مدينة الملك عبدالعزيز
للعلوم والتقنية KACST

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

[11] رقم البراءة: ٢٤١٨
[45] تاريخ المنح: ١٤٣١/٠٤/١٩ هـ
الموافـــق: ٢٠١٠/٠٤/٠٤ م

[12] براءة اختراع

[72] اسم المخترع: تيجي كيمورا، نوريتاكا كيتازاوا، توشيهيكو كانكو، نوبواكي ساتو، كوكي كاوانو، كويتشي إيتو، إريكو دوي، مامورو تاكايشي، تاكيو ساساكي، تاكيهيكو مياجاوا، هيرواكي هاجيوارا، تاكاشي دوكو

[73] مالك البراءة: إيساي آر آند دي منجمنت كو.، ليمتد.،
عنوانه: ٦- ١٠، كويشيكاوا ٤- تشوم، بنكيو- كو، طوكيو، اليابان

[74] جنسيته: يابانية

[21] الوكيل: ناصر علي كدسة

[22] رقم الطلب: ٠٧٢٨٠٠٩٤
تاريخ الإيداع: ١٤٢٨/٠٢/١٧ هـ
الموافق: ٢٠٠٧/٠٣/٠٧ م

[30] بيانات الأسبقية:

JP	٢٠٠٦٠٦٣٥٦٢	٢٠٠٦/٠٣/٠٩م

[51] التصنيف الدولي (IPC^8):
A61K 031/416، C07D 233/060

[56] المراجع:

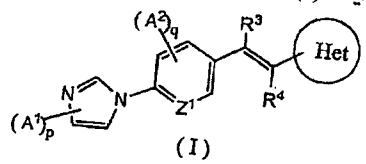
WO	٢٠٠٥١١٥٩٩٠	٢٠٠٥/١٢/٠٨م
JP	٢٠٠٤٥٢٠٣٩٢	٢٠٠٤/٠٧/٠٨م
WO	٢٠٠٤٠٧١٤٤٧	٢٠٠٤/١٢/٢٦م
WO	٢٠٠٥٠٨٠٣٤٦	٢٠٠٥/٠٩/٠١م

اسم الفاحص: هشام بن سعد العريفي

[54] اسم الاختراع: مشتقات سينواميد متعددة الحلقة

Multi-cyclic cinnamide derivatives

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بمركب compound من الصيغة (I):



(I)

أو ملح مقبول دوائياً pharmacologically acceptable salt منه، حيث Ar_1 يمثل مجموعة imidazolyl التي قد تستبدل مع مجموعة C1-6 alkyl، إلخ، Ar_2 يمثل مجموعة phenyl التي قد تستبدل مع مجموعة C1-6 alkoxy، إلخ، X_1 يمثل رابطة ثنائية، إلخ، وHet يمثل مجموعة imidazolyl التي قد تستبدل مع مجموعة C1-6 alkyl، إلخ، الذي له تأثير كعامل وقائي أو علاجي لمرض يسببه Aβ (Amyloid-β).

عدد عناصر الحماية (١٦)

مشتقات سينامايد متعددة الحلقة

Multi-Cyclic Cinnamide Derivatives

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بدواء pharmaceutical، بتحديد أكثر بمشتق multi-cyclic cinnamide وبإنتاج مثبط inhibitor مادة نشوانية- بيتا amyloid-β (يشار إليها هنا لاحقا Aβ) يشتمل على المشتق كمقوم نشط active ingredient الذي يكون فعال لمعالجة مرض تحلل عصبي بسبب Aβ مثل مرض Alzheimer أو عرض Down.

إن مرض Alzheimer هو مرض يتميز بتحلل وفقد في الخلايا العصبية وأيضا بتكوين طبقات تصلب عند الشيخوخة وتغير ليفي عصبي. في الوقت الحالي، تتقيد معالجة مرض Alzheimer بعلاجات للأعراض المرضية باستخدام عامل يحسن العرض المرضي متمثل في مثبط acetylcholinesterase، ولم يكتشف بعد العلاج الأساسي الذي يمنع تطور المرض. هناك حاجة ضرورية لإيجاد طريقة للتحكم في سبب بداية الحالات المرضية لتوليد العلاج الأساسي لمرض Alzheimer.

إن البروتينات Aβ proteins التي هي مواد أيض لبروتينات مصدر أولي نشواني (هنا لاحقا يسمى APP)، يعتبر داخل بدرجة كبيرة في تحلل وفقد الخلايا العصبية بالإضافة إلى ابتداء أعراض العته، على سبيل المثال، انظر:

Klein WL, and seven others, Alzheimer's disease-affected brain: Presence of oligomeric Aβ ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss, Proceeding National Academy of Science USA 2003, Sep 2; 100(18), p.10417-10422; and Nitsch RM, and sixteen others, Antibodies against β-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease, Neuron, 2003, May 22; 38, p.547-554.

إن المكونات الرئيسية لبروتين Aβ، هي Aβ40 المتكونة من ٤٠ amino acid و Aβ42 التي بها إثنين من amino acids الإضافية عند الطرف-C. تميل Aβ40 و Aβ42 إلى التراكم المرتفع، على سبيل المثال، انظر:

Jarrett JT, and two others, The carboxy terminus of the β amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: Implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease, Biochemistry, 1993, 32(18), p.4693-4697,

وتشكلان مكونات رئيسية لطبقات تصلب عند الشيخوخة، على سبيل المثال، انظر:

Jarrett JT, and two others, The carboxy terminus of the β amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: Implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease, Biochemistry, 1993, 32(18), p.4693-4697; Glenner GG, and one other, Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein, Biochemical and biophysical research communications, 1984, May 16, 120(3), p.885-890; and Masters CL, and five others, Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome, Proceeding National Academy of Science USA, 1985, Jun, 82(12), p.4245-4249,

وإضافة لذلك، من المعروف أن طفرات APP وجينات presenelin، الملحوظة في مرض Alzheimer الوراثي، تزيد إنتاج Aβ40 وAβ42، على سبيل المثال، انظر:

Gouras GK, and eleven others, Intraneuronal Aβ42 accumulation in human brain, American Journal of Pathology, 2000, Jan, 156(1), p.15-20; Scheuner D, and twenty others, Secreted amyloid β-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease, Nature Medicine, 1996, Aug, 2(8), p.864-870; and Forman MS, and four others, Differential effects of the swedish mutant amyloid precursor protein on β-amyloid accumulation and secretion in neurons and nonneuronal cells, The Journal of Biological Chemistry, 1997, Dec 19, 272(51), p.32247-32253.

طبقا لذلك، فإن المركب الذي يقلل إنتاج Aβ40 وAβ42 متوقع كمثبط للسيطرة على تطور مرض Alzheimer أو لمنع المرض.

تُنتَج Aβ عند فصل APP بواسطة β-secretase وجوهريا بواسطة γ-secretase. لهذا السبب، فقد أجريت محاولات لتوليد مثبطات γ-secretase وβ-secretase بغرض تقليل إنتاج

Aβ. إن الكثير من مثبطات secretase هذه المعروفة تماما هي، على سبيل المثال، peptides ومماثلات peptidemimetics مثل L-685,458، على سبيل المثال، انظر:

Shearman MS, and nine others, L-685,458, an Aspartyl Protease Transition State Mimic, Is a Potent Inhibitor of Amyloid β-Protein Precursor γ-Secretase Activity, Biochemistry, 2000, Aug 1, 39(30), p.8698-8704,

و LY-411575، على سبيل المثال، انظر:

Shearman MS, and six others, Catalytic Site-Directed γ-Secretase Complex Inhibitors Do Not Discriminate Pharmacologically between Notch S3 and β-APP Cleavages, Biochemistry, 2003, Jun 24, 42(24), p.7580-7586; Lanz TA, and three others, Studies of Aβ pharmacodynamics in the brain, cerebrospinal fluid, and plasma in young (plaque-free) Tg2576 mice using the γ-secretase inhibitor N2-[(2S)-2-(3,5-difluorophenyl)-2-hydroxyethanoyl]-N1-[(7S)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl]-L-alaninamide (LY-411575), The journal of pharmacology and experimental therapeutics, 2004, Apr, 309(1), p.49-55; and Wong GT, and twelve others, Chronic treatment with the γ-secretase inhibitor LY-411,575 inhibits β-amyloid peptide production and alters lymphopoiesis and intestinal cell differentiation, The journal of biological chemistry, 2004, Mar 26, 279(13), p.12876-12882.

يكشف WO 2004/110350، كمركبات peptide عصبية، عن مجموعة من مركبات لها حلقات aromatic متعددة، لكن المركبات (VI) في الصفحة ١٧ من WO 2004/110350 تختلف عن مركبات الاختراع الحالي في أنها تقتصر فقط على مجموعة من مركبات لها مجموعة 2-aminothiazolyl كبناء رئيسي.

الوصف العام للاختراع

كما هو مذكور أعلاه، فإن المركب الذي يمنع إنتاج Aβ40 وAβ42 من APP متوقع كعامل وقائي أو علاجي للأمراض التي تسببها Aβ المتمثلة بمرض Alzheimer. على أية حال، فإن مركب غير peptide الذي يمنع إنتاج Aβ40 وAβ42 والذي له تأثير طبي ممتاز

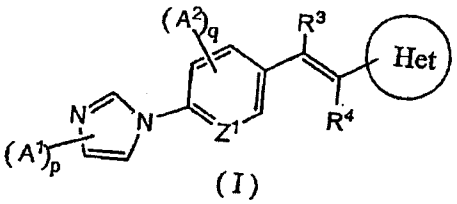
لم يتم التعرف عليه بعد. طبقا لذلك، فهناك حاجة لمركب جديد قليل الوزن الجزيئي يثبط إنتاج Aβ40 وAβ42.

كنتيجة للدراسات الواسعة، لقد أجرى المخترعون الحاليون دراسات مكثفة وأكتشفوا أولا مركب nonpeptidic cinnamide يثبط إنتاج Aβ40 وAβ42 من APP واكتشفوا عامل وقائي أو علاجي لمرض بسبب Aβ، متمثل بمرض Alzheimer. بذلك أتموا الاختراع الحالي.

بصفة خاصة، يتعلق الاختراع الحالي بالبنود من (١) إلى (٤٢) التالية:

(١) مركب متمثل في الصيغة (I):

[الصيغة ١]



(I)

أو ملح مقبول دوائياً منه، حيث Ar_1 يمثل مجموعة imidazolyl، مجموعة triazolyl أو مجموعة tetrazolyl التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A1، Ar_2 يمثل مجموعة phenyl، مجموعة pyrimidinyl أو مجموعة pyridinyl التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A2، X_1 يمثل $-C\equiv C-$ أو $-CR^3=CR^4-$ أو $=CR^5-$ (حيث يكون R^3، R^4 وR^5 متماثلين أو مختلفين وكل منهم يمثل بديل مختار من مجموعة البديل A3)، و

Het هو أحادي التكافؤ أو ثنائي التكافؤ ويمثل:

(١) مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ أعضاء،

(٢) مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ أعضاء متكثفة مع مجموعة حلقة non-aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو أو

(٣) مجموعة حلقة aromatic heterocyclic ذات ٥ أعضاء متكثفة مع مجموعة non-aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو،

الذي قد يستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A4 التالية.

مجموعة البديل A1: (١) ذرة هيدروجين، (٢) ذرة halogen، (٣) مجموعة cyano، (٤) مجموعة nitro، (٥) مجموعة C3-8 cycloalkyl، (٦) مجموعة C2-6 alkenyl، (٧) مجموعة C2-6 alkynyl، (٨) مجموعة C1-6 alkoxy، (٩) مجموعة C3-8 cycloalkoxy،

(١٠) مجموعة formyl، (١١) مجموعة C1-6 alkylcarbonyl و(١٢) مجموعة C1-6 alkyl (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkyl مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl، مجموعة cyano، مجموعة C1-6 alkoxy، مجموعة C3-8 cycloalkyl ومجموعة C1-6 alkylcarbonyl)؛

مجموعة البديل A2: (١) ذرة هيدروجين، (٢) ذرة halogen، (٣) مجموعة hydroxyl، (٤) مجموعة cyano، (٥) مجموعة C1-6 alkoxy (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkoxy مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة cyano، مجموعة C1-6 alkyl، مجموعة C2-6 alkenyl، مجموعة C2-6 alkynyl ومجموعة C3-8 cycloalkyl)، (٦) مجموعة C3-8 cycloalkoxy، (٧) مجموعة C2-6 alkenyloxy و(٨) مجموعة C2-6 alkynyloxy؛

مجموعة البديل A3: (١) ذرة هيدروجين، (٢) ذرة halogen، (٣) مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5، (٤) مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5، (٥) مجموعة C1-6 alkyl (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkyl مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من مجموعة formyl، ذرة halogen، مجموعة hydroxyl، مجموعة hydroxyl لها مجموعة حماية، مجموعة cyano، مجموعة C2-6 alkenyl، مجموعة C2-6 alkynyl، مجموعة C3-8 cycloalkyl، مجموعة C1-6 alkoxy، مجموعة C1-6 alkylthio، مجموعة C1-6 alkylsulfinyl، مجموعة C1-6 alkylsulfonyl، مجموعة C1-6 alkylcarbonyl، مجموعة amino (حيث قد تستبدل مجموعة amino مع ١ إلى ٢ من مجموعة C1-6 alkyl إختياريا لها ١ إلى ٣ ذرات halogen)، مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5، مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5، مجموعة حلقة non-aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5، مجموعة non-aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5، و-X-A (حيث X يمثل مجموعة imino، -O- أو -S-، و A يمثل مجموعة حلقة

aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو أو مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5)) و(٦) مجموعة C1-6 alkoxy التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ ذرات halogen؛

مجموعة البديل A4: (١) ذرة هيدروجين، (٢) ذرة halogen، (٣) مجموعة hydroxyl، (٤) مجموعة cyano، (٥) مجموعة nitro، (٦) مجموعة cycloalkyl C3-8، (٧) مجموعة C2-6 alkenyl التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5، (٨) مجموعة C2-6 alkynyl التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5، (٩) مجموعة cycloalkoxy C3-8، (١٠) مجموعة cycloalkylthio C3-8، (١١) مجموعة formyl، (١٢) مجموعة C1-6 alkylcarbonyl التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5، (١٣) مجموعة C1-6 alkylthio التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5، (١٤) مجموعة C1-6 alkylsulfinyl التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5، (١٥) مجموعة C1-6 alkylsulfonyl التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5، (١٦) مجموعة hydroxyimino، (١٧) مجموعة C1-6 alkoxyimino، (١٨) مجموعة C1-6 alkyl التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5، (١٩) مجموعة C1-6 alkoxy التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5، (٢٠) مجموعة amino التي قد تستبدل مع بديل واحد أو بديلين مختارين من مجموعة البديل A5، (٢١) مجموعة carbamoyl التي قد تستبدل مع بديل واحد أو بديلين مختارين من مجموعة البديل A5، (٢٢) مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5، (٢٣) مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5، (٢٤) مجموعة حلقة non-aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5، (٢٥) مجموعة non-aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5، (٢٦) مجموعة C2-6 alkenyloxy، (٢٧) مجموعة C2-6 alkynyloxy، (٢٨) مجموعة C3-8 cycloalkylsulfinyl، (٢٩) مجموعة C3-8 cycloalkylsulfonyl، (٣٠) -X-A (حيث X يمثل مجموعة imino، -O- أو -S-، و A يمثل مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon

ذات ٦ إلى ١٤ عضو أو مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A6)، (٣١) -CO-A (حيث يكون A كما تحدد أعلاه)، (٣٢) =CH-A (حيث يكون A كما تحدد أعلاه)، (٣٣) مجموعة carboxyl و(٣٤) مجموعة C1-6 alkoxycarbonyl؛

مجموعة البديل A5: (١) ذرة هيدروجين، (٢) ذرة halogen، (٣) مجموعة hydroxyl، (٤) مجموعة cyano، (٥) مجموعة nitro، (٦) مجموعة C3-8 cycloalkyl، (٧) مجموعة C2-6 alkenyl، (٨) مجموعة C2-6 alkynyl، (٩) مجموعة C3-8 cycloalkoxy، (١٠) مجموعة C3-8 cycloalkylthio، (١١) مجموعة formyl، (١٢) مجموعة C1-6 alkylcarbonyl، (١٣) مجموعة C1-6 alkylthio، (١٤) مجموعة C1-6 alkylsulfinyl، (١٥) مجموعة C1-6 alkylsulfonyl، (١٦) مجموعة hydroxyimino، (١٧) مجموعة C1-6 alkoxyimino، (١٨) مجموعة C1-6 alkyl (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkyl مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A6، مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو (حيث قد تستبدل مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A6) ومجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو (حيث قد تستبدل مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A6))، (١٩) مجموعة C1-6 alkoxy (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkoxy مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A6، مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو (حيث قد تستبدل مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A6) ومجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو (حيث قد تستبدل مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A6))، (٢٠) مجموعة amino التي قد تستبدل مع مجموعة واحدة أو مجموعتين C1-6 alkyl، (٢١) مجموعة carbamoyl التي قد تستبدل مع مجموعة واحدة أو مجموعتين C1-6 alkyl، (٢٢) مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A6، (٢٣) مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣

بدائل مختارة من مجموعة البديل A6، (٢٤) مجموعة حلقة non-aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A6، (٢٥) مجموعة non-aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A6، (٢٦) مجموعة C2-6 alkenyloxy، (٢٧) مجموعة C2-6 alkynyloxy، (٢٨) مجموعة C3-8 cycloalkylsulfinyl، (٢٩) مجموعة C3-8 cycloalkylsulfonyl، (٣٠) X-A- (حيث X يمثل مجموعة imino، -O- أو -S-، و A يمثل مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو أو مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A6)، (٣١) CO-A- (حيث يكون A كما تحدد أعلاه)، (٣٢) =CH-A (حيث يكون A كما تحدد أعلاه)، (٣٣) مجموعة carboxyl و(٣٤) مجموعة C1-6 alkoxycarbonyl؛

مجموعة البديل A6: (١) ذرة هيدروجين، (٢) ذرة halogen، (٣) مجموعة hydroxyl، (٤) مجموعة cyano، (٥) مجموعة amino التي قد تستبدل مع مجموعة واحدة أو مجموعتين C1-6 alkyl، (٦) مجموعة C1-6 alkyl (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkyl مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl، مجموعة cyano، مجموعة amino التي قد تستبدل مع مجموعة واحدة أو مجموعتين C1-6 alkyl) و(٧) مجموعة C1-6 alkoxy (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkoxy مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl، مجموعة cyano، مجموعة amino التي قد تستبدل مع مجموعة واحدة أو مجموعتين C1-6 alkyl)؛

(٢) المركب أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا إلى (١)، حيث يكون Ar_1 هو مجموعة imidazolyl أو مجموعة triazolyl؛

(٣) المركب أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا إلى (١) أو (٢)، حيث يكون Ar_1 هو مجموعة imidazolyl؛

(٤) المركب أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا لأي واحد من (١) إلى (٣)، حيث يستبدل Ar_1 مع بديل واحد أو بديلين مختارين من المجموعة المتكونة من (١) ذرة هيدروجين، (٢) ذرة halogen، (٣) مجموعة cycloalkyl C3-8، (٤) مجموعة

C2-6 alkenyl، (٥) مجموعة C2-6 alkynyl و(٦) مجموعة C1-6 alkyl (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkyl مع ١ إلى ٣ ذرات halogen)؛

(٥) المركب أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا لأي واحد من (١) إلى (٤)، حيث يستبدل Ar_1 مع مجموعة C1-6 alkyl؛

(٦) المركب أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا لأي واحد من (١) إلى (٥)، حيث يكون Ar_2 هو مجموعة pyrimidinyl، مجموعة pyridinyl أو مجموعة phenyl؛

(٧) المركب أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا لأي واحد من (١) إلى (٥)، حيث يكون Ar_2 هو مجموعة pyridinyl؛

(٨) المركب أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا لأي واحد من (١) إلى (٥)، حيث يكون Ar_2 هو مجموعة phenyl؛

(٩) المركب أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا لأي واحد من (١) و(٦) إلى (٨)، حيث يستبدل Ar_2 مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من (١) ذرة هيدروجين، (٢) ذرة halogen، (٣) مجموعة hydroxyl، (٤) مجموعة cyano، (٦) مجموعة C1-6 alkoxy (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkoxy مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من مجموعة C1-6 alkyl، مجموعة C2-6 alkenyl، مجموعة C2-6 alkynyl ومجموعة C3-8 cycloalkyl)، (٧) مجموعة C2-6 alkenyloxy و(٨) مجموعة C2-6 alkynyloxy؛

(١٠) المركب أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا لأي واحد من (١) و(٦) إلى (٩)، حيث يستبدل Ar_2 مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من (١) ذرة هيدروجين، (٢) ذرة halogen، (٣) مجموعة cyano و(٤) مجموعة C1-6 alkoxy؛

(١١) المركب أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا لأي واحد من (١) و(٦) إلى (١٠)، حيث يستبدل Ar_2 مع مجموعة C1-6 alkoxy؛

(١٢) المركب أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا إلى (١)، حيث يكون X_1 هو -C≡C- أو $-CR^3=CR^4-$ (حيث يكون R^3 وR^4 متماثلين أو مختلفين وكل منهما يمثل بديل مختار من مجموعة البديل A3)؛

(١٣) المركب أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا إلى (١)، حيث يكون X_1 هو $-CR^5=$ (حيث R^5 يمثل بديل مختار من مجموعة البديل A3)؛

(١٤) المركب أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا إلى (١) أو (١٢)، حيث يكون X_1 هو -C≡C-؛

(١٥) المركب أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا إلى (١) أو (١٢)، حيث X_1 يمثل -CR^3=CR^4- (حيث يكون R^3 وR^4 متماثلين أو مختلفين وكل منهما يمثل بديل مختار من مجموعة البديل A3)؛

