (100) [M+H]+.

الخطوة 4. تم نزع الغاز من خليط من 6-fluoro-2-methylimidazo[1,2-a]pyridine (445.0 مجم، 2.97 ملي مول)، di-tert-butyl 2-chloro-6-(4-(trifluoromethyl)phenylamino)pyrimidin-4-yliminodicarbonate (1.0 جرام، 5.78 ملي مول)، بالاديوم (II) أسيتات palladium (II) acetate (33.4 مجم، 0.149 ملي مول)، تراي فينيل فوسفين triphenylphosphine (46.7 مجم، 0.178 ملي مول)، أسيتات سيزيوم cesium acetate (1.14 جرام، 5.94 ملي مول) وDMA (5 ملي لتر) بواسطة ثلاث دورات من الضخ في وسط مفرغ وتطهير N2، وبعد ذلك تم تسخينه إلى 100° م لمدة ساعة واحدة. تم تبريد المحلول وصبه في ماء (50 ملي لتر)، وتم استخلاص هذا الخليط باستخدام داي كلورو ميثان.

تم تجفيف ناتج الاستخلاص على MgSO4، وبعد ذلك تم ترشيحه وتركيزه في ظل الضغط المنخفض. تم سحن المادة المتبقية باستخدام إيثيل إيثر لإعطاء :

di-tert-butyl 2-(6-fluoro-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-6-(4-(trifluoromethyl)phenylamino)pyrimidin-4-yliminodicarbonate (706.0 مجم، 83٪).

الخطوة 5. تمت معالجة محلول من :

di-tert-butyl 2-(6-fluoro-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-6-(4-(trifluoromethyl)phenylamino)pyrimidin-4-yliminodicarbonate (140 مجم، 0.24 ملي مول) في داي كلورو ميثان dichloromethane (2 ملي لتر) باستخدام TFA (0.4 ملي لتر) عند 0° م.

تم تقليب الخليط الناتج عند درجة الحرارة المحيطة لمدة ساعات. تم تركيز المذيب في ظل ضغط منخفض، وتم تقسيم المادة المتبقية بين إيثيل أسيتات ومحلول NaHCO3 مشبع. تم فصل الطبقة العضوية، وتجفيفها على MgSO4، وبعد ذلك تم ترشيحها وتبخيرها.

تم سحن المادة المتبقية باستخدام إيثيل إيثر ethyl ether لإعطاء المركب المذكور في العنوان كمادة صلبة بيضاء (87.0 مجم، 87٪). نقطة الانصهار 209-211 م.

1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 10.40 (dd, J = 2.21, 5.36 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.11 - 8.27 (m, 1H), 7.78 - 7.85 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.83 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.83 Hz, 2H), 6.47 (br. s., 2H), 6.03 (s, 1H), 2.93 (s, 3H); MS m/z 403.5 (100) [M+H]+, 404.4 (30).

المركبات الإضافية وفقا للصيغة (I) أو صورة منها موصوفة في هذا الطلب يمكن تحضيره وفقا للإجراء الخاص بالمثال 5 بواسطة استبدال المواد البادئة المناسبة، مواد التفاعل وظروف التفاعل.

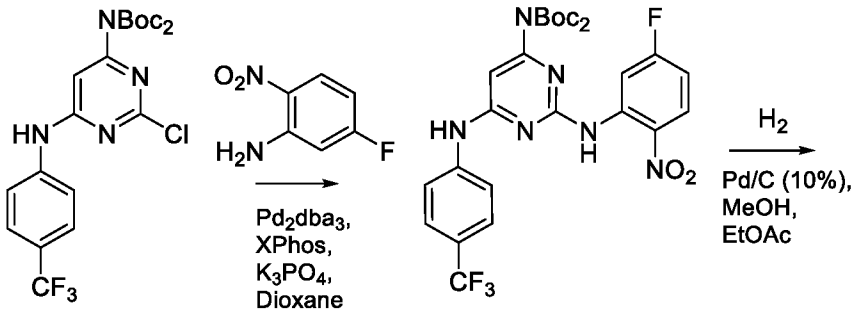
المركب	الاسم والبيانات
65	N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 9.67 (ddd, J = 1.10, 1.26, 7.09 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.73 (td, J = 1.10, 9.14 Hz, 1H), 7.59 - 7.66 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.51 (ddd, J = 1.26, 6.94, 9.14 Hz, 1H), 7.15 - 7.23 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.80 – 7.10 (t, J = 75.00 Hz, 1H), 7.05 - 7.12 (m, 1H), 6.11 (br. s., 2H), 5.96 (s, 1H); MS m/z 437.3 [M+H]+
66	2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	m.p. 203-205 °C; MS m/z 439.4 [M+H]+

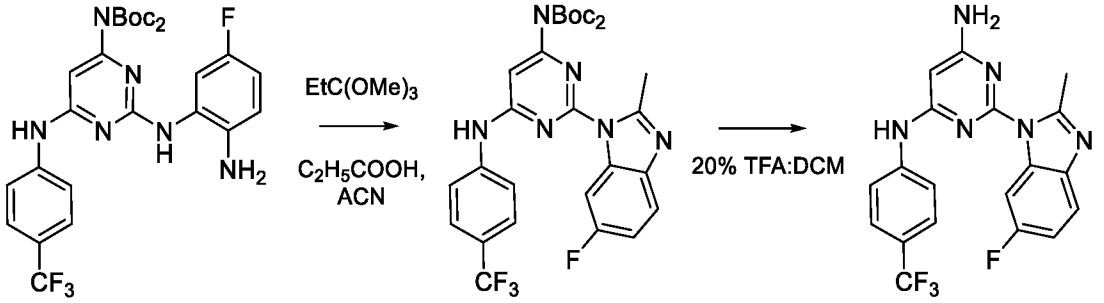
المركب	الاسم والبيانات
67	N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidine-4,6-diamine
	m.p. 199-202 °C; MS m/z 455.3 [M+H]+
69	N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(6-fluoro-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 10.41 (dd, J = 2.21, 5.36 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.71 - 7.89 (m, 1H), 7.53 (d, J = 9.77 Hz, 2H), 7.20 - 7.26 (d, J = 9.77 Hz, 2H), 6.81 - 7.11 (t, J = 75.00 Hz, 1H), 6.36 (br, s., 2H), 5.91 (s, 1H), 2.91 (s, 3H); m.p. 136-138 °C; MS m/z 401.5 [M+H]+
75	2-(2-cyclopropyl-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.06 (dd, J = 2.21, 5.99 Hz, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.70 - 7.87 (m, 1H), 7.58 (dd, J = 5.52, 9.62 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J = 2.68, 7.72, 9.77 Hz, 1H), 6.98 - 7.28 (t, J = 75.00 Hz, 1H), 7.24 - 7.32 (m, 1H), 7.18 - 7.24 (m, 1H), 6.73 (s, 2H), 5.72 (s, 1H), 3.42 - 3.56 (m, 1H), 0.89 - 1.11 (m, 4H); m.p. 198-200 °C; MS m/z 445.5 [M+H]+

المركب	الاسم والبيانات
84	[3-(4-amino-6-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}pyrimidin-2-yl)-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl]methanol
	1H NMR (500 MHz, METHANOL-d4) δ ppm 9.36 - 9.77 (m, 1 H), 7.90 - 7.97 (m, 2 H), 7.59 - 7.69 (m, 1 H), 7.50 - 7.55 (m, 2 H), 7.- 7.45 (m, 1 H), 6.55 - 6.58 (m, 1 H), 4.86 (s, 2 H); MS m/z 419.1 [M+H]+
100	2-(6-fluoro-2-methylimidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.45 (dd, J = 2.84, 5.67 Hz, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.84 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.51 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.51 Hz, 2H), 6.82 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 2.84 (s, 3H); m.p. 256-258 °C; MS m/z 404.3 [M+H]+

المثال 6

2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine (المركب 71)





الخطوة 1: تم نزع الغاز من خليط من 5-fluoro-2-nitroaniline (156.2 مجم، 1.00 ملي مول)،)، -4)-6-chloro-2 di-tert-butyl (trifluoromethyl)phenylamino)pyrimidin-4-yliminodicarbonate (480.0 مجم، 0.98 ملي مول)، 2-dicyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropylbiphenyl (Xphos) (56.1 مجم، 0.1 ملي مول)، tris(dibenzylideneacetone) dipalladium(0) (53.8 مجم، 0.05 ملي مول) وفوسفات البوتاسيوم potassium phosphate (625.0 مجم، 2.95 ملي مول) في داي أوكسان dioxane (2 ملي لتر) بواسطة ثلاث دورات من الضخ في وسط مفرغ وتطهير N2، وبعد ذلك تم تسخينه إلى 100° م لمدة ساعتين. تم تبريد المحلول وصبه في ماء (10 ملي لتر)، وتم استخلاص هذا الخليط باستخدام إيثيل أسيتات ethyl acetate (15 ملي لتر). تم تجفيف ناتج الاستخلاص على MgSO4، وبعد ذلك تم ترشيحه وتبخيره. تم فصل المادة المتبقية بواسطة عمود كروماتوجراف (التصفية التتابعية باستخدام 1 :1 داي كلورو ميثان : هيكسان، وبعد ذلك 1:2 إيثيل أسيتات: داي كلورو ميثان) لإعطاء di-tert-butyl 2-(5-fluoro-2-nitrophenylamino)-6-(4-(trifluoromethyl)phenylamino)pyrimidin-4-yliminodicarbonate (483.0 مجم، 81٪).

الخطوة 2: تم وضع وعاء تفاعل ضغط مزود di-tert-butyl 2-(5-fluoro-2-nitrophenylamino)-6-(4-(trifluoromethyl)phenylamino)pyrimidin-4-yliminodicarbonate (483.0 مجم)، Pd/C (10٪، رطب، 48.0 مجم) و 1:1 إيثيل أسيتات:ميثانول (5 ملي لتر) على جهاز هزاز Parr. تم نزع الغاز من الخليط بواسطة ثلاث دورات من الضخ في وسط مفرغ وتطهير N2. تم زيادة ضغط الوعاء إلى 40 رطل على بوصة مربعة من الهيدروجين وهزه لمدة ساعتين. تمت إزالة الفحم بواسطة الترشيح، وتم تبخير المذيب

لإعطاء di-tert-butyl 2-(2-amino-5-fluorophenylamino)-6-(4-(trifluoromethyl)phenylamino)-pyrimidin-4-yliminodicarbonate). تم استخدام المادة المتبقية في الخطوة التالية بدون تنقية إضافية.

MS m/z 579.6 (100) [M+H]+, 580.6 (40).

الخطوة 3: تم تسخين خليط من di-tert-butyl 2-(2-amino-5-fluorophenylamino)-6-(4-(trifluoromethyl)-phenylamino)pyrimidin-4-yliminodicarbonate (365.0 مجم، 0.63 ملي مول)، تراي إيثيل أورثو أسيتات triethyl orthoacetate (306.0 مجم، 1.89 ملي مول)، حمض p-تولوين سلفونيك p-toluenesulfonic acid (5.0 مجم، 0.025 ملي مول) وإيثانول ethanol (2.0 ملي لتر) للارتجاع لمدة ساعتين. بعد التبريد، تم تقسيم الخليط بين داي كلورو ميثان dichloromethane (20 ملي لتر) ومحلول NaHCO3 مشبع (10 ملي لتر). تم غسل الطور العضوي بمحلول ملحي (10 ملي لتر)، وتجفيفه على MgSO4، وبعد ذلك تم ترشيحه وتبخيره. تم سحن الزيت المتبقي باستخدام إيثيل إيثر لإعطاء :

di-tert-butyl 2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-6-(4-(trifluoromethyl)phenylamino)pyrimidin-4-yliminodicarbonate(316.0 مجم، 83٪).

MS m/z 603.6 (100) [M+H]+, 604.6 (40).

الخطوة 4: تمت معالجة محلول من الناتج (316.0 مجم، 0.52 ملي مول) في داي كلورو ميثان (3 ملي لتر) باستخدام TFA (1 ملي لتر) عند 0 °م. تم تقليب الخليط الناتج عند درجة الحرارة المحيطة لمدة ساعات. تم تبخير المذيب، وتم سحن المادة المتبقية باستخدام إيثيل إيثر لإعطاء المركب المذكور في العنوان كمادة صلبة بيضاء (152.0 مجم، 73٪). نقطة الانصهار 253 – 255 °م.

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.72 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.51 Hz, 2H), 7.52 - 7.69 (m, 3H), 7.45 (dd, J = 1.89, 9.14 Hz, 1H), 7.01 - 7.24 (m, 3H), 6.20 (s, 1H), 2.66 (s, 3H); MS m/z 403.3 (100) [M+H]+.

المركبات الإضافية وفقا للصيغة (I) أو صورة منها موصوفة في هذا الطلب يمكن تحضيره وفقا للإجراء الخاص بالمثال 6 بواسطة استبدال المواد البادئة المناسبة، مواد التفاعل وظروف التفاعل.

المركب	الاسم والبيانات
93	2-(6-chloro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.76 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.02 (br. s., 2H), 5.90 (s, 1H), 2.83 (s, 3H); MS m/z 419.8 [M+H]+
72	N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.25 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 2.21, 10.09 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 5.04, 8.83 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.83 Hz, 2H), 7.00 – 7.30 (t, J = 75.00 Hz, 1H), 7.12 - 7.19 (m, 2H), 7.07 (dt, J = 2.36, 9.06 Hz, 1H), 6.84 (br. s., 2H), 5.74 (s, 1H), 2.80 (s, 3H); m.p. 168-170 °C; MS m/z 401.5 [M+H]+
76	N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.47 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9.14 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 12.93 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 5.04, 8.20 Hz, 1H), 7.00 – 7.28 (t, J = 70.00 Hz, 1H), 7.27 - 7.39 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.20 Hz, 1H), 6.94 (br. s., 2H), 5.80 (s, 1H), 2.50 (br. s., 3H); m.p. 182-183 °C; MS m/z 419.4 [M+H]+
77	N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-2-(2-ethyl-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.47 (br. s., 1H), 7.90 (d, J = 9.14 Hz, 1H), 7.50 - 7.74 (m, 2H), 7.29 (d, J = 5.04 Hz, 1H), 7.00 – 7.28 (t, J = 70.00 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 6.93 (br. s., 2H), 5.80 (s, 1H), 3.27 (m,2H), 1.28 (t, J = 6.62 Hz, 3H); m.p. 156-158 °C; MS m/z 433.5 [M+H]+
81	2-(2-ethyl-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

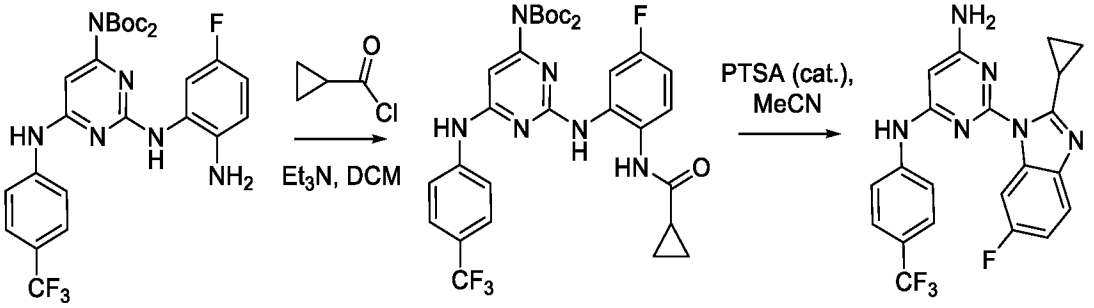
المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.64 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 2.52, 10.09 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.58 - 7.66 (m, 3H), 7.05 - 7.13 (m, 1H), 6.98 (br. s., 2H), 5.88 (s, 1H), 3.28 (q, J = 7.46 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.57 Hz, 3H); m.p. 201-203 °C; MS m/z 417.2 [M+H]+
96	2-(6-chloro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 9.11 (br. s, 1H), 8.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 13.9, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.57 (br. s., 2H), 6.07 (s, 1H), 2.87 (s, 3H); MS m/z 437.8 [M+H]+
97	2-(6-chloro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.56 (br. s, 1H), 8.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 6.6, 2.2 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 6.6, 2.2 Hz, 2H), 6.94 (t, J = 74.7 Hz, 1H), 6.35 (br. s., 2H), 5.91 (s, 1H), 2.85 (s, 3H); MS m/z 418.0 [M+H]+

المركب	الاسم والبيانات
98	2-(5-chloro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.94 (br. s, 1H), 8.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 14.3, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.7, 1.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.10 (br. s, 2H), 5.93 (s, 1H), 2.83 (s, 3H); MS m/z 437.8 [M+H]+
99	2-(5-chloro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.99 (br. s, 1H), 8.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.00 - 8.03 (m, 2H), 7.65 - 7.67 (m, 2H), 7.64 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 75.0 Hz, 1H), 6.79 (br. s., 2H), 6.38 (s, 1H), 3.32 (s, 3H); MS m/z 417.8 [M+H]+
144	N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(2-ethyl-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.25 (s, 1H), 7.84 - 8.12 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 5.04, 8.51 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.83 Hz, 2H), 7.01 - 7.31 (t, J = 75.00 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.04 - 7.13 (m, 1H), 6.84 (br. s., 2H), 5.76 (s, 1H), 3.28 (q, J = 7.25 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.41 Hz, 3H); m.p. 166-168 °C; MS m/z 415.4 [M+H]+

المثال 7

2-(2-cyclopropyl-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine (المركب 82)



الخطوة 1: إلى محلول من di-tert-butyl 2-(2-amino-5-fluorophenylamino)-6-(4-(trifluoromethyl)-phenylamino)pyrimidin-4-yliminodicarbonate (212.0 مجم، 0.37 ملي مول)، تراي إيثيل أمين (42.0 مجم، 0.41 ملي مول) في داي كلورو ميثان (2 ملي لتر) تمت إضافة سيكلو بروبان كربونيل كلوريد cyclopropanecarbonyl chloride (38.3 مجم، 0.37 ملي مول) عند 0 °م. تم تقليب الخليط عند درجة الحرارة المحيطة لمدة 3 ساعات، وبعد ذلك تم تقسيمه بين داي كلورو ميثان وماء. تم غسل الطور العضوي بمحلول ملحي، وتجفيفه على MgSO4، وبعد ذلك تم ترشيحه وتبخيره لإعطاء :

di-tert-butyl 2-(2-(cyclopropanecarboxamido)-5-fluorophenylamino)-6-(4-(trifluoromethyl)phenylamino)-pyrimidin-4-yliminodicarbonate). تم استخدام المادة الصلبة المتبقية مباشرة في الخطوة التالية بدون تنقية إضافية.

الخطوة 2: تم تسخين خليط من خام :

di-tert-butyl 2-(2-(cyclopropanecarboxamido)-5-fluorophenylamino)-6-(4-(trifluoromethyl)phenylamino)-pyrimidin-4-yliminodicarbonate, p-toluenesulfonic acid(7.0 مجم، 0.037 ملي مول) وأسيتو نيتريل (3 ملي لتر) في فرن ميكروويف عند 180° م لمدة 30 دقيقة. تم تقسيم الخليط بين إيثيل أسيتات ومحلول NaHCO3 مشبع. تم غسل الطور العضوي بمحلول ملحي، وتجفيفه على MgSO4، وبعد ذلك تم ترشيحه وتبخيره. تم فصل المادة المتبقية بواسطة عمود كروماتوجراف جل السيليكا (التصفية التتابعية باستخدام 1:1 داي كلورو ميثان:هيكسان، وبعد ذلك 1:5 MeOH:50٪ إيثيل أسيتات في داي كلورو ميثان) لإعطاء المركب المذكور في العنوان (103.0 مجم، 65٪ للخطوتين). نقطة الانصهار 203 – 206° م.

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.49 - 9.59 (m, 1H), 7.70 (td, J = 1.00, 13.24 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.57 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.57 Hz, 2H), 7.36 - 7.42 (m, 1H), 6.91 - 6.97 (m, 1H), 6.88 (br. s, 2H), 5.77 (s, 1H), 2.88 - 3.01 (m, 1H), 0.97 - 1.05 (m, 2H), 0.86 - 0.95 (m, 2H); MS m/z 429.2 (100) [M+H]+, 430.2 (20).

المركبات الإضافية وفقا للصيغة (I) أو صورة منها موصوفة في هذا الطلب يمكن تحضيره وفقا للإجراء الخاص بالمثال 7 بواسطة استبدال المواد البادئة المناسبة، مواد التفاعل وظروف التفاعل.

المركب	الاسم والبيانات
78	2-(2-cyclopropyl-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]pyrimidine-4,6-diamine

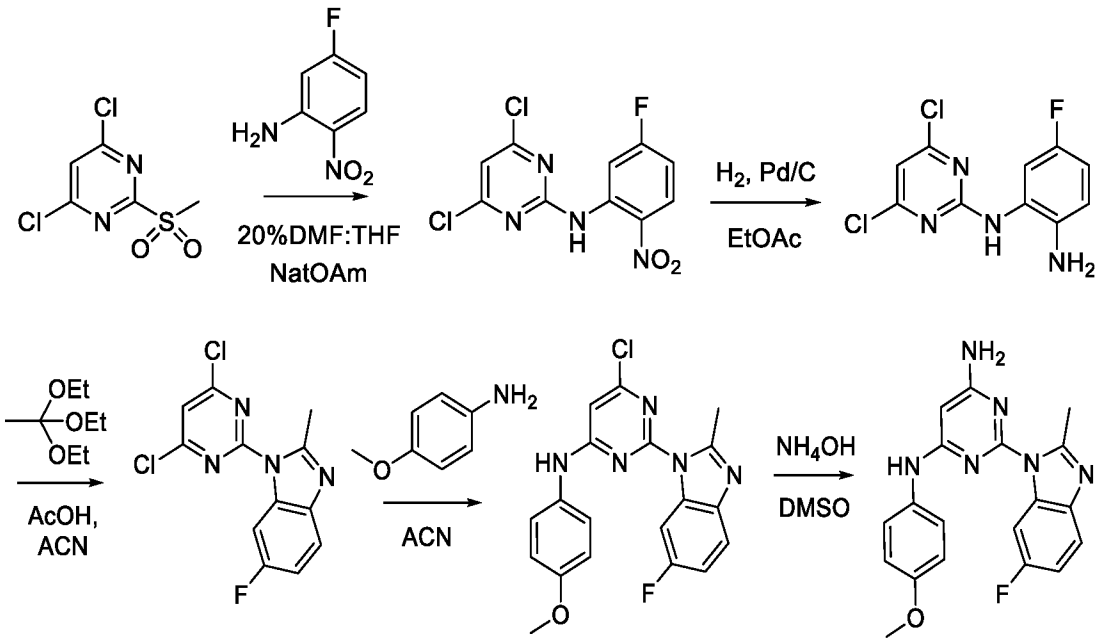
المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.53 (s, 1H), 7.70 - 7.95 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 5.04, 8.83 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.52 Hz, 1H), 6.98 – 7.26 (t, J = 70.00 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.03 - 7.09 (m, 1H), 6.98 (br. s, 2H), 5.82 (s, 1H), 3.07 (m, 1H), 1.10 - 1.15 (m, 2H), 1.01 - 1.08 (m, 2H); m.p. 186-188 °C; MS m/z 445.5 [M+H]+
83	2-(2-cyclopropyl-5-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.69 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.04, 8.83 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.51 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.51 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 2.52, 9.46 Hz, 1H), 6.93 - 7.09 (m, 3H), 5.78 - 5.93 (m, 1H), 3.02 (s, 1H), 1.13 - 1.19 (m, 2H), 1.04 - 1.08 (m, 2H); MS m/z 429.2 [M+H]+
143	2-(2-cyclopropyl-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.30 (s, 1H), 7.83 - 7.90 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.83 Hz, 3H), 7.00 – 7.30 (t, J = 75.00 Hz, 1H), 7.11 - 7.18 (m, 2H), 7.02 - 7.10 (m, 1H), 6.83 - 6.92 (m, 2H), 5.78 (s, 1H), 3.08 - 3.20 (m, 1H), 1.09 - 1.14 (m, 2H), 0.99 - 1.07 (m, 2H); m.p. 175-177 °C; MS m/z 427.2 [M+H]+

المركب	الاسم والبيانات
145	N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-[2-(difluoromethyl)-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.32 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 1.89, 10.09 Hz, 1H), 7.95 – 8.16 (t, J = 52.5 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 5.04, 8.83 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.83 Hz, 2H), 7.04 – 7.34 (t, J = 75.00 Hz, 1H), 7.27 (dt, J = 2.36, 9.06 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.83 Hz, 2H), 6.98 (br. s., 2H), 5.76 (s, 1H); m.p. 114-115 °C; MS m/z 437.4 [M+H]+
149	2-(2-cyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.70 (s, 1H), 7.92 - 7.97 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.51 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.51 Hz, 2H), 7.50 - 7.55 (m, 1H), 7.19 (ddd, J = 1.58, 5.04, 7.25 Hz, 2H), 7.00 (br. s., 2H), 5.90 (s, 1H), 2.94 - 3.03 (m, 1H), 1.15 (m, 2H), 1.05 (m, 2H); m.p. 199-201 °C; MS m/z 411.3 [M+H]+
150	2-[2-(methoxymethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.66 (s, 1H), 8.09 - 8.20 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.51 Hz, 2H), 7.67 - 7.71 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.51 Hz, 2H), 7.26 - 7.31 (m, 2H), 6.97 (br. s., 2H), 5.87 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.25 (s, 3H); m.p. 212-213 °C; MS m/z 415.4 [M+H]+
151	2-[2-(propan-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.69 (s, 1H), 7.85 - 7.91 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.83 Hz, 2H), 7.61 - 7.65 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.83 Hz, 2H), 7.17 - 7.25 (m, 2H), 6.95 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 3.96 - 4.08 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.94 Hz, 6H); m.p. 216-218 °C; MS m/z 413.4 [M+H]+
152	2-[2-(difluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.71 (s, 1H), 8.36 - 8.52 (m, 1H), 7.89 - 8.11 (t, J = 55.00 Hz, 1H), 7.80 - 7.87 (m, 1H), 7.68 (m. 4H), 7.35 - 7.48 (m, 2H), 6.92 - 7.20 (m, 2H), 5.91 (s, 1H); m.p. 187-188 °C; MS m/z 421.4 [M+H]+

المثال 8

2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-methoxyphenyl) pyrimidine-4,6-diamine (المركب 265)



الخطوة 1: إلى خليط من 5-fluoro-2-nitroaniline (8.16 جرام، 35.93 ملي مول)، 4,6-dichloro-2-(methylsulfonyl)pyrimidine (5.06 جرام، 32.67 ملي مول)، THF (50 ملي لتر) وDMF (12 ملي لتر) تمت إضافة t-بنتوكسيد الصوديوم sodium tert-pentoxide (2.5 مولار في THF، 28.6 ملي لتر، 71.5 ملي مول) قطرة قطرة عند -78° م. تم تقليب الخليط عند -78° م لمدة 30 دقيقة، وبعد ذلك تمت إضافة ثلج/ماء (300 ملي لتر) لتكوين ناتج ترسيب. تم تجميع المادة الصلبة بواسطة الترشيح، وبعد ذلك تم غسلها بالماء وهيكسان لإعطاء 4,6-dichloro-N-(5-fluoro-2-nitrophenyl)pyrimidin-2-amine (9.32 جرام، 95٪).