(١٦) المركب أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا إلى (١)، (١٢) أو (١٥)، حيث X_1 يمثل -CR^3=CR^4- (حيث R^3 وR^4 يمثلان (١) ذرة هيدروجين، (٢) مجموعة C1-6 alkyl، (٣) مجموعة alkoxy، أو (٤) ذرة halogen)؛

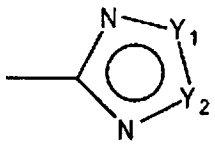
(١٧) المركب أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا إلى (١)، (١٢)، (١٥) أو (١٦)، حيث يكون X_1 هو -CH=CH-؛

(١٨) المركب أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا إلى (١)، حيث يكون Het هو أحادي التكافؤ وهو (١) مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ أعضاء، (٢) مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ أعضاء متكثفة مع مجموعة حلقة non-aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو أو (٣) مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ أعضاء متكثف مع مجموعة non-aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو، التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A4 كما هو موصوف في (١)؛

(١٩) المركب أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا إلى (١)، حيث يكون Het هو ثنائي التكافؤ وهو (١) مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ أعضاء، (٢) مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ أعضاء متكثفة مع مجموعة حلقة non-aromatic hydrocarbon ذات ٥ إلى ١٤ عضو أو (٣) مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ أعضاء متكثف مع مجموعة non-aromatic heterocyclic ذات ٦ إلى ١٤ عضو، التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A4 كما هو موصوف في (١)؛

(٢٠) المركب أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا إلى (١) أو (١٨)، حيث يكون Het هو مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ أعضاء متمثلة في الصيغة:

[الصيغة ٢]



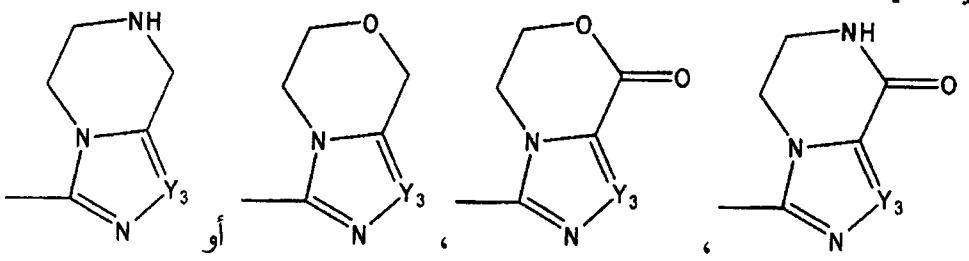
حيث يكون Y_1 وY_2 متماثلين أو مختلفين وكل منهما يمثل مجموعة methine أو ذرة كربون، مجموعة imino أو ذرة نيتروجين، ذرة أوكسجين، أو ذرة كبريت؛

(٢١) المركب أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا لأي واحد من (١) و(١٨) إلى (٢٠)، حيث يكون Het هو مجموعة imidazolyl، مجموعة tetrazolyl أو مجموعة triazolyl؛

(٢٢) المركب أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا إلى (١)، (١٨)، (٢٠) أو (٢١)، حيث يكون Het هو مجموعة imidazolyl أو مجموعة triazolyl التي قد تستبدل مع بديل واحد أو بديلين مختارين من المجموعة المتكونة من (١) مجموعة C1-6 alkyl (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkyl مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl، مجموعة C1-6 alkyl، مجموعة C1-6 alkoxy، مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو (حيث قد تستبدل مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl، مجموعة C1-6 alkyl (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkyl مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl ومجموعة C1-6 alkoxy) ومجموعة C1-6 alkoxy (حيث قد تستبدل C1-6 alkoxy مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl ومجموعة C1-6 alkoxy)) ومجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو (حيث قد تستبدل مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl، مجموعة C1-6 alkyl (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkyl مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl ومجموعة C1-6 alkoxy) ومجموعة C1-6 alkoxy (حيث قد تستبدل C1-6 alkoxy مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl ومجموعة C1-6 alkoxy))، (٢) مجموعة C1-6 alkoxycarbonyl، (٣) مجموعة carboxyl، (٤) مجموعة carbamoyl التي قد تستبدل مع مجموعة C1-6 alkyl لها اختياريا ١ إلى ٣ ذرات halogen، (٥) مجموعة

حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو (حيث قد تستبدل مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl، مجموعة C1-6 alkyl (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkyl مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl ومجموعة C1-6 alkoxy) ومجموعة C1-6 alkoxy (حيث قد تستبدل C1-6 alkoxy مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl ومجموعة C1-6 alkoxy)) و(٦) مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو (حيث قد تستبدل مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl، مجموعة C1-6 alkyl (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkyl مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl ومجموعة C1-6 alkoxy)، مجموعة C1-6 alkoxy (حيث قد تستبدل C1-6 alkoxy مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl ومجموعة C1-6 alkoxy) وذرة halogen)، أو مجموعة متمثلة في الصيغة:

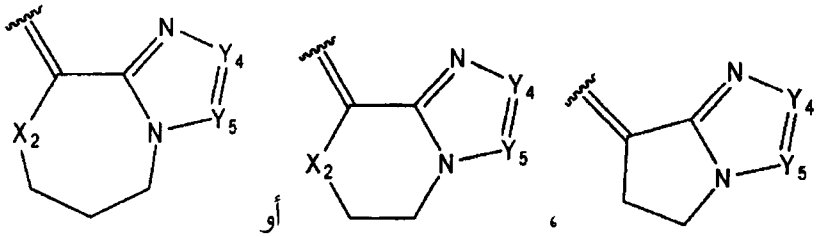
[الصيغة ٣]



التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A4، حيث Y_3 يمثل مجموعة methine أو ذرة نيتروجين؛

(٢٣) المركب أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا إلى (١)، (١٩) أو (٢١)، حيث يتمثل Het في الصيغة:

[الصيغة ٤]

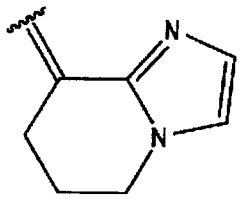


أو ،

التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A4، حيث X_2 يمثل ذرة أوكسجين أو مجموعة methylene، وY_4 وY_5 متماثلين أو مختلفين وكل منهما يمثل مجموعة methine أو ذرة نيتروجين؛

(٢٤) المركب أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا إلى (١)، (١٩)، (٢١) أو (٢٣)، حيث يتمثل Het في الصيغة:

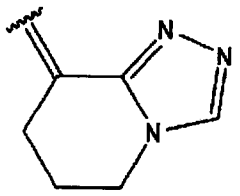
[الصيغة ٥]



التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A4؛

(٢٥) المركب أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا إلى (١)، (١٩)، (٢١) أو (٢٣)، حيث يتمثل Het في الصيغة:

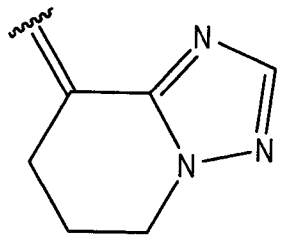
[الصيغة ٦]



التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A4؛

(٢٦) المركب أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا إلى (١)، (١٩)، (٢١) أو (٢٣)، حيث يتمثل Het في الصيغة:

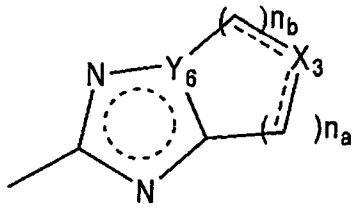
[الصيغة ٧]



التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A4؛

(٢٧) المركب أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا إلى (١)، (١٨)، (٢٠) أو (٢١)، حيث يكون Het هو مجموعة متمثلة في الصيغة:

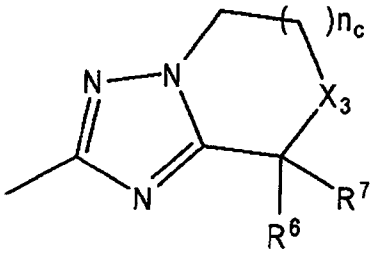
[الصيغة ٨]



التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A4، حيث ⎓ يمثل رابطة فردية أو رابطة ثنائية، X_3 يمثل مجموعة methine أو مجموعة methylene، مجموعة imino، ذرة أوكسجين، ذرة كبريت أو $-SO_2-$، التي قد تستبدل مع بديل مختار من مجموعة البديل A4، Y_6 يمثل ذرة كربون أو ذرة نيتروجين، وn_a وn_b كل على حدة يمثل عدد صحيح من صفر إلى ٣؛

(٢٨) المركب أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا إلى (٢٧)، حيث يكون Het هو مجموعة متمثلة في الصيغة:

[الصيغة ٩]



التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A4، حيث يكون R^6 وR^7 متماثلين أو مختلفين وكل منهما يمثل بديل مختار من مجموعة البديل A4، X_3 كما تحدد في عنصر الحماية ٢٧، وn_c يمثل عدد صحيح من صفر إلى ٢؛

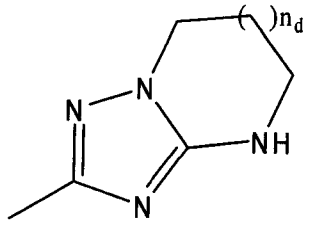
(٢٩) المركب أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا إلى (٢٨)، حيث R^6 يمثل مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو أو مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A4؛

(٣٠) المركب أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا إلى (٢٨)، حيث R^6 يمثل مجموعة phenyl، مجموعة pyridinyl أو مجموعة naphthyl التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من (١) ذرة هيدروجين، (٢) ذرة halogen، (٣) مجموعة cyano، (٤) مجموعة C1-6 alkoxy (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkoxy مع ١ إلى ٣ ذرات halogen)، (٥) مجموعة C1-6 alkyl (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkyl مع ١ إلى ٣ ذرات halogen)، و(٦) مجموعة amino التي قد تستبدل مع مجموعة واحدة أو مجموعتين C1-6 alkyl؛

(٣١) المركب أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا إلى (٢٨)، حيث R^7 يمثل مجموعة بديل مختارة من المجموعة المتكونة من (١) ذرة هيدروجين، (٢) ذرة halogen، (٣) مجموعة hydroxyl، (٤) مجموعة cyano، (٥) مجموعة C1-6 alkyl، (٦) مجموعة C2-6 alkenyl، (٧) مجموعة C2-6 alkynyl، (٨) مجموعة C1-6 alkoxy و(٩) مجموعة amino التي قد تستبدل مع مجموعة واحدة أو مجموعتين C1-6 alkyl؛

(٣٢) المركب أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا إلى (١)، (١٨) أو (٢١)، حيث يكون Het هو مجموعة متمثلة في الصيغة:

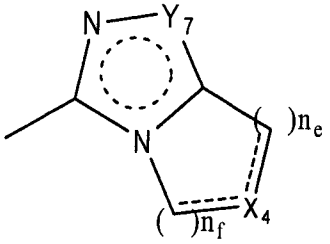
[الصيغة ١٠]



التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A4، حيث n_d يمثل عدد صحيح من صفر إلى ٣؛

(٣٣) المركب أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا إلى (١)، (١٨)، (٢٠) أو (٢١)، حيث يكون Het هو مجموعة متمثلة في الصيغة:

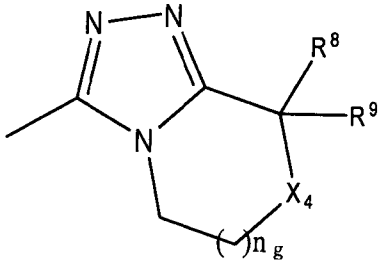
[الصيغة ١١]



التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A4، حيث ---- يمثل رابطة فردية أو رابطة ثنائية، X_4 يمثل مجموعة methine أو مجموعة methylene، مجموعة imino، ذرة أوكسجين، ذرة كبريت أو -SO_2-، التي قد تستبدل مع بديل مختار من مجموعة البديل A4، Y_7 يمثل ذرة كربون أو ذرة نيتروجين، وn_e وn_f كل على حدة يمثل عدد صحيح من صفر إلى ٣؛

(٣٤) المركب أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا إلى (٣٣)، حيث يكون Het هو مجموعة متمثلة في الصيغة:

[الصيغة ١٢]



التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A4، حيث يكون R^8 وR^9 متماثلين أو مختلفين وكل منهما يمثل بديل مختار من مجموعة البديل A4، X_4 كما تحدد في عنصر الحماية ٣٣، وn_g يمثل عدد صحيح من صفر إلى ٢؛

(٣٥) المركب أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا إلى (٣٤)، حيث R^8 يمثل مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو أو مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A4؛

(٣٦) المركب أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا إلى (٣٤)، حيث R^8 يمثل مجموعة phenyl، مجموعة pyridinyl أو مجموعة naphthyl التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من (١) ذرة هيدروجين، (٢) ذرة halogen، (٣) مجموعة cyano، (٤) مجموعة C1-6 alkoxy (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkoxy مع ١ إلى ٣ ذرات halogen)، (٥) مجموعة C1-6 alkyl (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkyl مع ١ إلى ٣ ذرات halogen)، و(٦) مجموعة amino التي قد تستبدل مع مجموعة واحدة أو مجموعتين C1-6 alkyl؛

(٣٧) المركب أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا إلى (٣٤)، حيث R^9 يمثل مجموعة بديل مختارة من المجموعة المتكونة من (١) ذرة هيدروجين، (٢) ذرة halogen، (٣) مجموعة hydroxyl، (٤) مجموعة cyano، (٥) مجموعة C1-6 alkyl، (٦) مجموعة C2-6 alkenyl، (٧) مجموعة C2-6 alkynyl، (٨) مجموعة C1-6 alkoxy و(٩) مجموعة amino التي قد تستبدل مع مجموعة واحدة أو مجموعتين C1-6 alkyl؛

(٣٨) المركب أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا لأي واحد من (١) إلى (٣٧)، حيث يرتبط Ar_1 مع Ar_2 خلال ذرة في مجموعة imidazolyl، مجموعة triazolyl أو مجموعة tetrazolyl المتمثلة في Ar_1 التي قد تستبدل مع بدائل وذرة في مجموعة phenyl، مجموعة pyrimidinyl أو مجموعة pyridinyl متمثلة في Ar_2 التي قد تستبدل مع بدائل؛ يرتبط Ar_2 مع X_1 خلال ذرة في مجموعة phenyl، مجموعة pyrimidinyl أو مجموعة pyridinyl متمثلة في Ar_2 التي قد تستبدل مع بدائل؛ ويرتبط Het أحادي التكافؤ مع -C≡C- أو -CR^3=CR^4- من X_1، أو يرتبط Het ثنائي التكافؤ مع =CR^5- من X_1؛

(٣٩) المركب أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا إلى (١)، حيث ينتقى المركب من المجموعة التالية:

4-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-imidazole,

4-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-1H-imidazole,

2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-5-phenyl-1H-imidazole,

2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4-phenyl-1H-imidazole,

2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-4-phenyl-1H-imidazole,

methyl 5-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-imidazole-4-carboxylate,

5-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-(1H-imidazol-4-yl)methanol,

5-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-imidazole-4-carboxylic acid,

5-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-imidazole-4-carboxylic acid (2-chloroethyl)amide,

1-(4-fluorophenyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-one,

1-(4-fluorophenyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-7-methyl-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-one,

1-(4-fluorophenyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6-dihydroimidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-one,

1-(4-fluorophenyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6-dihydro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazine,

2-{4-(4-fluorophenyl)-5-methoxymethyl-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}imidazol-1-yl}ethanol,

1-(4-fluorophenyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrazine,

3-(3-fluorophenyl)-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4H-[1,2,4]triazole,

3-(4-fluorobenzyl)-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4H-[1,2,4]triazole,

3-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine,

2-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine,

2-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

methyl 3-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate,

methyl 2-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate,

{3-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl}methanol,

{2-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]methanol,

3-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid,

3-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid dimethylamide,

3-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid methylamide,

3-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid amide,

1-(4-fluorobenzyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4,5-dimethyl-1H-imidazole,

8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-2-pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine,

3-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4H-[1,2,4]triazole,

3-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4H-[1,2,4]triazole,

4-(4-fluorobenzyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-imidazole,

5-(4-fluorobenzyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-1H-[1,2,4]triazole,

3-(4-fluorobenzyl)-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-1H-[1,2,4]triazole,

(+)-3-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4H-[1,2,4]triazole,

(-)-3-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4H-[1,2,4]triazole,

5-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-1H-[1,2,4]triazole,

3-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-1H-[1,2,4]triazole,

5-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-1H-[1,2,4]triazole,

3-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-1H-[1,2,4]triazole,

(+)-3-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazole,

(-)-3-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazole,

3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5-(1-phenylethyl)-4H-[1,2,4]triazole,

3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-5-(1-phenylethyl)-1H-[1,2,4]triazole,

5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-3-(1-phenylethyl)-1H-[1,2,4]triazole,

3-(4-fluorophenyl)-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4H-[1,2,4]triazole,

5-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4-methyl-1H-imidazole,

3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5-(1-methyl-1-phenylethyl)-4H-[1,2,4]triazole,

3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridine,

(+)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(+)-5-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-5-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(+)-2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(+)-2-{(E)-2-[5-methoxy-6-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)pyridin-3-yl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-2-{(E)-2-[5-methoxy-6-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)pyridin-3-yl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(+)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(2,4,6-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(2,4,6-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

7-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol,

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(+)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(+)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(+)-8-fluoro-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-8-fluoro-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine,

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine,

(-)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(+)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

2-(4-fluorobenzyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and
3-(4-fluorobenzyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine,
3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5-((S)-1-phenylethyl)-4H-[1,2,4]triazole,
3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5-((R)-1-phenylethyl)-4H-[1,2,4]triazole,
(-)-8-(4-fluorophenyl)-8-methoxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,
(+)-8-(4-fluorophenyl)-8-methoxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,
(-)-8-methoxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,
(+)-8-methoxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,
(-)-8-methoxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,
(+)-8-methoxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,
5-[methoxy-(4-methoxyphenyl)methyl]-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-[1,2,4]triazole,
7-(4-fluorophenyl)-7-methoxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazole,
4-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-1H-imidazole,

4-{5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)butan-1-ol,

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonitrile,

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonitrile,

(-)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonitrile,

(+)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonitrile,

(+)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ylamine,

(-)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ylamine,

2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(+)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

2-{(E)-2-[2-fluoro-5-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(+)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(-)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(+)-2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(-)-2-{(E)-2-[5-methoxy-6-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)pyridin-3-yl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(+)-2-{(E)-2-[5-methoxy-6-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)pyridin-3-yl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-7-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazole,

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-7-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazole,

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-7-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol,

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-7-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol,

(+)-8-(3,4-difluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-8-(3,4-difluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

4-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4,5,6,7-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine,

(+)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine,

(-)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine,

4-chloro-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-imidazole,

4-(4-methoxyphenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-imidazole,

4-(3-methoxyphenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-imidazole,

4-(2-methoxyphenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-imidazole,

4-(4-chlorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-imidazole,

4-(4-biphenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-imidazole,

4-(4-propyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-imidazole,

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-trifluoromethoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-trifluoromethoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-naphthalen-1-yl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-naphthalen-1-yl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-trifluoromethoxyphenyl)-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine,

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-trifluoromethoxyphenyl)-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine,

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-naphthalen-1-yl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-naphthalen-1-yl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-p-tolyl-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine,

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-p-tolyl-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine,

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(2,4,6-trifluorophenyl)-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine,

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(2,4,6-trifluorophenyl)-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine,

(+)-8-(4-bromophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine,

(-)-8-(4-bromophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine,

(+)-8-(6-chloropyridin-3-yl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine,

(-)-8-(6-chloropyridin-3-yl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine,

(+)-4-(2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-8-yl)benzonitrile,

(-)-4-(2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-8-yl)benzonitrile,

(+)-8-(4-chlorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-8-(4-chlorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(+)-8-(4-chlorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(-)-8-(4-chlorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(+)-4-{2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl}benzonitrile,

(-)-4-{2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl}benzonitrile,

(+)-4-{8-hydroxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl}benzonitrile,

(-)-4-{8-hydroxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl}benzonitrile,

{4-{2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl}phenyl}dimethylamine,

(S)-8-(4-chlorophenyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine,

(R)-8-(4-chlorophenyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine,

(+)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine,

(-)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine,

(+)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-7-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]triazole,

(-)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-7-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]triazole,

(S)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-9-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepine,

(R)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-9-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepine,

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-9-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepine,

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-9-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepine,

3-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine,

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-8-(2-bromophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(+)-8-(2-bromophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

8-(2-bromo-4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

8-(2-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(2-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

8-(3-bromophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and

2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(2-nitrophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine;

(٤٠) دواء يشتمل على المركب أو الملح المقبول دوائيا منه طبقا لأي واحد من (١) إلى (٣٩) كمقوم نشط؛

(٤١) الدواء طبقا إلى (٤٠) لمنع أو علاج مرض يسببه مادة نشوانية-β؛ و

(٤٢) الدواء طبقا إلى (٤١)، حيث يكون المرض الذي تسببه مادة نشوانية-β هو مرض Alzheimer، عته الشيخوخة، عرض Down أو الداء النشواني.

إن مركب الصيغة العامة (I) أو ملح مقبول دوائياً منه طبقا للاختراع الحالي والعامل الوقائي أو العلاجي للأمراض التي يسببها Aβ طبقا للاختراع الحالي هي إختراعات جديدة غير موصوفة في الوثائق.

الوصف التفصيلي

إن معاني الرموز، المصطلحات، إلخ، المستخدمة في المواصفة الحالية ستوضح، وسيوصف أدناه بالتفصيل الاختراع الحالي.

في المواصفة الحالية، فإن صيغة بنائية لمركب قد تمثل أيزومر isomer معين لأجل الملاءمة. على أية حال، يتضمن الاختراع الحالي كل الأيزومرات وخلطات أيزومر مثل أيزومرات هندسية geometric isomers التي يمكن أن تكون متولدة من بناء المركب، أيزومرات بصرية optical isomers معتمدة على كربون غير متماثل، أيزومرات فراغية stereoisomers، وتوتومرات tautomers. لا يقتصر الاختراع الحالي على وصف الصيغة الكيميائية لأجل الملاءمة، وقد يتضمن أي واحد من الأيزومرات أو خلطات من ذلك. طبقا لذلك، قد يكون لمركب الاختراع الحالي ذرة كربون غير متماثلة في الجزيء، ويوجد كمركب نشط بصريا أو راسيمات racemate، ويتضمن الاختراع الحالي كل من المركب النشط بصريا والراسيمات بدون قيود. على الرغم من أن الأشكال متعددة الشكل polymorphs المتبلورة للمركب قد تكون موجودة، فإن المركب غير قاصر عليها وقد يكون موجودا كشكل بلورة مفردة أو خليط من أشكال بلورة مفردة. يمكن أن يكون المركب هو anhydride أو hydrate.

يشير المصطلح "مرض يسببه Aβ" إلى تشكيلة كبيرة من الأمراض مثل مرض Alzheimer، انظر، على سبيل المثال:

Klein WL, and seven others, Alzheimer's disease-affected brain: Presence of oligomeric Aβ ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss, Proceeding National Academy of Science USA, 2003, Sep 2, 100(18), p.10417-10422; Nitsch RM, and sixteen others, Antibodies against β-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease, Neuron, 2003, May 22, 38(4), p.547-554; Jarrett JT, and two others, The carboxy terminus of the β amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: Implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease, Biochemistry, 1993, May 11, 32(18), p.4693-4697; Glenner GG, and one other, Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein, Biochemical and

biophysical research communications, 1984, May 16, 120(3), p.885-890; Masters CL, and six others, Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome, Proceeding National Academy of Science USA, 1985, June, 82(12), p.4245-4249; Gouras GK, and eleven others, Intraneuronal Aβ42 accumulation in human brain, American journal of pathology, 2000, Jan, 156(1), p.15-20; Scheuner D, and twenty others, Secreted amyloid β-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease, Nature Medicine, 1996, Aug, 2(8), p.864-870; and Forman MS, and four others, Differential effects of the swedish mutant amyloid precursor protein on β-amyloid accumulation and secretion in neurons and nonneuronal cells, The journal of biological chemistry, 1997, Dec 19, 272(51), p.32247-32253,

عته الشيخوخة، انظر، على سبيل المثال:

Blass JP, Brain metabolism and brain disease: Is metabolic deficiency the proximate cause of Alzheimer dementia? Journal of Neuroscience Research, 2001, Dec 1, 66(5), p.851-856,

العته الأمامي الصدغي، انظر، على سبيل المثال:

Evin G, and eleven others, Alternative transcripts of presenilin-1 associated with frontotemporal dementia, Neuroreport, 2002, Apr 16, 13(5), p.719-723,

مرض Pick، انظر، على سبيل المثال:

Yasuhara O, and three others, Accumulation of amyloid precursor protein in brain lesions of patients with Pick disease, Neuroscience Letters, 1994, Apr 25, 171(1-2), p.63-66,

عرض Down، انظر، على سبيل المثال:

Teller JK, and ten others, Presence of soluble amyloid β-peptide precedes amyloid plaque formation in Down's syndrome, Nature Medicine, 1996, Jan, 2(1), p.93-95; and Tokuda T, and six others, Plasma levels of amyloid β proteins Aβ1-40 and Aβ1-

42(43) are elevated in Down's syndrome, Annals of Neurology, 1997, Feb, 41(2), p.271-273,

الاعتلال الوعائي النشواني المخي، انظر، على سبيل المثال:

Hayashi Y, and nine others, Evidence for presenilin-1 involvement in amyloid angiopathy in the Alzheimer's disease-affected brain, Brain Research, 1998, Apr 13, 789(2), p.307-314; Barelli H, and fifteen others, Characterization of new polyclonal antibodies specific for 40 and 42 amino acid-long amyloid β peptides: their use to examine the cell biology of presenilins and the immunohistochemistry of sporadic Alzheimer's disease and cerebral amyloid angiopathy cases, Molecular Medicine, 1997, Oct, 3(10), p.695-707; Calhoun ME, and ten others, Neuronal overexpression of mutant amyloid precursor protein results in prominent deposition of cerebrovascular amyloid, Proceeding National Academy of Science USA, 1999, Nov 23, 96(24), p.14088-14093; and Dermaut B, and ten others, Cerebral amyloid angiopathy is a pathogenic lesion in Alzheimer's Disease due to a novel presenilin-1 mutation, Brain, 2001, Dec, 124(12), p.2383-2392,

النزيف المخي الوراثي مع تكوين وترسيب نشواني (من نوع Dutch)، انظر، على سبيل المثال:

Cras P, and nine others, Presenile Alzheimer dementia characterized by amyloid angiopathy and large amyloid core type senile plaques in the APP 692Ala --> Gly mutation, Acta Neuropathologica (Berl), 1998, Sep, 96(3), p.253-260; Herzig MC, and fourteen others, Aβ is targeted to the vasculature in a mouse model of hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, Nature Neuroscience, 2004, Sep, 7(9), p.954-960; van Duinen SG, and five others, Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis in patients of Dutch origin is related to Alzheimer disease, Proceeding National Academy of Science USA, 1987, Aug, 84(16), p.5991-5994; and Levy E, and eight others, Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage, Dutch type, Science, 1990, Jun 1, 248(4959), p.1124-1126,

خلل إدراكي، انظر، على سبيل المثال:

Laws SM, and seven others, Association between the presenilin-1 mutation Glu318Gly and complaints of memory impairment, Neurobiology of Aging, 2002, Jan-Feb, 23(1), p.55-58,

اضطراب الذاكرة واضطراب التعلم، انظر، على سبيل المثال:

Vaucher E, and five others, Object recognition memory and cholinergic parameters in mice expressing human presenilin 1 transgenes, Experimental Neurology, 2002 Jun, 175(2), p.398-406; Morgan D, and fourteen others, Aβ peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease, Nature, 2000 Dec 21-28, 408(6815), p.982-985; and Moran PM, and three others, Age-related learning deficits in transgenic mice expressing the 751-amino acid isoform of human β-amyloid precursor protein, Proceeding National Academy of Science USA, 1995, June 6, 92(12), p.5341-5345,

التكوين والترسيب النشواني، فقر دم موضعي مخي، انظر، على سبيل المثال:

Laws SM, and seven others, Association between the presenilin-1 mutation Glu318Gly and complaints of memory impairment, Neurobiology of Aging, 2002, Jan-Feb, 23(1), p.55-58; Koistinaho M, and ten others, β-amyloid precursor protein transgenic mice that harbor diffuse Aβ deposits but do not form plaques show increased ischemic vulnerability: Role of inflammation, Proceeding National Academy of Science USA, 2002, Feb 5, 99(3), p.1610-1615; and Zhang F, and four others, Increased susceptibility to ischemic brain damage in transgenic mice overexpressing the amyloid precursor protein, The journal of neuroscience, 1997, Oct 15, 17(20), p.7655-7661,

العته الوعائي الدموي، انظر، على سبيل المثال:

Sadowski M, and six others, Links between the pathology of Alzheimer's disease and vascular dementia, Neurochemical Research, 2004, Jun, 29(6), p.1257-1266,

الشلل البصري (شلل عضلة العين)، انظر، على سبيل المثال:

O'Riordan S, and seven others, Presenilin-1 mutation (E280G), spastic paraparesis, and cranial MRI white-matter abnormalities, Neurology, 2002, Oct 8, 59(7), p.1108-1110,

والتصلب المتعدد، انظر، على سبيل المثال:

Gehrmann J, and four others, Amyloid precursor protein (APP) expression in multiple sclerosis lesions, Glia, 1995, Oct, 15(2), p.141-51; and Reynolds WF, and six others, Myeloperoxidase polymorphism is associated with gender specific risk for Alzheimer's disease, Experimental Neurology, 1999, Jan, 155(1), p.31-41,

إصابة رضية للرأس، تلف دماغي، انظر، على سبيل المثال:

Smith DH, and four others, Protein accumulation in traumatic brain injury, NeuroMolecular Medicine, 2003, 4(1-2), p.59-72,

العَمَه الحركي، انظر، على سبيل المثال:

Matsubara-Tsutsui M, and seven others, Molecular evidence of presenilin 1 mutation in familial early onset dementia, American journal of Medical Genetics, 2002, Apr 8, 114(3), p.292-298,

مرض prion، الاعتلال العصبي النشواني الوراثي، مرض التكرار الثلاثي، انظر، على سبيل المثال:

Kirkitadze MD, and two others, Paradigm shifts in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders: the emerging role of oligomeric assemblies, Journal of Neuroscience Research, 2002, Sep 1, 69(5), p.567-577; Evert BO, and eight others, Inflammatory genes are upreglulated in expanded ataxin-3-expressing cell lines and spinocerebellar ataxia type 3 brains, The Journal of Neuroscience, 2001, Aug 1, 21(15), p.5389-5396; and Mann DM, and one other, Deposition of amyloid(A4) protein within the brains of persons with dementing disorders other than Alzheimer's disease and Down's syndrome, Neuroscience Letters, 1990, Feb 5, 109(1-2), p.68-75,

مرض Parkinson، انظر، على سبيل المثال:

Primavera J, and four others, Brain accumulation of amyloid-β in Non-Alzheimer Neurodegeneration, Journal of Alzheimer's Disease, 1999, Oct, 1(3), p.183-193,

عته مع أجسام Lewy، انظر، على سبيل المثال:

Giasson BI, and two others, Interactions of amyloidogenic proteins. NeuroMolecular Medicine, 2003, 4(1-2), p.49-58; Masliah E, and six others, β-amyloid peptides enhance α-synuclein accumulation and neuronal deficits in a trancgenic mouse model linking Alzheimer's disease and Parkinson's disease, Proceeding National Academy of Science USA, 2001, Oct 9, 98(21), p.12245-12250; Barrachina M, and six others, Amyloid-β deposition in the cerebral cortex in Dementia with Lewy bodies is accompanied by a relative increase in AβPP mRNA isoforms containing the Kunitz protease inhibitor, Neurochemistry International, 2005, Feb, 46(3), p.253-260; and Primavera J, and four others, Brain accumulation of amyloid-β in Non-Alzheimer Neurodegeneration, Journal of Alzheimer's Disease, 1999, Oct, 1(3), p.183-193,

معقد الشلل الرعاش- العته (PDC)، انظر، على سبيل المثال:

Schmidt ML, and six others, Amyloid plaques in Guam amyotrophic lateral sclerosis/ parkinsonism-dementia complex contain species of Aβ similar to those found in the amyloid plaques of Alzheimer's disease and pathological aging, Acta Neuropathologica (Berl), 1998, Feb, 95(2), p.117-122; and Ito H, and three others, Demonstration of β amyloid protein-containing neurofibrillary tangles in parkinsonism-dementia complex on Guam, Neuropathology and applied neurobiology, 1991, Oct, 17(5), p. 365-373,

العته الأمامي الصدغي والشلل الرعاش المتصل بالكرموسوم ١٧ (FTDP-17)، انظر، على سبيل المثال:

Rosso SM, and three others, Coexistent tau andamyloid pathology in hereditary frontotemporal dementia with tau mutations, Annals of the New York academy of sciences, 2000, 920, p.115-119,

عته مع حبيبات ماصة للفضة، انظر، على سبيل المثال:

Tolnay M, and four others, Low amyloid (Aβ) plaque load and relative predominance of diffuse plaques distinguish argyrophilic grain disease from Alzheimer's disease, Neuropathology and applied neurobiology, 1999, Aug, 25(4), p.295-305,

مرض Niemann-Pick، انظر، على سبيل المثال:

Jin LW, and three others, Intracellular accumulation of amyloidogenic fragments of amyloid-β precursor protein in neurons with Niemann-Pick type C defects is associated with endosomal abnormalities, American Journal of Pathology, 2004, Mar, 164(3), p.975-985,

تصلب جانبي غير مغذي للعضلات، انظر، على سبيل المثال:

Sasaki S, and one other, Immunoreactivity of β-amyloid precursor protein in amyotrophic lateral sclerosis, Acta Neuropathologica(Berl), 1999, May, 97(5), p.463-468; Tamaoka A, and four others, Increased amyloid β protein in the skin of patients with amyotrophic lateral sclerosis, Journal of neurology, 2000, Aug, 247(8), p.633-635; Hamilton RL, and one other, Alzheimer disease pathology in amyotrophic lateral sclerosis, Acta Neuropathologica, 2004, Jun, 107(6), p.515-522; and Turner BJ, and six others, Brain β-amyloid accumulation in transgenic mice expressing mutant superoxide dismutase 1, Neurochemical Research, 2004, Dec, 29(12), p.2281-2286,

استسقاء الرأس، انظر، على سبيل المثال:

Weller RO, Pathology of cerebrospinal fluid and interstitial fluid of the CNS: Significance for Alzheimer disease, prion disorders and multiple sclerosis, Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 1998, Oct, 57(10), p.885-894; Silverberg GD, and four others, Alzheimer's disease, normal-pressure hydrocephalus, and senescent changes in CSF circulatory physiology: a hypothesis, Lancet neurology, 2003, Aug, 2(8), p.506-511; Weller RO, and three others,

Cerebral amyloid angiopathy: Accumulation of Aβ in interstitial fluid drainage pathways in Alzheimer's disease, Annals of the New York academy of sciences, 2000, Apr, 903, p.110-117; Yow HY, and one other, A role for cerebrovascular disease in determining the pattern of β-amyloid deposition in Alzheimer's disease, Neurology and applied neurobiology, 2002, 28, p.149; and Weller RO, and four others, Cerebrovasculardisease is a major factor in the failure of elimination of Aβ from the aging human brain, Annals of the New York academy of sciences, 2002, Nov, 977, p.162-168,

الشلل غير الكامل للنصف السفلي من الجسد، انظر، على سبيل المثال:

O'Riordan S, and seven others, Presenilin-1 mutation (E280G), spastic paraparesis, and cranial MRI white-matter abnormalities, Neurology, 2002, Oct 8, 59(7), p.1108-1110; Matsubara-Tsutsui M, and seven others, Molecular evidence of presenilin 1 mutation in familial early onset dementia, American journal of Medical Genetics, 2002, Apr 8, 114(3), p.292-298; Smith MJ, and eleven others, Variable phenotype of Alzheimer's disease with spastic paraparesis, Annals of Neurology, 2001, 49(1), p.125-129; and Crook R, and seventeen others, A variant of Alzheimer's disease with spastic pararesis and unusual plaques due to deletion of exon 9 of presenilin 1, Nature Medicine, 1998, Apr; 4(4), p.452-455,

الشلل المتنامي فوق النووي (PSP)، انظر، على سبيل المثال:

Barrachina M, and six others, Amyloid-β deposition in the cerebral cortex in Dementia with Lewy bodies is accompanied by a relative increase in AβPP mRNA isoforms containing the Kunitz protease inhibitor, Neurochemistry International, 2005, Feb, 46(3), p.253-260; and Primavera J, and four others, Brain accumulation of amyloid-β in Non-Alzheimer Neurodegeneration, Journal of Alzheimer's Disease, 1999, Oct, 1(3), p.183-193,

النزيف المخي، انظر، على سبيل المثال:

Atwood CS, and three others, Cerebrovascular requirement for sealant, anti-coagulant and remodeling molecules that allow for the maintenance of vascular integrity and blood supply, Brain Research Reviews, 2003, Sep, 43(1), p.164-78; and Lowenson JD, and two others, Protein aging: Extracellular amyloid formation and intracellular repair, Trends in cardiovascular medicine, 1994, 4(1), p.3-8,

التشنج، انظر، على سبيل المثال:

Singleton AB, and thirteen others, Pathology of early-onset Alzheimer's disease cases bearing the Thr113-114ins presenilin-1 mutation, Brain, 2000, Dec, 123(Pt12), p.2467-2474,

الخلل الإدراكي البسيط، انظر، على سبيل المثال:

Gattaz WF, and four others, Platelet phospholipase A2 activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment, Journal of Neural Transmission, 2004, May, 111(5), p.591-601; and Assini A, and fourteen others, Plasma levels of amyloid β-protein 42 are increased in women with mild cognitive impairment, Neurology, 2004, Sep 14, 63(5), p.828-831,

التصلب العصيدي، انظر، على سبيل المثال:

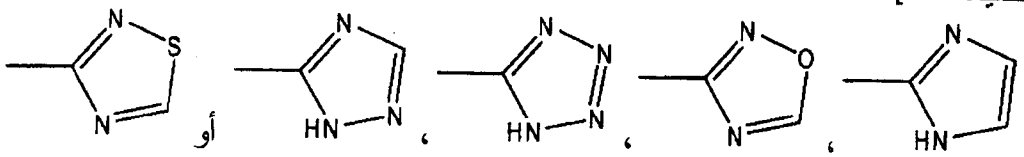
De Meyer GR, and eight others, Platelet phagocytosis and processing of β-amyloid precursor protein as a mechanism of macrophage activation in atherosclerosis, Circulation Reserach, 2002, Jun 14, 90(11), p.1197-1204,

إلخ.

إن "مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ أعضاء"، "مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو"، "مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو"، "مجموعة حلقة non-aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو" و"مجموعة non-aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو" في الصيغة (I) أعلاه الموجودة في العامل العلاجي أو الوقائي لأمراض يسببها Aβ طبقا للإختراع الحالي لها المعاني التالية.

إن "مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ أعضاء" هي مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ أعضاء تحتوي على ذرة واحدة أو أكثر من ذرات مغايرة مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة نيتروجين، ذرة كبريت وذرة أوكسجين مثل:

[الصيغة ١٣]



تشير "مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو" إلى مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon أحادية دائرية، ثنائية دائرية أو ثلاثية دائرية لها ٦ إلى ١٤ ذرة كربون. إن أمثلة مفضلة للمجموعة تتضمن مجموعات حلقة aromatic hydrocarbon أحادية دائرية، ثنائية دائرية أو ثلاثية دائرية ذات ٦ إلى ١٤ عضو مثل مجموعة phenyl، مجموعة indenyl، مجموعة naphthyl، مجموعة azulenyl، مجموعة heptalenyl، مجموعة biphenyl، مجموعة fluorenyl، مجموعة phenalenyl، مجموعة phenanthrenyl ومجموعة anthracenyl.

تشير "مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو" إلى مجموعة aromatic heterocyclic أحادية دائرية، ثنائية دائرية أو ثلاثية دائرية لها ٥ إلى ١٤ ذرة كربون. إن أمثلة مفضلة للمجموعة تتضمن (١) مجموعات aromatic heterocyclic تحتوي على نيتروجين مثل مجموعة pyrrolyl، مجموعة pyridyl، مجموعة pyridazinyl، مجموعة pyrimidinyl، مجموعة pyrazinyl، مجموعة pyrazolinyl، مجموعة imidazolyl، مجموعة indolyl، مجموعة isoindolyl، مجموعة indolizinyl، مجموعة purinyl، مجموعة indazolyl، مجموعة quinolyl، مجموعة isoquinolyl، مجموعة quinolizinyl، مجموعة phthalazinyl، مجموعة naphthylizinyl، مجموعة quinoxalinyl، مجموعة quinazolinyl، مجموعة cinnolinyl، مجموعة pteridinyl، مجموعة imidazotriazinyl، مجموعة pyrazinopyridazinyl، مجموعة acridinyl، مجموعة phenantholizinyl، مجموعة carbazolyl، مجموعة perimidinyl، مجموعة phenanthrolinyl ومجموعة phenacyl، (٢) مجموعات aromatic heterocyclic تحتوي على كبريت مثل مجموعة thienyl ومجموعة benzothienyl، (٣) مجموعات aromatic heterocyclic تحتوي على أوكسجين مثل مجموعة furyl، مجموعة pyranyl، مجموعة cyclopentapyranyl، مجموعة benzofuranyl

ومجموعة isobenzofuranyl و(٤) مجموعات aromatic heterocyclic تحتوي على ذرتين أو أكثر من ذرات مغايرة مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة نيتروجين، ذرة كبريت وذرة أوكسجين مثل مجموعة thiazolyl، مجموعة isothiazolyl، مجموعة benzothiazolyl، مجموعة benzothiadiazolyl، مجموعة phenothiazinyl، مجموعة isoxazolyl، مجموعة furazanyl، مجموعة phenoxazinyl، مجموعة pyrazoloxazolyl، مجموعة imidazothiazolyl، مجموعة thienofuryl، مجموعة furopyrrolyl ومجموعة pyridoxazinyl.

تشير "مجموعة حلقة non-aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو" إلى مجموعة aliphatic hydrocarbon دائرية لها ٦ إلى ١٤ ذرة كربون. إن أمثلة للمجموعة تتضمن مجموعات aliphatic hydrocarbon دائرية لها ٦ إلى ١٤ ذرة كربون مثل مجموعة cyclopropyl، مجموعة cyclobutyl، مجموعة cyclopentyl، مجموعة cyclohexyl، مجموعة cycloheptyl، مجموعة cyclooctyl، مجموعة spiro[3.4]octanyl، مجموعة decanyl، مجموعة indanyl، مجموعة 1-acenaphthenyl، مجموعة cyclopentacyclooctenyl، مجموعة benzocyclooctenyl، مجموعة indenyl، مجموعة tetrahydronaphthyl، مجموعة 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenyl ومجموعة 1,4-dihydronaphthalenyl.