الخطوة 2: تم نزع الغاز من قارورة سعتها 250 ملي لتر مزودة بـ 4,6-dichloro-N-(5-fluoro-2-nitrophenyl)pyrimidin-2-amine (6.35 جرام، 21.03 ملي مول)، Pd/C (10٪، رطب، 635.0 مجم) وإيثيل أسيتات ethyl acetate (50 ملي لتر) بواسطة ثلاث دورات من الضخ في وسط مفرغ وتطهير N2، وبعد ذلك تمت تعبئتها بهيدروجين من بالون هيدروجين. تم تقليب الخليط عند درجة الحرارة المحيطة لمدة 16 ساعة. تمت إزالة الفحم بواسطة الترشيح، وتم تبخير المذيب. تم غسل المادة المتبقية بهيكسان لإعطاء :

N1-(4,6-dichloropyrimidin-2-yl)-5-fluorobenzene-1,2-diamine كمادة صلبة بيضاء (5.55 جرام، 97٪).

الخطوة 3: تم تقليب خليط من N1-(4,6-dichloropyrimidin-2-yl)-5-fluorobenzene-1,2-diamine (2.57 جرام، 9.47 ملي مول)، تراي إيثيل أورثو أسيتات triethyl orthoacetate (6.06 جرام، 37.87 ملي مول)، حمض أسيتيك (6 ملي لتر) وأسيتو نيتريل (30 ملي لتر) عند درجة الحرارة المحيطة لمدة 18 ساعة. تمت إضافة محلول NaHCO3 مشبع إلى الخليط على أجزاء عند 0 °م، مع ناتج في صورة فقاعات من الخليط. تمت إضافة المحلول إلى الخليط لحين توقف تكوين الفقاعات. تم بعد ذلك استخلاص الناتج باستخدام إيثيل أسيتات. تم غسل الطور العضوي بمحلول ملحي، وتجفيفه على MgSO4، وبعد ذلك تم ترشيحه وتبخيره. تم غسل المادة المتبقية بهيكسان لإعطاء 1-(4,6-dichloropyrimidin-2-yl)-6-fluoro-2-methyl-1H-benzo[d]imidazole كمادة صلبة مسمرة اللون (2.41 جرام، 86٪).

الخطوة 4: تم تقليب خليط من 1-(4,6-dichloropyrimidin-2-yl)-6-fluoro-2-methyl-1H-benzo[d]imidazole (150.0 مجم، 0.51 ملي مول)، 4-ميثوكسي أنيلين methoxyaniline (125.0 مجم، 1.01 ملي مول) وأسيتو نيتريل (1 ملي لتر) عند 80 °م لمدة 18 ساعة.

بعد التبريد، إيثيل إيثر تمت إضافة إلى الخليط لتكوين 6-chloro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidin-4-amine كناتج ترسيب، الذي تم عزله بواسطة الترشيح.

الخطوة 5: إلى 6-chloro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-(4-methoxyphenyl)-pyrimidin-4-amine تمت إضافة DMSO (2 ملي لتر) و NH4OH (27٪، 0.1 ملي لتر). تم إحكام غلق خليط التفاعل، ووضعه في في فرن ميكروويف وتسخينه عند 170 °م لمدة 1 ساعة.

تم تقسيم خليط التفاعل بين إيثيل أسيتات وماء. تم غسل الطور العضوي بالماء (2 x 20 ملي لتر) ومحلول ملحي، وبعد ذلك تم تجفيفه على MgSO4 وترشيحه من خلال حشوة جل سيليكا (10 جرام).

تم تبخير المذيب، وتم سحن المادة المتبقية باستخدام داي كلورو ميثان لإعطاء المركب المذكور في العنوان كمادة صلبة بيضاء (161.0 مجم، 88٪).

نقطة الانصهار 193 - 195°م.

1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 2.52, 10.40 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 5.20, 8.67 Hz, 1H), 7.34 - 7.43 (d, J = 9.14 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 2.84 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.14 Hz, 2H), 6.49 (br. s., 2H), 5.76 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.84 (s, 3H); MS m/z 365.0 (100) [M+H]+.

المركبات الإضافية وفقا للصيغة (I) أو صورة منها موصوفة في هذا الطلب يمكن تحضيره وفقا للإجراء الخاص بالمثال 8 بواسطة استبدال المواد البادئة المناسبة، مواد التفاعل وظروف التفاعل.

المركب	الاسم والبيانات
52	2-{[6-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethanol
	1H NMR (500 MHz, Methanol-d4) δ ppm 8.17 (1H, dd, J = 7.2, 1.5 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 7.2, 1.5 Hz), 7.51 (2H, d, J = 9 Hz), 7.28 (1H, m), 7.13 (2H, d, J = 9 Hz), 6.78 (1H, t, J = 75 Hz), 5.81 (1H, s), 3.75 (2H, t, J = 6 Hz), 3.53 (2H, br), 2.89 (3H, s); MS m/z 427.1 [M+H]+

المركب	الاسم والبيانات
57	2-{[2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-6-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}pyrimidin-4-yl]amino}ethanol
	1H NMR (500 MHz, Methanol-d4) δ ppm 8.13 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.71 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.6 (1H, dd, J = 9, 1 Hz), 7.56 (2H, d, J = 9 Hz), 7.27 (1H, m), 7.13 (2H, d, J = 9 Hz), 5.91 (1H, s), 3.76 (2H, t, J = 6 Hz), 3.55 (2H, br), 2.89 (3H, s); MS m/z 429.2 [M+H]+
58	N4-(2-methoxyethyl)-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N6-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (Methanol-d4) δ ppm 8.15 (1H, d, J = 8 Hz), 7.67 (2H, d, J =8.5 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.26 (1H, m), 5.87 (1H, s), 3.58 (4H, br), 3.38 (3H, s).2.87 (3H, s); MS m/z 443.1 [M+H]+
59	N4-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-N6-(2-methoxyethyl)-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Methanol-d4) δ ppm 8.06 (1H, d, J = 7 Hz), 7.47 (1H, m), 7.38 (2H, d, J = 9 Hz), 7.15 (1H, m), 7.00 (2H, d, J = 9 Hz), 5.68 (1H, s), 3.28 (3H, s), 2.76 (3H, s); MS m/z 441.1 [M+H]+
63	2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Methanol-d4) δ ppm 8.13 (1H, m), 7.73 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.61 (1H, m), 7.58 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.29 (2H, m), 5.95 (1H, s), 2.89 (3H, s); MS m/z 385.1 [M+H]+
64	2-(5,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Methanol-d4) δ ppm 8.19 (1H, dd, J = 11, 7.5 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.6 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 11, 7.5 Hz), 5.93 (1H, s), 2.9 (3H, s); MS m/z 421.1 [M+H]+
73	2-(2-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Methanol-d4) δ ppm 8.61 (1H, dd, J = 8, 1.5 Hz), 8.39 (1H, d, J = 4 Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8, 4 Hz), 5.91 (1H, s), 2.97 (3H, s); MS m/z 386.2 [M+H]+
74	2-(5,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Methanol-d4) δ ppm 8.04 (1H, dd, J = 11, 7.5 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 13.5, 1.5 Hz), 7.44 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 11, 7.5 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 13.5, 1.5 Hz), 5.81 (1H, s), 2.78 (3H, s); MS m/z 439.1 [M+H]+
79	N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2-(2,5,6-trimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.63 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (d(AB), J = 8.8 Hz, 2H), 7.63 (d(AB), J = 7.9 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.92 (br. s., 2H), 5.85 (s, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); MS m/z 413.0 [M+H]+
80	N-[3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.90 (s, 1H), 8.05 - 8.10 (m, 1H), 7.89 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.20 - 7.28 (m, 2H), 7.05 (br. s, 1H), 5.91 (s, 1H), 2.82 (s, 3H); MS m/z 403.1 [M+H]+
85	2-(6-bromo-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.68 (s, 1H), 8.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.73 (d(AB), J = 8.2 Hz, 2H), 7.65 (d(AB), J = 8.5 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.97 - 7.07 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 2.83 (s, 3H); MS m/z 463.0 [M+H]+
86	2-(2,6-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.63 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (d(AB), J = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (d(AB), J = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 6.93 (br. s., 2H), 5.84 (s, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); MS m/z 339.0 [M+H]+
87	2-(6-ethyl-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.68 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (d(AB), J = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (d(AB), J = 8.8 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 6.95 (br. s., 2H), 5.86 (s, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.64 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS m/z 413.0 [M+H]+
88	2-(4,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.68 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.73 (d(AB), J = 8.5 Hz, 2H), 7.61 - 7.68 (d(AB), J = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (td, J = 10.4, 2.2 Hz, 1H), 7.04 (br. s., 2H), 5.89 (s, 1H), 2.83 (s, 3H); MS m/z 421 [M+H]+
89	2-(4,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.92 (s, 1H), 7.80 - 7.84 (m, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 14.0, 1.1 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 10.4, 2.2 Hz, 1H), 7.11 - 7.16 (m, 2H), 5.91 (s, 1H); MS m/z 439 [M+H]+
90	2-{[2-(4,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-6-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}pyrimidin-4-yl]amino}ethanol
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.69 (br. s., 1H), 7.83 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.70 (d(AB), J = 7.9 Hz, 2H), 7.64 (d(AB), J = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (td, J = 10.3, 2.4 Hz, 1H), 5.96 (br. s, 1H), 4.83 (br. s, 1H), 3.59 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 3.38 - 3.51 (m, 2H), 2.85 (s, 3H); MS m/z 465.0 [M+H]+
91	2-(6-ethenyl-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.68 (s, 1H), 8.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 6.98 (br. s., 1H), 6.75 (dd, J = 17.7, 11.0 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.64 (dd, J = 17.7, 0.6 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 11.0, 0.9 Hz, 1H), 2.82 (s, 1H); MS m/z 399 [M+H]+
92	2-(2-cyclopropyl-6-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Methanol-d4) δ ppm 8.37 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 8.3 (1H, m), 7.72 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.6 (2H, d, J = 8.5 Hz), 5.96 (1H, s), 1.33 (2H, m), 1.19 (2H, m); MS m/z 430.1 [M+H]+
94	2-(6-fluoro-2-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Methanol-d4) δ ppm 8.52 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 8.33 (1H, dd, m), 7.65 (2H, d, J = 9 Hz), 7.60 (2H, d, J = 9 Hz), 5.95 (1H, s), 3.00 (3H, s); MS m/z 404.2 [M+H]+
101	N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-2-(5,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Methanol-d4) δ ppm 8.19 (1H, dd, J = 11, 7.5 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 13, 2.5 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 10, 7.5 Hz), 7.23 (2H, m), 5.86 (1H, s), 2.89 (3H, s); MS m/z 437.1 [M+H]+
102	N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(5,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (Methanol-d4) δ ppm 8.18 (1H, dd, J = 11.5, 7.5 Hz), 7.44 (2H, d, J = 9 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 11.5, 7.5 Hz), 7.14 (2H, d, 9 Hz), 6.77 (1H, t, J = 75 Hz), 5.79 (1H, s), 2.87 (1H, s); MS m/z 419.1 [M+H]+
103	2-(2-cyclopropyl-6-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Methanol-d4) δ ppm 8.38 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 8.29 (1H, m), 7.5 (2H, d, J = 9 Hz), 7.14 (2H, d, J = 7 Hz), 6.78 (1H, t, J = 75 Hz), 3.4 (1H, m), 1.3 (2H, m), 1.17 (2H, m); MS m/z 428.1 [M+H]+
104	2-(6-chloro-2-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, METHANOL-d4) δ ppm 8.77 (d, J=2.21 Hz, 1H), 8.43 (d, J=2.21 Hz, 1H), 7.60 (d, J=6.94 Hz, 4H), 5.91 (s, 1H) 3.05 (s, 3H); MS m/z 420.1 [M+H]+

المركب	الاسم والبيانات
105	2-(6-chloro-2-ethyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, METHANOL-d4) δ ppm 8.66 (d, J=2.52 Hz, 1H), 8.38 (d, J=2.21 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=19.50, 9.50 Hz, 4H), 5.92 (s, 1H), 3.48 (q, J=7.60 Hz, 2H), 1.39 (t, J=7.41 Hz, 3H); MS m/z 434.1 [M+H]+
146	2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(methylsulfanyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.45 - 8.50 (1H, s) 8.25 - 8.30 (1H, m) 7.55 - 7.59 (1H, m) 7.50 (2H, s) 7.32 (2H, s) 7.17 - 7.25 (2H, m) 6.24 - 6.33 (2H, m) 5.92 (1H, s) 2.51 (3H, s) 2.07 (3H, s); MS m/z 363.2 [M+H]+
147	2-[2-(1-methylcyclopropyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.72 - 8.80 (1H, s) 7.66 - 7.76 (3H, m) 7.46 (3H, d, J=0.63 Hz) 7.08 (2 H, s) 6.18 - 6.28 (2H, m) 5.97 (1H,s) 1.30 (3H, s) 1.10 (2H, s) 0.61 (2H, d, J=2.21 Hz); MS m/z 425.2 [M+H]+
148	N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-[2-(1-methylcyclopropyl)-1H-benzimidazol-1-yl]pyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.49 (1H, s) 8.16 - 8.20 (1H, m) 7.55 - 7.60 (3H, m) 7.15 - 7.23 (4H, m) 6.94 (1H, t, J=75.00 Hz) 6.27 (2H, br. s.) 5.92 (1H, s) 3.32 (2H, q, J=7.57 Hz) 1.34 (3H, t, J=6.90 Hz); MS m/z 423.3 [M+H]+
153	2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.66 (s, 1H), 7.96 - 8.10 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.83 Hz, 2H), 7.58 - 7.64 (m, 3H), 7.18 - 7.26 (m, 2H), 6.96 (br. s, 2H), 5.88 (s, 1H), 3.22 - 3.29 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.41 Hz, 3H); m.p. 183-185 ; MS m/z 415.4 (100) [M+H]+, 416.4 (30)
156	N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.49 (1H, s) 8.16 - 8.20 (1H, m) 7.55 - 7.60 (3H, m) 7.15 - 7.23 (4H, m) 6.94 (1H, t, J=75.00 Hz) 6.27 (2H, br. s.) 5.92 (1H, s) 3.32 (2H, q, J=7.57 Hz) 1.34 (3H, t, J=6.90 Hz); MS m/z 397.2 [M+H]+
157	N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.71 (1H, s) 8.13 - 8.18 (1H, m) 7.68 - 7.75 (1H, m) 7.57 - 7.62 (1H, m) 7.26 - 7.35 (2H, m) 7.16 - 7.25 (2H, m) 6.94 (1H, t, J=73.80 Hz) 6.36 (2H, s) 5.98 (1H, s) 3.33 (2H, q, J=7.60 Hz) 1.35 (3H, t, J=7.90 Hz); MS m/z 415.2 [M+H]+
182	2-[2-(methylsulfanyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.85 (br. s., 1H) 8.38 (d, J=7.88 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.51 Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.51 Hz, 2H), 7.56 (d, J=7.57 Hz, 1H), 7.23 (td, J=7.57, 1.26 Hz, 1H), 7.13 - 7.19 (m, 1H), 6.41 (br. s., 2H), 6.02 (s, 1H), 2.63 (s, 3 H); MS m/z 418.3 [M+H]+
196	2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Methanol-d4) δ ppm 8.13 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.3-7.25 (4H, m), 7.13 (1H, d, J = 8 Hz), 5.81 (1H, s), 2.86 (3H, s), 2.31 (3H, s); MS m/z 331.1 [M+H]+
197	N-(4-methoxyphenyl)-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Methanol-d4) δ ppm 8.13 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.33 (2H, d, J = 9 Hz), 7.27 (2H, m), 6.94 (2H, d, J = 9 Hz), 5.72 (1H, s), 3.81 (3H, s), 2.86 (3H, s); MS m/z 347.1 [M+H]+
198	N-[4-(dimethylamino)phenyl]-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Methanol-d4) δ ppm 8.12 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.27 (2H, m), 7.22 (2H, d, J = 9 Hz), 6.81 (2H, d, J = 9 Hz), 5.67 (1H, s), 2.92 (6H, s), 2.86 (3H, s); MS m/z 360.4 [M+H]+
205	N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ ppm 9.04 (1H, s), 8.20-8.17 (1H, m), 7.61-7.58 (1H, m), 7.27-7.21 (2H, m), 7.15 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 6.76 (2H, br s), 6.03 (2H, s), 5.72 (1H, s), 2.84 (3H, s); m.p. 166-167; MS m/z 359.1 [M+H]+
206	N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ ppm 9.40 (1H, s), 8.13 (1H, dd, J = 7.0, 1.2 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.0, 1.2 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.28-7.20 (3H, m), 6.88 (2H, br s), 5.79 (1H, s), 2.83 (3H, s); m.p.: 141-142; MS m/z 397.1 [M+H]+
207	N-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ ppm 9.19 (1H, s), 8.18-8.15 (1H, m), 7.62-7.59 (1H, m), 7.50 (1H, dd, J = 13.6, 2.2 Hz), 7.28-7.13 (4H, m), 6.82 (2H, br s), 5.76 (1H, s), 3.85 (3H, s), 2.84 (3H, s); m.p.: 233-234; MS m/z 365.2 [M+H]+
208	N-(6-methoxypyridin-3-yl)-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ ppm 9.10 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz), 7.27-7.20 (2H, m), 6.85 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.80 (2H, br s), 5.69 (1H, s), 3.87 (3H, s), 2.80 (3H, s); m.p.: 118-119; MS m/z 348.2 [M+H]+
209	N-(4-chlorophenyl)-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Methanol-d4) δ ppm 8.11 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.45 (2H, d, J = 9 Hz), 7.28-7.23 (4H, m), 5.83 (1H, s), 2.85 (3H, s); MS m/z 351.6 [M+H]+
210	4-{[6-amino-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}benzonitrile
	1H NMR (500 MHz, Methanol-d4) δ ppm 8.1 (1H, m), 7.75 (2H, d, J = 9 Hz), 7.61 (3H, m), 7.28 (2H, m), 5.95 (1H, s), 2.88 (3H, s); MS m/z 342.3 [M+H]+
211	2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-nitrophenyl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Methanol-d4) δ ppm 8.16 (2H, m), 8.12 (1H, m), 7.79 (2H, m), 7.62 (1H, m), 7.29 (2H, m), 5.99 (1H, s), 2.90 (3H, s); MS m/z 362.3 [M+H]+
212	N-(4-bromophenyl)-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Methanol-d4) δ ppm 8.11 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.42 (4H, m), 7.27 (2H, m), 5.84 (1H, s), 2.86 (3H, s); MS m/z 397.0 [M+H]+
221	2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

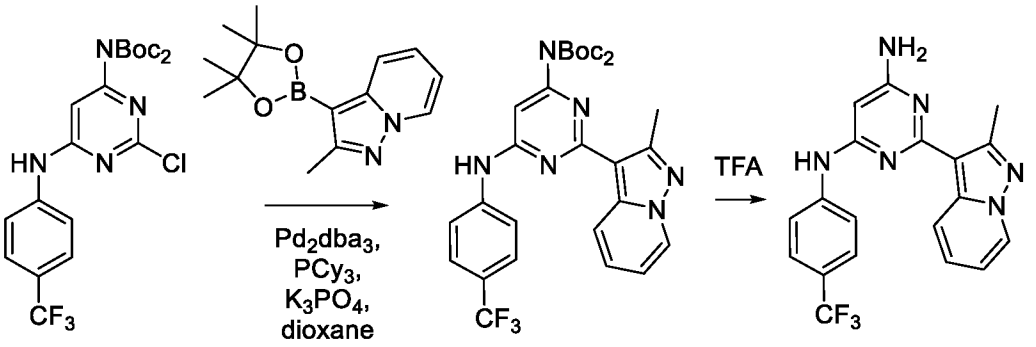
المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Methanol-d4) δ ppm 8.11 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.54 (2H, d, 9 Hz), 7.24 (2H, m), 7.19 (2H, d, J = 9 Hz), 5.84 (1H, S), 2.85 (3H, s); MS m/z 401.0 [M+H]+
234	N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Methanol-d4) δ ppm 8.11 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.45 (2H, d, 7 Hz), 7.25 (2H, m), 7.09 (2H, d, J = 9 Hz), 5.48 (1H, S), 2.85 (3H, s); MS m/z 383.1 [M+H]+
235	N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Methanol-d4) δ ppm 8.10 (1H, m), 7.58-7.54 (2H, m), 7.27-7.14 (4H, m), 5.47 (1H, s), 2.85 (3H, s); MS m/z 401.0 [M+H]+
263	N-(4-chlorophenyl)-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.59 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 2.52, 10.40 Hz, 1H), 7.47 - 7.61 (m, 4H), 7.31 - 7.42 (m, 2H), 6.92 - 7.08 (m, 1H), 6.37 (br. s., 1H), 5.93 (s, 1H), 2.77 - 2.88 (m, 3H); m.p.: 183-185; MS m/z 369.0 [M+H]+

المركب	الاسم والبيانات
264	2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.37 (br. s., 1H), 8.10 (dd, J = 2.52, 10.40 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 5.04, 8.83 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 6.94 - 7.07 (m, 1H), 6.27 (br. s., 2H), 5.82 - 5.96 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); m.p.: 210-212; MS m/z 349.0 [M+H]+
266	N-[4-(dimethylamino)phenyl]-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.11 - 8.16 (m, 1H), 8.07 - 8.10 (m, 1H), 7.47 - 7.56 (m, 1H), 7.23 (d, J = 9.77 Hz, 2H), 6.94 - 7.05 (m, 1H), 6.79 (d, J = 8.83 Hz, 2H), 6.09 - 6.25 (br, s, 2H), 5.67 (s, 1H), 2.94 (s, 6H), 2.85 (s, 3H); m.p.: 122-125; MS m/z 378.0 [M+H]+
267	N-(4-chloro-3-fluorophenyl)-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 2.52, 10.09 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 2.36, 11.82 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 5.04, 8.51 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.67 Hz, 1H), 7.27 - 7.37 (m, 1H), 6.95 - 7.09 (m, 1H), 6.46 (br. s., 2H), 5.99 (s, 1H), 2.85 (s, 3H); m.p.: 225-227; MS m/z 387.0 [M+H]+
268	2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(3-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.37 - 8.52 (m, 1H), 8.14 (dd, J = 2.68, 10.25 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 5.20, 8.67 Hz, 1H), 7.40 (br. s., 1H), 7.22 - 7.30 (m, 2H), 7.00 - 7.11 (m, 1H), 6.94 (d, J = 6.62 Hz, 1H), 6.27 - 6.40 (s, 2H), 5.91 - 6.06 (s, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); m.p.: 203-205; MS m/z 349.0 [M+H]+
269	N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.62 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 2.52, 10.40 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.89 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 5.04, 8.83 Hz, 1H), 7.21 - 7.29 (m, 2H), 6.97 - 7.05 (m, 1H), 6.38 (br. s., 2H), 5.91 (s, 1H), 2.83 (s, 3H); m.p.: 212-215; MS m/z 415.0 [M+H]+

المثال 9

2-(2-methylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine (المركب 154)



تم نزع الغاز من خليط من :

2-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine (53 مجم، 0.205 ملي مول)،

di-tert-butyl 2-chloro-6-(4-(trifluoromethyl)phenylamino)pyrimidin-4-yliminodicarbonate (110 مجم، 0.225 ملي مول)،

tris(dibenzylideneacetone) dipalladium(0) (18 مجم، 0.02 ملي مول) تراي سيكلو هيكسيل فوسفين tricyclohexylphosphine (14 مجم، 0.051 ملي مول)، وفوسفات البوتاسيوم potassium phosphate (87.0 مجم، 0.41 ملي مول) في داي أوكسان dioxane (3.5 ملي لتر) وماء (0.1 ملي لتر) بواسطة التطهير بالأرجون argon ، وبعد ذلك تم تسخين عند 85° م لمدة 3 ساعات. تم تبريد المحلول وترشيحه عن طريق سدادة من سلايت. تم تركيز ناتج الترشيح وتنقيته بواسطة عمود كروماتوجراف جل السيليكا مما يعطي tert-butyl 3,3-dimethylbutanoyl(2-(2-methylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-6-(4-(trifluoromethyl)phenylamino)-pyrimidin-4-yl)carbamate (25 مجم، 21٪) كزيت صافي، الذي تمت إذابته في داي كلورو ميثان (1 ملي لتر) ومعالجته باستخدام TFA (0.1 ملي لتر) عند 0° م. تم تقليب الخليط الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعات. تم تركيز المذيب، وتم تقسيم المادة المتبقية بين إيثيل أسيتات ومحلول NaHCO3 مشبع. تم فصل الطبقة

العضوية، وتجفيفها على 4NA2SO، وبعد ذلك تم ترشيحه وتبخيره. تم سحن المادة المتبقية باستخدام إيثيل إيثر لإعطاء المركب المذكور في العنوان كمادة صلبة بلون أصفر (8 مجم، 50٪).

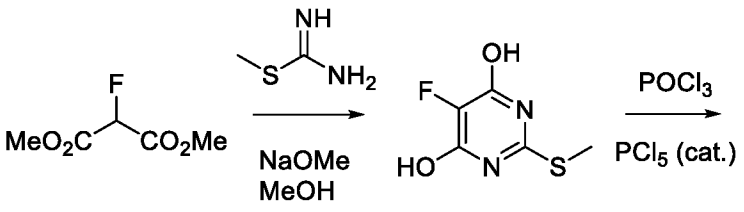
1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.42 (br. s., 1H), 8.37 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.13 (ddd, J = 8.4, 7.3, 0.8 Hz, 1H), 6.77 (td, J = 6.6, 1.6 Hz, 1H), 5.82 (br. s., 2H), 5.77 (s, 1H), 2.66 (s, 3H); MS m/z 385.3 [M+H]+.

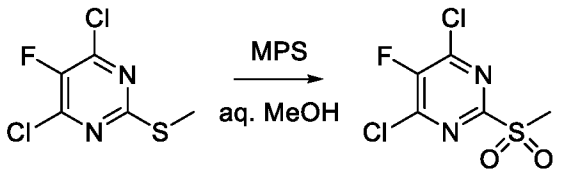
المركبات الإضافية وفقا للصيغة (I) أو صورة منها موصوفة في هذا الطلب يمكن تحضيره وفقا للإجراء الخاص بالمثال 9 بواسطة استبدال المواد البادئة المناسبة، مواد التفاعل وظروف التفاعل.

المركب	الاسم والبيانات
70	N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ ppm 7.54 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.7 Hz), 5.86 (1H, s), 5.60 (2H, v br), 3.73 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.50 (3H, s); m.p. 270-271 °C; MS m/z 363.0 [M+H]+

المثال 10

5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidine-4,6-diamine (المركب 179)





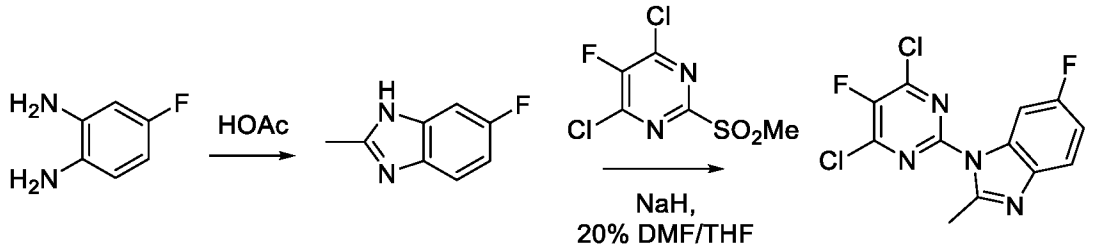
الخطوة 1. إلى محلول من ميثيل كربامايميدو ثيوات- methyl carbamimidothioate ملح 2/1(4SO2H) (45.90 جرام، 0.33 مول) وداي ميثيل 2-فلورومالونات -2 dimethyl fluoromalonate (45.03 جرام، 0.30 مول) في MeOH (450 ملي لتر) عند 0 °م تم ببطئ إضافة ميثوكسيد الصوديوم sodium methoxide (4.37 مولار في MeOH، 226 ملي لتر، 0.99 مول). تم تقليب الخليط لمدة 16 ساعة عند درجة حرارة الغرفة. تم تركيز المحلول في ظل ضغط منخفض. تم تخفيف الملاط الناتج بالماء (50 ملي لتر) وهدرجته إلى حوالي رقم هيدروجيني يبلغ 2 باستخدام 6ع من محلول HCl. تم تجميع ناتج الترسيب الناتج، وغسله بالماء وتجفيفه في ظل وسط مفرغ لإعطاء (46.85 جرام، 88٪).

إلى محلول من 5-fluoro-2-(methylthio)pyrimidine-4,6-diol (13.2 جرام، 74.9 ملي مول) في POCl3 (60 ملي لتر) تمت إضافة كمية محفزة من PCl5 (60 مجم). تم تسخين الخليط عند 100 °م لمدة 16 ساعة وبعد ذلك تم تركيزه في ظل ضغط منخفض. إلى الخليط تمت إضافة الماء مثلج بحرص (150 ملي لتر). تمت إزالة ناتج الترسيب الناتج بواسطة الترشيح، وغسله بالماء، وبعد ذلك تم تجفيفه تحت نيتروجين لإعطاء :

4,6-dichloro-5-fluoro-2-(methylthio)pyrimidine (13.5 جرام، 85٪).

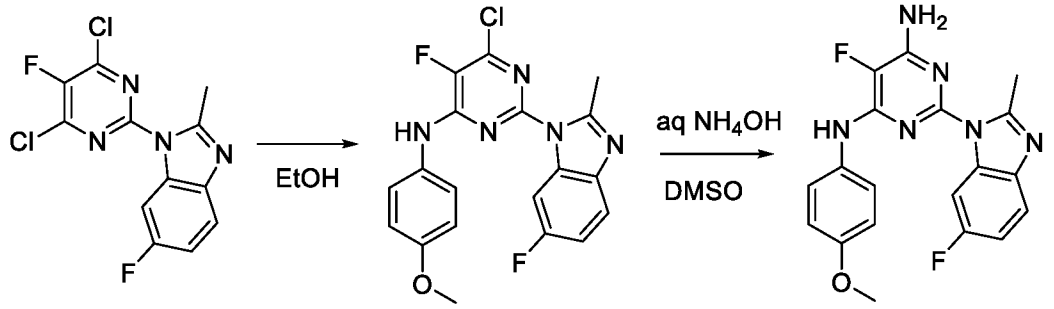
إلى محلول من 4,6-dichloro-5-fluoro-2-(methylthio)pyrimidine (12.4 جرام، 58.8 ملي مول) في MeOH (150 ملي لتر) تمت إضافة بوتاسيوم بيروكسي أحادي الكبريتات potassium peroxymonosulfate (2KHSO5·KHSO4·K2SO4) (108.7 جرام، 176.4 ملي مول) وماء (70 ملي لتر). تم تقليب الخليط لمدة 6 ساعات عند درجة حرارة الغرفة. تمت إزالة الملح بواسطة الترشيح، وبعد ذلك تم غسله باستخدام MeOH حتى لا تتم ملاحظة أي ناتج. تم تركيز بعد ذلك تمت إضافة الماء مثلج إلى الخليط لتقديم ناتج ترسيب، الذي تم ترشيحه وغسله بالماء. تم تجفيف المادة الصلبة تحت نيتروجين لإنتاج :

4,6-dichloro-5-fluoro-2-(methylsulfonyl)pyrimidine كمادة صلبة بيضاء (14.6 جرام، 99٪).



الخطوة 2. تم تعريض محلول من 4-fluorobenzene-1,2-diamine (3.78 جرام، 30 ملي مول) في حمض أسيتيك acetic acid (10.0 ملي لتر) للموجات الدقيقة لمدة ساعة واحدة عند 180° م. تم تركيز الخليط في ظل ضغط منخفض وسحنه باستخدام إيثر لإنتاج 6-fluoro-2-methyl-1H-benzo[d]imidazole كمادة صلبة مسمرة اللون (4.31 جرام، 88٪).

إلى محلول من 6-fluoro-2-methyl-1H-benzo[d]imidazole (2.31 جرام، 15.4 ملي مول) في THF (50 ملي لتر) وDMF (10 ملي لتر) عند -oC78 تمت إضافة NaH 60٪ (648 مجم، 16.2 ملي مول). تم تقليب الخليط لمدة حوالي 10 دقائق عند درجة حرارة الغرفة. إلى الخليط عند -78° م تمت إضافة 4,6-dichloro-5-fluoro-2-(methylsulfonyl)pyrimidine (3.74 جرام، 15.3 ملي مول) في جزء واحد، وبعد ذلك تم تقليب الخليط عند -78° م لمدة 15 دقيقة. تم إخماد خليط التفاعل باستخدام 1 مولار من محلول HCl (18 ملي لتر) وتم استخلاص خليط خام باستخدام EtOAc (200 ملي لتر). تم تركيز الطبقة العضوية في ظل ضغط منخفض، وتنقيتها بواسطة عمود كروماتوجراف (5~30٪ EtOAc/ هيكسانات) لإعطاء 1-(4,6-dichloro-5-fluoropyrimidin-2-yl)-6-fluoro-2-methyl-1H-benzo[d]imidazole كمادة صلبة بيضاء (1.83 جرام، 38٪).



الخطوة 3. تم تقليب خليط من 1-(4,6-dichloro-5-fluoropyrimidin-2-yl)-6-fluoro-2-methyl-1H-benzo[d]imidazole (63 مجم، 0.2 ملي مول) و4-ميثوكسي أنيلين methoxyaniline(49 مجم، 0.4 ملي مول) في EtOH (1 ملي لتر) لمدة 1 ساعة عند 60° م. تم الحصول على الرسابة بواسطة إضافة الماء (10 ملي لتر). تمت إزالة الناتج 6-chloro-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-(4-methoxyphenyl)-pyrimidin-4-amine) بواسطة الترشيح وغسله بالماء عدة مرات. تم استخدام الخام الناتج 6-chloro-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidin-4-amine في الخطوة التالية بدون تنقية إضافية.

إلى الخام الناتج في DMSO (5 ملي لتر) تمت إضافة 14 مولار من NH4OH مائي (3 ملي لتر). تم تسخين الخليط المعلق لمدة 18 ساعة عند 100° م حتى تم استهلاك المادة البادئة بأكملها. بعد التبريد إلى درجة حرارة الغرفة، تمت إضافة الماء (10 ملي لتر) إلى الخليط لتكوين ناتج ترسيب. تم عزل الرسابة بواسطة الترشيح وغسلها بالماء عدة مرات. تم تجفيف المنتج الناتج تحت نيتروجين لإعطاء المركب المذكور في العنوان كمادة صلبة بيضاء مصفرة (72 مجم، 94٪).

1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.30 (1H, br. s.) 7.94 (1H, dd, J=9.93, 2.36 Hz) 7.48 - 7.56 (3H, m) 6.93 - 7.05 (3H, m) 6.48 (2H, br. s.) 3.83 (3H, s) 2.75 (3H, s); MS m/z 383.2 [M+H]+.

المركبات الإضافية وفقا للصيغة (I) أو صورة منها موصوفة في هذا الطلب يمكن تحضيره وفقا للإجراء الخاص بالمثال 10 بواسطة استبدال المواد البادئة المناسبة، مواد التفاعل وظروف التفاعل.

المركب	الاسم والبيانات
95	5-fluoro-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.60 (1H, s) 8.02 (1H, dd, J=7.25, 2.21 Hz) 7.86 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.65 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.56 - 7.60 (1H, m) 7.29 (2 H, s) 7.17 - 7.26 (2H, m) 2.75 (3H, s); MS m/z 403.2 [M+H]+
106	N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoro-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.39 (1H, s) 7.97 (1H, d, J=7.88 Hz) 7.59 - 7.64 (2H, m) 7.42 (1H, d, J=7.25 Hz) 7.01 - 7.11 (4H, m) 6.83 (1H, t, J=74.56 Hz) 6.40 (2H, br. s.) 2.63 (3H, s); MS m/z 401.1 [M+H]+
107	2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.69 (1H, br. s.) 7.91 (1H, d, J=7.88 Hz) 7.85 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.53 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.47 (1H, d, J=6.94 Hz) 7.02 - 7.13 (2H, m) 6.54 (2H, br. s.) 3.14 (2H, q, J=7.36 Hz) 1.20 (3H, t); MS m/z 417.1 [M+H]+
108	5-fluoro-2-(5-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.85 (1H, br. s.) 8.13 (1H, dd, J=9.46, 5.04 Hz) 7.98 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.71 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.31 (1H, dd, J=9.62, 2.36 Hz) 6.96 - 7.04 (1H, m) 6.72 (2H, br. s.) 2.82 (3H, s); MS m/z 421.1 [M+H]+
109	5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.85 (1H, br. s.) 7.89 - 8.00 (3H, m) 7.71 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.56 (1H, dd, J=8.83, 5.04 Hz) 7.02 - 7.08 (1H, m) 6.76 (2H, br. s.) 2.82 (3H, s); MS m/z 421.1 [M+H]+
110	N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.01 (1H, dd, J=10.40, 2.21 Hz) 7.81 (1H, br. s.) 7.68 - 7.72 (2H, m) 7.65 (1H, dd, J=8.83, 5.04 Hz) 7.26 - 7.31 (2H, m) 7.12 - 7.18 (1H, m) 6.87 (1H, t, J=74.56 Hz) 5.87 (2H, br. s.) 2.87 (3H, s); MS m/z 419.1 [M+H]+
111	N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.73 (1H, s) 7.93 (1H, dd, J=9.93, 2.36 Hz) 7.80 (1H, dd, J=12.93, 2.52 Hz) 7.51 - 7.59 (2H, m) 7.36 (1 H, t, J=8.99 Hz) 7.01 - 7.08 (1H, m) 6.98 (1H, t, J=73.77 Hz) 6.71 (2H, br. s.) 2.81 (3H, s); MS m/z 437.1 [M+H]+
112	N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-5-fluoro-2-(5-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.19 (1H, dd, J=9.46, 5.04 Hz) 7.94 (1H, br. s.) 7.79 (1H, dd, J=12.93, 2.52 Hz) 7.35 - 7.50 (3H, m) 7.09 - 7.16 (1H, m) 6.87 (1H, t, J=73.77 Hz) 5.91 (2H, s) 2.90 (3H, s); MS m/z 437.2 [M+H]+
113	N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoro-2-(5-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.19 (1H, dd, J=9.46, 5.04 Hz) 7.81 (1H, br. s.) 7.67 - 7.74 (2H, m) 7.42 (1H, dd, J=9.46, 2.84 Hz) 7.25 - 7.32 (2H, m) 7.07 - 7.16 (1H, m) 6.88 (1H, t, J=74.56 Hz) 5.84 (2H, s) 2.88 (3H, s); MS m/z 419.1 [M+H]+
114	2-(6-chloro-2-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.91 (1H, s) 8.57 - 8.58 (1H, m) 8.39 (1H, d, J=2.21 Hz) 7.93 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.75 (2H, d, J=8.51 Hz) 6.83 (2H, br. s.) 2.93 (3H, s); MS m/z 438.3 [M+H]+
115	2-(6-chloro-2-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.47 (1H, br. s.) 8.41 (1H, d, J=2.21 Hz) 8.23 (1H, d, J=2.52 Hz) 7.55 (2H, d, J=8.83 Hz) 7.11 (2H, d, J=9.14 Hz) 6.85 (1H, t, J=74.10 Hz) 6.55 (2H, br. s.) 2.74 (3H, s); MS m/z 436.2 [M+H]+
116	2-(6-chloro-2-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.77 (1H, s) 8.56 (1H, d, J=2.21 Hz) 7.73 (1H, dd, J=12.61, 2.52 Hz) 7.50 - 7.56 (1H, m) 7.39 (1H, t, J=8.99 Hz) 7.00 (1H, t, J=73.61 Hz) 6.79 (2H, br. s.) 2.91 (3H, s); MS m/z 454.1 [M+H]+
117	2-(2-cyclopropyl-6-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.90 (1H, s) 8.22 - 8.34 (2 H, m) 7.99 (2H, d, J=8.20 Hz) 7.71 (2H, d, J=8.20 Hz) 6.84 (2H, br. s.) 3.20 - 3.29 (1H, m) 1.26 - 1.34 (2H, m) 1.06 - 1.12 (2H, m); MS m/z 448.1 [M+H]+
119	N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-5-fluoro-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.71 (1H, br. s.) 8.12 (1H, d, J=8.51 Hz) 7.87 (1H, dd, J=13.08, 2.68 Hz) 7.52 - 7.62 (2H, m) 7.34 (1H, t, J=8.99 Hz) 7.17 - 7.27 (2H, m) 6.98 (1H, t, J=73.93 Hz) 6.65 (2H, br. s.) 2.81 (3H, s); MS m/z 419.3 [M+H]+
120	2-(2-cyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.85 (1H, br. s.) 8.06 (2H, d, J=8.51 Hz) 8.00 (1H, dd, J=7.25, 1.26 Hz) 7.67 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.50 - 7.56 (1H, m) 7.14 - 7.25 (2H, m) 6.70 (2H, br. s.) 2.96 - 3.05 (1H, m) 1.20 - 1.26 (2H, m) 1.00 - 1.06 (2H, m); MS m/z 429.2 [M+H]+
121	2-(2-cyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.40 (1H, s) 7.86 (1H, dd, J=7.72, 1.73 Hz) 7.63 - 7.70 (2H, m) 7.36 (1H, d, J=9.14 Hz) 6.98 - 7.08 (4H, m) 6.64 - 6.97 (1H, m) 6.41 (2H, s) 2.83 - 2.91 (1H, m) 1.01 - 1.07 (2H, m) 0.80 - 0.87 (2H, m); MS m/z 427.2 [M+H]+
122	2-(2-cyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.73 (1H, s) 7.96 - 8.03 (2H, m) 7.50 - 7.60 (2H, m) 7.32 (1H, t, J=8.83 Hz) 7.20 (2H, dtd, J=19.70, 7.33, 7.33, 1.26 Hz) 6.80 - 7.13 (2H, m) 6.66 (2H, s) 2.97 - 3.05 (1H, m) 1.23 (2H, dd, J=5.04, 2.84 Hz) 1.01 - 1.08 (2H, m); MS m/z 445.2 [M+H]+
123	N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.52 - 8.56 (1H, s) 8.04 - 8.09 (1H, m) 7.76 (2H, d, J=9.14 Hz) 7.57 - 7.61 (1H, m) 7.19 (4H, d, J=8.83 Hz) 6.97 (1H, m) 6.49 - 6.58 (2H, s) 3.25 (2H, d, J=7.57 Hz) 1.29 - 1.34 (3H, m); MS m/z 415.3 [M+H]+

المركب	الاسم والبيانات
124	N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.72 (1H, s) 8.05 - 8.09 (1H, m) 7.87 (1H, dd, J=12.93, 2.52 Hz) 7.59 - 7.63 (1H, m) 7.54 (1H, ddd, J=8.91, 2.60, 1.42 Hz) 7.33 (1H, t, J=8.83 Hz) 7.18 - 7.27 (2H, m) 6.98 (1H, t, J=74.70 Hz) 6.64 (2H, s) 3.28 (2H, q, J=7.36 Hz) 1.35 (3H, t, J=7.90 Hz); MS m/z 433.3 [M+H]+
125	2-(5,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.69 - 8.75 (1H, m) 7.97 - 8.04 (1H, m) 7.76 - 7.83 (2H, m) 7.55 - 7.61 (2H, m) 7.30 - 7.37 (1H, m) 6.59 - 6.69 (2H, m) 2.68 (3H, s); MS m/z 439.2 [M+H]+
126	N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-2-(5,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.72 - 8.76 (1H, m) 8.12 - 8.18 (1H, m) 7.74 - 7.80 (1H, m) 7.45 - 7.55 (2H, m) 7.34 - 7.40 (1H, m) 6.90 - 7.05 (1H, m) 6.69 - 6.78 (2H, m) 2.82 (3H, s); MS m/z 455.2 [M+H]+

المركب	الاسم والبيانات
127	2-(4,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.85 - 8.90 (1H, m) 7.93 - 7.99 (2H, m) 7.77 - 7.82 (1H, m) 7.72 (2H, s) 6.90 - 6.97 (1H, m) 6.73 - 6.84 (2H, m) 2.83 (3H, s); MS m/z 439.2 [M+H]+
128	N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-2-(4,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.71 - 8.79 (1H, m) 7.74 - 7.82 (2H, m) 7.48 - 7.55 (1H, m) 7.33 - 7.40 (1H, m) 6.83 - 7.15 (3H, m) 6.70 - 6.79 (2H, m) 2.82 (3H, s); MS m/z 455.2 [M+H]+
129	2-(2-ethyl-4,6-difluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.89 (1H, s) 7.95 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.66 - 7.77 (3H, m) 6.90 - 6.98 (1H, m) 6.79 (2H, br. s.) 3.30 (2H, q, J=7.57 Hz) 1.34 (3H, t, J=7.41 Hz); MS m/z 453.2 [M+H]+
130	N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-2-(2-ethyl-4,6-difluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.75 (1H, s) 7.72 - 7.81 (2H, m) 7.51 (1H, ddd, J=8.91, 2.60, 1.42 Hz) 7.35 (1H, t, J=8.83 Hz) 6.81 - 7.14 (2H, m) 6.74 (2H, br. s.) 3.28 (2H, q, J=7.25 Hz) 1.34 (3H, t, J=7.41 Hz); MS m/z 469.2 [M+H]+
131	N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(4,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.59 (1H, s) 7.79 (1H, ddd, J=9.85, 2.44, 0.95 Hz) 7.69 - 7.74 (2H, m) 7.20 - 7.24 (2H, m) 6.81 - 7.13 (2H, m) 6.65 (2H, br. s.) 2.78 (3H, s); MS m/z 437.2 [M+H]+
132	N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(2-ethyl-4,6-difluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.59 (1H, s) 7.75 (1H, ddd, J=9.77, 2.21, 0.95 Hz) 7.68 - 7.72 (2H, m) 7.18 - 7.25 (2H, m) 6.81 - 7.13 (2H, m) 6.65 (2 H, s) 3.25 (2H, q, J=7.57 Hz) 1.28 - 1.33 (3H, m); MS m/z 451.2 [M+H]+
133	N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(5,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.57 (1H, br. s.) 8.15 (1H, dd, J=11.82, 7.72 Hz) 7.68 - 7.74 (2H, m) 7.46 (1H, dd, J=10.72, 7.57 Hz) 7.21 - 7.26 (2H, m) 7.05 (2H, t, J=76.30 Hz) 6.65 (2H, s) 2.78 (3H, s); MS m/z 437.3 [M+H]+
134	5-fluoro-2-(4-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.87 (1H, br. s.) 7.99 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.92 (1H, d, J=8.20 Hz) 7.69 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.19 (1H, td, J=8.20, 5.04 Hz) 7.01 (1H, dd, J=10.72, 7.25 Hz) 6.74 (2H, br. s.) 2.83 (3H, s); MS m/z 421.2 [M+H]+
135	N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoro-2-(4-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.57 (1H, s) 7.92 (1H, d, J=9.14 Hz) 7.72 - 7.78 (2H, m) 6.80 - 7.24 (5H, m) 6.59 (2H, br. s.) 2.79 (3H, s); MS m/z 418.2 [M+H]+
136	N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-5-fluoro-2-(4-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.74 (1H, s) 7.93 (1H, d, J=7.57 Hz) 7.85 (1H, dd, J=12.93, 2.52 Hz) 7.51 - 7.57 (1H, m) 7.34 (1H, t, J=8.99 Hz) 6.82 - 7.23 (3H, m) 6.69 (2H, s) 2.86 (3H, s); MS m/z 437.2 [M+H]+
137	5-fluoro-2-(2-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.88 (1H, br. s.) 8.47 (1H, dd, J=8.04, 1.73 Hz) 8.40 - 8.44 (1H, m) 7.92 - 8.00 (2H, m) 7.72 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.18 - 7.23 (1H, m) 6.70 - 6.80 (2H, m) 2.90 (3H, s); MS m/z 404.2 [M+H]+
138	N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoro-2-(2-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.58 (1H, s) 8.46 (1H, dd, J=8.20, 1.58 Hz) 8.40 (1H, dd, J=4.73, 1.58 Hz) 7.70 - 7.76 (2H, m) 7.21 - 7.25 (2H, m) 7.15 - 7.19 (1H, m) 6.99 (2H, s) 6.56 - 6.66 (2H, m) 2.86 (3H, s); MS m/z 402.2 [M+H]+
139	N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-5-fluoro-2-(2-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.75 (1H, br. s.) 8.45 - 8.50 (1H, m) 8.42 (1H, dd, J=4.73, 1.58 Hz) 7.80 (1H, dd, J=12.61, 2.52 Hz) 7.53 (1H, dt, J=9.06, 1.93 Hz) 7.37 (1H, t, J=8.83 Hz) 7.20 (1H, dd, J=8.20, 4.73 Hz) 6.83 - 7.16 (2H, m) 6.72 (2H, br. s.) 2.89 (3H, s); MS m/z 420.2 [M+H]+
140	2-(2-cyclopropyl-4-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.88 (1H, s) 8.05 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.81 (1H, dd, J=8.20, 0.63 Hz) 7.67 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.16 (1H, td, J=8.12, 4.89 Hz) 6.95 - 7.02 (1H, m) 6.74 (2H, s) 2.96 - 3.03 (1H, m) 1.24 - 1.29 (2H, m) 1.03 - 1.08 (2H, m); MS m/z 447.2 [M+H]+
141	2-(2-cyclopropyl-4-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.59 (1H, s) 7.77 - 7.84 (3H, m) 7.16 - 7.20 (2H, m) 7.12 - 7.16 (1H, m) 6.81 - 7.11 (2H, m) 6.61 (2H, s) 3.01 (1H, tt, J=8.28, 4.97 Hz) 1.20 - 1.24 (2H, m) 1.03 (2H, dq, J=8.32, 3.43 Hz); MS m/z 445.2 [M+H]+