إن "مجموعة non-aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو" (١) لها ٥ إلى ١٤ ذرة مكونة للحلقة، (٢) تحتوي على ١ إلى ٥ ذرات مغايرة مثل ذرة نيتروجين، -O- أو -S- في الذرات المكونة للحلقة، و(٣) قد تحتوي على واحدة أو أكثر من مجموعات carbonyl، روابط ثنائية، أو روابط ثلاثية في الحلقة ring، وتشير ليس فقط إلى مجموعة non-aromatic heterocyclic أحادية دائرية ذات ٥ إلى ١٤ عضو لكن أيضا إلى مجموعة heterocyclic مشبعة متكثفة مع مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon أو مجموعة حلقة hydrocarbon مشبعة أو مجموعة heterocyclic مشبعة متكثفة مع مجموعة aromatic heterocyclic. إن أمثلة خاصة على مجموعة non-aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو تتضمن حلقة azetidinyl، حلقة pyrrolidinyl، حلقة piperidinyl، حلقة azepanyl، حلقة azocanyl، حلقة tetrahydrofuranyl، حلقة tetrahydropyranyl، حلقة morpholinyl، حلقة thiomorpholinyl، حلقة piperazinyl، حلقة thiadiazolidinyl،

حلقة dioxanyl، حلقة imidazolinyl، حلقة thiadiazolinyl، حلقة 1,2-benzopyranyl، حلقة isochromanyl، حلقة chromanyl، حلقة indolinyl، حلقة isoindolinyl، مجموعة azaindanyl، مجموعة azatetrahydronaphthyl، مجموعة azachromanyl، مجموعة tetrahydrobenzofuranyl، مجموعة tetrahydrobenzothienyl، مجموعة 2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]thienyl، مجموعة 3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinyl، مجموعة indan-1-onyl، مجموعة 6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrazinyl، مجموعة 6,7-dihydro-5H-[1]-pyridinyl، مجموعة 6,7-dihydro-5H-[1]-pyridinyl، مجموعة 5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thienyl، مجموعة 4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thienyl، مجموعة 3,4-dihydro-2H-naphthale-1-onyl، مجموعة 2,3-dihydro-isoindol-1-onyl، مجموعة 3,4-dihydro-2H-isoquinoline-1-onyl ومجموعة 3,4-dihydro-2H-benzo[1,4] oxapinyl.

تشير مجموعة البديل A1، مجموعة البديل A2، مجموعة البديل A3، مجموعة البديل A4، مجموعة البديل A5 ومجموعة البديل A6 إلى المجموعات التالية.

تشير مجموعة البديل A1 إلى (١) ذرة هيدروجين، (٢) ذرة halogen، (٣) مجموعة cyano، (٤) مجموعة nitro، (٥) مجموعة C3-8 cycloalkyl، (٦) مجموعة C2-6 alkenyl، (٧) مجموعة C2-6 alkynyl، (٨) مجموعة C1-6 alkoxy، (٩) مجموعة C3-8 cycloalkoxy، (١٠) مجموعة formyl، (١١) مجموعة C1-6 alkylcarbonyl أو (١٢) مجموعة C1-6 alkyl (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkyl مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl، مجموعة cyano، مجموعة C1-6 alkoxy، مجموعة C3-8 cycloalkyl ومجموعة C1-6 alkylcarbonyl).

تشير مجموعة البديل A2 إلى (١) ذرة هيدروجين، (٢) ذرة halogen، (٣) مجموعة hydroxyl، (٤) مجموعة cyano، (٥) مجموعة C1-6 alkoxy (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkoxy مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة cyano، مجموعة C1-6 alkyl، مجموعة C2-6 alkenyl، مجموعة C2-6 alkynyl ومجموعة C3-8 cycloalkyl)، (٦) مجموعة C3-8 cycloalkoxy، (٧) مجموعة C2-6 alkenyloxy أو (٨) مجموعة C2-6 alkynyloxy.

تشير مجموعة البديل A3 إلى (١) ذرة هيدروجين، (٢) ذرة halogen، (٣) مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5، (٤) مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5، (٥) مجموعة C1-6 alkyl (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkyl مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من مجموعة formyl، ذرة halogen، مجموعة hydroxyl، مجموعة hydroxyl لها مجموعة حماية، مجموعة cyano، مجموعة C2-6 alkenyl، مجموعة C2-6 alkynyl، مجموعة C3-8 cycloalkyl، مجموعة C1-6 alkoxy، مجموعة C1-6 alkylthio، مجموعة C1-6 alkylsulfinyl، مجموعة C1-6 alkylsulfonyl، مجموعة C1-6 alkylcarbonyl، مجموعة amino (حيث قد تستبدل مجموعة amino مع ١ إلى ٢ من مجموعة C1-6 alkyl إختيارية لها ١ إلى ٣ ذرات halogen)، مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5، مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5، مجموعة حلقة non-aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5، مجموعة non-aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5، و-X-A- (حيث X يمثل مجموعة imino، -O- أو -S-، و A يمثل مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو أو مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5)) أو (٦) مجموعة C1-6 alkoxy التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ ذرات halogen.

تشير مجموعة البديل A4 إلى (١) ذرة هيدروجين، (٢) ذرة halogen، (٣) مجموعة hydroxyl، (٤) مجموعة cyano، (٥) مجموعة nitro، (٦) مجموعة C3-8 cycloalkyl، (٧) مجموعة C2-6 alkenyl التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5، (٨) مجموعة C2-6 alkynyl التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5، (٩) مجموعة C3-8 cycloalkoxy، (١٠) مجموعة C3-8 cycloalkylthio، (١١) مجموعة formyl، (١٢) مجموعة C1-6 alkylcarbonyl التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل

مختارة من مجموعة البديل A5، (١٣) مجموعة C1-6 alkylthio التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5، (١٤) مجموعة C1-6 alkylsulfinyl التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5، (١٥) مجموعة C1-6 alkylsulfonyl التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5، (١٦) مجموعة hydroxyimino، (١٧) مجموعة C1-6 alkoxyimino، (١٨) مجموعة C1-6 alkyl التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5، (١٩) مجموعة C1-6 alkoxy التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5، (٢٠) مجموعة amino التي قد تستبدل مع بديل واحد أو بديلين مختارين من مجموعة البديل A5، (٢١) مجموعة carbamoyl التي قد تستبدل مع بديل واحد أو بديلين مختارين من مجموعة البديل A5، (٢٢) مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5، (٢٣) مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5، (٢٤) مجموعة حلقة non-aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5، (٢٥) مجموعة non-aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5، (٢٦) مجموعة C2-6 alkenyloxy، (٢٧) مجموعة C2-6 alkynyloxy، (٢٨) مجموعة C3-8 cycloalkylsulfinyl، (٢٩) مجموعة C3-8 cycloalkylsulfonyl، (٣٠) -X-A (حيث X يمثل مجموعة imino، -O- أو -S-، و A يمثل مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو أو مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A6)، (٣١) -CO-A (حيث يكون A كما تحدد أعلاه)، (٣٢) =CH-A (حيث يكون A كما تحدد أعلاه)، (٣٣) مجموعة carboxyl أو (٣٤) مجموعة C1-6 alkoxycarbonyl.

تشير مجموعة البديل A5 إلى (١) ذرة هيدروجين، (٢) ذرة halogen، (٣) مجموعة hydroxyl، (٤) مجموعة cyano، (٥) مجموعة nitro، (٦) مجموعة C3-8 cycloalkyl، (٧) مجموعة C2-6 alkenyl، (٨) مجموعة C2-6 alkynyl، (٩) مجموعة C3-8 cycloalkoxy، (١٠) مجموعة C3-8 cycloalkylthio، (١١) مجموعة formyl، (١٢)

مجموعة C1-6 alkylcarbonyl، (١٣) مجموعة C1-6 alkylthio، (١٤) مجموعة C1-6 alkylsulfinyl، (١٥) مجموعة C1-6 alkylsulfonyl، (١٦) مجموعة hydroxyimino، (١٧) مجموعة C1-6 alkoxyimino، (١٨) مجموعة C1-6 alkyl (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkyl مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A6، مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو (حيث قد تستبدل مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A6) ومجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو (حيث قد تستبدل مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A6))، (١٩) مجموعة C1-6 alkoxy (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkoxy مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A6، مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو (حيث قد تستبدل مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A6) ومجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو (حيث قد تستبدل مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A6))، (٢٠) مجموعة amino التي قد تستبدل مع مجموعة واحدة أو مجموعتين C1-6 alkyl، (٢١) مجموعة carbamoyl التي قد تستبدل مع مجموعة واحدة أو مجموعتين C1-6 alkyl، (٢٢) مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A6، (٢٣) مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A6، (٢٤) مجموعة حلقة non-aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A6، (٢٥) مجموعة non-aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A6، (٢٦) مجموعة C2-6 alkenyloxy، (٢٧) مجموعة C2-6 alkynyloxy، (٢٨) مجموعة C3-8 cycloalkylsulfinyl، (٢٩) مجموعة C3-8 cycloalkylsulfonyl، (٣٠) -X-A (حيث X يمثل مجموعة imino، -O- أو -S-، و A يمثل مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو أو مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة

من مجموعة البديل A6)، (٣١) CO-A- (حيث يكون A كما تحدد أعلاه)، (٣٢) CH-A= (حيث يكون A كما تحدد أعلاه)، (٣٣) مجموعة carboxyl و(٣٤) مجموعة C1-6 alkoxycarbonyl.

تشير مجموعة البديل A6 إلى (١) ذرة هيدروجين، (٢) ذرة halogen، (٣) مجموعة hydroxyl، (٤) مجموعة cyano، (٥) مجموعة amino التي قد تستبدل مع مجموعة واحدة أو مجموعتين C1-6 alkyl، (٦) مجموعة C1-6 alkyl (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkyl مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl، مجموعة cyano، مجموعة amino التي قد تستبدل مع مجموعة واحدة أو مجموعتين C1-6 alkyl) و(٧) مجموعة C1-6 alkoxy (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkoxy مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl، مجموعة cyano، مجموعة amino التي قد تستبدل مع مجموعة واحدة أو مجموعتين C1-6 alkyl).

يشير "ذرة هالوجين halogen atom" إلى ذرة fluorine، ذرة chlorine، ذرة bromine، ذرة iodine، إلخ، وتفضل ذرة fluorine، ذرة chlorine أو ذرة bromine.

تشير "مجموعة C1-6 alkyl" إلى مجموعة alkyl لها ١ إلى ٦ ذرات كربون. إن أمثلة مفضلة للمجموعة تتضمن مجموعات alkyl خطية أو متفرعة مثل مجموعة methyl، مجموعة ethyl، مجموعة n-propyl، مجموعة i-propyl، مجموعة n-butyl، مجموعة i-butyl، مجموعة tert-butyl، مجموعة n-pentyl، مجموعة i-pentyl، مجموعة neopentyl، مجموعة n-hexyl، مجموعة 1-methylpropyl، مجموعة 1,2-dimethylpropyl، مجموعة 1-ethylpropyl، مجموعة 1-methyl-2-ethylpropyl، مجموعة 1-ethyl-2-methylpropyl، مجموعة 1,1,2-trimethylpropyl، مجموعة 1-methylbutyl، مجموعة 2-methylbutyl، مجموعة 1,1-dimethylbutyl، مجموعة 2,2-dimethylbutyl، مجموعة 2-ethylbutyl، مجموعة 1,3-dimethylbutyl، مجموعة 2-methylpentyl، ومجموعة 3-methylpentyl.

تشير "مجموعة C2-6 alkenyl" إلى مجموعة alkenyl لها ٢ إلى ٦ ذرات كربون. إن أمثلة مفضلة للمجموعة تتضمن مجموعات alkenyl خطية أو متفرعة مثل مجموعة vinyl، مجموعة allyl، مجموعة 1-propenyl، مجموعة isopropenyl، مجموعة 1-buten-1-yl،

مجموعة 1-buten-2-yl، مجموعة 1-buten-3-yl، مجموعة 2-buten-1-yl ومجموعة 2-buten-2-yl.

تشير "مجموعة alkynyl C2-6" إلى مجموعة alkynyl لها ٢ إلى ٦ ذرات كربون. إن أمثلة مفضلة للمجموعة تتضمن مجموعات alkynyl خطية أو متفرعة مثل مجموعة ethynyl، مجموعة 1-propynyl، مجموعة 2-propynyl، مجموعة butynyl، مجموعة pentynyl ومجموعة hexynyl.

تشير "مجموعة cycloalkyl C3-8" إلى مجموعة alkyl دائرية لها ٣ إلى ٨ ذرات كربون. إن أمثلة مفضلة للمجموعة تتضمن مجموعة cyclopropyl، مجموعة cyclobutyl، مجموعة cyclopentyl، مجموعة cyclohexyl، مجموعة cycloheptyl ومجموعة cyclooctyl.

تشير "مجموعة alkoxy C1-6" إلى مجموعة alkyl لها ١ إلى ٦ ذرات كربون التي فيها تستبدل ذرة هيدروجين مع ذرة أوكسجين. إن أمثلة مفضلة للمجموعة تتضمن مجموعة methoxy، مجموعة ethoxy، مجموعة n-propoxy، مجموعة i-propoxy، مجموعة n-butoxy، مجموعة i-butoxy، مجموعة sec-butoxy، مجموعة tert-butoxy، مجموعة n-pentoxy، مجموعة i-pentoxy، مجموعة sec-pentoxy، مجموعة tert-pentoxy، مجموعة n-hexoxy، مجموعة i-hexoxy، مجموعة 1,2-dimethylpropoxy، مجموعة 2-ethylpropoxy، مجموعة 1-methyl-2-ethylpropoxy، مجموعة 1-ethyl-2-methylpropoxy، مجموعة 1,1,2-trimethylpropoxy، مجموعة 1,1,2-trimethylpropoxy، مجموعة 1,1-dimethylbutoxy، مجموعة 2,2-dimethylbutoxy، مجموعة 2-ethylbutoxy، مجموعة 1,3-dimethylbutoxy، مجموعة 2-methylpentoxy، مجموعة 3-methylpentoxy ومجموعة hexyloxy.

تشير "مجموعة cycloalkoxy C3-8" إلى مجموعة alkyl دائرية لها ٣ إلى ٨ ذرات كربون التي فيها تستبدل ذرة هيدروجين واحدة مع ذرة أوكسجين. إن أمثلة مفضلة للمجموعة تتضمن مجموعة cyclopropoxy، مجموعة cyclobutoxy، مجموعة cyclopentoxy، مجموعة cyclohexoxy، مجموعة cycloheptyloxy ومجموعة cyclooctyloxy.

تشير "مجموعة alkenyloxy C2-6" إلى مجموعة alkenyl لها ٢ إلى ٦ ذرات كربون التي فيها تستبدل ذرة هيدروجين واحدة مع ذرة أوكسجين. إن أمثلة مفضلة للمجموعة تتضمن مجموعات alkenyloxy خطية أو متفرعة مثل مجموعة vinyloxy، مجموعة allyloxy، مجموعة 1-propenyloxy، مجموعة isopropenyloxy، مجموعة 1-buten-1-yloxy، مجموعة 1-buten-2-yloxy، مجموعة 1-buten-3-yloxy، مجموعة 2-buten-1-yloxy ومجموعة 2-buten-2-yloxy.

تشير "مجموعة alkynyloxy C2-6" إلى مجموعة alkynyl لها ٢ إلى ٦ ذرات كربون التي فيها تستبدل ذرة هيدروجين واحدة مع ذرة أوكسجين. إن أمثلة مفضلة للمجموعة تتضمن مجموعات alkynyloxy خطية أو متفرعة مثل مجموعة ethynyloxy، مجموعة 1-propynyloxy، مجموعة 2-propynyloxy، مجموعة butynyloxy، مجموعة pentynyloxy ومجموعة hexynyloxy.

تشير "مجموعة alkylthio C1-6" إلى مجموعة alkyl لها ١ إلى ٦ ذرات كربون التي فيها تستبدل ذرة هيدروجين واحدة مع ذرة كبريت. إن أمثلة مفضلة للمجموعة تتضمن مجموعة methylthio، مجموعة ethylthio، مجموعة n-propylthio، مجموعة i-propylthio، مجموعة n-butylthio، مجموعة i-butylthio، مجموعة tert-butylthio، مجموعة n-pentylthio، مجموعة i-pentylthio، مجموعة neopentylthio، مجموعة n-hexylthio ومجموعة 1-methylpropylthio.

تشير "مجموعة alkylsulfinyl C1-6" إلى مجموعة alkyl لها ١ إلى ٦ ذرات كربون التي فيها تستبدل ذرة هيدروجين واحدة مع مجموعة سلفينيل. إن أمثلة مفضلة للمجموعة تتضمن مجموعة methylsulfinyl، مجموعة ethylmethylsulfinyl، مجموعة n-propylsulfinyl، مجموعة i-propylsulfinyl، مجموعة n-butylsulfinyl، مجموعة i-butylsulfinyl، مجموعة tert-butylsulfinyl، مجموعة n-pentylsulfinyl، مجموعة i-pentylsulfinyl، مجموعة neopentylsulfinyl، مجموعة n-hexylsulfinyl ومجموعة 1-methylpropylsulfinyl.

تشير "مجموعة alkylsulfonyl C1-6" إلى مجموعة alkyl لها ١ إلى ٦ ذرات كربون التي فيها تستبدل ذرة هيدروجين واحدة مع مجموعة sulfonyl. إن أمثلة مفضلة للمجموعة تتضمن مجموعة methanesulfonyl ومجموعة ethanesulfonyl.

تشير "مجموعة cycloalkylthio C3-8" إلى مجموعة alkyl دائرية لها ٣ إلى ٨ ذرات كربون التي فيها تستبدل ذرة هيدروجين واحدة مع ذرة كبريت. إن أمثلة مفضلة للمجموعة تتضمن مجموعة cyclopropylthio، مجموعة cyclobutylthio، مجموعة cyclopentylthio، مجموعة cyclohexylthio، مجموعة cycloheptylthio ومجموعة cyclooctylthio.

تشير "مجموعة cycloalkylsulfinyl C3-8" إلى مجموعة alkyl دائرية لها ٣ إلى ٨ ذرات كربون التي فيها تستبدل ذرة هيدروجين واحدة مع مجموعة sulfinyl. إن أمثلة مفضلة للمجموعة تتضمن مجموعة cyclopropylsulfinyl، مجموعة cyclobutylsulfinyl، مجموعة cyclopentylsulfinyl، مجموعة cyclohexylsulfinyl، مجموعة cycloheptylsulfinyl ومجموعة cyclooctylsulfinyl.

تشير "مجموعة cycloalkylsulfonyl C3-8" إلى مجموعة alkyl دائرية لها ٣ إلى ٨ ذرات كربون التي فيها تستبدل ذرة هيدروجين واحدة مع مجموعة sulfonyl. إن أمثلة مفضلة للمجموعة تتضمن مجموعة cyclopropylsulfonyl، مجموعة cyclobutylsulfonyl، مجموعة cyclopentylsulfonyl، مجموعة cyclohexylsulfonyl، مجموعة cycloheptylsulfonyl ومجموعة cyclooctylsulfonyl.

تشير "مجموعة amino التي قد تستبدل مع مجموعة alkyl C1-6" إلى مجموعة amino التي قد تستبدل مع مجموعة alkyl لها ١ إلى ٦ ذرات كربون. إن أمثلة مفضلة للمجموعة تتضمن مجموعة amino، مجموعة methylamino، مجموعة ethylamino، مجموعة propylamino ومجموعة dimethylamino.

تشير "مجموعة alkylcarbonyl C1-6" إلى مجموعة alkyl لها ١ إلى ٦ ذرات كربون التي فيها تستبدل ذرة هيدروجين واحدة مع مجموعة carbonyl. إن أمثلة مفضلة للمجموعة تتضمن مجموعة acetyl، مجموعة propionyl ومجموعة butyryl.

تشير "مجموعة alkoxyimino C1-6" إلى مجموعة imino التي فيها تستبدل ذرة هيدروجين مع مجموعة alkoxy C1-6. إن أمثلة مفضلة للمجموعة تتضمن مجموعة methoxyimino ومجموعة ethoxyimino.

تشير "مجموعة alkoxycarbonyl C1-6" إلى مجموعة carbonyl التي فيها تستبدل ذرة هيدروجين مع مجموعة alkyl C1-6. إن أمثلة مفضلة للمجموعة تتضمن مجموعة ethoxycarbonyl.

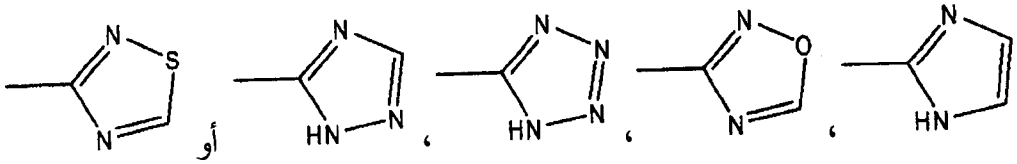
إن أمثلة مفضلة على "مجموعة hydroxyl لها مجموعة حماية" تتضمن methoxymethyl ether، مجموعة tetrahydropyranyl ether، مجموعة tert-butyl ether، مجموعة allyl ether، مجموعة benzoate، مجموعة acetate، مجموعة formate، مجموعة crotonate، مجموعة p-phenylbenzoate، مجموعة pivaloate، مجموعة tert-butyldimethylsilyl، مجموعة tert-butyldiphenylsilyl، مجموعة trityl ومجموعة benzyl.