المركب	الاسم والبيانات
142	2-(2-cyclopropyl-4-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.77 (1H, s) 7.99 (1H, dd, J=12.93, 2.52 Hz) 7.83 (1H, dd, J=8.20, 0.95 Hz) 7.57 (1H, ddd, J=9.06, 2.60, 1.58 Hz) 7.33 (1H, t, J=8.99 Hz) 7.18 (1H, td, J=8.12, 4.89 Hz) 6.83 - 7.13 (2H, m) 6.72 (2 H, s) 3.01 (1H, tt, J=8.28, 4.97 Hz) 1.23 - 1.30 (2H, m) 1.08 (2H, dq, J=8.32, 3.43 Hz); MS m/z 463.2 [M+H]+
155	2-(2-cyclopropyl-6-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.62 (1H, s) 8.23 - 8.32 (2H, m) 7.72 - 7.78 (2H, m) 7.18 - 7.24 (2H, m) 6.98 (1H, t, J=75.30 Hz) 6.71 (2H, br. s.) 3.27 (1H, tt, J=8.28, 4.97 Hz) 1.25 (2H, dd, J=4.89, 3.00 Hz) 1.05 (2H, dd, J=8.20, 3.15 Hz); MS m/z 446.2 [M+H]+
158	2-(5-chloro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.82 (1H, d, J=1.58 Hz) 8.11 (1H, d, J=8.20 Hz) 7.92 - 7.99 (2H, m) 7.69 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.58 (1H, d, J=2.21 Hz) 7.19 (1H, dd, J=8.83, 2.21 Hz) 6.70 (2H, br. s.) 2.82 (3H, s); MS m/z 437.2 [M+H]+
159	2-(5-chloro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.42 (1H, s) 7.95 - 8.00 (1H, m) 7.55 - 7.62 (2H, m) 7.43 (1H, d, J=1.58 Hz) 7.01 - 7.10 (3H, m) 6.84 (1H, t, J=75.30 Hz) 6.44 (2H, br. s.) 2.64 (3H, s); MS m/z 435.2 [M+H]+
160	2-(6-chloro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.83 (1H, br. s.) 8.19 (1H, d, J=1.58 Hz) 7.94 (2H, d, J=8.20 Hz) 7.70 (3H, d, J=8.51 Hz) 7.55 (1H, d, J=8.51 Hz) 7.21 - 7.27 (1H, m) 6.72 (2H, br. s.) 2.82 (3H, s); MS m/z 437.2 [M+H]+
161	2-(6-chloro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.57 (1H, s) 8.17 - 8.22 (1H, m) 7.70 - 7.77 (2H, m) 7.55 (1H, d, J=8.20 Hz) 7.20 - 7.26 (3H, m) 6.97 (1H, t, J=74.70 Hz) 6.62 (2H, br. s.) 2.80 (3H, s); MS m/z 435.2 [M+H]+
162	2-(2-ethyl-5-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.85 (1H, br. s.) 8.08 (1H, dd, J=8.67, 5.20 Hz) 7.97 (2H, d, J=8.20 Hz) 7.64 - 7.73 (2H, m) 7.33 (1H, d, J=6.62 Hz) 6.98 - 7.04 (1H, m) 6.72 (2H, br. s.) 3.29 (2H, q, J=7.36 Hz) 1.34 (3H, t, J=8.20 Hz); MS m/z 435.3 [M+H]+
163	N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(2-ethyl-5-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.56 (1H, s) 8.09 (1H, dd, J=9.46, 5.04 Hz) 7.69 - 7.75 (2H, m) 7.31 (1H, dd, J=9.30, 2.68 Hz) 7.18 - 7.24 (2H, m) 6.81 - 7.14 (2H, m) 6.57 (2H, br. s.) 3.22 - 3.29 (2H, m) 1.27 - 1.34 (3H, m); MS m/z 433.3 [M+H]+
164	2-(2-ethyl-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.85 (1H, s) 7.96 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.89 (1H, dd, J=10.09, 2.52 Hz) 7.70 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.59 (1H, dd, J=8.51, 5.04 Hz) 7.01 - 7.09 (1H, m) 6.75 (2H, br. s.) 3.29 (2H, q, J=7.46 Hz) 1.33 (3H, t, J=14.80 Hz); MS m/z 435.3 [M+H]+
165	N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(2-ethyl-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.56 (1H, s) 7.90 (1H, dd, J=10.40, 2.52 Hz) 7.68 - 7.75 (2H, m) 7.56 (1H, dd, J=8.83, 5.04 Hz) 7.18 - 7.26 (2H, m) 6.81 - 7.12 (2H, m) 6.61 (2H, br. s.) 3.25 (2H, q, J=7.46 Hz) 1.26 - 1.34 (3H, m); MS m/z 433.3 [M+H]+
172	5-methyl-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.19 (1H, s) 8.14 (1H, dt, J=8.20, 0.95 Hz) 7.87 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.64 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.55 - 7.60 (1H, m) 7.22 (1H, ddd, J=8.04, 7.09, 1.26 Hz) 7.15 (1H, ddd, J=8.28, 7.17, 1.26 Hz) 6.31 (2H, br. s.) 2.80 (3H, s) 2.22 (3H, s); MS m/z 399.2 [M+H]+
183	5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]pyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (Methanol-d4) δ ppm 8.92 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.34 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 9.8, 2.5 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.7, 5 Hz), 7.06 (1H, td, J = 9.2, 2.5 Hz), 2.82 (3H, s); MS m/z 422.3 [M+H]+
184	5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.37 (br. s., 1H), 7.94 (dd, J = 10.4, 2.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.58 (m, 3H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.01 (ddd, J = 9.8, 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.52 (br. s., 2H), 2.78 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); MS m/z 367.2 [M+H]+
185	N-(4-chlorophenyl)-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.58 (br. s., 7H), 7.93 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 7.70 - 7.76 (m, 2H), 7.54 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 7.37 - 7.42 (m, 2H), 7.03 (ddd, J = 9.8, 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.63 (br. s., 2H), 2.79 (s, 3H); MS m/z 387.2 [M+H]+
189	5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(3-methoxyphenyl)pyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.43 (br. s., 1H), 7.97 (dd, J = 10.1, 2.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.37 (m, 1H), 7.23 - 7.31 (m, 2H), 7.03 (ddd, J = 9.5, 8.7, 2.8 Hz, 1H), 6.68 - 6.75 (m, 1H), 6.57 (br. s., 2H), 3.77 (s, 3H), 2.81 (s, 3H); MS m/z 383.2 [M+H]+
190	N-(3-chlorophenyl)-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.63 (br. s., 1H), 7.96 (dd, J = 10.1, 2.5 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.3, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (ddd, J = 8.2, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 9.5, 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.68 (br. s., 2H), 2.82 (s, 3H); MS m/z 387.2 [M+H]+
191	5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 9.21 (br. s., 1H), 8.49 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 8.32 - 8.42 (m, 2H), 8.10 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 9.1, 0.9 Hz, 2H), 7.59 (ddd, J = 9.5, 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.21 (br. s., 2H), 3.34 (s, 3H); MS m/z 437.2 [M+H]+
192	4-{[6-amino-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}benzonitrile

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.79 (br. s., 1H), 7.80 - 7.86 (m, 2H), 7.78 (dd, J = 10.1, 2.5 Hz, 1H), 7.61 (dt, J = 8.8, 2.5 Hz, 2H), 7.42 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 1H), 6.91 (ddd, J = 9.5, 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.65 (br. s., 2H), 2.67 (s, 3H); MS m/z 378.2 [M+H]+
193	methyl 4-{[6-amino-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}benzoate
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.82 (br. s., 1H), 7.99 - 8.04 (m, 2H), 7.96 (dd, J = 10.1, 2.5 Hz, 1H), 7.85 - 7.90 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 1H), 7.05 (ddd, J = 9.5, 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.73 (br. s., 2H), 3.88 (s, 3H), 2.83 (s, 3H); MS m/z 411.2 [M+H]+
194	5-fluoro-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(3-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.36 (1H, br. s.) 8.19 (1H, d, J=8.51 Hz) 7.64 (1H, s) 7.57 (1H, d, J=7.57 Hz) 7.46 (1H, dd, J=8.20, 2.21 Hz) 7.16 - 7.26 (3H, m) 6.94 (1H, d, J=7.57 Hz) 6.49 (2H, br. s.) 2.81 (3H, s) 2.33 (3H, s); MS m/z 439.2 [M+H]+
195	5-fluoro-N-(3-methoxyphenyl)-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.42 (1H, br. s.) 8.13 - 8.18 (1H, m) 7.58 (1H, d, J=7.25 Hz) 7.40 (1H, t, J=2.21 Hz) 7.16 - 7.32 (4H, m) 6.67 - 6.71 (1H, m) 6.52 (2H, br. s.) 3.75 (3H, s) 2.82 (3H, s); MS m/z 365.2 [M+H]+
199	5-fluoro-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.35 (1H, br. s.) 8.13 (1H, d, J=8.20 Hz) 7.54 - 7.61 (3H, m) 7.12 - 7.24 (4H, m) 6.45 (2H, br. s.) 2.78 (3H, s) 2.33 (3H, s); MS m/z 349.2 [M+H]+
200	5-fluoro-N-(4-methoxyphenyl)-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.28 (1H, br. s.) 8.12 (1H, d, J=8.20 Hz) 7.52 - 7.60 (3H, m) 7.12 - 7.24 (2H, m) 6.93 - 6.98 (2H, m) 6.41 (2H, br. s.) 3.82 (3H, s) 2.76 (3H, s); MS m/z 365.2 [M+H]+
201	N-(4-chlorophenyl)-5-fluoro-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.57 (1H, br. s.) 8.07 - 8.14 (1H, m) 7.73 - 7.80 (2H, m) 7.58 (1H, d, J=6.94 Hz) 7.35 - 7.42 (2H, m) 7.15 - 7.26 (2H, m) 6.56 (2H, br. s.) 2.79 (3H, s); MS m/z 369.2 [M+H]+

المركب	الاسم والبيانات
202	4-{[6-amino-5-fluoro-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}benzonitrile
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.92 (1H, br. s.) 8.08 - 8.13 (1H, m) 7.97 - 8.03 (2H, m) 7.71 - 7.77 (2H, m) 7.56 - 7.62 (1H, m) 7.24 (2H, quind, J=7.33, 7.33, 7.33, 7.33, 1.58 Hz) 6.73 (2H, br. s.) 2.80 - 2.83 (3H, m); MS m/z 360.2 [M+H]+
203	N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-5-fluoro-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.33 (1H, br. s.) 8.15 (1H, d, J=6.62 Hz) 7.56 (1H, d, J=7.25 Hz) 7.28 (1H, d, J=2.21 Hz) 7.16 - 7.25 (2H, m) 7.09 (1H, dd, J=8.51, 2.21 Hz) 6.85 (1H, d, J=8.51 Hz) 6.45 (2H, br. s.) 6.02 (2H, s) 2.79 (3H, s); MS m/z 379.2 [M+H]+
204	5-fluoro-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.63 (1H, br. s.) 8.11 (1H, d, J=7.57 Hz) 7.80 - 7.89 (2H, m) 7.57 (1H, d, J=7.88 Hz) 7.31 - 7.38 (2H, m) 7.15 - 7.26 (2H, m) 6.58 (2H, br. s.) 2.79 (3H, s); MS m/z 419.1 [M+H]+
213	2-(5,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.40 (1H, br. s.) 8.15 (1H, dd, J=11.98, 7.88 Hz) 7.49 - 7.55 (2H, m) 7.44 (1H, dd, J=10.72, 7.57 Hz) 7.21 (2H, d, J=8.20 Hz) 6.55 (2H, br. s.) 2.79 (3H, s) 2.35 (3H, s); MS m/z 385.2 [M+H]+
214	2-(5,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.30 (1H, br. s.) 8.12 (1H, dd, J=11.98, 7.88 Hz) 7.46 - 7.51 (2H, m) 7.41 (1H, dd, J=10.72, 7.57 Hz) 6.93 - 6.98 (2H, m) 6.48 (2H, br. s.) 3.81 (3H, s) 2.75 (3H, s); MS m/z 401.3 [M+H]+
215	N-(4-chlorophenyl)-2-(5,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.61 (1H, br. s.) 8.15 (1H, dd, J=11.82, 7.72 Hz) 7.68 - 7.73 (2H, m) 7.38 - 7.50 (3 H, m) 6.66 (2H, br. s.) 2.80 (3H, s); MS m/z 405.2 [M+H]+
216	N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoro-2-[2-(methoxymethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]pyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.53 (1H, s) 8.13 - 8.17 (1H, m) 7.73 - 7.79 (2H, m) 7.64 - 7.69 (1H, m) 7.19 - 7.30 (4H, m) 6.82 - 7.13 (1H, m) 6.54 (2H, br. s.) 5.02 (2H, s) 3.28 (3H, s); MS m/z 431.3 [M+H]+
217	5-fluoro-2-[2-(methoxymethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.36 (1H, br. s.) 8.18 (1H, dd, J=6.78, 1.73 Hz) 7.66 (1H, dd, J=6.62, 1.89 Hz) 7.54 - 7.60 (2H, m) 7.17 - 7.30 (4H, m) 6.46 (2H, br. s.) 4.99 - 5.04 (2H, m) 3.28 (3H, s) 2.34 (3H, s); MS m/z 379.3 [M+H]+
218	5-fluoro-2-[2-(methoxymethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.31 (1H, br. s.) 8.14 - 8.19 (1H, m) 7.65 (1H, dd, J=6.78, 1.73 Hz) 7.53 - 7.59 (2H, m) 7.25 (2H, quind, J=7.41, 7.41, 7.41, 7.41, 1.58 Hz) 6.93 - 6.99 (2H, m) 6.43 (2H, br. s.) 4.97 - 5.02 (2H, m) 3.82 (3H, s); MS m/z 395.3 [M+H]+
219	N-(4-chlorophenyl)-5-fluoro-2-[2-(methoxymethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]pyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.58 (1H, br. s.) 8.12 - 8.17 (1H, m) 7.73 - 7.79 (2H, m) 7.65 - 7.70 (1H, m) 7.37 - 7.41 (2H, m) 7.24 - 7.32 (2H, m) 6.58 (2H, br. s.) 5.03 (2H, s) 3.29 (3H, s); MS m/z 399.2 [M+H]+
220	5-fluoro-2-[2-(methoxymethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.83 (1H, br. s.) 8.11 - 8.18 (1H, m) 7.96 - 8.03 (2H, m) 7.66 - 7.73 (3H, m) 7.25 - 7.33 (2H, m) 6.68 (2H, br. s.) 5.05 (2H, s) 3.29 (3H, s); MS m/z 433.2 [M+H]+
222	1-(4-amino-5-fluoro-6-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}pyrimidin-2-yl)-2-methyl-1H-benzimidazole-6-carbonitrile
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.91 (1H, s) 8.63 (1H, d, J=1.58 Hz) 7.92 - 7.99 (2H, m) 7.74 (3H, t, J=8.51 Hz) 7.61 (1H, dd, J=8.20, 1.58 Hz) 6.84 (2H, br. s.) 2.90 (3H, s); MS m/z 428.3 [M+H]+
223	1-(4-amino-6-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}-5-fluoropyrimidin-2-yl)-2-methyl-1H-benzimidazole-6-carbonitrile

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.58 - 8.63 (2H, m) 7.68 - 7.75 (3H, m) 7.57 - 7.62 (1H, m) 7.22 - 7.27 (2H, m) 6.84 - 7.16 (1H, m) 6.68 (2H, br. s.) 2.87 (3H, s); MS m/z 426.3 [M+H]+
224	1-{4-amino-5-fluoro-6-[(4-methylphenyl)amino]pyrimidin-2-yl}-2-methyl-1H-benzimidazole-6-carbonitrile
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.61 (1H, s) 8.42 (1H, br. s.) 7.71 (1H, d, J=8.20 Hz) 7.49 - 7.60 (3H, m) 7.24 (2H, d, J=7.88 Hz) 6.58 (2H, br. s.) 2.87 (3H, s) 2.36 (3H, s); MS m/z 374.3 [M+H]+
225	1-{4-amino-5-fluoro-6-[(4-methoxyphenyl)amino]pyrimidin-2-yl}-2-methyl-1H-benzimidazole-6-carbonitrile
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.62 (1H, s) 8.37 (1H, s) 7.71 (1H, d, J=8.20 Hz) 7.49 - 7.60 (3H, m) 6.98 - 7.03 (2H, m) 6.57 (2H, br. s.) 3.84 (3H, s) 2.84 (3H, s); MS m/z 390.3 [M+H]+
226	1-(4-amino-6-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}-5-fluoropyrimidin-2-yl)-2-methyl-1H-benzimidazole-5-carbonitrile

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.60 (1H, s) 8.28 (1H, dd, J=8.51, 0.63 Hz) 8.00 (1H, dd, J=1.58, 0.63 Hz) 7.70 - 7.77 (2H, m) 7.55 (1H, dd, J=8.51, 1.58 Hz) 7.19 - 7.25 (2H, m) 6.98 (1H, t, J=75.00 Hz) 6.63 (2H, br. s.) 2.83 (3H, s); MS m/z 426.3 [M+H]+
227	1-{4-amino-5-fluoro-6-[(4-methylphenyl)amino]pyrimidin-2-yl}-2-methyl-1H-benzimidazole-5-carbonitrile
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.42 (1H, br. s.) 8.31 (1H, s) 7.99 (1H, s) 7.50 - 7.57 (3H, m) 7.20 (2H, d, J=8.20 Hz) 6.55 (2H, br. s.) 2.83 (3H, s) 2.34 (3H, s); MS m/z 374.3 [M+H]+
228	1-{4-amino-5-fluoro-6-[(4-methoxyphenyl)amino]pyrimidin-2-yl}-2-methyl-1H-benzimidazole-5-carbonitrile
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.33 - 8.39 (1H, m) 8.29 (1H, d, J=8.51 Hz) 7.98 (1H, s) 7.49 - 7.56 (3H, m) 6.95 - 7.00 (2H, m) 6.51 (2H, br. s.) 3.83 (3H, s) 2.81 (3H, s); MS m/z 390.4 [M+H]+
229	1-(4-amino-5-fluoro-6-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}pyrimidin-2-yl)-2-methyl-1H-benzimidazole-5-carbonitrile

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.90 (1H, s) 8.28 (1H, d, J=8.51 Hz) 8.02 (1H, s) 7.97 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.71 (2H, d, J=8.20 Hz) 7.58 (1H, dd, J=8.51, 1.58 Hz) 6.78 (2H, br. s.) 2.87 (3H, s); MS m/z 428.3 [M+H]+
230	1-{4-amino-6-[(4-chlorophenyl)amino]-5-fluoropyrimidin-2-yl}-2-methyl-1H-benzimidazole-5-carbonitrile
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.64 (1H, br. s.) 8.28 (1H, dd, J=8.51, 0.63 Hz) 8.01 (1H, d, J=1.58 Hz) 7.70 - 7.76 (2H, m) 7.57 (1H, dd, J=8.51, 1.58 Hz) 7.36 - 7.43 (2H, m) 6.67 (2H, br. s.) 2.84 (3H, s); MS m/z 394.2 [M+H]+
231	N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoro-2-(2-methyl-6-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 9.02 (1H, d, J=2.84 Hz) 8.62 (1H, br. s.) 8.19 (1H, dd, J=8.83, 2.52 Hz) 7.71 - 7.77 (3H, m) 6.94 (1H, t, J=75.00 Hz) 6.68 (2H, s) 2.88 (3H, s); MS m/z 446.2 [M+H]+
232	5-fluoro-2-(2-methyl-6-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 9.03 (1H, d, J=2.84 Hz) 8.45 (1H, br. s.) 8.18 (1H, dd, J=8.83, 2.21 Hz) 7.74 (1H, d, J=8.83 Hz) 7.53 - 7.59 (2H, m) 7.18 (2H, d, J=7.88 Hz) 6.61 (2H, br. s.) 2.87 (3H, s) 2.32 (3H, s); MS m/z 394.2 [M+H]+
233	5-fluoro-N-(4-methoxyphenyl)-2-(2-methyl-6-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 9.03 (1H, d, J=1.89 Hz) 8.38 (1H, br. s.) 8.17 (1H, dd, J=8.83, 2.21 Hz) 7.73 (1H, d, J=8.83 Hz) 7.52 - 7.60 (2H, m) 6.92 - 6.99 (2H, m) 6.57 (2H, br. s.) 3.80 (3H, s) 2.54 (3H, s); MS m/z 410.2 [M+H]+
236	5-fluoro-2-(2-methyl-6-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 9.04 (1H, d, J=2.52 Hz) 8.90 (1H, br. s.) 8.21 (1H, dt, J=8.83, 1.42 Hz) 7.99 (2H, dd, J=8.35, 3.31 Hz) 7.77 (1H, d, J=8.83 Hz) 7.70 (2H, d, J=8.51 Hz) 6.83 (2H, br. s.) 2.92 (3H, s); MS m/z 448.2 [M+H]+
237	N-(4-chlorophenyl)-2-(4,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.62 (1H, br. s.) 7.79 (1H, dd, J=10.25, 2.05 Hz) 7.69 - 7.74 (2H, m) 7.37 - 7.44 (2H, m) 6.92 (1H, td, J=10.25, 2.21 Hz) 6.67 (2H, br. s.) 2.79 - 2.80 (3H, m); MS m/z 405.2 [M+H]+
238	2-(4,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.69 (1H, s) 7.75 - 7.85 (3H, m) 7.36 (2H, d, J=8.20 Hz) 6.92 (1H, td, J=10.25, 2.52 Hz) 6.69 (2H, br. s.) 2.79 (3H, s); MS m/z 456.1 [M+H]+
240	N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(4,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.37 (1H, br. s.) 7.80 (1H, dd, J=9.46, 1.89 Hz) 7.20 (1H, d, J=2.21 Hz) 7.05 (1H, dd, J=8.35, 2.05 Hz) 6.84 - 6.92 (2H, m) 6.55 (2H, br. s.) 6.02 (2H, s) 2.79 (3H, s); MS m/z 416.2 [M+H]+
241	2-(4,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.41 (1H, br. s.) 7.80 (1H, dd, J=9.93, 2.36 Hz) 7.50 - 7.56 (2H, m) 7.20 (2H, d, J=8.20 Hz) 6.90 (1H, td, J=10.25, 2.52 Hz) 6.56 (2H, br. s.) 2.79 (3H, s) 2.34 (3H, s); MS m/z 386.2 [M+H]+

المركب	الاسم والبيانات
242	2-(4,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.34 (1H, br. s.) 7.76 - 7.83 (1H, m) 7.47 - 7.55 (2H, m) 6.94 - 7.00 (2H, m) 6.89 (1H, td, J=10.25, 2.21 Hz) 6.52 (2H, br. s.) 3.82 (3H, s) 2.76 (3H, s); MS m/z 402.2 [M+H]+
243	2-(5,7-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.86 (1H, br. s.) 8.15 (1H, dd, J=11.66, 7.88 Hz) 7.91 - 7.98 (2H, m) 7.72 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.48 (1H, dd, J=10.72, 7.57 Hz) 6.78 (2H, br. s.) 2.83 (3H, s); MS m/z 439.3 [M+H]+
244	5-fluoro-2-(6-methoxy-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.82 (1H, br. s.) 8.00 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.65 - 7.73 (3H, m) 7.45 (1H, d, J=8.51 Hz) 6.83 - 6.89 (1H, m) 6.67 (2H, br. s.) 3.64 - 3.69 (3H, m) 2.78 (3H, s); MS m/z 434.2 [M+H]+
245	N-(4-chlorophenyl)-5-fluoro-2-(6-methoxy-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.57 (1H, br. s.) 7.74 - 7.79 (2H, m) 7.68 (1H, d, J=2.52 Hz) 7.44 (1H, d, J=8.51 Hz) 7.35 - 7.41 (2H, m) 6.85 (1H, dd, J=8.83, 2.52 Hz) 6.57 (2H, br. s.) 3.69 (3H, s) 2.75 (3H, s); MS m/z 399.2 [M+H]+
246	5-fluoro-2-(6-methoxy-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.64 (1H, s) 7.84 - 7.89 (2H, m) 7.69 (1H, d, J=2.21 Hz) 7.44 (1H, d, J=8.83 Hz) 7.34 (2H, d, J=8.20 Hz) 6.85 (1H, dd, J=8.51, 2.52 Hz) 6.58 (2H, br. s.) 3.68 (3H, s) 2.75 (3H, s); MS m/z 449.2 [M+H]+
247	N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoro-2-(6-methoxy-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.52 (1H, s) 7.74 - 7.79 (2H, m) 7.69 (1H, d, J=2.52 Hz) 7.43 (1H, d, J=8.51 Hz) 7.17 - 7.23 (2H, m) 6.81 - 7.12 (2H, m) 6.53 (2H, br. s.) 3.69 (3H, s) 2.74 (3H, s); MS m/z 432.2 [M+H]+
248	5-fluoro-2-(6-methoxy-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.34 (1H, br, s) 7.70 (1H, d, J=2.52 Hz) 7.56 - 7.60 (2H, m) 7.42 (1H, d, J=8.83 Hz) 7.17 (2H, d, J=8.20 Hz) 6.83 (1H, dd, J=8.83, 2.52 Hz) 6.45 (2H, br. s.) 3.65 (3H, s) 2.75 (3H, s) 2.33 (3H, s); MS m/z 380.2 [M+H]+
249	5-fluoro-2-(6-methoxy-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.27 (1H, br. s.) 7.70 (1H, d, J=2.52 Hz) 7.54 - 7.60 (2H, m) 7.38 - 7.43 (1H, m) 6.92 - 6.97 (2H, m) 6.82 (1H, dd, J=8.51, 2.52 Hz) 6.41 (2H, br. s.) 3.82 (3H, s) 3.67 (3H, s) 2.72 (3H, s); MS m/z 396.2 [M+H]+
250	N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-5-fluoro-2-(6-methoxy-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.32 (1H, br. s.) 7.71 (1H, d, J=2.52 Hz) 7.42 (1H, d, J=8.51 Hz) 7.30 - 7.33 (1H, m) 7.09 (1H, dd, J=8.35, 2.05 Hz) 6.81 - 6.87 (2H, m) 6.44 (2H, br. s.) 6.01 (2H, s) 3.72 (3H, s) 2.74 (3H, s); MS m/z 409.2 [M+H]+
254	5-fluoro-2-(2-methyl-5-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.45 - 8.49 (1H, m) 8.44 (1H, d, J=1.89 Hz) 8.31 (1H, d, J=9.14 Hz) 8.11 (1H, dd, J=8.98, 2.36 Hz) 7.54 - 7.57 (2H, m) 7.21 (2H, d, J=8.20 Hz) 6.59 (2H, br. s.) 2.85 (3H, s) 2.34 (3H, s); MS m/z 394.2 [M+H]+
255	5-fluoro-N-(4-methoxyphenyl)-2-(2-methyl-5-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.43 (1H, d, J=1.89 Hz) 8.40 (1H, br. s.) 8.30 (1H, d, J=9.14 Hz) 8.10 (1H, dd, J=8.99, 2.36 Hz) 7.52 - 7.57 (2H, m) 6.96 - 7.01 (2H, m) 6.55 (2H, br. s.) 3.83 (3H, s) 2.83 (3H, s); MS m/z 410.2 [M+H]+
256	2-(6-amino-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.25 (1H, s) 7.53 - 7.59 (2H, m) 7.42 (1H, d, J=1.58 Hz) 7.24 (1H, d, J=8.83 Hz) 6.93 - 6.99 (2H, m) 6.61 (1H, dd, J=8.20, 2.21 Hz) 6.33 (2H, s) 4.30 (2H, br. s.) 3.81 (3H, s) 2.67 (3H, s); MS m/z 380.3 [M+H]+
257	2-(6-amino-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.48 (1H, br. s.) 7.75 - 7.82 (2H, m) 7.42 (1H, d, J=2.21 Hz) 7.25 (1H, d, J=8.20 Hz) 7.17 - 7.22 (2H, m) 6.96 (1H, t, J=75.00 Hz) 6.64 (1H, dd, J=8.51, 2.21 Hz) 6.44 (2H, br. s.) 4.36 (2H, s) 2.68 (3H, s); MS m/z 416.2 [M+H]+
258	2-(6-amino-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.15 (1H, br. s.) 7.39 - 7.46 (2H, m) 7.28 (1H, d, J=2.21 Hz) 7.09 (1H, d, J=8.20 Hz) 7.04 (2H, d, J=8.20 Hz) 6.47 (1H, dd, J=8.51, 2.21 Hz) 6.22 (2H, br. s.) 4.16 (2H, s) 2.54 (3H, s) 2.18 (3H, s); MS m/z 364.3 [M+H]+
259	N-(4-chlorophenyl)-5-fluoro-2-(5-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.60 (1H, br. s.) 8.13 (1H, dd, J=9.46, 5.04 Hz) 7.71 - 7.78 (2H, m) 7.36 - 7.43 (2H, m) 7.29 (1H, dd, J=9.30, 2.36 Hz) 6.99 (1H, td, J=9.30, 2.52 Hz) 6.60 (2H, br. s.) 2.80 (3H, s); MS m/z 387.2 [M+H]+
260	N-(4-chloro-3-fluorophenyl)-5-fluoro-2-(5-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.76 (1H, br. s.) 8.13 (1H, dd, J=8.83, 5.04 Hz) 7.86 (1H, dd, J=11.98, 2.52 Hz) 7.54 - 7.59 (1H, m) 7.45 - 7.51 (1H, m) 7.30 (1H, dd, J=9.30, 2.36 Hz) 7.02 (1H, td, J=9.22, 2.68 Hz) 6.69 (2H, br. s.) 2.84 (3H, s); MS m/z 405.2 [M+H]+
261	N-(4-chloro-3-fluorophenyl)-5-fluoro-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.74 (1H, br. s.) 8.11 (1H, dd, J=7.57, 1.89 Hz) 7.90 (1H, dd, J=11.98, 2.52 Hz) 7.58 (2H, td, J=7.88, 2.21 Hz) 7.47 (1H, t, J=8.67 Hz) 7.18 - 7.28 (2H, m) 6.65 (2H, br. s.) 2.82 (3H, s); MS m/z 387.2 [M+H]+
262	N-(4-chloro-3-fluorophenyl)-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.77 (1H, br. s.) 7.93 (1H, dd, J=10.09, 2.21 Hz) 7.83 (1H, dd, J=11.82, 2.36 Hz) 7.53 - 7.59 (2H, m) 7.46 - 7.51 (1H, m) 7.05 (1H, td, J=9.14, 2.52 Hz) 6.72 (2H, br. s.) 2.82 (3H, s); MS m/z 405.2 [M+H]+
270	2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.36 (1H, br. s.) 8.07 - 8.11 (1H, m) 7.54 - 7.62 (3H, m) 7.15 - 7.24 (4H, m) 6.46 (2H, br. s.) 3.26 (2H, q, J=7.46 Hz) 2.33 (3H, s) 1.30 - 1.33 (3H, m); MS m/z 363.3 [M+H]+
271	2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.15 (1H, br. s.) 7.93 - 7.97 (1H, m) 7.39 - 7.46 (3H, m) 6.99 - 7.10 (2H, m) 6.78 - 6.83 (2H, m) 6.28 (2H, s) 3.68 (3H, s) 3.10 (2H, q, J=7.36 Hz) 1.14 - 1.17 (3H, m); MS m/z 379.3 [M+H]+
272	2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.67 (1H, s) 8.04 - 8.10 (1H, m) 7.80 - 7.87 (2H, m) 7.58 - 7.64 (1H, m) 7.33 (2H, d, J=8.20 Hz) 7.14 - 7.26 (2H, m) 6.60 (2H, s) 3.26 (2H, q, J=7.36 Hz) 1.31 - 1.34 (3H, m); MS m/z 433.2 [M+H]+
273	N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.32 (1H, br. s.) 8.08 - 8.13 (1H, m) 7.58 (1H, d, J=7.57 Hz) 7.28 (1H, d, J=1.89 Hz) 7.15 - 7.24 (2H, m) 7.07 (1H, dd, J=8.67, 2.05 Hz) 6.85 (1H, d, J=8.51 Hz) 6.40 - 6.48 (2H, m) 6.01 (2H, s) 3.25 (2H, q, J=7.57 Hz) 1.30 - 1.33 (3H, m); MS m/z 393.2 [M+H]+
274	N-(4-chlorophenyl)-2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.57 (1H, br. s.) 8.03 - 8.09 (1H, m) 7.72 - 7.79 (2H, m) 7.60 (1H, d, J=7.57 Hz) 7.34 - 7.40 (2H, m) 7.16 - 7.26 (2H, m) 6.56 (2H, br. s.) 3.26 (2H, q, J=7.57 Hz) 1.33 (3H, t, J=7.57 Hz); MS m/z 383.4 [M+H]+
275	N-(4-chloro-3-fluorophenyl)-2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.75 (1H, br. s.) 8.06 (1H, d, J=6.94 Hz) 7.90 (1H, dd, J=11.98, 2.52 Hz) 7.62 (1H, dd, J=6.94, 1.58 Hz) 7.54 - 7.58 (1H, m) 7.42 - 7.49 (1H, m) 7.18 - 7.29 (2H, m) 6.65 (2H, br. s.) 3.29 (2H, q, J=7.36 Hz) 1.36 (3H, t, J=7.41 Hz); MS m/z 401.4 [M+H]+
276	2-(2-cyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine

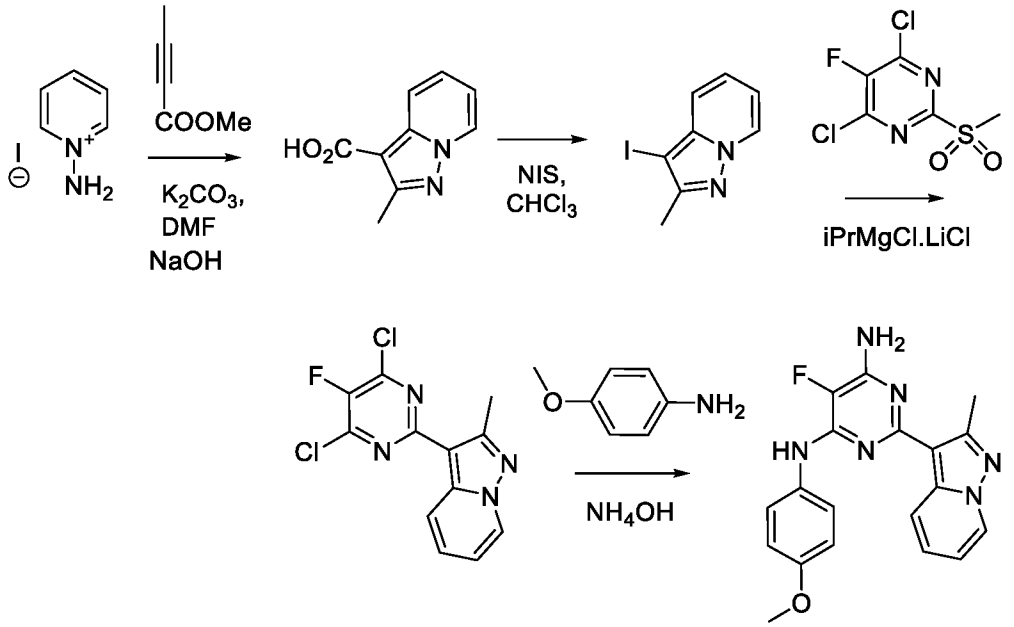
المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.36 (1H, br. s.) 8.02 - 8.06 (1H, m) 7.61 - 7.67 (2H, m) 7.46 - 7.53 (1H, m) 7.12 - 7.23 (4H, m) 6.47 (2H, br. s.) 3.01 - 3.10 (1H, m) 2.32 (3H, s) 1.16 - 1.21 (2H, m) 0.98 (2H, dq, J=8.47, 3.38 Hz); MS m/z 375.4 [M+H]+
277	2-(2-cyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.29 (1H, br. s.) 8.04 (1H, d, J=8.83 Hz) 7.58 - 7.65 (2H, m) 7.46 - 7.51 (1H, m) 7.10 - 7.21 (2H, m) 6.89 - 6.96 (2H, m) 6.43 (2H, br. s.) 3.81 (3H, s) 3.02 - 3.10 (1H, m) 1.13 - 1.18 (2H, m) 0.96 (2H, dq, J=8.35, 3.42 Hz); MS m/z 391.3 [M+H]+
278	2-(2-cyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.65 (1H, s) 7.98 - 8.03 (1H, m) 7.87 - 7.93 (2H, m) 7.49 - 7.54 (1H, m) 7.31 (2H, d, J=8.20 Hz) 7.12 - 7.24 (2H, m) 6.60 (2H, br. s.) 2.98 - 3.05 (1H, m) 1.17 - 1.23 (2H, m) 0.95 - 1.02 (2H, m); MS m/z 445.3 [M+H]+
279	N-(4-chlorophenyl)-2-(2-cyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.59 (1H, br. s.) 7.97 - 8.04 (1H, m) 7.80 - 7.86 (2H, m) 7.47 - 7.55 (1H, m) 7.32 - 7.38 (2H, m) 7.12 - 7.23 (2H, m) 6.58 (2H, br. s.) 2.96 - 3.05 (1H, m) 1.17 - 1.25 (2H, m) 0.97 - 1.04 (2H, m); MS m/z 395.3 [M+H]+
280	N-(4-chloro-3-fluorophenyl)-2-(2-cyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.77 (1H, br. s.) 7.96 - 8.06 (2H, m) 7.60 (1H, dd, J=7.88, 2.52 Hz) 7.53 (1H, d, J=6.94 Hz) 7.45 (1H, t, J=8.67 Hz) 7.16 - 7.25 (2H, m) 6.68 (2H, br. s.) 2.96 - 3.03 (1H, m) 1.21 - 1.26 (2H, m) 1.02 - 1.07 (2H, m); MS m/z 413.3 [M+H]+
281	5-fluoro-2-(5-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.39 (1H, br. s.) 8.15 (1H, dd, J=8.51, 5.04 Hz) 7.53 - 7.58 (2H, m) 7.27 (1H, dd, J=9.62, 2.36 Hz) 7.19 (2H, d, J=8.20 Hz) 6.92 - 7.00 (1H, m) 6.51 (2H, br. s.) 2.79 (3H, s) 2.34 (3H, s); MS m/z 367.3 [M+H]+
282	5-fluoro-2-(5-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.30 (1H, br. s.) 8.14 (1H, dd, J=9.30, 4.89 Hz) 7.51 - 7.58 (2H, m) 7.26 (1H, dd, J=9.46, 2.52 Hz) 6.91 - 7.00 (3H, m) 6.44 (2H, br. s.) 3.83 (3H, s) 2.76 (3H, s); MS m/z 383.3 [M+H]+
283	5-fluoro-2-(5-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.66 (1H, s) 8.12 (1H, dd, J=8.67, 4.89 Hz) 7.80 - 7.86 (2H, m) 7.35 (2H, d, J=8.20 Hz) 7.29 (1H, dd, J=8.83, 2.52 Hz) 6.97 (1H, td, J=9.30, 2.52 Hz) 6.62 (2H, s) 2.79 (3H, s); MS m/z 437.3 [M+H]+
284	2-(6-amino-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 7.86 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.53 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.28 (1H, d, J=2.21 Hz) 7.13 (1H, d, J=8.51 Hz) 6.50 (1H, dd, J=8.51, 2.21 Hz) 6.42 (2H, br. s.) 4.26 (2H, s) 2.56 (3H, s) MS m/z 418.3 [M+H]+

المثال 11

5-fluoro-N-(4-methoxyphenyl)-2-(2-methylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyrimidine-4,6-diamine (المركب 239)



الخطوة 1. إلى خليط من 1- أمينو بيريدينيوم يوديد aminopyridinium iodide (9.59 جرام، 43.2 ملي مول) وميثيل بيوت-2-ينوات methyl but-2-ynoate (5.2 ملي لتر، 51.83 ملي مول) في DMF (50 ملي لتر) عند 0 °م تمت إضافة K2CO3 (11.94 جرام، 86.4 ملي مول). تمت تدفئة خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة وتقليبه لمجة 3 أيام حتى أظهر UPLC تحول كامل للناتج. تم تقسيم خليط التفاعل بين ماء وEtOAc. تم تركيز الطور العضوي، وبعد ذلك تمت إضافة MeOH (50 ملي لتر) وNaOH (6 ملي لتر، 50٪ في H2O) وتم تسخين خليط التفاعل عند 70 °م لمدة 1 ساعة. تم تبخير MeOH وتم تحميض الخليط المتبقي باستخدام 1ع من HCl إلى حوالي رقم هيدروجيني يبلغ 4. تم عزل حمض 2- ميثيل بيرازولو[1،5-a]بيريدين-3-كربوكسيلي 2-methylpyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid خام على مرشح وتجفيفه في ظل وسط مفرغ، وبعد ذلك تمت إذابته في MeOH (50 ملي لتر) وتمت إضافة 3CHCl (100 ملي لتر) وN-يودو سكسينيميد (7.3 جرام، 32.4 ملي مول) في جزء واحد. تم تقليب خليط التفاعل لمدة 20 دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. تم تبخير MeOH والمتبقي تم غسل ثلاث مرات باستخدام محلول NaHCO3 مائي. تم تجفيف الطور العضوي على 4NA2SO، تمت إزالة المذيب في ظل ضغط منخفض، وتمت تنقية الناتج الخام بواسطة كروماتوجراف جل السيليكا لإعطاء 3-iodo-2-methylpyrazolo[1,5-a]pyridine (4.2 جرام، 38٪ للخطوات الثلاثة) كمادة صلبة بيضاء مصفرة.

1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.51 (dt, J = 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.41 (dt, J = 8.8, 1.3 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J = 8.8, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 6.90 (td, J = 6.8, 1.3 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H); MS m/z 298.1 [M+H]+.

الخطوة 2. إلى محلول من 3-iodo-2-methylpyrazolo[1,5-a]pyridine (340 مجم، 1.32 ملي مول) في THF جاف (10 ملي لتر) عند 0 °م تمت إضافة محلول معقد كلوريد أيزو بروبيل الماغنسيوم كلوريد الليثيوم isopropylmagnesium chloride lithium chloride complex solution (iPrMgCl.LiCl) (1.5 ملي لتر، 1.97 ملي لتر). تم تقليب خليط التفاعل عند 0 °م لمدة 30 دقيقة وتمت إضافة 4,6-dichloro-5-fluoro-2-(methylsulfonyl)pyrimidine (484 مجم، 1.97 ملي مول) في THF جاف (20 ملي لتر). تم تقليب خليط التفاعل عند 0 °م لمدة ساعة واحدة، وتم إخماد التفاعل بالماء. تم استخلاص الناتج الخام باستخدام CH2Cl2 ثلاث مرات. تم غسل المستخلصات العضوية المدمجة باستخدام محلول ملحي، وبعد ذلك تم تجفيفها على 4NA2SO، وتركيزها، وسحنها في CN3CH (10 ملي لتر). تم ترشيح ناتج الترسيب الناتج وتجفيفه مما أعطى 3-(4,6-dichloro-5-fluoropyrimidin-2-yl)-2-methylpyrazolo[1,5-a]pyridine (270 مجم، 68٪) معزول كمادة صلبة سمراء مصفرة.

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.79 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.8, 6.9, 0.9 Hz, 1H), 7.13 (td, J = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H). MS m/z 298.1 [M+H]+.

الخطوة 3. تم خلط 3-(4,6-dichloro-5-fluoropyrimidin-2-yl)-2-methylpyrazolo[1,5-a]pyridine (65 مجم، 0.21 ملي مول) و4-ميثوكسي أنيلين methoxyaniline (52 مجم، 0.42 ملي مول) في EtOH (1 ملي لتر) وتسخينه في أنبوب محكم الغلق عند 100 °م حتى أظهر UPLC تحول كامل (3 ساعات). بعد أن تم استهلاك المواد البادئة، تم تبريد التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة وتخفيفه بالماء (5 ملي لتر) لترسيب الناتج. تم تجميع الناتج بواسطة الترشيح، وغسله بالماء وغسله بشكل لاحق بالهيكسانات. تمت إذابة الناتج الخام، بدون تجفيف، في iPrOAc (2 ملي لتر)، وبعد ذلك تمت إضافة الأمونيا ammonia

المشبعة في الماء (150 ميكرولتر). تم تسخين خليط التفاعل عند 100° م في أنبوب محكم الغلق لمدة 24 ساعة حتى أظهر UPLC استهلاك كامل للمادة البادئة. تم ترسيب ناتج خام بواسطة إضافة الماء (10 ملي لتر)، وبعد ذلك تم ترشيحه وتنقيتها بواسطة كروماتوجراف على جل السيليكا لتقديم المركب المذكور في العنوان (26 مجم، 34 ٪ في خطوتين).

1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.54 (dt, J = 8.9, 1.2 Hz, 1H), 8.47 (dt, J = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.93 (br. s., 1H), 7.59 (dd, J = 6.6, 2.2 Hz, 2H), 7.21 (ddd, J = 9.0, 6.8, 0.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 6.6, 2.2 Hz, 2H), 6.87 (td, J = 6.8, 1.3 Hz, 1H), 5.96 (br. s., 2H), 2.84 (s, 3H), 2.70 (s, 3H); MS m/z 383.2 [M+H]+.

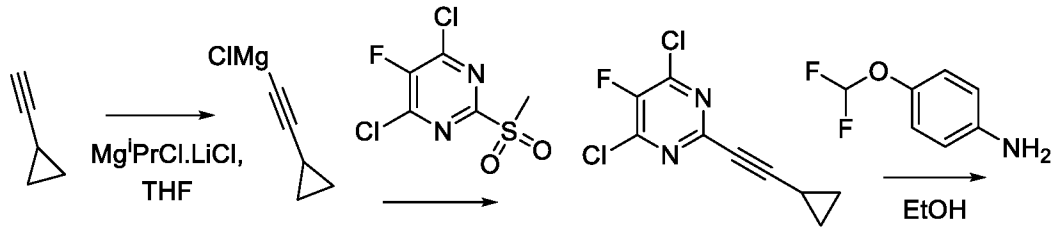
المركبات الإضافية وفقا للصيغة (I) أو صورة منها موصوفة في هذا الطلب يمكن تحضيره وفقا للإجراء الخاص بالمثال 11 بواسطة استبدال المواد البادئة المناسبة، مواد التفاعل وظروف التفاعل.

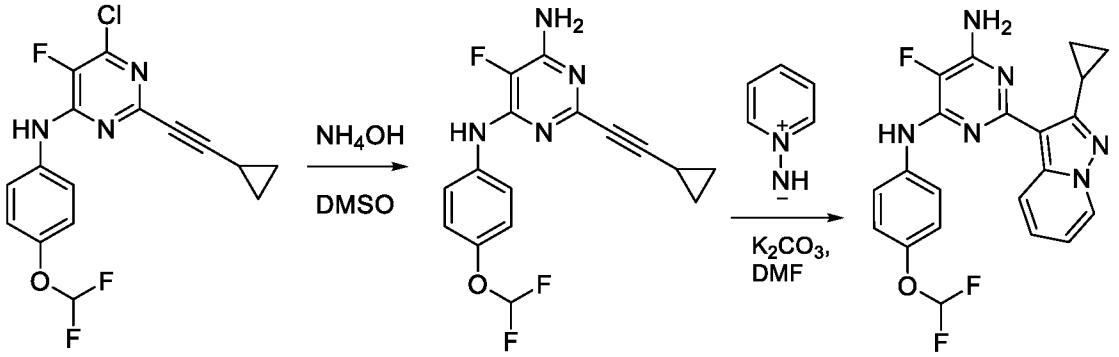
المركب	الاسم والبيانات
173	N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoro-2-(2-methylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.55 (dt, J = 8.9, 1.2 Hz, 1H), 8.49 (dt, J = 6.9, 1.0 Hz, 1H), 8.20 (br. s., 1H), 7.76 - 7.81 (m, 2H), 7.20 - 7.27 (m, 3H), 6.98 (t, J = 75 Hz, 1H) 6.89 (td, J = 6.9, 1.4 Hz, 1H), 6.08 (br. s, 2H), 2.72 (s, 3H); MS m/z 401.2 [M+H]+
177	5-fluoro-2-(2-methylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.44 (dt, J = 9.1, 1.1 Hz, 1H), 8.37 (dt, J = 6.9, 0.9 Hz, 1H), 8.39 (br. s., 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.13 (ddd, J = 9.1, 6.7, 1.3 Hz, 1H), 6.77 (td, J = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 6.09 (br. s., 2H), 2.62 (s, 3H); MS m/z 403.4 [M+H]+
178	5-fluoro-2-[6-fluoro-2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.76 - 8.81 (m, 1H), 8.70 (br. s., 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 10.1, 4.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 6.52 (br. s., 2H); MS m/z 475.3 [M+H]+

المثال 12

2-(2-cyclopropylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine (المركب 180)





الخطوة 1. إلى محلول من سيكلو بروبيل أسيتيلين cyclopropylacetylene (777.0 مجم، 9.82 ملي مول) في THF (5 ملي لتر) عند -78° م تمت إضافة محلول معقد كلوريد أيزو بروبيل الماغنسيوم كلوريد الليثيوم isopropylmagnesium chloride lithium chloride complex(9.0 ملي لتر، 1.3 مولار في THF) قطرة قطرة. تمت تدفئة الخليط إلى 0° م وتقليبه لمدة 30 دقيقة. إلى الخليط عند -78° م تمت إضافة 4,6-dichloro-5-fluoro-2-(methylsulfonyl)pyrimidine (4.80 جرام، 19.6 ملي مول)، وبعد ذلك تمت تدفئة الخليط إلى 0° م وتقليبه لمدة ساعة واحدة. تم تقسيم الخليط بين إيثيل أسيتات وماء. تم غسل الطور العضوي بمحلول ملحي، وتجفيفه على MgSO4، وبعد ذلك تم ترشيحه وتبخيره. تم فصل المادة المتبقية بواسطة عمود كروماتوجراف جل السيليكا (التصفية التتابعية باستخدام 1:9 إيثيل أسيتات-هيكسان) لإعطاء 4,6-dichloro-2-(cyclopropylethynyl)-5-fluoropyrimidine (1.17 جرام، 45٪).

1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 1.53 - 1.67 (m, 1H), 0.98 - 1.10 (m, 2H), 0.83 - 0.94 (m, 2H); MS m/z 231.1 (100) [M+H]+.

الخطوة 2. تم تقليب خليط من 4,6-dichloro-2-(cyclopropylethynyl)-5-fluoropyrimidine (241.0 مجم، 1.04 ملي مول) و4-داي فلورو ميثوكسي أنيلين difluoromethoxy aniline (707.0 مجم، 4.45 ملي مول) في EtOH (2 ملي لتر) عند ارتجاع لمدة ساعة واحدة. بعد التبريد، تم تقسيم الخليط بين إيثيل أسيتات وماء. تم غسل الطور العضوي بمحلول ملحي، وتجفيفه على MgSO4، وبعد ذلك تم ترشيحه وتبخيره. تم فصل المادة المتبقية بواسطة عمود كروماتوجراف جل السيليكا (التصفية التتابعية باستخدام 1:20 و1:10 إيثيل

أسيتات-هيكسان) لإعطاء 6-chloro-2-(cyclopropylethynyl)-N-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-5-fluoropyrimidin-4-amine (258.0 مجم، 70٪)؛

MS m/z 354.2 (100) [M+H]+, 356.2 (40).

الخطوة 3. إلى 6-chloro-2-(cyclopropylethynyl)-N-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-5-fluoropyrimidin-4-amine تمت إضافة DMSO (2 ملي لتر) و NH4OH (27٪، 0.1 ملي لتر). تم إحكام غلق خليط التفاعل وتقليبه عند 100 م لمدة يومين. تم تقسيم خليط التفاعل بين إيثيل أسيتات وماء. تم غسل الطور العضوي بالماء (2 x 20 ملي لتر) ومحلول ملحي، وتجفيفه على MgSO4، وبعد ذلك تم ترشيحه وتبخيره. تم فصل المادة المتبقية بواسطة عمود كروماتوجراف جل السيليكا (التصفية التتابعية باستخدام 1 :4 إيثيل أسيتات-هيكسان) لإعطاء 2-(2-cyclopropylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine (149.0 مجم، 64٪).

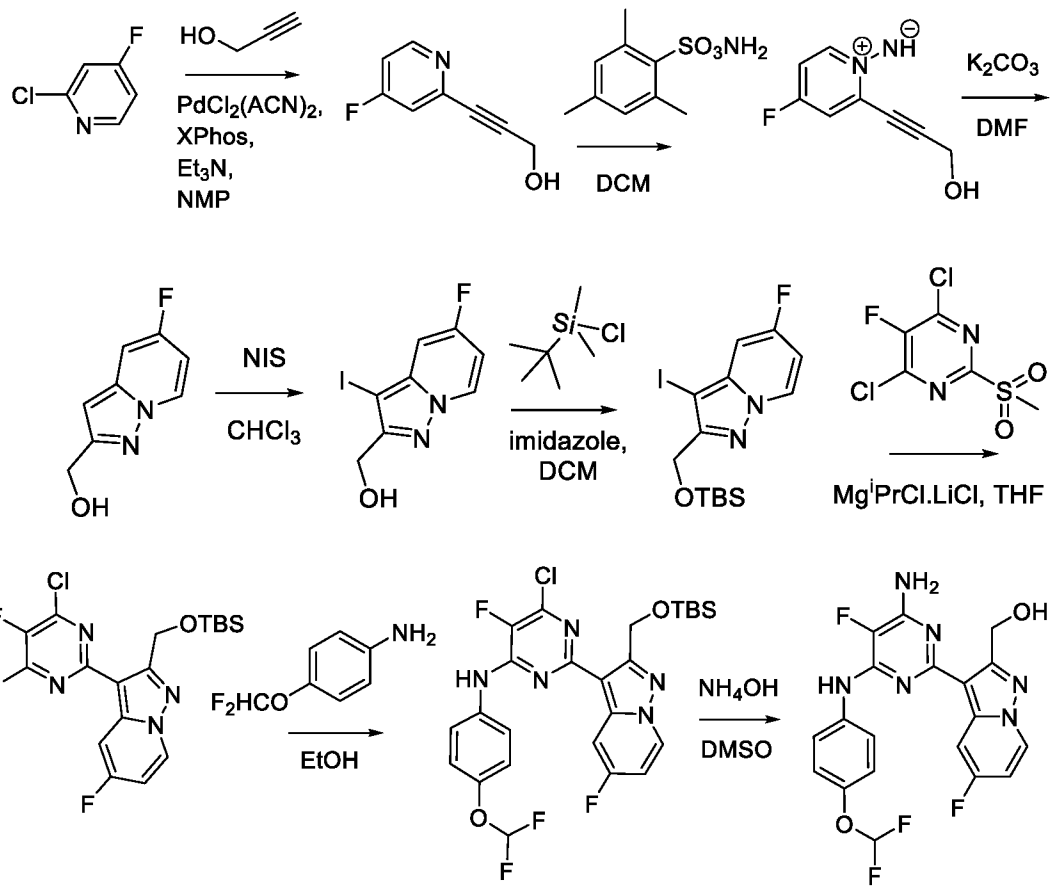
MS m/z 335.5 (80) [M+H]+, 336.2 (100).