إن بديل في "مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل"، مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل"، "مجموعة حلقة non-aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل" أو "مجموعة non-aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل" يفضل، على سبيل المثال، (١) ذرة هيدروجين، (٢) ذرة halogen، (٣) مجموعة hydroxyl، (٤) مجموعة cyano، (٥) مجموعة nitro، (٦) مجموعة C3-8 cycloalkyl، (٧) مجموعة C2-6 alkenyl، (٨) مجموعة C2-6 alkynyl، (٩) مجموعة C3-8 cycloalkoxy، (١٠) مجموعة C3-8 cycloalkylthio، (١١) مجموعة formyl، (١٢) مجموعة C1-6 alkylcarbonyl، (١٣) مجموعة C1-6 alkylthio، (١٤) مجموعة C1-6 alkylsulfinyl، (١٥) مجموعة C1-6 alkylsulfonyl، (١٦) مجموعة hydroxyimino، (١٧) مجموعة C1-6 alkoxyimino، (١٨) مجموعة C1-6 alkyl (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkyl مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A6، مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو (حيث قد تستبدل مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A6) ومجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو (حيث قد تستبدل مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A6))، (١٩) مجموعة C1-6 alkoxy (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkoxy مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A6، مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو (حيث قد تستبدل مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A6) ومجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو (حيث قد تستبدل

مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A6))، (٢٠) مجموعة amino التي قد تستبدل مع مجموعة واحدة أو مجموعتين C1-6 alkyl، (٢١) مجموعة carbamoyl التي قد تستبدل مع مجموعة واحدة أو مجموعتين C1-6 alkyl، (٢٢) مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو، (٢٣) مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو، (٢٤) مجموعة حلقة non-aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو، (٢٥) مجموعة non-aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو، (٢٦) مجموعة C2-6 alkenyloxy، (٢٧) مجموعة C2-6 alkynyloxy، (٢٨) مجموعة C3-8 cycloalkylsulfinyl، (٢٩) مجموعة C3-8 cycloalkylsulfonyl، (٣٠) -X-A (حيث X يمثل مجموعة imino، -O- أو -S-، و A يمثل مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو أو مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A6)، (٣١) -CO-A (حيث يكون A كما تحدد أعلاه)، (٣٢) =CH-A (حيث يكون A كما تحدد أعلاه)، (٣٣) مجموعة carboxyl أو (٣٤) مجموعة C1-6 alkoxycarbonyl.

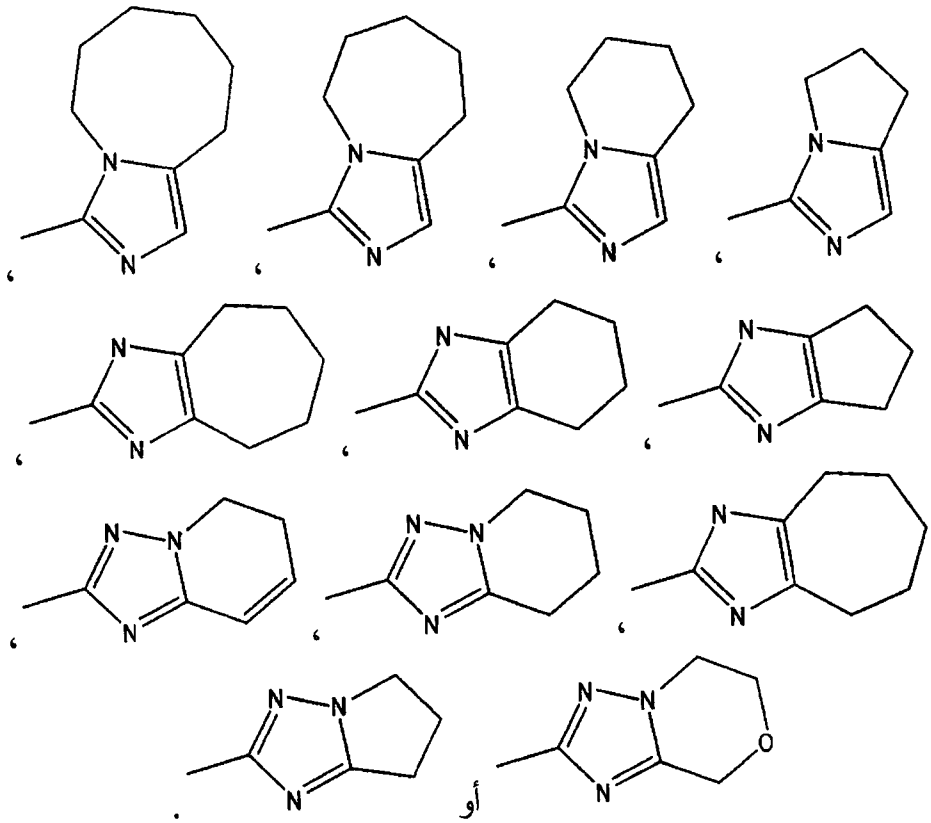
إن "مركب حيث يكون Het هو أحادي التكافؤ وهو مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ أعضاء" هو مركب من الصيغة (I)، حيث يمثل Het مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ أعضاء ويفضل أن يكون، على سبيل المثال، مجموعة من الصيغة:

[الصيغة ١٤]



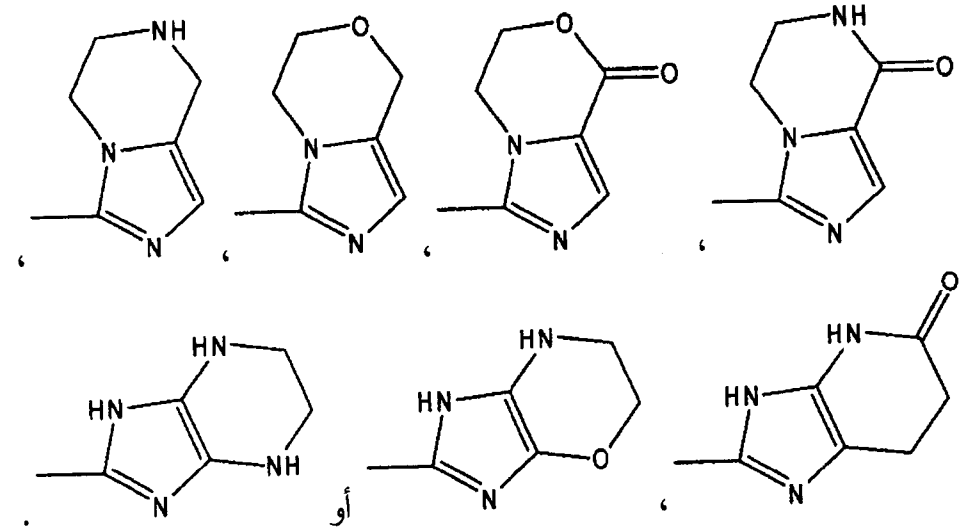
إن "مركب حيث يكون Het هو أحادي التكافؤ وهو مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ أعضاء متكثفة مع مجموعة حلقة non-aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو" هو مركب من الصيغة (I)، حيث يمثل Het مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ أعضاء متكثفة مع مجموعة حلقة non-aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو ويفضل أن يكون، على سبيل المثال، مجموعة من الصيغة:

[الصيغة ١٥]



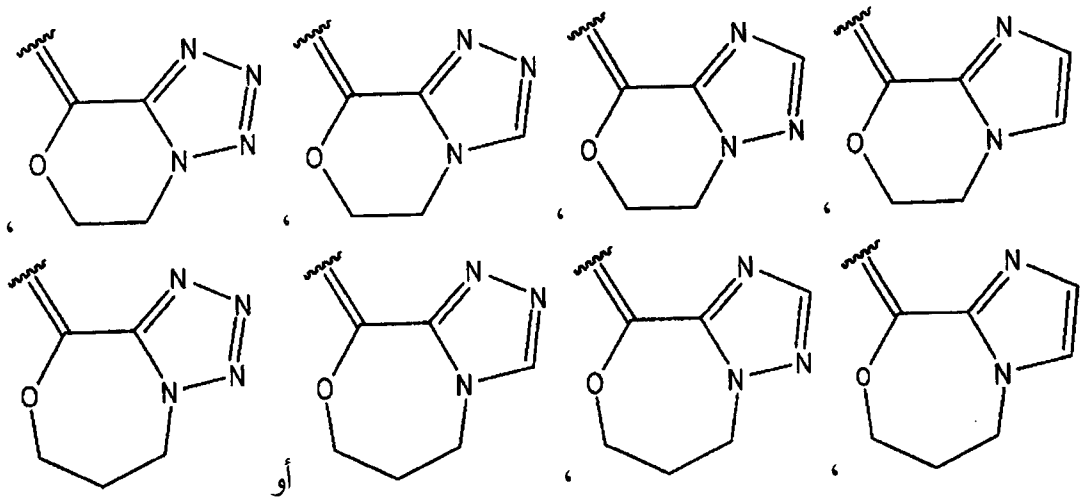
إن "مركب حيث يكون Het هو أحادي التكافؤ وهو مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ أعضاء متكثفة مع مجموعة non-aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو" هو مركب من الصيغة (I)، حيث يمثل Het مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ أعضاء متكثفة مع مجموعة non-aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو ويفضل أن يكون، على سبيل المثال، مجموعة من الصيغة:

[الصيغة ١٦]



يفضل أن يكون "Het الذي هو ثنائي التكافؤ وهو مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ أعضاء متكثفة مع مجموعة non-aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضـــو" هـــو، على سبيل المثال، مجموعة من الصيغة:

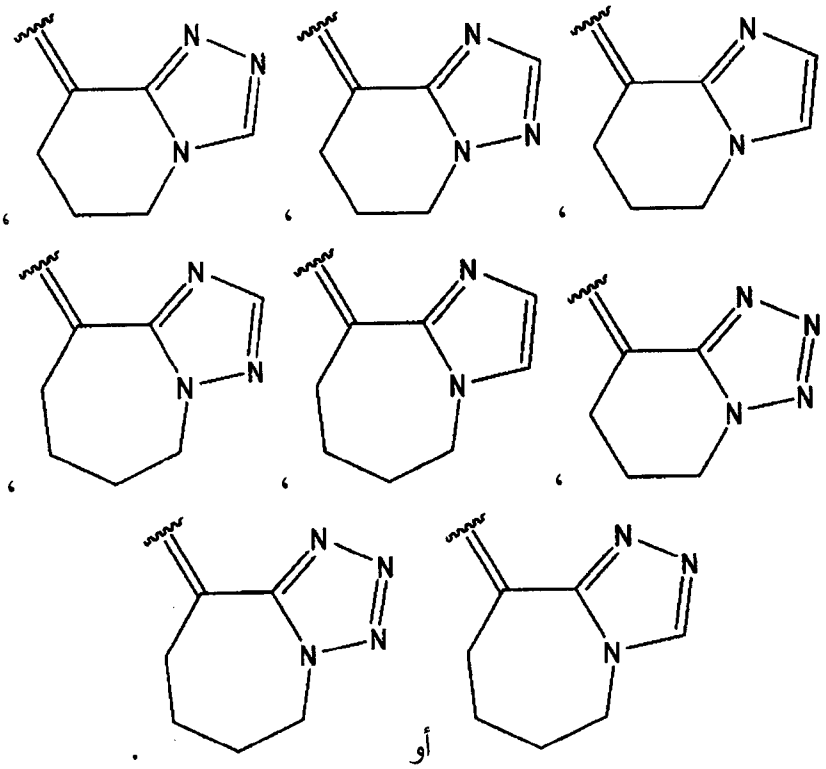
[الصيغة ١٧]



أو

يفضل أن يكون "Het الذي هو ثنائي التكافؤ وهو مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ أعضاء متكثفة مع مجموعة non-aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضـــو" هـــو، على سبيل المثال، مجموعة من الصيغة:

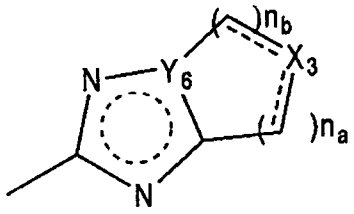
[الصيغة ١٨]



أو

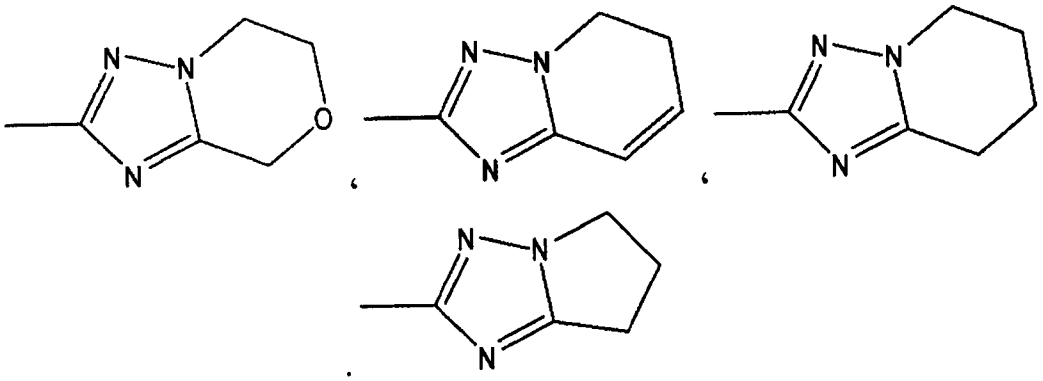
إن " Het الذي هو مجموعة متمثلة في الصيغة:

[الصيغة ١٩]



١٥ حيث ---- يمثل رابطة فردية أو رابطة ثنائية، X_3 يمثل مجموعة methine أو مجموعة methylene، مجموعة imino، ذرة أوكسجين، ذرة كبريت أو $-SO_2-$، التي قد تستبدل مع بديل مختار من مجموعة البديل A4، Y_6 يمثل ذرة كربون أو ذرة نيتروجين، وn_a وn_b كل على حدة يمثل عدد صحيح من صفر إلى ٣" هو، على سبيل المثال، مجموعة من الصيغة:

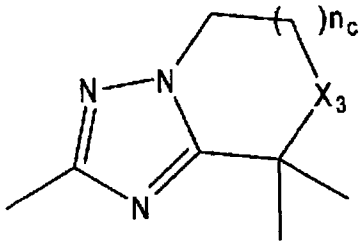
[الصيغة ٢٠]



أو

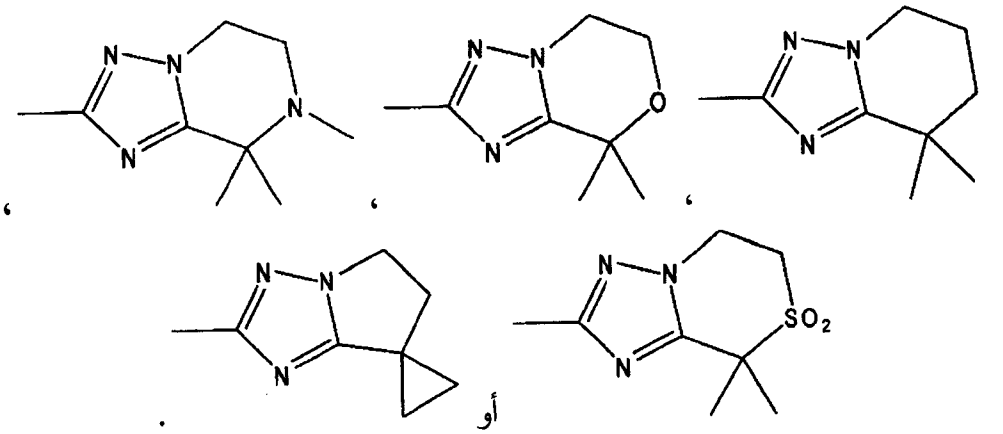
إن " Het الذي هو مجموعة متمثلة في الصيغة:

[الصيغة ٢١]



حيث X_3 يمثل مجموعة methine أو مجموعة methylene، مجموعة imino، ذرة أوكسجين، ذرة كبريت أو $-SO_2-$، وn_c يمثل عدد صحيح من صفر إلى ٣" هو، على سبيل المثال، مجموعة من الصيغة:

[الصيغة ٢٢]

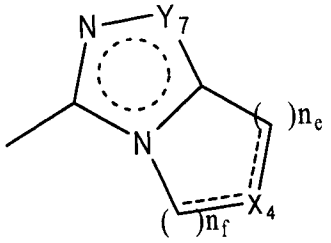


أو

إن " Het الذي هو مجموعة متمثلة في الصيغة:

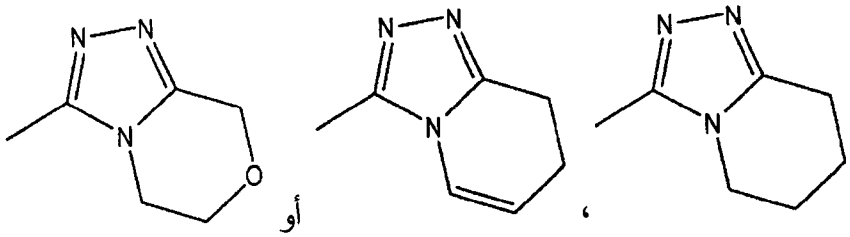
[الصيغة ٢٣]

٥٨



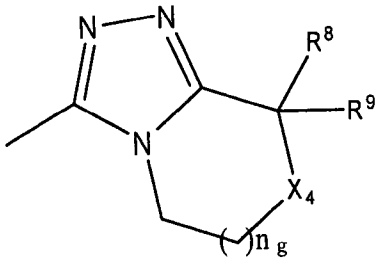
التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A4، حيث ---- يمثل رابطة فردية أو رابطة ثنائية، X_4 يمثل مجموعة methine أو مجموعة methylene، مجموعة imino، ذرة أوكسجين، ذرة كبريت أو $-SO_2-$، التي قد تستبدل مع بديل مختار من مجموعة البديل A4، Y_7 يمثل ذرة كربون أو ذرة نيتروجين، وn_e وn_f كل على حدة يمثل عدد صحيح من صفر إلى ٣" هو، على سبيل المثال، مجموعة من الصيغة:

[الصيغة ٢٤]



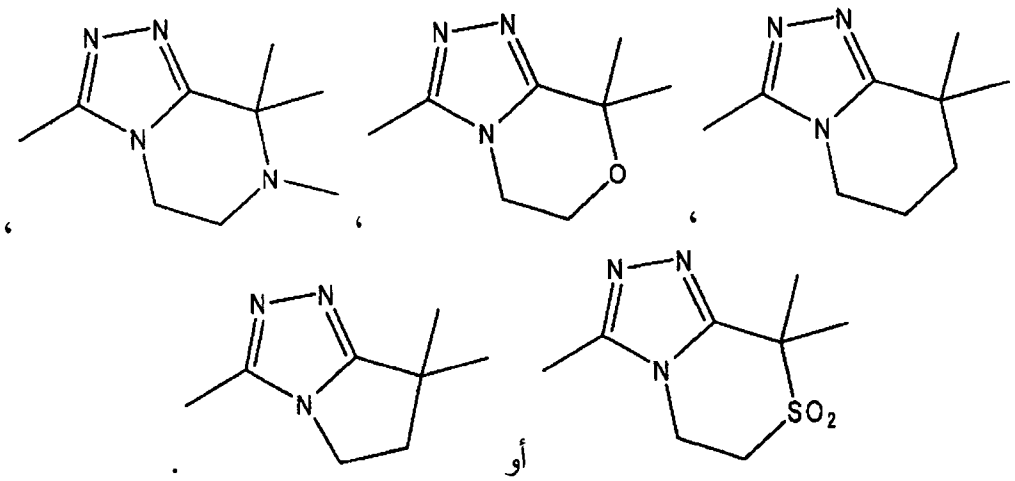
إن " Het الذي هو مجموعة متمثلة في الصيغة:

[الصيغة ٢٥]



التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A4، حيث يكون R^8 وR^9 متماثلين أو مختلفين وكل منهما يمثل بديل مختار من مجموعة البديل A4، X_4 كما تحدد في عنصر الحماية ٣٣، وn_g يمثل عدد صحيح من صفر إلى ٢" هو، على سبيل المثال، مجموعة من الصيغة:

[الصيغة ٢٦]



أو .

في الاختراع الحالي، ليس هناك قيود معينة على "ملح مقبول دوائياً pharmacologically acceptable salt" طالما أنه ملح مقبول دوائياً متشكل مع مركب من الصيغة العامة (I) لذلك فإنه عامل وقائي أو علاجي لمرض يسببه Aβ. إن أمثلة معينة مفضلة على الملح تتضمن hydrohalides (مثل hydrofluorides، hydrochlorides، hydrobromides، وhydroiodides)، أملاح حمض غير عضوي (مثل sulfates، nitrates، perchlorates، phosphates، carbonates، وbicarbonates)، carboxylates عضوية (مثل acetates، oxalates، maleates، tartrates، fumarates، وcitrates)"، sulfonates عضوية (مثل methanesulfonates، trifluoromethanesulfonates، ethanesulfonates، benzenesulfonates، toluenesulfonates، وcamphorsulfonates)، أملاح حمض amino (مثل aspartates وglutamates)، أملاح amine رباعي، أملاح فلز قلوي (مثل أملاح sodium وأملاح potassium)، وأملاح فلز أرضي قلوي (مثل أملاح magnesium وأملاح calcium).

بعدئذ، سيوصف مركب من الصيغة (I) من الاختراع الحالي.

في المركب من الصيغة (I) أو الملح مقبول دوائياً منه، يفضل أن يكون Ar_1 هو مجموعة imidazolyl، مجموعة triazolyl أو مجموعة tetrazolyl، يفضل أكثر أن يكون Ar_1 هو مجموعة imidazolyl أو مجموعة triazolyl، والأكثر تفضيلا أن يكون Ar_1 هو مجموعة imidazolyl.

في المركب من الصيغة (I) أو الملح مقبول دوائياً منه، يفضل أن يستبدل Ar_1 مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A1، يفضل أكثر أن يستبدل Ar_1 مع بديل واحد أو بديلين مختارين من المجموعة المتكونة من ذرة هيدروجين، ذرة halogen، مجموعة

C3-8 cycloalkyl، مجموعة C2-6 alkenyl، مجموعة C2-6 alkynyl، ومجموعة C1-6 alkyl (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkyl مع ١ إلى ٣ ذرات halogen)، والأكثر تفضيلا أن يستبدل Ar_1 مع مجموعة C1-6 alkyl.

في المركب من الصيغة (I) أو الملح مقبول دوائياً منه، يفضل أن يكون Ar_2 هو مجموعة pyrimidinyl، مجموعة pyridinyl أو مجموعة phenyl، ويفضل أكثر أن يكون Ar_2 هو مجموعة phenyl أو مجموعة pyridinyl.

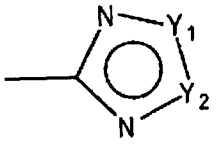
في المركب من الصيغة (I) أو الملح مقبول دوائياً منه، يفضل أن يستبدل Ar_2 مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A2، يفضل أكثر أن يستبدل Ar_2 مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة هيدروجين، ذرة halogen، مجموعة hydroxyl، مجموعة cyano، مجموعة C1-6 alkoxy (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkoxy مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من مجموعة C1-6 alkyl، مجموعة C2-6 alkenyl، مجموعة C2-6 alkynyl ومجموعة C3-8 cycloalkyl)، مجموعة C2-6 alkenyloxy ومجموعة C2-6 alkynyloxy، الأكثر تفضيلا أن يستبدل Ar_2 مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة هيدروجين، ذرة halogen، مجموعة cyano ومجموعة C1-6 alkoxy، والأكثر تفضيلا أن يستبدل Ar_2 مع مجموعة C1-6 alkoxy.

في المركب من الصيغة (I) أو الملح مقبول دوائياً منه، يفضل أن يكون X_1 هو -C≡C-، $-CR^3=CR^4-$ أو $-CR^5=$ (حيث يكون R^3، R^4 و R^5 متماثلين أو مختلفين وكل منهم يمثل بديل مختار من مجموعة البديل A3)، يفضل أكثر أن يكون X_1 هو $-CR^3=CR^4-$ (حيث R^3 و R^4 يمثلان ذرة هيدروجين، مجموعة C1-6 alkyl، مجموعة alkoxy أو ذرة halogen)، والأكثر تفضيلا أن يكون X_1 هو $-CR^3=CR^4-$ (حيث R^3 و R^4 يمثلان ذرة هيدروجين، أو ذرة halogen).

في المركب من الصيغة (I) أو الملح مقبول دوائياً منه، يفضل أن يكون Het هو أحادي التكافؤ وهو مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ أعضاء، مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ أعضاء متكثفة مع مجموعة non-aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو أو مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ أعضاء متكثفة مع مجموعة حلقة non-aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو، التي قد تستبدل مع ١

إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A4؛ يفضل أن يكون Het هو أحادي التكافؤ وهو مجموعة aromatic heterocylic ذات ٥ أعضاء متمثلة في الصيغة:

[الصيغة ٢٧]

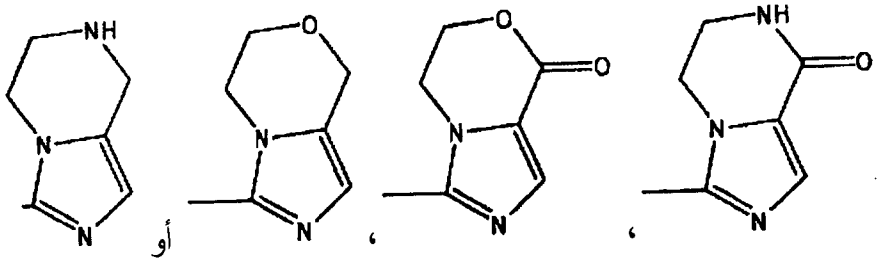


التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A4، حيث يكون Y_1 وY_2 متماثلين أو مختلفين وكل منهما يمثل مجموعة methine، ذرة نيتروجين، ذرة أوكسجين، أو ذرة كبريت؛ والأكثر تفضيلا أن يكون Het هو مجموعة imidazolyl، مجموعة tetrazolyl أو مجموعة triazolyl.

في المركب من الصيغة (I) أو الملح مقبول دوائياً منه، يفضل أن يكون Het هو أحادي التكافؤ وهو مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ أعضاء، مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ أعضاء متكثفة مع مجموعة non-aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو أو مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ أعضاء متكثفة مع مجموعة حلقة non-aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو، التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A4؛ ويفضل أكثر أن يكون Het هو مجموعة imidazolyl أو مجموعة triazolyl التي قد تستبدل مع بديل واحد أو بديلين مختارين من المجموعة المتكونة من مجموعة C1-6 alkyl (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkyl مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl، مجموعة C1-6 alkyl، مجموعة C1-6 alkoxy، مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو (حيث قد تستبدل مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl، مجموعة C1-6 alkyl (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkyl مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl ومجموعة C1-6 alkoxy) ومجموعة C1-6 alkoxy (حيث قد تستبدل C1-6 alkoxy مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl ومجموعة C1-6 alkoxy)) ومجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو (حيث قد تستبدل

مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl، مجموعة C1-6 alkyl (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkyl مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl ومجموعة C1-6 alkoxy) ومجموعة C1-6 alkoxy (حيث قد تستبدل C1-6 alkoxy مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl ومجموعة C1-6 alkoxy))، مجموعة C1-6 alkoxycarbonyl، مجموعة carboxyl، مجموعة carbamoyl التي قد تستبدل مع مجموعة C1-6 alkyl لها اختياريا ١ إلى ٣ ذرات halogen، مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو (حيث قد تستبدل مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl، مجموعة C1-6 alkyl (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkyl مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl ومجموعة C1-6 alkoxy) ومجموعة C1-6 alkoxy (حيث قد تستبدل C1-6 alkoxy مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl ومجموعة C1-6 alkoxy)) ومجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو (حيث قد تستبدل مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl، مجموعة C1-6 alkyl (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkyl مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl ومجموعة C1-6 alkoxy)، مجموعة C1-6 alkoxy (حيث قد تستبدل C1-6 alkoxy مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة halogen، مجموعة hydroxyl ومجموعة C1-6 alkoxy) وذرة halogen)، أو يكون Het هو أحادي التكافؤ وهو مجموعة متمثلة في الصيغة:

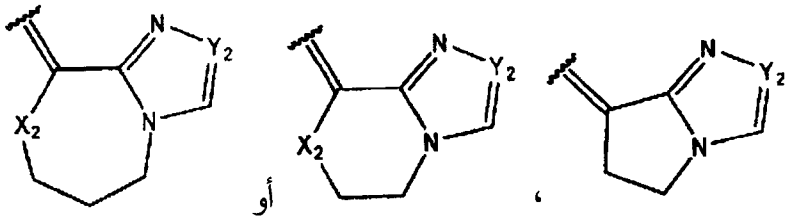
[الصيغة ٢٨]



التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A4.

في المركب من الصيغة (I) أو الملح مقبول دوائياً منه، يفضل أن يكون Het هو ثنائي التكافؤ وهو مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ أعضاء، مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ أعضاء متكثفة مع مجموعة non-aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو أو مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ أعضاء متكثف مع مجموعة حلقة non-aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو، التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A4؛ ويفضل أكثر أن يكون Het هو ثنائي التكافؤ ومتمثل في الصيغة:

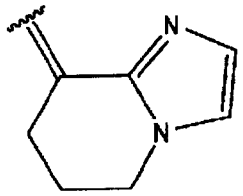
[الصيغة ٢٩]



أو ،

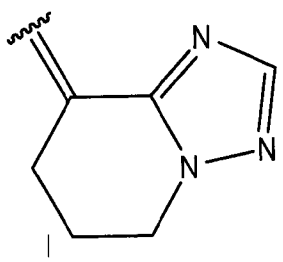
التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A4، حيث X_2 يمثل ذرة أوكسجين أو مجموعة methylene، وY_4 وY_5 متماثلين أو مختلفين وكل منهما يمثل مجموعة methine أو ذرة نيتروجين، Het هو ثنائي التكافؤ ومتمثل في الصيغة:

[الصيغة ٣٠]



التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A4، أو Het هو ثنائي التكافؤ وهو مجموعة متمثلة في الصيغة:

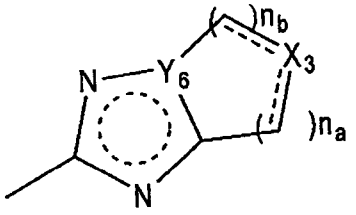
[الصيغة ٣١]



التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A4.

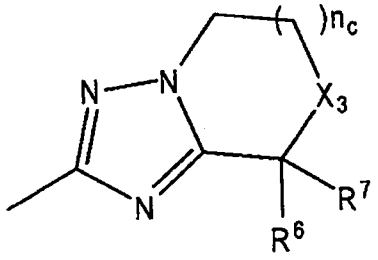
في المركب من الصيغة (I) أو الملح مقبول دوائياً منه، يفضل أن يكون Het هو أحادي التكافؤ وهو مجموعة متمثلة في الصيغة:

[الصيغة ٣٢]



التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A4، حيث ⎓ يمثل رابطة فردية أو رابطة ثنائية، X_3 يمثل مجموعة methine أو مجموعة methylene، مجموعة imino، ذرة أوكسجين، ذرة كبريت أو -SO_2-، التي قد تستبدل مع بديل مختار من مجموعة البديل A4، Y_6 يمثل ذرة كربون أو ذرة نيتروجين، وn_a وn_b كل على حدة يمثل عدد صحيح من صفر إلى ٣؛ ويفضل أكثر أن يكون Het هو أحادي التكافؤ وهو مجموعة متمثلة في الصيغة:

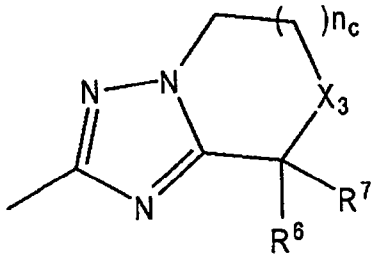
[الصيغة ٣٣]



التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A4، حيث يكون R^6 وR^7 متماثلين أو مختلفين وكل منهما يمثل بديل مختار من مجموعة البديل A4، X_3 يمثل مجموعة methine أو مجموعة methylene، مجموعة imino، ذرة أوكسجين، ذرة كبريت أو -SO_2-، التي قد تستبدل مع بديل مختار من مجموعة البديل A4، وn_c يمثل عدد صحيح من صفر إلى ٣.

في المركب من الصيغة (I) أو الملح مقبول دوائياً منه، يفضل أن يكون Het هو أحادي التكافؤ وهو مجموعة متمثلة في الصيغة:

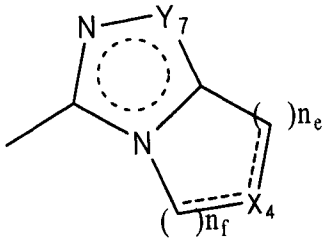
[الصيغة ٣٤]



حيث يكون R^6 وR^7 متماثلين أو مختلفين وكل منهما يمثل بديل مختار من مجموعة البديل A4، X_3 يمثل مجموعة methine أو مجموعة methylene، مجموعة imino، ذرة أوكسجين، ذرة كبريت أو $-SO_2-$، التي قد تستبدل مع بديل مختار من مجموعة البديل A4، وn_c يمثل عدد صحيح من صفر إلى ٣. يفضل أكثر أن R^6 يمثل مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو أو مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5، وR^7 يمثل مجموعة بديل مختارة من مجموعة البديل A4. يفضل أكثر أن R^6 يمثل مجموعة phenyl، مجموعة pyridinyl أو مجموعة naphthyl التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة هيدروجين، ذرة halogen، مجموعة cyano، مجموعة C1-6 alkoxy (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkoxy مع ١ إلى ٣ ذرات halogen)، مجموعة C1-6 alkyl (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkyl مع ١ إلى ٣ ذرات halogen)، ومجموعة amino التي قد تستبدل مع مجموعة واحدة إلى مجموعتين C1-6 alkyl؛ وR^7 يمثل مجموعة بديل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة هيدروجين، ذرة halogen، مجموعة hydroxyl، مجموعة cyano، مجموعة C1-6 alkyl، مجموعة C2-6 alkenyl، مجموعة C2-6 alkynyl، ومجموعة amino التي قد تستبدل مع مجموعة واحدة إلى مجموعتين C1-6 alkyl.

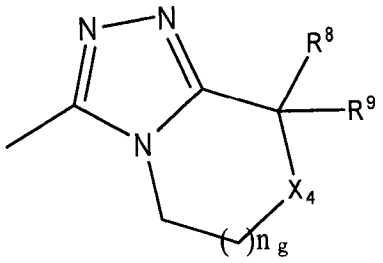
في المركب من الصيغة (I) أو الملح مقبول دوائياً منه، يفضل أن يكون Het هو أحادي التكافؤ وهو مجموعة متمثلة في الصيغة:

[الصيغة ٣٥]



التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A4، حيث ---- يمثل رابطة فردية أو رابطة ثنائية، X_4 يمثل مجموعة methine أو مجموعة methylene، مجموعة imino، ذرة أوكسجين، ذرة كبريت أو $-SO_2-$، التي قد تستبدل مع بديل مختار من مجموعة البديل A4، Y_7 يمثل ذرة كربون أو ذرة نيتروجين، وn_e وn_f كل على حدة يمثل عدد صحيح من صفر إلى ٣. يفضل أكثر أن يكون Het هو مجموعة متمثلة في الصيغة:

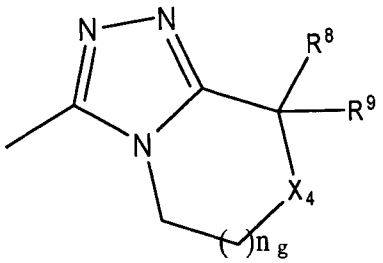
[الصيغة ٣٦]



التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A4، حيث يكون R^8 وR^9 متماثلين أو مختلفين وكل منهما يمثل بديل مختار من مجموعة البديل A4، X_4 يمثل مجموعة methine أو مجموعة methylene، مجموعة imino، ذرة أوكسجين، ذرة كبريت أو $-SO_2-$، التي قد تستبدل مع بديل مختار من مجموعة البديل A4، وn_g يمثل عدد صحيح من صفر إلى ٢.

في المركب من الصيغة (I) أو الملح مقبول دوائياً منه، يفضل أن يكون Het هو أحادي التكافؤ وهو مجموعة متمثلة في الصيغة:

[الصيغة ٣٧]



التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A4، حيث يكون R^8 وR^9 متماثلين أو مختلفين وكل منهما يمثل بديل مختار من مجموعة البديل A4، X_4 يمثل مجموعة methine أو مجموعة methylene، مجموعة imino، ذرة أوكسجين، ذرة كبريت أو -SO_2-، التي قد تستبدل مع بديل مختار من مجموعة البديل A4، وn_g يمثل عدد صحيح من صفر إلى ٢. يفضل أكثر أن R^8 يمثل مجموعة حلقة aromatic hydrocarbon ذات ٦ إلى ١٤ عضو أو مجموعة aromatic heterocyclic ذات ٥ إلى ١٤ عضو التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5؛ وR^9 يمثل بديل مختار من مجموعة البديل A4. الأكثر تفضيلا أن R^8 يمثل مجموعة phenyl، مجموعة pyridinyl أو مجموعة naphthyl التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من ذرة هيدروجين، ذرة halogen، مجموعة cyano، مجموعة C1-6 alkoxy (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkoxy مع ١ إلى ٣ ذرات halogen)، مجموعة C1-6 alkyl (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkyl مع ١ إلى ٣ ذرات halogen)، ومجموعة amino التي قد تستبدل مع مجموعة واحدة أو مجموعتين C1-6 alkyl؛ وR^9 يمثل مجموعة amine التي قد تستبدل مع ذرة هيدروجين، ذرة halogen، مجموعة hydroxyl، مجموعة cyano، مجموعة C1-6 alkyl، مجموعة C2-6 alkenyl، مجموعة C2-6 alkynyl، أو مجموعة واحدة إلى مجموعتين C1-6 alkyl.

بالتحديد، فإن مركب مختار من المجموعة التالية أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا لعنصر الحماية ١ يكون مناسب بصفة خاصة، على سبيل المثال، ويكون مفيد كعامل علاجي أو وقائي لمرض تسببه مادة نشوانية-β مثل مرض Alzheimer، عته الشيخوخة، عرض Down، أو الداء النشواني.

4-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-imidazole,

4-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-1H-imidazole,

2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-5-phenyl-1H-imidazole,

2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4-phenyl-1H-imidazole,

2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-4-phenyl-1H-imidazole,

methyl 5-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-imidazole-4-carboxylate,

5-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-(1H-imidazol-4-yl)methanol,

5-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-imidazole-4-carboxylic acid,

5-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-imidazole-4-carboxylic acid (2-chloroethyl)amide,

1-(4-fluorophenyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-one,

1-(4-fluorophenyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-7-methyl-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-one,

1-(4-fluorophenyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6-dihydroimidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-one,

1-(4-fluorophenyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6-dihydro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazine,

2-{4-(4-fluorophenyl)-5-methoxymethyl-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}imidazol-1-yl}ethanol,

1-(4-fluorophenyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrazine,

3-(3-fluorophenyl)-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4H-[1,2,4]triazole,

3-(4-fluorobenzyl)-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4H-[1,2,4]triazole,

3-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine,

2-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine,

2-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

methyl 3-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate,

methyl 2-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate,

{3-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl}methanol,

{2-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]methanol,

3-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid,

3-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid dimethylamide,

3-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid methylamide,

3-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid amide,

1-(4-fluorobenzyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4,5-dimethyl-1H-imidazole,

8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-2-pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine,

3-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4H-[1,2,4]triazole,

3-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4H-[1,2,4]triazole,

4-(4-fluorobenzyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-imidazole,

5-(4-fluorobenzyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-1H-[1,2,4]triazole,

3-(4-fluorobenzyl)-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-1H-[1,2,4]triazole,

(+)-3-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4H-[1,2,4]triazole,

(-)-3-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4H-[1,2,4]triazole,

5-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-1H-[1,2,4]triazole,

3-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-1H-[1,2,4]triazole,

5-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-1H-[1,2,4]triazole,

3-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-1H-[1,2,4]triazole,

(+)-3-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazole,

(-)-3-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazole,

3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5-(1-phenylethyl)-4H-[1,2,4]triazole,

3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-5-(1-phenylethyl)-1H-[1,2,4]triazole,

5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-3-(1-phenylethyl)-1H-[1,2,4]triazole,

3-(4-fluorophenyl)-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4H-[1,2,4]triazole,

5-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4-methyl-1H-imidazole,

3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5-(1-methyl-1-phenylethyl)-4H-[1,2,4]triazole,

3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridine,

(+)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(+)-5-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-5-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(+)-2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(+)-2-{(E)-2-[5-methoxy-6-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)pyridin-3-yl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-2-{(E)-2-[5-methoxy-6-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)pyridin-3-yl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(+)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(2,4,6-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(2,4,6-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

7-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol,

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(+)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(+)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(+)-8-fluoro-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-8-fluoro-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine,

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine,

(-)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(+)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

2-(4-fluorobenzyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and
3-(4-fluorobenzyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine,
3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5-((S)-1-phenylethyl)-4H-[1,2,4]triazole,
3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5-((R)-1-phenylethyl)-4H-[1,2,4]triazole,
(-)-8-(4-fluorophenyl)-8-methoxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,
(+)-8-(4-fluorophenyl)-8-methoxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,
(-)-8-methoxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,
(+)-8-methoxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,
(-)-8-methoxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,
(+)-8-methoxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,
5-[methoxy-(4-methoxyphenyl)methyl]-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-[1,2,4]triazole,
7-(4-fluorophenyl)-7-methoxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazole,
4-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-1H-imidazole,

4-{5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)butan-1-ol,

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonitrile,

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonitrile,

(-)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonitrile,

(+)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonitrile,

(+)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ylamine,

(-)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ylamine,

2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(+)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

2-{(E)-2-[2-fluoro-5-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(+)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(-)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(+)-2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(-)-2-{(E)-2-[5-methoxy-6-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)pyridin-3-yl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(+)-2-{(E)-2-[5-methoxy-6-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)pyridin-3-yl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-7-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazole,

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-7-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazole,

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-7-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol,

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-7-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol,

(+)-8-(3,4-difluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-8-(3,4-difluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

4-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4,5,6,7-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine,

(+)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine,

(-)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine,

4-chloro-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-imidazole,

4-(4-methoxyphenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-imidazole,

4-(3-methoxyphenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-imidazole,

4-(2-methoxyphenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-imidazole,

4-(4-chlorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-imidazole,

4-(4-biphenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-imidazole,

4-(4-propyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-imidazole,

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-trifluoromethoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-trifluoromethoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-naphthalen-1-yl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-naphthalen-1-yl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-trifluoromethoxyphenyl)-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine,

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-trifluoromethoxyphenyl)-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine,

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-naphthalen-1-yl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-naphthalen-1-yl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-p-tolyl-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine,

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-p-tolyl-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine,

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(2,4,6-trifluorophenyl)-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine,

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(2,4,6-trifluorophenyl)-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine,

(+)-8-(4-bromophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine,

(-)-8-(4-bromophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine,

(+)-8-(6-chloropyridin-3-yl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine,

(-)-8-(6-chloropyridin-3-yl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine,

(+)-4-(2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-8-yl)benzonitrile,

(-)-4-(2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-8-yl)benzonitrile,

(+)-8-(4-chlorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-8-(4-chlorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(+)-8-(4-chlorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(-)-8-(4-chlorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(+)-4-{2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl}benzonitrile,

(-)-4-{2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl}benzonitrile,

(+)-4-{8-hydroxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl}benzonitrile,

(-)-4-{8-hydroxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl}benzonitrile,

{4-{2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl}phenyl}dimethylamine,

(S)-8-(4-chlorophenyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine,

(R)-8-(4-chlorophenyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine,

(+)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine,

(-)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine,

(+)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-7-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]triazole,

(-)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-7-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]triazole,

(S)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-9-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepine,

(R)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-9-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepine,

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-9-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepine,

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-9-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepine,

3-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine,

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(-)-8-(2-bromophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(+)-8-(2-bromophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

8-(2-bromo-4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

8-(2-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(2-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

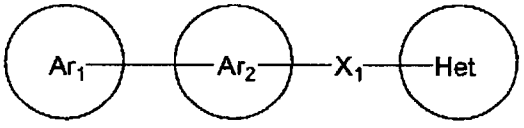
8-(3-bromophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and

2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(2-nitrophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine.

توصف أدناه طرق لتحضير مركب من الصيغة العامة (I) من الاختراع الحالي.