الخطوة 4. تم تقليب خليط من 2-(2-cyclopropylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine (100.0 مجم، 0.30 ملي مول)، بيريدينيوم-1-يل أزانيد pyridinium-1-ylazanide (74.0 مجم، 0.30 ملي مول)، K2CO3 (43.0 مجم، 0.31 ملي مول) و DMF (2 ملي لتر) عند درجة حرارة الغرفة لمدة يوم واحد، وبعد ذلك عند 80 م لمدة يوم واحد. تم تقسيم خليط التفاعل بين إيثيل أسيتات وماء. تم غسل الطور العضوي بالماء ومحلول ملحي، وتجفيفه على MgSO4، وبعد ذلك تم ترشيحه وتبخيره. تم فصل المادة المتبقية بواسطة عمود كروماتوجراف جل السيليكا (التصفية التتابعية باستخدام 1:1 داي كلورو ميثان:هيكسان، وبعد ذلك 1:3 إيثيل أسيتات:داي كلورو ميثان) لإعطاء المركب المذكور في العنوان (32.0 مجم، 28٪ ناتج): نقطة الانصهار 53 - 55 م.

1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.55 (d, J = 8.83 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 6.94 Hz, 1H). 8.20 (br. s., 1H), 7.63 - 7.91 (m, 2H), 7.21 (ddd, J = 0.95, 6.78, 8.98 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.83 Hz, 2H), 6.80 – 7.10 (t, J = 75.00 Hz, 1H), 6.86 (dt, J = 1.26, 6.78 Hz, 1H), 6.10 (br. s., 2H), 3.44 (m, 1H), 0.53 - 1.13 (m, 4H); MS m/z 427.3 (100) [M+H]+, 428.3 (50).

المثال 13

[3-(4-amino-6-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}-5-fluoropyrimidin-2-yl)-5-fluoropyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]methanol (المركب 181)



الخطوة 1. تم نزع الغاز من خليط من 2-chloro-4-fluoropyridine (2.19 جرام، 16.65 ملي مول)، prop-2-yn-1-ol (1.86 جرام، 33.29 ملي مول)،

bis(acetonitrile)dichloropalladium(II) (215.6 مجم، 0.83 ملي مول) و-2

dicyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropylbiphenyl (Xphos) (794.3 مجم، 0.17 ملي مول) في NMP (15 ملي لتر) بواسطة ثلاث دورات من الضخ في وسط مفرغ وتطهير N2، وبعد ذلك تمت إضافة تراي إيثيل أمين (4.7 ملي لتر، 33.3 ملي مول). تم نزع الغاز من الخليط وتطهيره باستخدام 2N، وبعد ذلك تم تسخينه عند 60 °م طوال الليل. تم تبريد المحلول وصبه في ماء (100 ملي لتر)، وتم استخلاص الناتج باستخدام إيثيل أسيتات (150 ملي لتر). تم تجفيف ناتج الاستخلاص على MgSO4، وبعد ذلك تم ترشيحه وتركيزه في ظل الضغط المنخفض. تم فصل المادة المتبقية بواسطة عمود كروماتوجراف (التصفية التتابعية باستخدام 0 إلى 10٪ داي كلورو ميثان-هيكسان) لإنتاج 3-(4-fluoropyridin-2-yl)prop-2-yn-1-ol as an oil كزيت (2.40 جرام، 96٪).

الخطوة 2-4. إلى محلول من 3-(4-fluoropyridin-2-yl)prop-2-yn-1-ol (820.0 مجم، 5.43 ملي مول) في داي كلورو ميثان (10 ملي لتر) تمت إضافة 2-[(aminooxy)sulfonyl]-1,3,5-trimethylbenzene (1.5 جرام، 6.98 ملي مول) على أجزاء عند 0 °م. تم تقليب الخليط الناتج عند درجة الحرارة المحيطة لمدة يومين. تمت إزالة المذيب الذي في ظل نفخ تيار N2 لإعطاء خليط خام. إلى الخليط الخام في DMF (3 ملي لتر) تمت إضافة K2CO3 (825.0 مجم، 5.97 ملي مول) عند 0 °م. تم تقليب الخليط الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة 24 ساعة، وبعد ذلك تم تقسيمه بين إيثيل أسيتات وماء. تم غسل الطور العضوي بالماء ومحلول ملحي، وتجفيفه على MgSO4، وبعد ذلك تم ترشيحه وتبخيره. تم استخدام المادة المتبقية في الخطوة التالية بدون تنقية إضافية.

تم تقليب خليط من المادة الخام، N-يودو سكسينيميد iodosuccinimide (1.2 جرام، 5.33 ملي مول) في كلوروفورم chloroform (10 ملي لتر) عند درجة الحرارة المحيطة لمدة ساعتين، وبعد ذلك تم تقسيمه بين إيثيل أسيتات وماء. تم غسل الطور العضوي بالماء ومحلول ملحي، وتجفيفه على MgSO4، وبعد ذلك تم ترشيحه وتبخيره. تم فصل المادة المتبقية بواسطة عمود كروماتوجراف جل السيليكا (التصفية التتابعية باستخدام 1:1 داي كلورو ميثان:هيكسان، وبعد ذلك 1٪ ميثانول في 1 :4 إيثيل أسيتات:داي كلورو ميثان لإعطاء (5-fluoro-3-iodopyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)methanol كزيت (1.4 جرام، 50٪).

الخطوة 5. إلى محلول من (5-fluoro-3-iodopyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)methanol (500.0 مجم، 1.71 ملي مول) في داي كلورو ميثان (3 ملي لتر) تمت إضافة إميدازول (139.5 مجم، 2.05 ملي مول)، يلي ذلك t-بيوتيل داي ميثيل سيليل كلوريد tert-butyldimethylsilyl chloride(384.0 مجم، 2.55 ملي مول) في داي كلورو ميثان (5 ملي لتر) مضاف قطرة قطرة عند 0 م. تم تقليب الخليط الناتج عند درجة الحرارة المحيطة لمدة 30 دقيقة، وبعد ذلك تم ترشيحه من خلال حشوة من جل السيليكا/سيلايت، مع الغسل باستخدام داي كلورو ميثان لتقديم 2-[(tert-butyldimethylsilyloxy)methyl]-5-fluoro-3-iodopyrazolo[1,5-a]pyridine (470.0 مجم، 72٪).

الخطوة 6. إلى محلول من 2-[(tert-butyldimethylsilyloxy)methyl]-5-fluoro-3-iodopyrazolo[1,5-a]pyridine (470.0 مجم، 1.15 ملي مول) في THF (5 ملي لتر) تمت إضافة محلول معقد كلوريد أيزو بروبيل الماغنسيوم كلوريد الليثيوم isopropylmagnesium chloride lithium chloride complex (1.07 ملي لتر، 1.3 مولار في THF) عند oC78- قطرة قطرة. تمت تدفئة الخليط إلى 0 م وتقليبه لمدة 30 دقيقة، وبعد ذلك تمت إضافة 4,6-dichloro-5-fluoro-2-(methylsulfonyl)pyrimidine (4.80 جرام، 19.6 ملي مول) في جزء واحد عند -78 م. تمت تدفئة الخليط عند 0 م لمدة ساعة واحدة وبعد ذلك تم تقسيمه بين إيثيل أسيتات وماء. تم غسل الطور العضوي بمحلول ملحي، وتجفيفه على MgSO4، وبعد ذلك تم ترشيحه وتبخيره.

تم فصل المادة المتبقية بواسطة عمود كروماتوجراف جل السيليكا (التصفية التتابعية باستخدام 1:9 إيثيل أسيتات:هيكسان) لإعطاء 2-[(tert-butyldimethylsilyloxy)methyl]-3-(4,6-dichloro-5-fluoropyrimidin-2-yl)-5-fluoropyrazolo[1,5-a]pyridine(205.0 مجم، 40٪).

الخطوة 7 s-8. تم تسخين خليط من :

2-[(tert-butyldimethylsilyloxy)methyl]-3-(4,6-dichloro-5-fluoropyrimidin-2-yl)-5-fluoropyrazolo[1,5-a]pyridine (102.0 مجم، 0.23 ملي مول)، 4-داي

فلورو ميثوكسي أنيلين difluoromethoxy aniline (145.0 مجم، 0.92 ملي مول) وإيثانول ethanol (1 ملي لتر) عند 90° م طوال الليل. بعد التبريد، تم صب الخليط في ماء مثلج لإعطاء مادة صلبة. تم تجميع المادة الصلبة بواسطة الترشيح، يلي ذلك الغسل بالماء وهيكسان. تم تجفيف المادة الصلبة في ظل وسط مفرغ لتقديم :

2-[2-[(tert-butyldimethylsilyloxy)methyl]-5-fluoropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-6-chloro-N-(4-difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoropyrimidin-4-amine (خليط من منتج TBS محمي وغير محمي).

إلى المادة الصلبة المجففة تمت إضافة DMSO (3 ملي لتر) و NH4OH (0.3 ملي لتر). تم إحكام غلق خليط التفاعل وتقليبه عند 100° م لمدة يومين.

تم تقسيم الخليط بين إيثيل أسيتات وماء وتم غسل الطور العضوي بالماء (2 x 10 ملي لتر) ومحلول ملحي، وتجفيفه على MgSO4، وبعد ذلك تم ترشيحه وتبخيره. تم فصل المادة المتبقية بواسطة عمود كروماتوجراف جل السيليكا (التصفية التتابعية باستخدام 1-5 ٪ ميثانول في داي كلورو ميثان) لتقديم المركب المذكور في العنوان كمادة صلبة بيضاء (25.0 مجم، 25 ٪ للخطوتين)؛ نقطة الانصهار 198 - 200° م.

1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.50 - 8.64 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.06 - 8.21 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.83 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.83 Hz, 2H), 6.80 - 7.10 (t, J = 75.00 Hz, 1H), 6.86 - 6.93 (m, 1H), 6.23 - 6.41 (m, 2H), 5.46 - 5.66 (m, 1H), 4.68 - 4.83 (m, 2H); MS m/z 435.2 (100) [M+H]+, 436.2 (20).

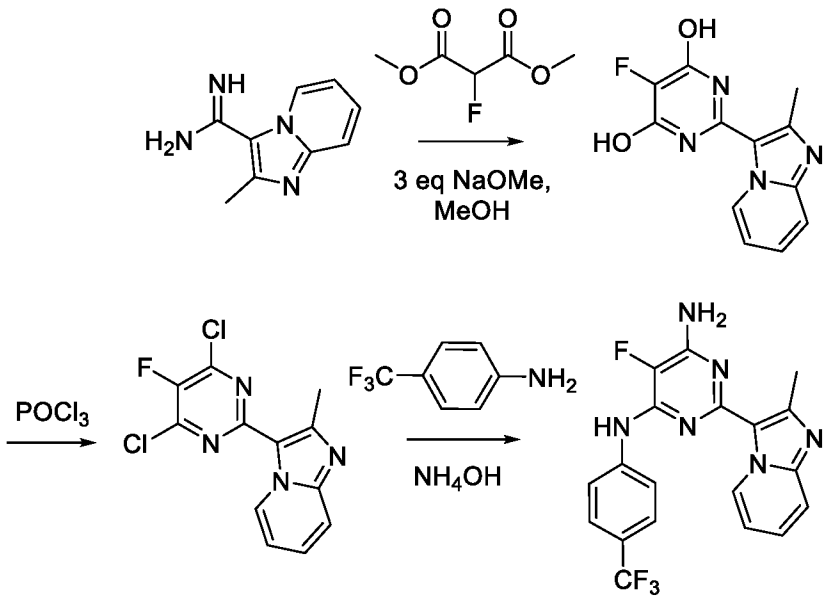
المركبات الإضافية وفقا للصيغة (I) أو صورة منها موصوفة في هذا الطلب يمكن تحضيره وفقا للإجراء الخاص بالمثال 13 بواسطة استبدال المواد البادئة المناسبة، مواد التفاعل وظروف التفاعل.

المركب	الاسم والبيانات
186	N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(2-ethyl-5-fluoropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.54 (dd, J = 5.20, 7.41 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 2.68, 10.88 Hz, 1H), 8.18 (br. s., 1H), 7.71 (d, J = 9.14 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 9.14 Hz, 2H), 6.80 – 7.10 (t, J = 75.00 Hz, 1H), 6.76 - 6.88 (m, 1H), 6.14 (br. s., 2H), 3.24 (q, J = 7.57 Hz, 2H), 1.20 - 1.35 (m, 3H); m.p. 103-105 °C; MS m/z 433.6 [M+H]+
187	2-(2-ethyl-5-fluoropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.53 - 8.59 (m, 1H), 8.50 (br. s., 1H), 8.28 (dd, J = 2.68, 10.25 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.51 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.51 Hz, 2H), 6.83 (dt, J = 2.99, 7.33 Hz, 1H), 6.28 (br. s., 2H), 3.28 (q, J = 7.46 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.57 Hz, 3H); m.p. 164-166 °C; MS m/z 435.2 [M+H]+
188	N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-2-(2-ethyl-5-fluoropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.49 - 8.64 (m, 1H), 8.33 - 8.40 (m, 1H), 8.24 - 8.32 (m, 1H), 7.77 - 7.85 (m, 1H), 7.44 - 7.50 (m, 1H), 7.29 - 7.38 (m, 1H), 6.80 – 7.10 (t, J = 75.00 Hz, 1H), 6.81 - 6.87 (m, 1H), 6.17 - 6.34 (m, 2H), 3.27 (d, J = 7.57 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.57 Hz, 3H); m.p. 150-152 °C; MS m/z 452. [M+H]+

المثال 14

5-fluoro-2-(2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine (المركب 169)



الخطوة 1. إلى محلول من 2-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboximidamide pivaloate (250 مجم، 0.905 ملي مول) وداي ميثيل 2-فلورومالونات dimethyl 2-fluoromalonate (272 مجم، 1.81 ملي مول) في MeOH (5 ملي لتر) تمت إضافة 30٪ NaOMe في MeOH (0.2 ملي لتر). تم تسخين الخليط عند 85° م في أنبوب محكم الغلق لمدة 72 ساعة حتى أظهر UPLC استهلاك كامل للمادة البادئة. تم تركيز خليط التفاعل في ظل

ضغط منخفض، وبعد ذلك تم تخفيفه بالماء (5 ملي لتر)، وتحميضه باستخدام 1ع من HCl إلى حوالي رقم هيدروجيني يبلغ 7. تم تجميع ناتج ترسيب أسمر مصفر بواسطة الترشيح مما يعطي 5-fluoro-2-(2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidine-4,6-diol. تم خلط 5-fluoro-2-(2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidine-4,6-diol (180 مجم، 76٪). الناتج (180 مجم، 0.69 ملي مول) مع أوكسي كلوريد فوسفوري phosphorus oxychloride (3 ملي لتر) في دورق ميكروويف، وبعد ذلك تم إحكام غلق الدورق وتعريضه للموجات الدقيقة لمدة 15 دقيقة عند 150° م. تم نقل خليط التفاعل إلى قارورة بقاعدة مستديرة سعتها 25 ملي لتر وتركيزه في ظل ضغط منخفض. تمت إعادة إذابة المتبقي في EtOAc (10 ملي لتر) وغسله باستخدام محلول NaHCO3 مائي ثلاث مرات. تم تجفيف الطور العضوي على 4NA2SO، وبعد ذلك تم ترشيحه وتبخيره لإعطاء 3-(4,6-dichloro-5-fluoropyrimidin-2-yl)-2-methylimidazo[1,2-a]pyridine (164 مجم، 80٪) كمادة صلبة بلون أصفر.

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.59 (dt, J = 6.9, 0.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H); MS m/z 298.1 [M+H]+.

الخطوة 2. تم خلط 3-(4,6-Dichloro-5-fluoropyrimidin-2-yl)-2-methylimidazo[1,2-a]pyridine (50 مجم، 0.168 ملي مول) و 4-trifluoromethyl aniline (54 مجم، 0.336 ملي مول) في EtOH (2 ملي لتر) وتسخينه في أنبوب محكم الغلق عند 100° م حتى أظهر UPLC استهلاك كامل للمادة البادئة (48 ساعةs). تم تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة وتخفيفه بالماء (5 ملي لتر) لتكوين ناتج ترسيب. تم تجميع الناتج بواسطة الترشيح، وبعد ذلك تم غسله باستخدام هيكسانات. تمت إذابة الناتج الخام، بدون تجفيف، في CN3CH (2 ملي لتر)، وبعد ذلك تمت إضافة الأمونيا ammonia المشبعة (4 ملي لتر) في ماء. تم تسخين خليط التفاعل عند 100° م في أنبوب محكم الغلق لمدة 16 ساعة حتى أظهر UPLC استهلاك كامل للمادة البادئة. تم ترسيب ناتج خام بواسطة إضافة الماء (10 ملي لتر).

تم ترشيح الرسابة، وبعد ذلك تم غسلها بالهيكسانات وتجفيفها لإنتاج المركب المذكور في العنوان (32 مجم، 47 ٪ على خطوتين) كمادة صلبة بلون أسمر مصفر فاتح.

1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 9.76 (dt, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 8.50 (br. s., 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (ddd, J = 8.5, 6.5, 1.8 Hz, 1H), 6.74 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.27 (br. s., 2H), 2.64 (s, 3H); MS m/z 403.3 [M+H]+.

المركبات الإضافية وفقا للصيغة (I) أو صورة منها موصوفة في هذا الطلب يمكن تحضيره وفقا للإجراء الخاص بالمثال 14 بواسطة استبدال المواد البادئة المناسبة، مواد التفاعل وظروف التفاعل.

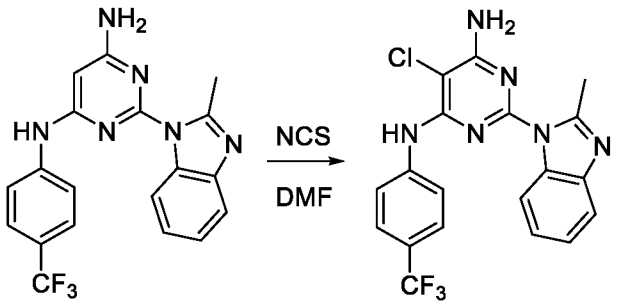
المركب	الاسم والبيانات
170	N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoro-2-(2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	MS m/z 401.3 [M+H]+
171	N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-5-fluoro-2-(2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.83 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 9.25 (br. s, 1H), 7.80 (dd, J = 13.4, 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.39 (m, 2H), 7.18 (t, J = 73.1 Hz, 1H), 6.88 - 6.97 (m, 3H), 3.31 (s, 3H); MS m/z 419.3 [M+H]+

المركب	الاسم والبيانات
174	5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2-(2,6,8-trimethylimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.48 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.51 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.83 Hz, 2H), 7.11 (s, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.55 (s, 3H); m.p. 166-168 °C; MS m/z 432.3 [M+H]+
175	N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoro-2-(2,6,8-trimethylimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	m.p. 141-143 °C; MS m/z 430.4 [M+H]+
176	N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-5-fluoro-2-(2,6,8-trimethylimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.40 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.71 - 7.83 (m, 1H), 7.40 - 7.45 (m, 1H), 7.31 - 7.37 (m, 1H), 7.04- 7.32 (t, J = 70.00 Hz, 1H), 7.07 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); m.p. 140-141 °C; MS m/z 448.4 [M+H]+
251	N-(4-chlorophenyl)-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidine-4,6-diamine

المركب	الاسم والبيانات
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 9.88 - 10.04 (m, 1H), 8.33 - 8.46 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.83 Hz, 2H), 7.48 - 7.59 (m, 1H), 7.39 (d, J = 8.83 Hz, 2H), 7.27 - 7.34 (m, 1H), 6.34 - 6.45 (br., s, 2H), 2.73 (s, 3H); m.p. 226-229 °C; MS m/z 388.2 [M+H]+
252	5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 9.91 (dd, J = 2.52, 5.99 Hz, 1H), 8.10 (br. s., 1H), 7.45 - 7.58 (d, J = 8.83 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 1.89 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.83 Hz, 2H), 6.23 (br. s., 2H), 3.81 (s, 3H), 2.70 (s, 3H); m.p. 204-206 °C; MS m/z 384.2 [M+H]+
253	5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine
	m.p. 210-212 °C; MS m/z 368.2 [M+H]+

المثال 15

5-chloro-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine (المركب 166)



إلى محلول من 2-(2-methyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N4-(4-(trifluoromethyl)-phenyl)pyrimidine-4,6-diamine (76 مجم، 0.20 ملي مول) في DMF (1.5 ملي لتر) تمت إضافة N-كلورو سكسينيميد N-chlorosuccinimide (29 مجم، 0.22 ملي مول). تم تقليب الخليط لمدة ساعتين عند درجة حرارة الغرفة. تمت إضافة ماء مثلج (5 ملي لتر) ومحلول NaHCO3 مشبع (2 ملي لتر) إلى الخليط. تم ترشيح ناتج الترسيب الناتج، وغسله بالماء، وتجفيفه تحت نيتروجين لإنتاج المركب المذكور في العنوان (77 مجم، 92٪) كمادة صلبة بيضاء مصفرة.

1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.40 (1H, s) 7.95 - 8.00 (1H, m) 7.76 - 7.83 (2H, m) 7.57 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.40 - 7.45 (1H, m) 7.06 - 7.11 (1H, m) 6.98 - 7.04 (1H, m) 6.52 - 6.75 (2H, m) 2.68 (3H, s); MS m/z 419.1 [M+H]+.

المركبات الإضافية وفقا للصيغة (I) أو صورة منها موصوفة في هذا الطلب يمكن تحضيره وفقا للإجراء الخاص بالمثال 15 بواسطة استبدال المواد البادئة المناسبة، مواد التفاعل وظروف التفاعل.

المركب	الاسم والبيانات
167	5-chloro-2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.55 (1H, s) 8.07 - 8.12 (1H, m) 7.91 - 7.96 (2H, m) 7.71 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.58 - 7.63 (1H, m) 7.13 - 7.26 (2H, m) 6.80 (2H, br. s.) 3.23 - 3.30 (2H, m) 1.31 (3H, t, J=7.41 Hz); MS m/z 433.2 [M+H]+
168	5-chloro-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
	1H NMR (500 MHz, Acetone-d6) δ ppm 8.31 (1H, s) 8.09 - 8.13 (1H, m) 7.65 - 7.71 (2H, m) 7.55 - 7.60 (1H, m) 7.13 - 7.25 (4H, m) 6.99 (1H, t, J=74.40 Hz) 6.68 (2H, br. s.) 3.19 - 3.25 (2H, m) 1.28 (3H, t, J=7.41 Hz); MS m/z 431.2 [M+H]+

الأمثلة الحيوية

توضِّح الأمثلة الحيوية التالية فائدة المركبات الموصوفة هنا في تثبيط وظيفة Bmi-1 وخفض مستوى بروتين Bmi-1.

مثال 1

فحص إنزيم ELISA نمط الشطيرة

بذر الخلايا وعلاج المركب (يوم 1):

تم بذر HT-1080 في 8000 خلية/ عين (50 ميكرو لتر) في أطباق مزرعة أنسجة بها 96 عين. بعد التصاق الخلايا (3-4 ساعات)، تمت إضافة ضعفين من المواد الخام المخفَّفة لاختبار المركبات في 50 ميكرو لتر من DMEM يحتوي على 1٪ من DMSO (بلغ التركيز النهائي لـ DMSO 0.5٪) وتمت حضانتها عند 37 م° تحت 5٪ CO2 لمدة 40- 48 ساعة.

تحضير الجسم المضاد الأول لطبق ELISA (يوم 2):

تمت إضافة الجسم المضاد الأول الذي تم تخفيفه (فأر ميليبور، وحيد النسيلة لفأر Bmi-1، استنساخ F6، كتالوج رقم 05 637) إلى 2 ميكرو جرام/ مل في PBS (100 ميكرو لتر) إلى كل عين من Nunc MaxiSorp من طبق ELISA ذو 96 عينًا. تمت تغطية الطبق بلوحة إغلاق محكم وتركت لتستقر طوال الليل.

تحضير السائل الناتج عن تحلل الخلايا (اليوم 3):

تم تحضير محلول منظم محلِّل طازج بمقدار 1 ضعف في يوم الفحص على النحو التالي: 1 مللي مولار من EDTA، 150 مللي مولار من NaCl، و0.5٪ من تريتون- X 100، 10 مللي مولار من NaF، 20 مللي مولار B-جليسرو فوسفات، 1 ملي مولار DTT (في PBS، ورقم هيدروجيني 7.2- 7.4) و1 ضعف من خليط مثبط إنزيم بروتياز HALT (Pierce # 78410).

تمت إضافة المحلول المنظِّم 1 ضعف (40 ميكرو لتر) إلى كل عين وتم هز الطبق لمدة 5-10 دقائق على وسيلة هز مدارية للسماح بتحلل الخلايا، ثم تمت إضافة المخفِّف (1٪ BSA في PBS بمقدار 0.5٪ NP40) (100 ميكرو لتر) إلى كل عين.