يخلق المركب المتمثل في الصيغة العامة (I):

[الصيغة ٣٨]



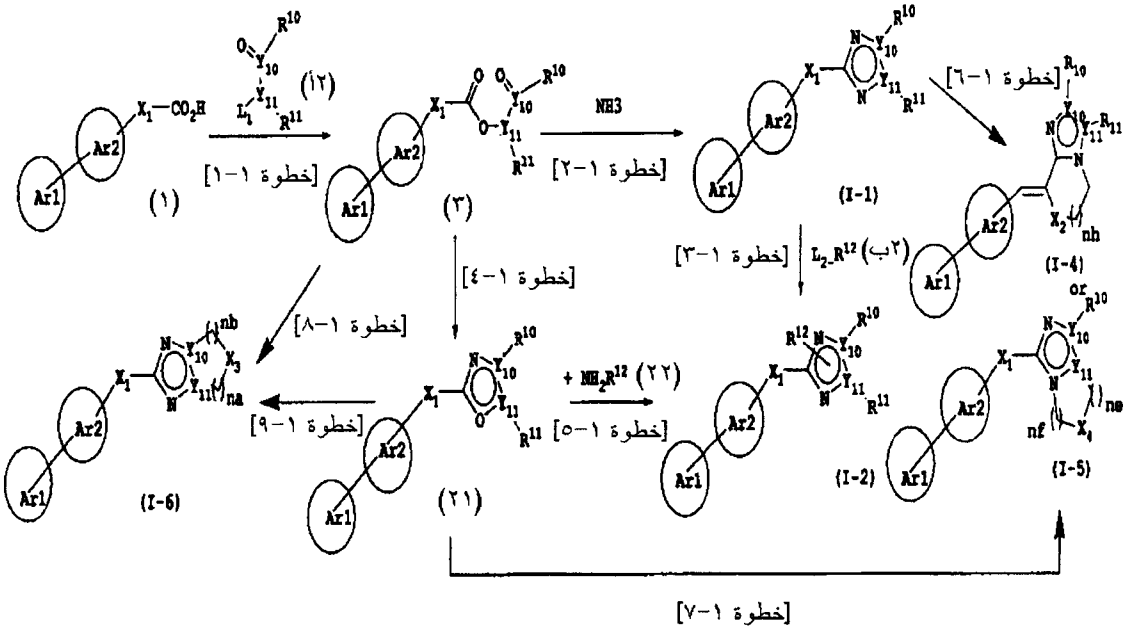
(I)

حيث يكون Ar_1، Ar_2، X_1 و Het هم كما تحدد أعلاه، على سبيل المثال، طبقا لطريقة مثل طريقة التحضير العامة ١ إلى طريقة التحضير العامة ٨ التالية.

[طريقة التحضير العامة ١]

توصف أدناه طريقة التحضير العامة ١ المستخدمة نموذجيا لمركب الصيغة العامة (I) من الاختراع الحالي.

[الصيغة ٣٩]



في الصيغة، يكون Ar_1، Ar_2، X_1، X_3، X_4، n_a، n_b، n_e وn_f هم كما تحدد أعلاه؛ Y_{10} وY_{11} متماثلين أو مختلفين وكل منهما يمثل ذرة كربون، ذرة نيتروجين أو ذرة كبريت؛ R_{10}، R_{11} وR_{12} متماثلين أو مختلفين ويمثلون مجموعات مختارة من مجموعة البديل A4 أعلاه التي قد تشكل اختياريا حلقة؛ L_1 يمثل ذرة halogen مثل ذرة chlorine، ذرة bromine أو ذرة iodine، مجموعة sulfonate مثل مجموعة methanesulfonate، مجموعة p-toluenesulfonate أو مجموعة trifluoromethanesulfonate، أو مجموعة hydroxyl؛ L_2 يمثل ذرة halogen مثل ذرة chlorine، ذرة bromine أو ذرة iodine، أو مجموعة sulfonate مثل مجموعة methanesulfonate، مجموعة p-toluenesulfonate أو مجموعة trifluoromethanesulfonate، مجموعة حمض boronic أو مجموعة boronate مثل مجموعة pinacol boronate؛ X_2 يمثل مجموعة methylene أو ذرة أوكسجين وn_h يمثل عدد صحيح من صفر إلى ٢.

تتضمن طريقة التحضير العامة ١ أعلاه طريقة تكثيف مركب carboxylic acid (١) مع مركب (٢ (أ)) في خطوة ١-١ لتحويل مركب carboxylic acid (١) إلى مركب ester (٣) وتفاعل مركب ester (٣) مع ammonia، ملح ammonium أو formamide في خطوة ١-٢

لتحضير مركب من الصيغة العامة (I-1)؛ طريقة تفاعل مركب الصيغة العامة (I-1) مع مركب (٢ (ب)) في خطوة ١-٣ لتحضير مركب من الصيغة العامة (I-2)؛ طريقة تفاعل مركب ester (٣) مع ammonia، ملح ammonium أو formamide في خطوة ١-٤ لتحويل مركب ester (٣) إلى مركب oxazole (٢١) وعندئذ تفاعل مركب oxazole (٢١) مع مركب amine (٢٢) في خطوة ١-٥ لتحضير مركب من الصيغة العامة (I-2)؛ طريقة تحضير مركب من الصيغة العامة (I-4) أو مركب من الصيغة العامة (I-5) من مركب الصيغة العامة (I-1) في خطوة ١-٦؛ طريقة تحضير مركب من الصيغة العامة (I-4) أو مركب من الصيغة العامة (I-5) من مركب oxazole (٢١) في خطوة ١-٧؛ طريقة تحضير مركب من الصيغة العامة (I-6) من مركب ester (٣) وammonia، ملح ammonium أو formamide في خطوة ١-٨؛ وطريقة لتحضير مركب من الصيغة العامة (I-6) من مركب oxazole (٢١) في خطوة ١-٩.

[تحضير مركب من الصيغة العامة (I-4) أو مركب من الصيغة العامة (I-5)]

يمكن تحضير مركب من الصيغة العامة (I-4) أو مركب من الصيغة العامة (I-5) من مركب من الصيغة العامة (I-1) بواسطة تفاعل تحليق داخل الجزيئات طبقا لخطوة ١-٦. بصفة خاصة، فإن الخطوة ١-٦ كتفاعل تحليق داخل الجزيئات يمكن أن تستعمل طريقة معروفة وموصوفة في وثائق كثيرة مثل تفاعل N-alkylation (انظر:

The Journal of Organic Chemistry, 1977, vol.42, p.3925

على سبيل المثال). يمكن أيضا تحضير مركب من الصيغة العامة (I-4) أو مركب من الصيغة العامة (I-5) من مركب oxazole (٢١) بواسطة تفاعل تحليق داخل الجزيئات طبقا لخطوة ١-٧. بصفة خاصة، قد تستعمل الخطوة ١-٧ طريقة تكوين حلقة triazole أو imidazole وتحليق الحلقة الثانية عند نفس الوقت في وجود أو غياب مصدر ذرة نيتروجين (انظر:

The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Imidazole and Derivatives, Part I, p.33, Inters. Publish. 1953,

على سبيل المثال).

يفضل أن تكون الخطوة ١-٦، على سبيل المثال، هي طريقة تقليب مركب من الصيغة العامة (I-1)، حيث يكون X_1 هو $-CR^3=CR^4-$، وR^4 يمثل مجموعة C1-6 alkyl مستبدلة مع

ذرة halogen أو مجموعة C1-6 alkoxy مستبدلة مع ذرة halogen، أو R^{11} يمثل مجموعة C1-6 alkyl (حيث تكون مجموعة C1-6 alkyl مستبدلة مع ذرة halogen، مجموعة C1-6 alkoxy مستبدلة مع ذرة halogen أو مجموعة C1-6 alkylamino مستبدلة مع ذرة halogen)، في مذيب في وجود من ١ إلى ١٠ مكافئات من قاعدة بالنسبة لمركب الصيغة العامة (I-1). تختلف القاعدة المستخدمة طبقا للمادة البادئة وهي غير محددة بصفة خاصة. تتضمن أمثلة للقاعدة hydrides فلز قلوي (مثل sodium hydride و lithium hydride)، أملاح فلز قلوي (مثل potassium carbonate، sodium carbonate و cesium carbonate)، فلز alkoxides (مثل sodium methoxide و tert-butyl potassium) وأملاح فلزية عضوية (مثل lithium diisopropyl amide و lithiumhexamethyldisilazane). يختلف المذيب المستخدم طبقا للمادة البادئة، وهو غير محدد بصفة خاصة طالما أن المذيب لايثبط التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه بدرجة معينة. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب مذيبات ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane و diethyl ether؛ مذيبات مهلجنة مثل methylene chloride، 1,2-dichloroethane و chloroform؛ مذيبات قطبية مثل N,N-dimethylformamide و N-methylpyrrolidone؛ مذيبات غير قطبية مثل toluene و benzene؛ وخليط من ذلك. لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة حرارة التي يمكن أن تكمل التفاعل بدون حدث تكوين منتج ثانوي غير مطلوب، ويفضل أن تكون بين -٧٨°مئوية إلى ٢٠٠°مئوية، على سبيل المثال. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، ويمكن مراقبة تطور التفاعل بتقنية كروماتوجرافية معروفة. يمكن إزالة منتج ثانوي غير مطلوب بتقنية معروفة للماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، استخلاص و/أو تبلور.

يفضل أن تكون الخطوة ١-٧، على سبيل المثال، هي طريقة تقليب مركب oxazole (٢١)، حيث يكون X_1 هو $-CR^3=CR^4-$، وR^4 يمثل مجموعة C1-6 alkyl مستبدلة مع ذرة halogen أو مجموعة C1-6 alkoxy مستبدلة مع ذرة halogen، أو R^{11} يمثل مجموعة C1-6 alkyl (حيث تكون مجموعة C1-6 alkyl مستبدلة مع ذرة halogen، مجموعة C1-6 alkoxy مستبدلة مع ذرة halogen أو مجموعة C1-6 alkylamino مستبدلة مع ذرة halogen)، في مذيب في وجود من ١ إلى ١٠ مكافئات ammonia أو ملح ammonium مثل ammonium acetate بالنسبة لمركب oxazole (٢١). قد تكون خطوة ١-٧ هي أيضا طريقة لتقليب مركب oxazole (٢١)، حيث يكون X_1 هو $-CR^3=CR^4-$،

وR^4 يمثل مجموعة C1-6 alkyl مستبدلة مع مجموعة amino أو مجموعة C1-6 alkoxy مستبدلة مع مجموعة amino، أو R^{11} يمثل مجموعة C1-6 alkyl (حيث تكون مجموعة C1-6 alkyl مستبدلة مع مجموعة amino، مجموعة C1-6 alkoxy مستبدلة مع مجموعة amino أو مجموعة C1-6 alkylamino مستبدلة مع مجموعة amino)، في مذيب. إن المذيب المستخدم غير محدد بصفة خاصة طالما أن المذيب لايثبط التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه بدرجة معينة. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب مذيبات غير قطبية مثل toluene وbenzene؛ مذيبات alcohol مثل methanol وethanol؛ أحماض عضوية مثل acetic acid؛ ماء؛ وخليط من ذلك. لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكن أن تكمل التفاعل بدون حث تكوين منتج ثانوي غير مطلوب، ويفضل أن تكون من درجة حرارة الغرفة إلى ٢٥٠°مئوية، على سبيل المثال. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، ويمكن مراقبة تطور التفاعل بتقنية كروماتوجرافية معروفة. يمكن إزالة منتج ثانوي غير مطلوب بتقنية معروفة للماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، استخلاص و/أو تبلور.

[تحضير مركب من الصيغة العامة (I-6)]

يمكن تحضير مركب من الصيغة العامة (I-6) من مركب ester (٣) طبقا لخطوة ١-٨ باستخدام ammonia، ملح ammonium أو formamide كمصدر نيتروجين، على سبيل المثال. يمكن تحضير أيضا مركب الصيغة العامة (I-6) من مركب oxazole (٢١) طبقا لخطوة ١-٩ باستخدام ammonia، ملح ammonium أو formamide كمصدر نيتروجين، على سبيل المثال. بصفة خاصة، تختلف خطوة ١-٨ أو خطوة ١-٩ طبقا للمادة البادئة وهي غير محددة بصفة خاصة طالما أن الشروط مشابهة لتلك في هذا التفاعل. يمكن استخدام طريقة معروفة موصوفة في وثائق كثيرة مستخدمة للتفاعل (انظر:

The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Imidazole and Derivatives, Part I, p.33, Inters. Publish. 1953,

على سبيل المثال). يفضل أن يكون التفاعل هو طريقة تقليب مركب ester (٣) أو مركب oxazole (٢١) ومن ١ إلى ١٠٠ مكافئ ammonia أو ملح ammonium مثل ammonium acetate بالنسبة لمركب ester (٣) أو مركب oxazole (٢١) في مذيب، على سبيل المثال. إن المذيب المستخدم غير محدد بصفة خاصة طالما أن المذيب لايثبط التفاعل ويسمح

بإذابة المادة البادئة فيه بدرجة معينة. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب مذيبات غير قطبية مثل toluene وbenzene؛ مذيبات alcohol مثل methanol وethanol؛ أحماض عضوية مثل acetic acid؛ ماء؛ وخليط من ذلك. يمكن اختياريا استخدام formamide كمصدر ذرة نيتروجين ومذيب. لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكن أن تكمل التفاعل بدون حث تكوين منتج ثانوي غير مطلوب، ويفضل أن تكون من درجة حرارة الغرفة إلى ٢٥٠°مئوية، على سبيل المثال. يمكن تحسين الإنتاجية عند إجراء التفاعل في حاوية محكمة الغلق. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، ويمكن مراقبة تطور التفاعل بتقنية كروماتوجرافية معروفة. يمكن إزالة منتج ثانوي غير مطلوب بتقنية معروفة للماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، استخلاص و/أو تبلور.

[تحضير مركب من الصيغة العامة (I-2)]

يمكن تحضير مركب من الصيغة العامة (I-2) بتفاعل مركب من الصيغة العامة (I-1) مع مركب من الصيغة العامة (٢(ب)) طبقا لخطوة ١-٣. بصفة خاصة، فقد تستعمل الخطوة ١-٣ طريقة معروفة موصوفة في وثائق كثيرة مثل تفاعل N-alkylation (انظر:

The Journal of Organic Chemistry, 1977, vol.42, p.3925,

على سبيل المثال). أو تفاعل N-arylation (انظر:

The Journal of Organic Chemistry, 2001, vol.66, p.7892; Journal of Medicinal Chemistry, 1981, vol.24, p.1139; or Journal of Medicinal Chemistry, 1991, vol.39, p.2671,

على سبيل المثال).

يفضل أن يكون تفاعل N-alkylation، على سبيل المثال، هو طريقة تقليب مركب من الصيغة العامة (I-1) ومن ١ إلى ١٠ مكافئات من مركب (٢(ب))، حيث أن L_2 يمثل ذرة halogen مثل ذرة chlorine، ذرة bromine أو ذرة iodine أو مجموعة sulfonate مثل مجموعة methanesulfonate، مجموعة p-toluenesulfonate أو مجموعة trifluoro methanesulfonate، بالنسبة لمركب من الصيغة العامة (I-1) في مذيب في وجود من ١ إلى ١٠ مكافئات من قاعدة بالنسبة لمركب من الصيغة العامة (I-1). تختلف القاعدة المستخدمة طبقا للمادة البادئة وهي غير محددة بصفة خاصة. تتضمن أمثلة للقاعدة hydrides فلز قلوي

(مثل sodium hydride و lithium hydride)، أملاح فلز قلوي (مثل potassium carbonate، sodiumcarbonate و cesium carbonate)، فلز alkoxides (مثل sodium methoxide و potassium tert-butoxide). يختلف المذيب المستخدم طبقا للمادة البادئة، وهو غير محدد بصفة خاصة طالما أن المذيب لايثبط التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه بدرجة معينة. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب مذيبات ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane و diethyl ether؛ مذيبات مهلجنة مثل methylene chloride، 1,2-dichloroethane و chloroform؛ مذيبات قطبية مثل N,N-dimethylformamide و N-methylpyrrolidone؛ مذيبات غير قطبية مثل toluene و benzene؛ وخليط من ذلك. لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكن أن تكمل التفاعل بدون حث تكوين منتج ثانوي غير مطلوب، ويفضل أن تكون بين صفر°مئوية إلى ٢٠٠°مئوية، على سبيل المثال. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، ويمكن مراقبة تطور التفاعل بتقنية كروماتوجرافية معروفة. يمكن إزالة منتج ثانوي غير مطلوب بتقنية معروفة للماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، استخلاص و/أو تبلور.

قد يكون تفاعل N-arylation هو (١) تفاعل Ullmann، (٢) تفاعل اقتران مشتق arylboronic acid باستخدام مركب copper أو (٣) تفاعل استبدال محب للنواة.

في حالة (١) تفاعل Ullmann، ليست هناك قيود خاصة لشروط التفاعل. يفضل أن يكون تفاعل Ullmann، على سبيل المثال، هو طريقة تقليب مركب من الصيغة العامة (I-1) ومن ١ إلى ١٠ مكافئات من مركب (٢ (ب))، حيث أن L_2 يمثل ذرة halogen مثل ذرة chlorine، ذرة bromine أو ذرة iodine، بالنسبة لمركب من الصيغة العامة (I-1) في مذيب في وجود من ٠.٠١ إلى ١ مكافئ من عامل كاشف نحاس مثل نحاس، bromide نحاس أو iodide نحاس بالنسبة لمركب من الصيغة العامة (I-1) بإضافة من ١ إلى ١٠ مكافئات من قاعدة بالنسبة لمركب الصيغة العامة (I-1). تختلف القاعدة المستخدمة طبقا للمادة البادئة وهي غير محددة بصفة خاصة. تتضمن أمثلة مفضلة للقاعدة أملاح فلز قلوي (مثل sodium acetate ،potassium acetate ، sodium carbonate،potassium carbonate و cesium carbonate)، وفلز alkoxides (مثل sodium methoxide و potassium tert-butoxide). يختلف المذيب المستخدم طبقا للمادة البادئة، العامل الكاشف وإلخ، وهو غير محدد بصفة خاصة طالما أن المذيب لايثبط التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه بدرجة

معينة. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب مذيبات ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane و diethyl ether؛ مذيبات مهلجنة مثل methylene chloride، 1,2-dichloroethane و chloroform؛ مذيبات alcohol مثل amyl alcohol و isopropyl alcohol؛ مذيبات قطبية مثل N,N-dimethylformamide و N-methylpyrrolidone؛ مذيبات غير قطبية مثل toluene و benzene؛ وخليط من ذلك. لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكن أن تكمل التفاعل بدون حث تكوين منتج ثانوي غير مطلوب، ويفضل أن تكون من درجة حرارة الغرفة إلى ٢٠٠°مئوية، على سبيل المثال. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، ويمكن مراقبة تطور التفاعل بتقنية كروماتوجرافية معروفة. يمكن إزالة منتج ثانوي غير مطلوب بتقنية معروفة للماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، استخلاص و/أو تبلور.

يفضل أن يكون (٢) تفاعل اقتران مشتق arylboronic acid باستخدام مركب نحاس، على سبيل المثال، هو طريقة تقليب مركب من الصيغة العامة (I-1) ومن ١ إلى ١٠ مكافئات من مركب (٢(ب))، حيث أن L_2 يمثل مجموعة boronic acid أو مجموعة boronate مثل مجموعة pinacol boronate، بالنسبة لمركب الصيغة العامة (I-1) في مذيب في وجود من ٠.٠١ إلى ١ مكافئ من عامل كاشف نحاس مثل copper، copper bromide أو iodide نحاس بالنسبة لمركب من الصيغة العامة (I-1) بإضافة من ١ إلى ١٠ مكافئات من قاعدة بالنسبة لمركب الصيغة العامة (I-1). تختلف القاعدة المستخدمة طبقا للمادة البادئة، المذيب المستخدم وإلخ، وهي غير محددة بصفة خاصة طالما أن القاعدة لاتثبط التفاعل. تتضمن أمثلة مفضلة للقاعدة قواعد عضوية مثل triethylamine، pyridine و tetramethylethylenediamine؛ أملاح فلز قلوي مثل potassium carbonate، sodium carbonate، potassium acetate، sodium acetate و cesium carbonate؛ فلز alkoxides مثل sodium methoxide و potassium tert-butoxide. يختلف العامل الكاشف النحاس المستخدم طبقا للمادة البادئة وهو غير محدد بصفة خاصة. تتضمن أمثلة مفضلة للعامل الكاشف النحاس copper acetate > و-di-μ-hydroxo bis[(N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine)copper (II)] chloride. يختلف المذيب المستخدم طبقا للمادة البادئة، العامل الكاشف وإلخ، وهو غير محدد بصفة خاصة طالما أن المذيب لايثبط التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه بدرجة معينة. تتضمن أمثلة مفضلة

للمذيب مذيبات ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane و diethyl ether؛ مذيبات مهلجنة مثل methylene chloride، 1,2-dichloroethane و chloroform؛ مذيبات قطبية مثل ethyl acetate، N,N-dimethylformamide و N-methylpyrrolidone؛ مذيبات غير قطبية مثل toluene، benzene، dichlorobenzene؛ وخليط من ذلك. لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي تكمل التفاعل بدون حث تكوين منتج ثانوي غير مطلوب، ويفضل أن تكون من درجة حرارة الغرفة إلى ٢٠٠°مئوية، على سبيل المثال. يمكن تحقيق نتائج جيدة مثل تقليل في زمن التفاعل وتحسين الإنتاجية عند إجراء التفاعل في جو أوكسجين أو تيار هواء. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، ويمكن مراقبة تطور التفاعل بتقنية كروماتوجرافية معروفة. يمكن إزالة منتج ثانوي غير مطلوب بتقنية معروفة للماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، استخلاص و/أو تبلور.