تم إعداد منحنى قياسي عند تركيزات Bmi-1 التالية: 8000، 4000، 2000، 1000، 500، 250، 125، صفر جزء من الجرام/ مل. تم استخدام معيار إعادة الاتحاد الجيني للبروتين Bmi-1(إعادة الاتحاد الجيني للبروتين Novus Biologicals PCGF4 (P01)، كتالوج رقم H00000648-P01) لإعداد منحنى العياري الذي تم تخزينه في -80 م° . عند نقطة الإنصهار الأولى، تم تخفيف معيار عودة الاتحاد الجيني للبروتين Bmi-1 إلى 10 ميكرو جرام/ ميكرو لتر في المحلول المنظِّم الحاجب (1٪ من BSA في PBS، BSA: كتالوج فيشر العلمي #

100-1600). تم أخذ الكميات المقسومة بالتساوي وتم تجميدها عند درجة حرارة -80 م° . يمكن إبقاء الكميات المقسومة بالتساوي في درجة حرارة 4 م° وإعادة استخدامها بعد الإنصهار الأول، ولكن خلال 1-2 أسابيع فقط. يحتوي معيار عودة الاتحاد الجيني للبروتين Bmi-1 على علامة صهر GST والتي تظهر عند حوالي 70 كيلو دالتون على بقعة ويسترن Western Blot .

فحص ELISA (اليوم 3):

تم غسل طبق ELISA الذي تم تحضيره 3 مرات باستخدام محلول غسل منظم (0.05٪ توين Tween -20 في PBS). تم إزالة الغسول النهائي من الطبق وتم تنشيف الطبق. تمت إضافة محلول منظم حاجب (300 ميكرو لتر) (1٪ BSA في PBS) إلى كل عين. تمت تغطية الطبق بطبق تغطية محكم وتمت حضانته في درجة حرارة الغرفة لمدة 1 ساعة. تم غسل الطبق المحجوب 3 مرات بالمحلول الغسول المنظم، ثم تمت إزالة الغسول النهائي وتنشيف الطبق. تمت إضافة العينات المحضَّرة مسبقًا (100 ميكرو لتر/ عين) وتمت تغطية الطبق بطبق محكم الإغلاق وتمت حضانته عند 4 م° طوال الليل.

فحص ELISA (يوم 4):

تمت إزالة طبق ELISA الذي تم تحضيره من درجة حرارة 4 م°، الذي تم احتضانه في درجة حرارة الغرفة لمدة 30 دقيقة، ثم يتم غسله وتنشيفه بحسب ما موصوف مسبقًا ليوم 3. تمت إضافة الجسم المضاد الثاني الذي تم تخفيفه (الخلايا التي ترسل إشارة Bmi-1 مضاد للأرنب، كتالوج # 2830) إلى 1: 600 في محلول منظم حاجب (100 ميكرو لتر) كل عين، باستثناء ما هو لازم لعيون المقارنة الخلفية. تمت تغطية الطبق بطبق محكم الإغلاق وتمت حضانته لمدة 1.5 ساعة في درجة حرارة الغرفة.

تم غسل طبق ELISA وتنشيفه كما هو موضَّح سابقًا. الجسم المضاد الثالث الذي تم تخفيفه (الخلايا المرسلة لغشارات HRP المرافقة لـ IgG المضاد للأرانب (الخلايا المرسلة للإشارة، كتالوج #: 7074) إلى 1: 300 في المحلول المنظم الحاجب تمت إضافته (100 ميكرو لتر) في كل عين، باستثناء إضافته حب الحاجة في عيون المقارنة الخلفية. تمت حضانة الطبق لمدة 1 ساعة في درجة حرارة الغرفة.

تم غسل الطبق وتنشيفه بحسب ما هو موضَّح سابقًا، من ثم تمت إضافة ركيزة TMB التي تم تحضيرها (طقم ركيزة TMB، كتالوج Pierce # 34021) (تم تحضيره بواسطة طقم خلط الكواشف 1: 1) (100 ميكرو لتر) إلى كل عين. تمت حضانة الطبق لمدة 20–30 دقيقة في درجة حرارة الغرفة في الظلام، ثم تمت إضافة محلول إيقاف (2 مولار من حمض الكبريتيك sulfuric acid في الماء) (50 ميكرو لتر) لكل عين. تمت قراءة الأطباق عند OD450 (تجريبي) و OD570 (مرجع).

كما هو مبيَّن في الجدول رقم 1، كانت قيم مركبات الاختبار الموصوفة هنا لـ Bmi-1 ELISA EC50 تتراوح بين > 0.1 ميكرو مولار و≤ 3 ميكرو مولار (نجمة واحدة)، وتراوحت قيمة EC50 بين > 0.01 ميكرو مولار إلى ≤ 0.1 ميكرو مولار (نجمتين)، وتراوحت قيمة EC50 بين > 0.001 ميكرو مولار إلى ≤ 0.01 ميكرو مولار (ثلاثة نجوم) أو قيمة EC50 التي بلغت ≤ 0.001 ميكرو مولار (أربعة نجوم).

جدول 1

المركب	EC50		المركب	EC50		المركب	EC50		المركب	EC50
1	**		72	**		143	***		214	**
2	*		73	**		144	**		215	*
3	**		74	*		145	***		216	**
4	**		75	*		146	**		217	**
5	*		76	**		147	*		218	***
6	**		77	**		148	*		219	*
7	*		78	**		149	**		220	**
8	*		79	*		150	**		221	*

المركب	EC50		المركب	EC50		المركب	EC50		المركب	EC50
9	***		80	**		151	**		222	*
10	**		81	**		152	**		223	*
11	*		82	**		153	**		224	**
12	**		83	**		154	*		225	**
13	*		84	*		155	**		226	*
14	*		85	*		156	***		227	**
15	**		86	**		157	**		228	**
16	**		87	*		158	*		229	*
17	*		88	**		159	*		230	*
18	*		89	*		160	**		231	*
19	*		90	*		161	**		232	**
20	*		91	*		162	**		233	**
21	***		92	**		163	**		234	**
22	**		93	**		164	**		235	**
23	*		94	**		165	***		236	*
24	*		95	**		166	*		237	**
25	*		96	*		167	**		238	*

المركب	EC50		المركب	EC50		المركب	EC50		المركب	EC50
26	*		97	**		168	*		239	**
27	*		98	*		169	*		240	***
28	*		99	*		170	*		241	**
29	**		100	*		171	*		242	***
30	*		101	**		172	*		243	**
31	**		102	**		173	*		244	**
32	*		103	**		174	*		245	**
33	**		104	**		175	*		246	**
34	***		105	**		176	*		247	**
35	*		106	**		177	*		248	**
36	**		107	**		178	*		249	**
37	**		108	*		179	***		250	**
38	*		109	**		180	*		251	*
39	*		110	**		181	**		252	**
40	*		111	**		182	*		253	***
41	*		112	**		183	**		254	**
42	**		113	**		184	***		255	*

المركب	EC50		المركب	EC50		المركب	EC50		المركب	EC50
43	**		114	**		185	**		256	**
44	*		115	**		186	*		257	**
45	*		116	**		187	*		258	***
46	*		117	**		188	*		259	*
47	*		118	*		189	*		260	*
48	*		119	**		190	*		261	**
49	*		120	**		191	**		262	**
50	**		121	***		192	*		263	**
51	*		122	**		193	**		264	***
52	*		123	***		194	*		265	***
53	*		124	**		195	*		266	**
54	*		125	*		196	***		267	*
55	*		126	**		197	***		268	*
56	*		127	**		198	***		269	*
57	*		128	**		199	***		270	***
58	*		129	**		200	***		271	***
59	*		130	**		201	**		272	**

المركب	EC50		المركب	EC50		المركب	EC50		المركب	EC50
60	**		131	**		202	*		273	***
61	*		132	**		203	***		274	**
62	**		133	**		204	**		275	**
63	**		134	**		205	***		276	***
64	**		135	**		206	**		277	****
65	**		136	**		207	***		278	*
66	**		137	**		208	***		279	**
67	*		138	**		209	**		280	**
68	**		139	*		210	*		281	***
69	**		140	**		211	*		282	***
70	*		141	**		212	**		283	*
71	**		142	**		213	***		284	**

مثال 2

فحص سرطان الخلايا الجذعية في المختبر

تم في المختبر اختبار التأثير على وظيفة تثبيط Bmi 1 والانخفاض في مستوى بروتين Bmi-1 بواسطة مركب له الصيغة (I) أو صورة منه في نموذج ورم بايلور الدماغي المشتق المطعم خارجيًا في الأطفال Baylor Xenograft Derived (BXD) وفي الخلايا من مزارع المرضى الابتدائية primary patient cultures (PPC).

تم استنبات الخلايا تحت ظروف لقياس إما نمو الخلايا العام (مثل المصل البقري الجنيني fetal bovine serum (FBS) الذي يحتوي على وسائط في أطباق مزارع الأنسجة التقليدية) أو في ظروف خاصة لنمو سرطان الخلايا الجذعية cancer stem cell (CSC) (مصل منخفض، أطباق غير ملتصقة) لتقييم تأثير تثبيط Bmi-1 والانخفاض في مستوى بروتين Bmi-1 بواسطة مركب له الصيغة (I) على هذه المجموعات. تم علاج الخلايا بنطاق جرعات محدَّدة محدَّدة مسبقًا من المركب 109 في نقطة زمنية محدَّدة خلال فترة زمنية تتراوح بين 24 ساعة إلى 13 يومًا. تم تحديد مقدار تأثير التثبيط على التوافر الحيوي لنمو الخلايا باستخدام النمو 2D التقليدي ونمو الخلايا الجذعية العصبية باستخدام طقم عد خلايا cell-counting kit (CCK) (المزوَّد من قبل Dojindo Molecular Technologies, Inc.).

يوضح الشكل (1) تأثير المركب 109 في نموذج BXD GBM حيث خفض الجرعة بشكل منفصل لمجموعة CSC (التي تم قياسها بعدد الخلايا الجذعية العصبية neurospheres) على مدى 13 يومًا في وجود التركيزات المذكورة لمركب 109.

يوضِّح الشكل 2 تأثير المركب 109 في نموذج BXD GBM حيث انخفضت مجموعة CSC بشكل شامل (التي تم قياسها بعدد الخلايا الجذعية العصبية) على مدى 13 يومًا في وجود التركيزات المذكورة لمركب 109.

يوضِّح الشكل (3) تأثير المركب 109 في فحص محيط الورم حيث تمت زراعة 2000 PPC CSCs في كل عين إما تحت ظروف زراعة أنسجة 2D (باستخدام FBS) أو شروط انتقائية لنمو CSC (خالية من الإرفاق، خالية من المصل) لمدة 13 يومًا في وجود التركيزات المذكورة لمركب 109. تم تخفض كلٍ من الطبقة الأحادية والمحيط العصبي لمجموعات CSC نتيجة ملامسة PPC CSCs بالمركب 109، المُمثَّل بالمركب ذو الصيغة (I) أو صورة منها، بتركيزات 62.5 نانومتر و 15.6 نانومتر، على التوالي.

بالنظر فيهما معًا، أظهرت البيانات من الأشكال 1-3 الانخفاض المفضَّل لمجموعات سرطان الخلايا الجذعية مقارنة بمجموعات الخلايا نتيجة لتثبيط وظيفة Bmi-1 والانخفاض في مستوى بروتين Bmi-1 بواسطة مركب له الصيغة (I) أو صورة منه.

مثال 3

فحص البقاء على قيد الحياة في الجسم الحي

وقد تم تطوير نموذج حيواني لورم أورومي حيث تم حقن خلايا ورم U87-MG داخل القحف في فئران تم نزع الشعر عنها/ تم نزع الشعر عنها nu/nu وتم السماح للورم بالنشأة خلال فترة 10 أيام. أعطيت الفئران جرعات يومية باستخدام ناقل، المركب 109 أو التيموزولوميد temozolomide (عامل رعاية صحية قياسي)، كما هو مبيَّن وأظهرت نتائج مقارنة نجاة لكل مجموعة العلاج (ن = 10) من إعطاء الناقل، المركب 109 والتيموزولوميد المبيَّن في الشكل (4).

يوضِّح الشكل 4 تأثير الجرعات اليومية لمركب 109 مقارنة بالتيموزولوميد، عند مستويات الجرعات المشار إليها، للبقاء على قيد الحياة خلال فترة زمنية قدرها 40 يومًا في نموذج مثلي للورم الأورومي. تمت زراعة الخلايا داخل القحف في الفئران تم نزع الشعر عنها عارية وبدأ إعطاء الجرعات بعد مرور 10 أيام باستخدام أيٍ من الناقل، المركب 109 أو التيموزولوميد. أظهر المركب 109 بقاء الفئران المذكورة الحاملة للورم لفترة أطول مقارنة بالفئران التي أعطيت الناقل والتيموزولوميد (P<0.0001).

يتم تضمين المنشورات التالية كمرجع في الطلب الحالي لأي ولجميع الأغراض لنفس المدى كما لوتم ذكر كل منشور فردي بالكامل في هذا الطلب:

1. M. J. Alkema, J. Wiegant, A. K. Raap, A. Berns, L. M. van, Hum. Mol. Genet. 2, 1597 (1993).

2. Y. Haupt, M. L. Bath, A. W. Harris, J. M. Adams, Oncogene 8, 3161-3164 (1993).

3. J. M. Adams, S. Cory, Cancer Surv. 15, 119 (1992).

4. Y. Haupt, G. Barri, J. M. Adams, Mol. Biol. Rep. 17, 17 (1992).

L. M. van, M. Frasch, E. Wientjens, A. Berns, Nature 353, 353 .5
(1991).

L. M. van et al., Cell 65, 737 (1991). .6

J. J. Jacobs et al., Genes Dev. 13, 2678 (1999). .7

B. Scheijen, J. Jonkers, D. Acton, A. Berns, J. Virol. 71, 9 (1997). .8

J. J. Jacobs, K. Kieboom, S. Marino, R. A. DePinho, L. M. van, .9
Nature 397, 164 (1999).

P. R. Solomon et al., Indian J. Med. Res. 127, 52 (2008). .10

B. Quesnel, C. Preudhomme, P. Fenaux, Leuk. Lymphoma 22, 11 .11
(1996).

S. Faderl et al., Cytokines Cell Mol. Ther. 5, 159 (1999). .12

S. Faderl et al., Clin. Cancer Res. 5, 1855 (1999). .13

S. W. Bruggeman et al., Cancer Cell 12, 328 (2007). .14

S. J. Kuerbitz, J. Malandro, N. Compitello, S. B. Baylin, J. R. Graff, .15
Cell Growth Differ. 10, 27 (1999).

S. Liu et al., Cancer Res. 66, 6063 (2006). .16

J. Wei, L. Zhai, J. Xu, H. Wang, J. Biol. Chem. 281, 22537 (2006). .17

M. Courel, L. Friesenhahn, J. A. Lees, Dev. Dyn. 237, 1232 (2008). .18

D. F. Dukers et al., Am. J. Pathol. 164, 873 (2004). .21

F. M. Raaphorst et al., Am. J. Pathol. 157, 709 (2000). .22

M. Sanchez-Beato et al., J. Pathol. 204, 528 (2004). .23

S. Bea et al., Blood 93, 4365 (1999). .24

M. S. Lindstrom, U. Klangby, K. G. Wiman, Oncogene 20, 2171 .25
(2001).

F. J. van Kemenade et al., Blood 97, 3896 (2001). .26

F. M. Raaphorst, C. J. Meijer, A. P. Otte, Cancer Res. 62, 618 .27
(2002).

F. M. Raaphorst et al., Am. J. Pathol. 164, 533 (2004). .28

V. Fernandez, E. Hartmann, G. Ott, E. Campo, A. Rosenwald, J. .29
Clin. Oncol. 23, 6364 (2005).

B. T. Spike, K. F. Macleod, Cell Cycle 4, 42 (2005). .30

A. Dutton et al., Blood 109, 2597 (2007). .31

M. Chowdhury et al., Leukemia 21, 1116 (2007). .32

W. A. Dik et al., Leukemia 19, 1948 (2005). .33

M. Sawa et al., Int. J. Hematol. 82, 42-47 (2005). .34

J. Yang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 104, 10494 (2007). .35

G. D. van et al., Exp. Hematol. 35, 1538 (2007). .36

J. C. van Galen et al., J. Clin. Pathol. 60, 167 (2007). .37

R. Kuppers, U. Klein, M. L. Hansmann, K. Rajewsky, N. Engl. J. .38
Med. 341, 1520 (1999).

A. A. Alizadeh et al., Nature 403, 503 (2000). .39

C. P. Hans et al., Blood 103, 275 (2004). .40

W. P. de Boer, J. J. Oudejans, C. J. Meijer, J. Lankelma, .41
Bioinformatics. 19, 2000 (2003).

S. Bea et al., Cancer Res. 61, 2409 (2001). .42

G. V. Glinsky, O. Berezovska, A. B. Glinskii, J. Clin. Invest 115, .43
1503-1521 (2005).

K. Mihara et al., Rinsho Ketsueki 48, 659 (2007). .44

J. B. Arnes, K. Collett, L. A. Akslen, Histopathology 52, 370 (2008). .45

I. B. Engelsen et al., Br. J. Cancer 98, 1662 (2008). .46

V. Hayry et al., Acta Neuropathol. (2008). .47

V. Hayry et al., Neuropathol. Appl. Neurobiol. (2008). .48

K. H. Huang, J. H. Liu, X. X. Li, L. B. Song, M. S. Zeng, Nan. Fang .49
Yi. Ke. Da. Xue. Xue. Bao. 27, 973 (2007).

E. M. Hurt, B. T. Kawasaki, G. J. Klarmann, S. B. Thomas, W. L. .50
Farrar, Br.J. Cancer 98, 756 (2008).

J. H. Liu et al., J. Surg. Oncol. 97, 267 (2008). .51

K. Mihara et al., Blood 107, 305 (2006). .52

L. B. Song et al., Cancer Res. 66, 6225 (2006). .53

H. Vekony et al., J. Clin. Pathol. 61, 744 (2008). .54

H. Wang et al., J. Cancer Res. Clin. Oncol. 134, 535 (2008) .55

R. H. Breuer et al., Neoplasia. 6, 736 (2004). .56

S. Vonlanthen et al., Br. J. Cancer 84, 1372 (2001). .57

S. K. Li et al., J. Biol. Chem. (2008). .58

W. J. Guo, S. Datta, V. Band, G. P. Dimri, Mol. Biol. Cell 18, 536 .59 (2007).

K. Nowak et al., Nucleic Acids Res. 34, 1745 (2006). .60

H. Cui et al., Am. J. Pathol. 170, 1370-1378 (2007). .61

G. P. Dimri et al., Cancer Res. 62, 4736 (2002). .62

M. K. Kang et al., Br. J. Cancer 96, 126 (2007). .63

J. H. Kim et al., Cancer Lett. 203, 217 (2004). .64

J. H. Kim et al., Breast 13, 383-388 (2004). .65

H. Koga et al., Oncogene 18, 3799 (1999). .66

N. Kozakowski, A. Soleiman, J. Pammer, Pathol. Oncol. Res. 14, 9 .67 (2008).

F. Zhang, L. Sui, T. Xin, Exp. Oncol. 30, 70 (2008). .68

L. Liu, L. G. Andrews, T. O. Tollefsbol, Oncogene 25, 4370-4375 .69 (2006).

Park et al., 2003, Nature. 423:302-305. .76

Lessard et al., 2003, Nature 423:255-260. .77

78. Wiederschain et al., 2007, Mol Cell Biol. 27(13):4968-4967.

79. Reinisch et al., 2006, Histol Histopathol. 21:1143-1149.

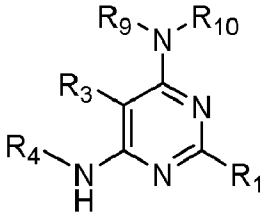
80. Breuer et al., 2005, Lung Cancer. 48:299-306.

بغض النظر عن ما إذا تمت الإشارة إلى تضمين أي من الوثائق المذكورة تحديدًا وبشكل فردي كمرجع، فقد تم تضمين جميع الوثائق المشار إليها في التطبيق الحالي كمرجع لاستخدامها في أي وجميع الأغراض وكأنه تم تضمين كل مرجع على حده بشكل كامل في الوثيقة الحالية.

على الرغم من وصف بعض النماذج بالتفصيل أعلاه، فسيكون من المفهوم بشكل واضح للأشخاص ذوي المهارة العادية في الفن إمكانية إجراء العديد من التعديلات على النماذج دون الخروج عن التعليمات الخاصة به. يقصد بجميع التعديلات المذكورة أن تكون مشمولة في نطاق عناصر الحماية الواردة في هذه الوثيقة.

عناصر الحماية

1. مركب وفقا للصيغة (III):



(III)

أو صورة منه، حيث

R1 عبارة عن أريل غير متجانسة heteroaryl ثنائية الحلقات bicyclic أو سيكليل غير متجانس heterocyclyl ثنائي الحلقات bicyclic بها استبدال على حلقة ذرة كربون carbon atom ring بمجموعة R5 واحدة، أو اثنتين أو ثلاثة أو أربعة، أو على حلقة ذرة نيترو nitro جين nitrogen atom بمجموعة استبدال ذرة أكسجين oxygen atom لتكوين أكسيد- N -N oxide

R3 عبارة عن هالو halo ، هيدروجين hydrogen ، سيانو cyano ، C1-8 ألكيل alkyl ، أمينو amino ، C1-8 ألكيل alkyl -أمينو amino أو (C1-8 ألكيل alkyl)2-أمينو amino ؛

R4 عبارة عن فينيل phenyl ، بها استبدال اختياريا بمجموعات استبدال R6 واحدة، أو اثنتين، أو ثلاثة أو أربعة؛

R5 يتم اختيارها بصورة مستقلة من هالو halo ، C1-8ألكيل alkyl ، سيانو cyano ، هيدروكسيل hydroxyl ، نيترو nitro ، أوكسو oxo ، سيانو cyano -C1-8 ألكيل alkyl ، هالو halo -C1-8 ألكيل alkyl ، هيدروكسيل hydroxyl -C1-8 ألكيل alkyl ، C1-8ألكوكسي alkoxy ، C1-8ألكوكسي alkoxy -C1-8 ألكيل alkyl ، هالو halo -C1-8ألكوكسي alkoxy ، C2-8ألكنيل alkenyl ، C1-8ألكوكسي alkoxy -C2-8 ألكنيل alkenyl ، C2-8 ألكينيل alkynyl ، C1-8 ألكوكسي alkoxy -C2-8 ألكينيل alkynyl ، كربوكسيل، أمينو amino ، C1-8ألكيل alkyl -أمينو amino ، (C1-8ألكيل alkyl)2-أمينو amino ، أمينو amino -C1-8 ألكيل alkyl ، C1-8ألكيل alkyl -أمينو amino -C1-8ألكيل alkyl ، (C1-8ألكيل alkyl)2-أمينو amino -C1-8 ألكيل alkyl ، هيدروكسيل

C1-8- hydroxyl ألكيل C1-8- alkyl -أمينو amino ، هيدروكسيل C1-8- hydroxyl ألكيل
alkyl -أمينو C1-8- amino ألكيل alkyl ، هيدروكسيل C1-8- hydroxyl ألكيل alkyl -
أمينو C1-8- amino ألكيل alkyl -أمينو amino ، C1-8ألكيل alkyl -ثيو، C1-8ألكيل
alkyl -كربونيل carbonyl ، C1-8ألكيل alkyl -كربونيل carbonyl -أمينو amino ، C1-
8ألكيل alkyl -كربونيل carbonyl -أوكسي alkoxy ، C1-8ألكيل alkyl -كربونيل
carbonyl -أوكسي C1-8- alkoxy ألكيل alkyl ، C1-8ألكوكسي alkoxy -كربونيل
carbonyl ، C1-8ألكوكسي alkoxy -كربونيل C1-8- carbonyl ألكيل alkyl ، C1-
8ألكوكسي alkoxy -كربونيل carbonyl -أمينو amino ، C1-8ألكيل alkyl -سلفونيل،
C3-14سيكلو ألكيل alkyl ، أريل aryl ، أريل C1-8- aryl ألكيل alkyl ، أريل aryl -أمينو
amino ، أريل C1-8- aryl ألكيل alkyl -أمينو amino ، أريل غير متجانسة heteroaryl ،
أريل غير متجانسة C1-8- heteroaryl ألكيل alkyl أو سيكليل غير متجانس heterocyclyl
، حيث C3-14سيكلو ألكيل alkyl ، أريل aryl ، أريل غير متجانسة heteroaryl أو سيكليل
غير متجانس heterocyclyl وأجزاء الأريل aryl والأريل غير المتجانسة heteroaryl من أريل
C1-8- aryl ألكيل alkyl ، أريل aryl -أمينو amino ، أريل-C1-8 ألكيل alkyl -أمينو
amino وأريل غير متجانسة C1-8- heteroaryl ألكيل alkyl تكون كل منها بها استبدال
اختياريا بمجموعات استبدال واحدة، أو اثنتين، أو ثلاثة أو أربعة هالو halo ، C1-8 ألكيل
alkyl ، هالو C1-8- halo ألكيل alkyl ، هيدروكسيل C1-8- hydroxyl ألكيل alkyl ،
C1-8ألكوكسي alkoxy ، هالو C1-8- halo ألكوكسي alkoxy ، هيدروكسيل hydroxyl -
C1-8ألكوكسي alkoxy أو كربوكسيل carboxyl ؛

R6 يتم اختيارها بصورة مستقلة من هالو C1-8- halo ألكيل alkyl ، سيانو cyano ، هالو
halo ، نيترو nitro ، C1-8ألكيل alkyl ، هيدروكسيل C1-8- hydroxyl ألكيل alkyl ،
C1-8ألكوكسي alkoxy ، هالو C1-8- halo ألكوكسي alkoxy ، C2-8ألكنيل alkenyl ،
C1-8ألكوكسي alkoxy C2-8- ألكنيل alkenyl ، C2-8ألكينيل alkynyl ، C1-8ألكوكسي
alkoxy C2-8- ألكينيل alkynyl ، كربوكسيل، فورميل، فورميل-أوكسي alkoxy ، C1-
8ألكيل alkyl -كربونيل carbonyl ، هالو C1-8- halo ألكيل alkyl -كربونيل carbonyl ،
C1-8ألكيل alkyl -ثيو، هالو C1-8- halo ألكيل -ثيو alkyl-thio ، أمينو amino ،

C1-8ألكيل alkyl -أمينو amino ، (C1-8ألكيل alkyl)2-أمينو amino ، C1-8ألكيل alkyl -كربونيل carbonyl ، C1-8ألكيل alkyl -كربونيل carbonyl -أوكسي alkoxy ، C1-8ألكيل alkyl -كربونيل carbonyl -أوكسي alkoxy C1-8- ألكيل alkyl ، C1-8ألكوكسي alkoxy -كربونيل carbonyl ، هالو halo -C1-8 ألكوكسي alkoxy -كربونيل carbonyl ، C1-8ألكوكسي alkoxy -كربونيل carbonyl -C1-8 ألكيل alkyl ، C1-8ألكوكسي alkoxy -كربونيل carbonyl -أمينو amino ، C1-8ألكوكسي alkoxy -كربونيل carbonyl -أمينو amino C1-8- ألكيل alkyl ، أمينو carbonyl -أمينو amino C1-8- ألكيل alkyl ، أمينو amino -كربونيل carbonyl ، C1-8ألكيل alkyl -أمينو amino -كربونيل carbonyl ، (C1-8ألكيل alkyl)2-أمينو amino -كربونيل carbonyl ، C1-8ألكيل alkyl -كربونيل carbonyl -أمينو amino C1-8- ألكيل alkyl ، أمينو amino -C1-8 ألكيل alkyl ، C1-8ألكيل alkyl -أمينو amino -C1-8 ألكيل alkyl ، أمينو amino -C1-8 ألكيل alkyl ، C1-8ألكيل alkyl -أمينو amino -C1-8 ألكيل alkyl -أمينو amino ، (C1-8ألكيل alkyl)2-أمينو amino -C1-8 ألكيل alkyl ، هيدروكسيل hydroxyl -C1-8 ألكيل alkyl -أمينو amino ، هيدروكسيل hydroxyl -C1-8 ألكيل alkyl ، C1-8ألكيل alkyl -أمينو amino -C1-8 ألكيل alkyl ، هيدروكسيل hydroxyl -C1-8 ألكيل alkyl -أمينو amino ، ايمينو-C1-8 ألكيل alkyl ، هيدروكسيل hydroxyl -ايمينو-C1-8 ألكيل alkyl ، C1-8ألكوكسي alkoxy -ايمينو-C1-8 ألكيل alkyl ، C1-8ألكيل alkyl -سلفونيل، هالو halo -C1-8 ألكيل alkyl -سلفونيل، أمينو amino -سلفونيل، C1-8ألكيل alkyl -أمينو amino -سلفونيل، (C1-8ألكيل alkyl)2-أمينو amino -سلفونيل، B(OR8)2، C3-14سيكلو ألكيل alkyl ، سيكليل غير متجانس heterocyclyl أريل أو أريل غير متجانسة heteroaryl ، حيث C3-14سيكلو ألكيل alkyl ، سيكليل غير متجانس heterocyclyl ، أريل، وأريل غير متجانسة heteroaryl تكون كل منها بها استبدال اختياريا بمجموعات استبدال واحدة، أو اثنتين، أو ثلاثة أو أربعة هالو halo أو C1-8ألكيل alkyl ؛ و،

R8 تكون بصورة مستقلة عبارة عن هيدروجين hydrogen أو C1-8ألكيل alkyl ؛

R9 و R1 0 عبارة عن هيدروجين hydrogen ؛ حيث يتم اختيار صورة المركب من حمض حر، أو قاعدة حرة، أو ملح، أو إستر ester ، أو هيدرات hydrate ، أو ذوابة solvate ، أو مركب خلابي chelate ، أو مركب احتباسي clathrate ، أو صورة متعددة الشكل ، أو نظير isotopologue ، أو متجاسم stereoisomer ، أو مركب راسيمي racemate ، أو متشاكل enantiomer ، أو مزدوج تجاسم diastereomer أو مركب صنوي tautomer من ذلك.

2. المركب وفقا لعنصر الحماية 1، أو صورة منه، حيث R1 تكون عبارة عن أريل غير متجانسة heteroaryl ثنائية الحلقات bicyclic أو سيكليل غير متجانس heterocyclyl ثنائي الحلقات bicyclic بها استبدال منتقاة من :

1H-indolyl, 2H-indazolyl, 4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazolyl, 1H-benzimidazolyl, imidazo[2,1-b][1,3]thiazolyl, pyrazolo[1,5-a]pyridinyl, pyrazolo[1,5-c]pyrimidinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridinyl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridinyl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridinyl, 4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, imidazo[1,2-a]pyrimidinyl, 7H-purinyl or quinolinyl.

3. المركب وفقا لعنصر الحماية 2، أو صورة منه، حيث R1 تكون عبارة عن أريل غير متجانسة heteroaryl ثنائية الحلقات bicyclic بها استبدال منتقاة من :

1H-indolyl, 1H-benzimidazolyl, pyrazolo[1,5-a]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl or imidazo[1,2-a]pyrimidinyl.

4. المركب وفقا لعنصر الحماية 1، أو صورة منه، يتم اختياره من المجموعة المكونة من:

N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidine-4,6-diamine

2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2-[2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]pyrimidine-4,6-diamine

2-(6-fluoro-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(6-fluoro-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidine-4,6-diamine

2-(2-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

2-(5,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

2-(2-cyclopropyl-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]pyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-2-(2-ethyl-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2-(2,5,6-trimethyl-1 H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

N-[3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-2-(2-methyl-1 H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

[3-(4-amino-6-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}pyrimidin-2-yl)-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl]methanol

2-(2,6-dimethyl-1 H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

2-(6-ethyl-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

2-(4,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

2-(6-ethenyl-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

2-(2-cyclopropyl-6-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

2-(6-fluoro-2-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

2-(6-chloro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

2-(5-chloro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

2-(6-fluoro-2-methylimidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-2-(5,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

2-(2-cyclopropyl-6-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

2-(6-chloro-2-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

2-(6-chloro-2-ethyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-5-fluoro-2-(5-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

2-(6-chloro-2-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

2-(6-chloro-2-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine

2-(6-chloro-2-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine

2-(2-cyclopropyl-6-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-5-fluoro-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-2-(5,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine

حيث يتم اختيار صورة المركب من حمض حر، أو قاعدة حرة، أو ملح، أو إستر ester ، أو هيدرات hydrate ، أو ذوابة solvate ، أو مركب خلابي chelate ، أو مركب احتباسي clathrate ، أو صورة متعددة الشكل ، أو نظير isotopologue ، أو متجاسم stereoisomer ، أو مركب راسيمي racemate ، أو متشاكل enantiomer ، أو مزدوج تجاسم diastereomer أو مركب صنوي tautomer من ذلك.

5. دواء يشتمل على المركب أو صورة منه وفقا لعنصر الحماية 1، لعلاج سرطان يتوسطه Bmi-1.

6. الدواء وفقا لعنصر الحماية 5، حيث يشتمل العلاج على ملامسة خلية بها مستويات Bmi-1 مرتفعة من الخاضع مع كمية من المركب، أو صورة منه، وحيث يتم اختيار الخلية من خلية سرطانية cancer cell ، خلية ورمية tumor cell ، أو خلية جذعية سرطانية cancer stem cell أو خلية جذعية ورمية tumor stem cell ، تحديد كمية فعالة من المركب، أو صورة منه، والذي يثبط وظيفة Bmi-1 في الخلية وبعد ذلك إعطاء الكمية الفعالة من المركب، أو صورة منه، إلى الخاضع.

7. الدواء وفقا لعنصر الحماية 5، حيث يتم إعطاء المركب، أو صورة منه، بكمية في النطاق من 0.001 مجم/كجم/اليوم إلى 500 مجم/كجم/اليوم.

8. الدواء وفقا لعنصر الحماية 5، حيث يتم إعطاء المركب أو صورة منه في توليفة مع واحد أو أكثر من العوامل الإضافية المنتقاة من عوامل مضادة للسرطان anticancer agents ، عوامل مضادة للتكاثر antiproliferative agents ، عوامل علاج كيميائي chemotherapeutic agents ، عوامل متعلقة بالتعديل المناعي immunomodulatory agents ، عوامل مضادة لتكوين الأوعية الدموية anti-angiogenic agents ، عوامل مضادة للالتهابات antiinflammatory agents ، عوامل ألكلة alkylating agents ، عوامل مضادة للالتهابات الستيرويدية وغير الستيرويدية steroidal and non-steroidal antiinflammatory agents ، مسكنات الألم pain relievers ، مضادات اللوكوترين leukotriene antagonists ، P2-مساعدات P2-agonists ، عوامل مضادة للكولين anticholinergic agents ، عوامل هرمونية hormonal agents ، عوامل بيولوجية biological agents ، عوامل ربط التوبولين tubulin binding agents ، الكورتيكوتيد السكري glucocorticoids ، عوامل الكورتيكوستيرويد corticosteroid agents ، عوامل مضادة للجراثيم antibacterial agents ، مضادات الهيستامين antihistamines ، عوامل المضادة للملاريا antimalarial agents ، العوامل المضادة للفيروسات antiviral agents ، والمضادات الحيوية antibiotics ؛ و، اختياريا مع العلاج بالإشعاع radiation.

9. تركيبة صيدلانية لعلاج سرطان يتوسطه Bmi-1 تشتمل على كمية فعالة من المركب أو صورة منه وفقا لعنصر الحماية 1 في مزيج مع سواغ excipient مقبول صيدلانيا.

10. المركب أو صورة منه وفقا لعنصر الحماية 1، يتم اختياره من المجموعة المكونة من:

2-(5,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

2-(2-ethyl-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

2-(6-bromo-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

2-(4,6-difluoro-2-methyl-1 H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

2-(6-chloro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

5-fluoro-2-(5-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

2-(5,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

2-(4,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

2-(2-ethyl-4,6-difluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

5-fluoro-2-(4-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

2-(6-chloro-2-methyl-1H-benzimidazol-1 -yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

2-(2-ethyl-5-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

2-(2-ethyl-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

N-(4-chlorophenyl)-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

N-(3-chlorophenyl)-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

N-(4-chlorophenyl)-2-(4,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine

2-(5,7-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

N-(4-chlorophenyl)-5-fluoro-2-(5-fluoro-2-methyl-1 H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

N-(4-chlorophenyl)-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine.

11. المركب أو صورة منه وفقا لعنصر الحماية 1، يتم اختياره من المجموعة المكونة من:

N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

2-(6-chloro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

2-(5-chloro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(5,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoro-2-(5-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(4,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(2-ethyl-4,6-difluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(5,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoro-2-(4-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(2-ethyl-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

2-(5-chloro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine

2-(6-chloro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(2-ethyl-5-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(2-ethyl-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine

5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1 -yl)-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

2-(4,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

5-fluoro-2-(5-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine.

12. المركب أو صورة منه وفقا لعنصر الحماية 1، يتم اختياره من المجموعة المكونة من:

2-(2-cyclopropyl-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]pyrimidine-4,6-diamine

2-(2-cyclopropyl-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

2-(2-cyclopropyl-5-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

2-(2-cyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

2-(2-cyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine

2-(2-cyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine

2-(2-cyclopropyl-4-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

2-(2-cyclopropyl-4-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine

2-(2-cyclopropyl-4-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine

2-(2-cyclopropyl-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

2-(2-cyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

2-(2-cyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine

2-(2-cyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

N-(4-chlorophenyl)-2-(2-cyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine

N-(4-chloro-3-fluorophenyl)-2-(2-cyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine.

13. المركب أو صورة منه وفقا لعنصر الحماية 1، يتم اختياره من المجموعة المكونة من:

2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine 5-fluoro-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoro-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine

2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

5-chloro-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

5-chloro-2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

5-chloro-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

5-methyl-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

N-(4-chlorophenyl)-5-fluoro-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine 5-fluoro-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

N-(4-chlorophenyl)-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine N-(4-bromophenyl)-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

N-(4-chlorophenyl)-2-(5,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine

2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

N-(4-chlorophenyl)-2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine.

14. المركب أو صورة منه وفقا لعنصر الحماية 1، يتم اختياره من المجموعة المكونة من:

N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-2-(4,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-2-(2-ethyl-4,6-difluoro-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-5-fluoro-2-(4-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

5-fluoro-2-(2-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoro-2-(2-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-5-fluoro-2-(2-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-[2-(difluoromethyl)-6-fluoro-1H-benzimidazol-1-yl]pyrimidine-4,6-diamine

2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(methylsulfanyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine 2-[2-(1-methylcyclopropyl)-1 H-benzimidazol-1-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-[2-(1-methylcyclopropyl)-1H-benzimidazol-1-yl]pyrimidine-4,6-diamine

2-[2-(methoxymethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

2-[2-(propan-2-yl)-1 H-benzimidazol-1-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

2-[2-(difluoromethyl)-1 H-benzimidazol-1-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

2-(2-methylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

2-(2-cyclopropyl-6-fluoro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

2-(5-chloro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

5-fluoro-2-(2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoro-2-(2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-5-fluoro-2-(2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoro-2-(2-methylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyrimidine-4,6-diamine

5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2-(2,6,8-trimethylimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)pyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoro-2-(2,6,8-trimethylimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)pyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-5-fluoro-2-(2,6,8-trimethylimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)pyrimidine-4,6-diamine

5-fluoro-2-(2-methylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

5-fluoro-2-[6-fluoro-2-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidine-4,6-diamine

2-(2-cyclopropylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine

[3-(4-amino-6-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}-5-fluoropyrimidin-2-yl)-5-fluoropyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]methanol

2-[2-(methylsulfanyl)-1 H-benzimidazol-1-yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-2-(2-ethyl-5-fluoropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine

2-(2-ethyl-5-fluoropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-2-(2-ethyl-5-fluoropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine

5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(3-methoxyphenyl)pyrimidine-4,6-diamine

4-{[6-amino-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}benzonitrile

methyl 4-{[6-amino-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}benzoate

5-fluoro-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(3-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine

5-fluoro-N-(3-methoxyphenyl)-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine

N-(4-methoxyphenyl)-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(dimethylamino)phenyl]-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

5-fluoro-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine

5-fluoro-N-(4-methoxyphenyl)-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

4-{[6-amino-5-fluoro-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}benzonitrile

N-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

4-{[6-amino-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}benzonitrile

2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-nitrophenyl)pyrimidine-4,6-diamine

2-(5,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine

2-(5,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoro-2-[2-(methoxymethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]pyrimidine-4,6-diamine

5-fluoro-2-[2-(methoxymethyl)-1 H-benzimidazol-1-yl]-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine

5-fluoro-2-[2-(methoxymethyl)-1 H-benzimidazol-1-yl]-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidine-4,6-diamine

N-(4-chlorophenyl)-5-fluoro-2-[2-(methoxymethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]pyrimidine-4,6-diamine

5-fluoro-2-[2-(methoxymethyl)-1 H-benzimidazol-1 -yl]-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

1-(4-amino-5-fluoro-6-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}pyrimidin-2-yl)-2-methyl-1H-benzimidazole-6-carbonitrile

1-(4-amino-6-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}-5-fluoropyrimidin-2-yl)-2-methyl-1H-benzimidazole-6-carbonitrile

1-{4-amino-5-fluoro-6-[(4-methylphenyl)amino]pyrimidin-2-yl}-2-methyl-1H-benzimidazole-6-carbonitrile

1-{4-amino-5-fluoro-6-[(4-methoxyphenyl)amino]pyrimidin-2-yl}-2-methyl-1H-benzimidazole-6-carbonitrile

1-(4-amino-6-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}-5-fluoropyrimidin-2-yl)-2-methyl-1H-benzimidazole-5-carbonitrile

1-{4-amino-5-fluoro-6-[(4-methylphenyl)amino]pyrimidin-2-yl}-2-methyl-1H-benzimidazole-5-carbonitrile

1-{4-amino-5-fluoro-6-[(4-methoxyphenyl)amino]pyrimidin-2-yl}-2-methyl-1H-benzimidazole-5-carbonitrile

1-(4-amino-5-fluoro-6-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}pyrimidin-2-yl)-2-methyl-1H-benzimidazole-5-carbonitrile

1-{4-amino-6-[(4-chlorophenyl)amino]-5-fluoropyrimidin-2-yl}-2-methyl-1H-benzimidazole-5-carbonitrile

N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoro-2-(2-methyl-6-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

5-fluoro-2-(2-methyl-6-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine

5-fluoro-N-(4-methoxyphenyl)-2-(2-methyl-6-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl]-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

5-fluoro-2-(2-methyl-6-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

5-fluoro-N-(4-methoxyphenyl)-2-(2-methylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyrimidine-4,6-diamine

2-(4,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine

2-(4,6-difluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidine-4,6-diamine

5-fluoro-2-(6-methoxy-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

N-(4-chlorophenyl)-5-fluoro-2-(6-methoxy-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

5-fluoro-2-(6-methoxy-2-methyl-1H-benzimidazol-1 -yl)-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoro-2-(6-methoxy-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

5-fluoro-2-(6-methoxy-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine

5-fluoro-2-(6-methoxy-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidine-4,6-diamine

N-(4-chlorophenyl)-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)pyrimidine-4,6-diamine

5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidine-4,6-diamine

5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine

5-fluoro-2-(2-methyl-5-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine

5-fluoro-N-(4-methoxyphenyl)-2-(2-methyl-5-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

2-(6-amino-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidine-4,6-diamine

2-(6-amino-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine

2-(6-amino-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine

N-(4-chloro-3-fluorophenyl)-5-fluoro-2-(5-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

N-(4-chloro-3-fluorophenyl)-5-fluoro-2-(2-methyl-1 H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

N-(4-chloro-3-fluorophenyl)-5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine

2-(6-fluoro-2-methyl-1 H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidine-4,6-diamine

N-[4-(dimethylamino)phenyl]-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

N-(4-chloro-3-fluorophenyl)-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine

2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(3-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine

2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine

2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidine-4,6-diamine

N-(4-chloro-3-fluorophenyl)-2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine

2-(2-cyclopropyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5-fluoro-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidine-4,6-diamine

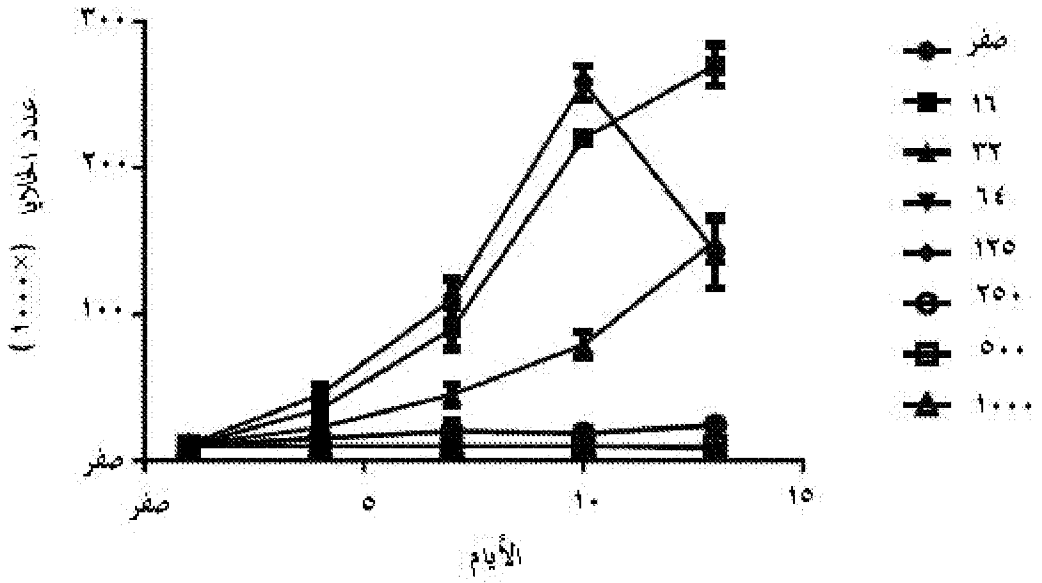
5-fluoro-2-(5-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-methylphenyl)pyrimidine-4,6-diamine

5-fluoro-2-(5-fluoro-2-methyl-1 H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-methoxyphenyl)pyrimidine-4,6-diamine

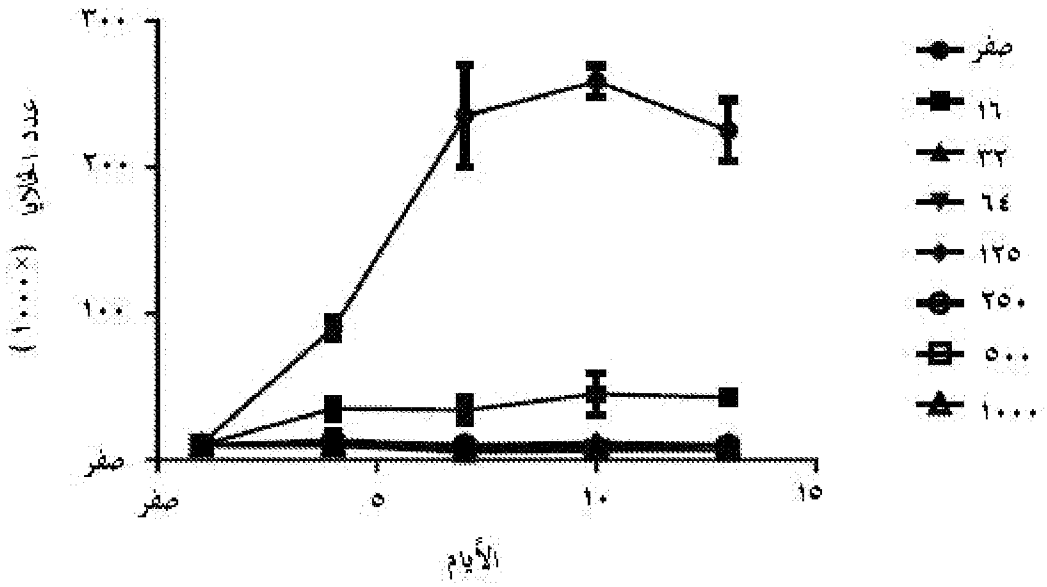
2-(6-amino-2-methyl-1H-benzimidazol-1 -yl)-5-fluoro-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine

15. المركب أو صورة منه وفقا لأي من عناصر الحماية 1 إلى 4 و 10، حيث يكون المركب هو 5-فلورو-2-(6-فلورو-2-ميثيل-H1-بنزيميدازول-1-يل)-N-[4-(تراي فلورو ميثيل)

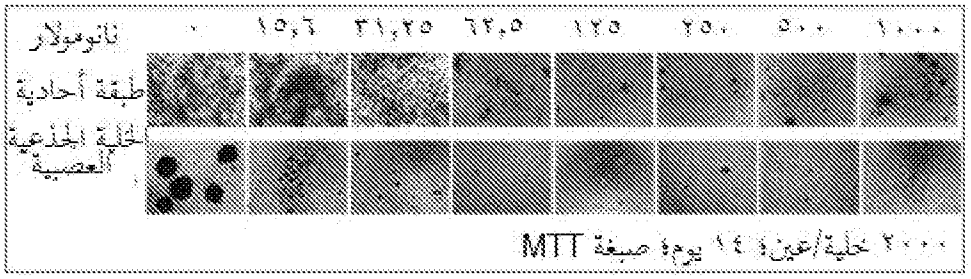
فينيل phenyl]بيريميدين-4، 6-ثنائي أمين -5-fluoro-2-(6-fluoro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidine-4,6-diamine ، أو صورة منه.


٣٠٠
٢٠٠
١٠٠
صفر
عدد الخلايا (×١٠٠٠)
صفر
٥
١٠
١٥
الأيام
صفر
١٦
٣٢
٦٤
١٢٥
٢٥٠
٥٠٠
١٠٠٠

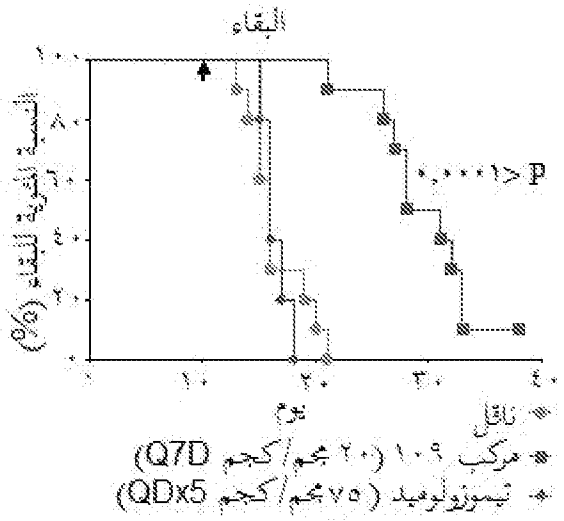
شكل ١


٣٠٠
٢٠٠
١٠٠
صفر
عدد الخلايا (×١٠٠٠)
صفر
٥
١٠
١٥
الأيام
صفر
١٦
٣٢
٦٤
١٢٥
٢٥٠
٥٠٠
١٠٠٠

شكل ٢


نانومولار
٠
١٥,٦
٣١,٢٥
٦٢,٥
١٢٥
٢٥٠
٥٠٠
١٠٠٠
طبقة أحادية
الخلية الجذعية العصبية
٢٠٠٠ خلية/عين؛ ١٤ يوم؛ صبغة MTT

الشكل ٣


البقاء
النسبة المئوية للبقاء (%)
١٠٠
٨٠
٦٠
٤٠
٢٠
٠
٠
١٠
٢٠
٣٠
٤٠
يوم
P<٠,٠٠٠١
ناقل
مركب ١٠٩ (٢٠ مجم/كجم Q7D)
تيموزولوميد (٧٥ مجم/كجم QDx5)

الشكل ٤

مدة سريان هذه البراءة عشرون سنة من تاريخ إيداع الطلب

وذلك بشـرط تسـديد المقابل المالي السـنوي للبراءة وعدم بطلانها أو سـقوطها لمخالفتها لأي من أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة والأصناف النباتية والنماذج الصناعية أو لائحته التنفيذية.

صادرة عن

الهيئة السعودية للملكية الفكرية

ص ب ٦٥٣١ ، الرياض ١٣٣٢١ ، المملكة العربية السعودية

SAIP@SAIP.GOV.SA