في (٣) تفاعل استبدال محب للنواة، يفضل أن يقلب مركب من الصيغة العامة (I-1) ومن ٢ إلى ٥ مكافئ من مركب (٢ (ب))، حيث أن L_2 يمثل ذرة halogen مثل ذرة chlorine، ذرة bromine، ذرة iodine أو مجموعة sulfonate مثل مجموعة methane sulfonate، مجموعة p-toluenesulfonate أو مجموعة trifluoromethanesulfonate، بالنسبة لمركب الصيغة العامة (I-1) في مذيب في وجود أو غياب من ١ إلى ٥ مكافئ من قاعدة بالنسبة لمركب الصيغة العامة (I-1)، على سبيل المثال. تختلف القاعدة المستخدمة طبقا للمادة البادئة وهي غير محددة بصفة خاصة. تتضمن أمثلة للقاعدة sodium hydride، sodium hydroxide، potassium hydroxide، potassium carbonate، sodium carbonate، cesium carbonate، barium carbonate، pyridine، lutidine و triethylamine. يختلف المذيب المستخدم طبقا للمادة البادئة، وهو غير محدد بصفة خاصة طالما أن المذيب لايثبط التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه بدرجة معينة. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب acetonitrile، tetrahydrofuran، dimethyl sulfoxide، N,N-dimethylformamide و N-methylpyrrolidine. اختياريا، يمكن استخدام القواعد كمذيب. لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكن أن تكمل التفاعل بدون حث تكوين منتج ثانوي غير مطلوب، ويفضل أن تكون درجة الحرارة من درجة حرارة الغرفة إلى ١٥٠°مئوية، على سبيل المثال. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، ويمكن

مراقبة تطور التفاعل بتقنية كروماتوجرافية معروفة. يمكن إزالة منتج ثانوي غير مطلوب بتقنية معروفة للماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، استخلاص و/أو تبلور.

يمكن تحضير مركب الصيغة العامة (I-2) بواسطة تفاعل مركب oxazole (٢١) مع مركب amine (٢٢) طبقا لخطوة ١-٥. بصفة خاصة، تختلف الخطوة ١-٥ طبقا للمادة البادئة وهي غير محددة بصفة خاصة طالما أن الشروط مشابهة لتلك في هذا التفاعل. يمكن استخدام طريقة معروفة موصوفة في وثائق كثيرة مستخدمة للتفاعل (انظر:

Heterocyclic Compounds, vol.5, Wiley, New York, N.Y. 1950, p.214,

على سبيل المثال). يفضل، أن يقلب مركب oxazole (٢١) ومن ١ إلى ١٠٠ مكافئ من مركب amine (٢٢) بالنسبة لمركب oxazole (٢١) في مذيب، على سبيل المثال. إن المذيب المستخدم غير محدد بصفة خاصة طالما أن المذيب لايثبط التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه بدرجة معينة. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب مذيبات ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane و diethyl ether؛ مذيبات مهلجنة مثل methylene chloride، 1,2-dichloroethane و chloroform؛ مذيبات alcohol مثل amyl alcohol و isopropyl alcohol مذيبات قطبية مثل N,N-dimethylformamide و N-methylpyrrolidone؛ مذيبات غير قطبية مثل toluene، benzene و dichlorobenzene؛ مذيبات عضوية مثل acetic acid، ماء؛ وخليط من ذلك. قد يستخدم مركب amine (٢٢) المتفاعل مثل مذيب. لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكن أن تكمل التفاعل بدون حث تكوين منتج ثانوي غير مطلوب، ويفضل أن تكون درجة الحرارة من درجة حرارة الغرفة إلى ٢٠٠°مئوية، على سبيل المثال. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، ويمكن مراقبة تطور التفاعل بتقنية كروماتوجرافية معروفة. يمكن إزالة منتج ثانوي غير مطلوب بتقنية معروفة للماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، استخلاص و/أو تبلور.

[تحضير مركب من الصيغة العامة (I-1)]

يمكن تحضير مركب من الصيغة العامة (I-1) من مركب ester (٣) طبقا لخطوة ١-٢ باستخدام ammonia، ملح ammonium أو formamide كمصدر ذرة نيتروجين، على سبيل المثال. بصفة خاصة، تختلف الخطوة ١-٢ طبقا للمادة البادئة وهي غير محددة بصفة

خاصة طالما أن الشروط مشابهة لتلك المستخدمة في هذا التفاعل. يمكن استخدام طريقة معروفة موصوفة في وثائق كثيرة مستخدمة للتفاعل (انظر:

The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Imidazole and Derivatives, Part I, p.33, Inters. Publish. 1953,

على سبيل المثال). يفضل أن يكون التفاعل هو طريقة تقليب مركب ester (٣) ومن ١ إلى ١٠٠ مكافئ ammonia أو ملح ammonium مثل ammonium acetate بالنسبة لمركب ester (٣) في مذيب. على سبيل المثال. إن المذيب المستخدم غير محدد بصفة خاصة طالما أن المذيب لايثبط التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه بدرجة معينة. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب مذيبات غير قطبية مثل toluene وbenzene؛ مذيبات alcohol مثل methanol وethanol؛ أحماض عضوية مثل acetic acid؛ ماء؛ وخليط من ذلك. يمكن اختياريا استخدام formamide كمصدر لذرة نيتروجين ومذيب. لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكن أن تكمل التفاعل بدون حث تكوين منتج ثانوي غير مطلوب، ويفضل أن تكون من درجة حرارة الغرفة إلى ٢٥٠°مئوية، على سبيل المثال. يمكن تحسين الإنتاجية عند إجراء التفاعل في حاوية محكمة الغلق. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، ويمكن مراقبة تطور التفاعل بتقنية كروماتوجرافية معروفة. يمكن إزالة منتج ثانوي غير مطلوب بتقنية معروفة للماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، استخلاص و/أو تبلور.

[تحضير مركب ester (٣)]

يحضر مركب ester (٣) بواسطة تفاعل تكثيف لمركب carboxylic acid (١) إلى مركب (٢ (أ)) طبقا لخطوة ١-١. بصفة خاصة، تختلف الخطوة ١-١ طبقا للمادة البادئة وهي غير محددة بصفة خاصة طالما أن الشروط مشابهة لتلك في هذا التفاعل. يمكن للتفاعل استخدام طريقة معروفة موصوفة في وثائق كثيرة. تتضمن أمثلة مفضلة للتفاعل (١) تفاعل استبدال محب للنواة لمركب carboxylic acid (١) مع مركب (٢ (أ))، حيث أن L_1 يمثل ذرة halogen مثل ذرة chlorine، ذرة bromine أو ذرة iodine أو مجموعة sulfonate مثل مجموعة methanesulfonate، مجموعة p-toluenesulfonate أو مجموعة trifluoromethanesulfonate (انظر:

Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.22, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [IV], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., November 1992, p.49-50,

على سبيل المثال) و(٢) تفاعل تكثيف إزالة تميه لمركب carboxylic acid (١) مع مركب (٢ (أ))، حيث أن L_1 يمثل مجموعة hydroxyl (انظر:

Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.22, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [IV], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., November 1992, p.43-47,

على سبيل المثال).

إن (١) تفاعل استبدال محب للنواة هو بصفة مفضلة، على سبيل المثال، طريقة تقليب مركب carboxylic acid (١) ومن ١ إلى ١٠ مكافئات مركب (٢ (أ)) بالنسبة لمركب carboxylic acid (١) في مذيب في وجود من ١ إلى ١٠ مكافئات من قاعدة بالنسبة لمركب carboxylic acid (١). تختلف القاعدة المستخدمة طبقا للمادة البادئة وهي غير محددة بصفة خاصة. تتضمن أمثلة للقاعدة hydroxides فلز قلوي مثل sodium hydroxide وlithium hydroxide؛ carbonates فلز قلوي مثل sodium carbonate؛ أملاح فلز قلوي للـ alcohols مثل sodium methoxide وpotassium tert-butoxide؛ قواعد عضوية مثل triethylamine، pyridine وdiazabicyclononene؛ فلزات عضوية مثل butyl lithium وlithium diisobutylamide؛ hydrides فلز قلوي مثل sodium hydride؛ وأملاح ammonium فلز قلوي مثل sodium amide. يختلف المذيب المستخدم طبقا للمادة البادئة والقاعدة المستخدمة، وهو غير محدد بصفة خاصة طالما أن المذيب لايثبط التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه بدرجة معينة. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب مذيبات قطبية مثل nitromethane، acetonitrile، 1-methyl-2-pyrrolidone، N,N-dimethylformamide وdimethyl sulfoxide؛ مذيبات ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane وxylene؛ toluene، benzene مذيبات غير قطبية مثل 1,2-dimethoxyethane؛ مذيبات alcohol مثل ethanol وmethanol؛ مذيبات مهلجنة مثل chloroform و methylene chloride؛ ماء؛ ومذيب مختلط من ذلك. لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي تكمل التفاعل بدون حث تكوين منتج ثانوي غير مطلوب، ويفضل أن تكون

بين -٧٨°مئوية إلى ١٥٠°مئوية، على سبيل المثال. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، ويمكن مراقبة تطور التفاعل بتقنية كروماتوجرافية معروفة. يمكن إزالة منتج ثانوي غير مطلوب بتقنية معروفة للماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، استخلاص و/أو تبلور.

يفضل (٢) أن يكون تفاعل تكثيف إزالة تميه، على سبيل المثال، هو طريقة تقليب مركب carboxylic acid (١) ومن ١ إلى ١٠ مكافئات من مركب (٢ (أ)) بالنسبة لمركب carboxylic acid (١) في مذيب في وجود من ١ إلى ١٠ مكافئات من عامل تكثيف بالنسبة لمركب carboxylic acid (١). يختلف عامل التكثيف المستخدم طبقا للمادة البادئة، وهو غير محدد بصفة خاصة. تتضمن أمثلة مفضلة لعامل التكثيف أحماض غير عضوية مثل hydrochloric acid و sulfuric acid؛ أحماض عضوية مثل p-toluenesulfonic acid و methanesulfonic acid؛ 1,3-dicyclohexylcarbodiimide، 1-ethyl-3-(3'-dimethyl aminopropyl)carbodiimide، benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate، diethylcyanophosphonate، bis(2-oxo-3-oxazolidinyl) phosphonic chloride و diphenyl phosphoryl azide. يفضل أن يضاف من ١ إلى ٥ مكافئات من N-hydroxysuccinimide، N-hydroxybenzotriazole أو dimethylaminopyridine لكي يستمر التفاعل بدرجة مؤثرة، على سبيل المثال. يختلف المذيب المستخدم طبقا للمادة البادئة وعامل التكثيف المستخدمين، وهو غير محدد بصفة خاصة طالما أن المذيب لايثبط التفاعل ويذيب المادة البادئة فيه بدرجة معينة. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب مذيبات مهلجنة مثل chloroform، methylene chloride و 1,2-dichloroethane؛ مذيبات قطبية مثل tetrahydrofuran و N,N-dimethylformamide؛ وخلطات من ذلك. لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي تكمل التفاعل بدون حث تكوين منتج جانبي غير مطلوب، ويفضل أن تكون من درجة حرارة تبريد بالثلج إلى ١٥٠°مئوية، على سبيل المثال. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، ويمكن مراقبة تطور التفاعل بتقنية كروماتوجرافية معروفة. يمكن إزالة منتج ثانوي غير مطلوب بتقنية معروفة للماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، استخلاص و/أو تبلور.

[تحضير مركب oxazole (٢١)]

يمكن تحضير مركب oxazole (٢١) بواسطة تفاعل مركب ester (٣) مع ammonia، ملح ammonium أو formamide كمصدر ذرة نيتروجين طبقا للخطوة ١-٤، على سبيل المثال. بصفة خاصة، تختلف خطوة ١-٤ طبقا للمادة البادئة وهي غير محددة بصفة خاصة طالما أن الشروط مشابهة لتلك في هذا التفاعل. يمكن استخدام طريقة معروفة موصوفة في وثائق كثيرة مستخدمة للتفاعل (انظر: Synthesis, 1998, vol.9, p.1298، على سبيل المثال). يفضل، أن يقلب مركب ester (٣) ومن ١ إلى ١٠٠ مكافئ من ammonia أو ملح ammonium مثل ammonium acetate بالنسبة لمركب ester (٣) في مذيب، على سبيل المثال. إن المذيب غير مقيد بصفة خاصة طالما أن المذيب لايثبط التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه بدرجة معينة. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب مذيبات غير قطبية مثل toluene و benzene؛ مذيبات alcohol مثل methanol و ethanol؛ أحماض عضوية مثل acetic acid؛ ماء؛ وخليط من ذلك. يمكن استخدام formamide اختياريا كمصدر ذرة نيتروجين ومذيب. لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكن أن تكمل التفاعل بدون حث تكوين منتج ثانوي، ويفضل أن تكون من درجة حرارة الغرفة إلى ٢٥٠°مئوية، على سبيل المثال. يمكن تحسين الإنتاجية عند إجراء التفاعل في حاوية محكمة الغلق. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، ويمكن مراقبة تطور التفاعل بتقنية كروماتوجرافية معروفة. يمكن إزالة منتج ثانوي غير مطلوب بتقنية معروفة للماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، استخلاص و/أو تبلور.

[تحضير مركب (٢ (ب))]

إن المركب (٢ (ب)) متوافر تجاريا أو يمكن تحضيره بطريقة معروفة لشخص ماهر في الفن (انظر:

Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., September 1992, p.363-482; and Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.24, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VI], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.61-90, على سبيل المثال).

[تحضير مركب (٢٢)]

إن المركب (٢٢) متوافر تجاريا أو يمكن تحضيره بطريقة معروفة لشخص ماهر في الفن (انظر:

Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.20, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [II], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., July 1992, p.279-372,

على سبيل المثال).

[تحضير مركب (٢ (أ))]

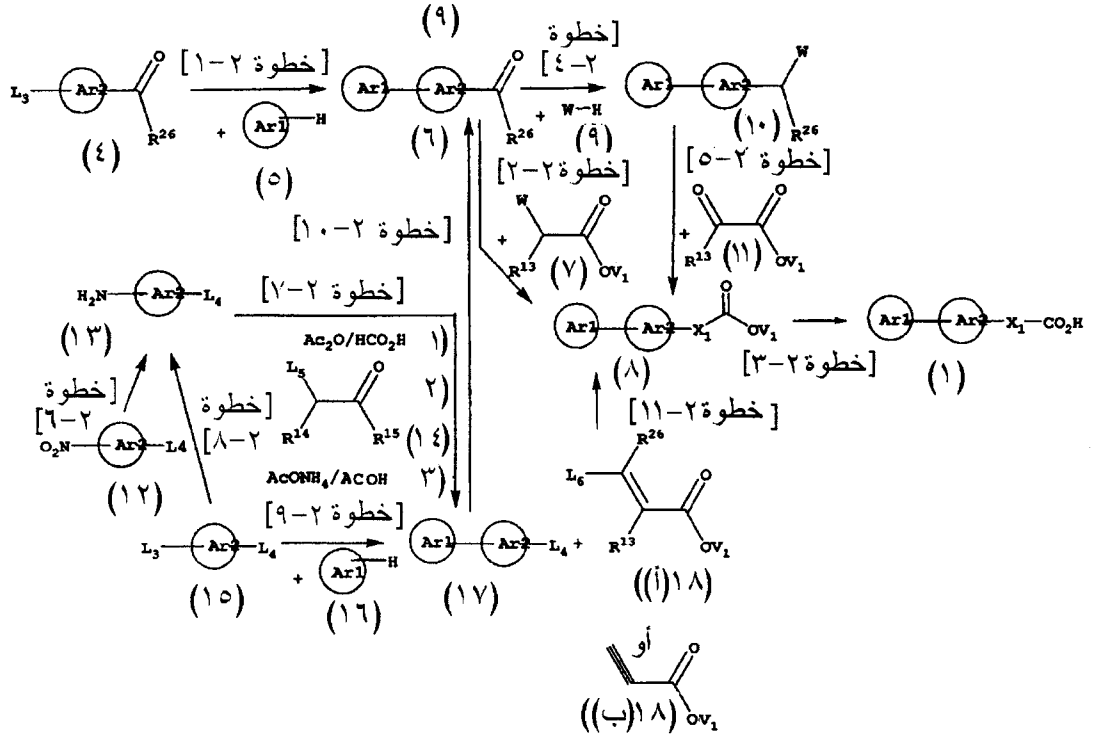
إن المركب (٢ (أ)) متوافر تجاريا أو يمكن تحضيره بطريقة معروفة لشخص ماهر في الفن (انظر:

Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., September 1992, p.363-482; and Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.20, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [II], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., July 1992, p.1-110,

على سبيل المثال).

[تحضير مركب carboxylic acid (١)]

[الصيغة ٤٠]



في الصيغة، يكون Ar_1، Ar_2 وX_1 هم حسب التحديد أعلاه؛ V_1 يمثل مجموعة حماية لمجموعة carboxylic مثل مجموعة methyl، مجموعة ethyl، مجموعة benzyl، مجموعة allyl، مجموعة triphenylmethyl، مجموعة tert-butyl أو مجموعة tert-butyldimethylsilyl؛ يمثل كل من L_3 وL_6 ذرة هيدروجين، ذرة halogen مثل ذرة fluorine، ذرة chlorine، ذرة bromine أو ذرة iodine، مجموعة sulfonate مثل مجموعة trifluoromethanesulfonate، مجموعة trialkyltin أو مجموعة تاركة مثل مجموعة boronic acid أو boronate؛ L_4 يمثل مجموعة formyl، مجموعة alkanoyl مثل مجموعة acetyl، مجموعة alkoxycarbonyl مثل مجموعة methyl ester، ذرة halogen مثل ذرة fluorine، ذرة chlorine، ذرة bromine أو ذرة iodine، مجموعة sulfonate مثل مجموعة trifluoromethanesulfonate، مجموعة trialkyltin أو مجموعة boronic acid أو boronate؛ L_5 يمثل ذرة halogen مثل ذرة fluorine، ذرة chlorine، ذرة bromine أو ذرة iodine أو مجموعة sulfonate مثل مجموعة trifluoromethanesulfonate، W يمثل مجموعة phosphate مثل مجموعة diethylphosphonyl، مجموعة diphenylphosphonyl أو triphenylphosphonium مثل phosphonium ملح bis(2,2,2-trifluoroethyl)phosphonyl bromide أو مجموعة silyl مثل مجموعة trimethylsilyl؛ وR_{26}، R_{13}، R_{14} وR_{15} يمثل كل منهم مجموعة تنتقى من مجموعة البديل أ (٣) أعلاه.

يحضر مركب carboxylic acid (١) بواسطة تحلل مائي لمركب ester (٨) طبقا للخطوة ٢-٣. بصفة خاصة، تختلف خطوة ٢-٣ طبقا للمادة البادئة وهي غير محددة بصفة خاصة طالما أن الشروط مشابهة لتلك في هذا التفاعل. تستخدم لتفاعل طريقة معروفة موصوفة في وثائق كثيرة (انظر:

Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.22, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [IV], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., November 1992, p.6-11,

على سبيل المثال). يفضل، أن يقلب مركب ester (٨) في مذيب في وجود من ١ إلى ١٠٠ مكافئ من قاعدة أو حمض بالنسبة لمركب ester (٨)، على سبيل المثال. تختلف القاعدة المستخدمة طبقا للمادة البادئة وهي غير محددة بصفة خاصة. تتضمن أمثلة مفضلة للقاعدة potassium carbonate، potassium hydroxide، sodium hydroxide، sodium hydride، sodium carbonate، cesium carbonate و barium carbonate. يختلف الحمض المستخدم طبقا للمادة البادئة وهي غير محددة بصفة خاصة. تتضمن أمثلة مفضلة للحمض غير عضوية مثل hydrochloric acid و sulfuric acid؛ أحماض عضوية مثل trifluoroacetic acid و p-toluenesulfonic acid؛ وأحماض Lewis مثل boron trichloride. يختلف المذيب المستخدم طبقا للمادة البادئة، وهو غير محدد بصفة خاصة طالما أن المذيب لايثبط التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه بدرجة معينة. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب مذيبات alcohol مثل methanol، ethanol و ethylene glycol؛ مذيبات ether مثل tetrahydrofuran؛ ماء؛ وخليط من ذلك. في حالة تحلل مائي لحمض، قد يستخدم حمض عضوي مثل acetic acid أو formic acid كمذيب. لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكن أن تكمل التفاعل بدون حث تكوين منتج ثانوي، ويفضل أن تكون درجة حرارة الغرفة إلى ١٠٠°مئوية، على سبيل المثال. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، ويمكن مراقبة تطور التفاعل بتقنية كروماتوجرافية معروفة. يمكن إزالة منتج ثانوي غير مطلوب بتقنية معروفة للماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، استخلاص و/أو تبلور.

[تحضير مركب ester (٨)]

يمكن تحضير مركب ester (٨) كما هو مبين بصيغة التفاعل أعلاه، لكن التحضير غير مقيد بذلك. بصفة خاصة، يمكن تحضير مركب ester (٨) بتفاعل مركب (٤) مع مركب (٥) في خطوة ٢-١ للحصول على مركب carbonyl (٦) وعندئذ تكثيف مركب carbonyl (٦) بتفاعل تكثيف مثل تفاعل Horner-Emmons، تفاعل Wittig أو تفاعل Peterson في خطوة ٢-٢، على سبيل المثال. بطريقة بديلة، يمكن تحضير مركب ester (٨) بتحضير مركب (١٠) من مركب carbonyl (٦) في خطوة ٢-٤ وتكثيف المركب (١٠) مع مركب (١١) بتفاعل تكثيف مثل تفاعل Horner-Emmons، تفاعل Wittig أو تفاعل Peterson في خطوة ٢-٥. بطريقة بديلة، يمكن تحضير مركب ester (٨) بتكوين Ar_1 في مركب (١٧) من مركب amino (١٣) كمادة بادئة من خلال تفاعل من ثلاث مراحل في خطوة ٢-٧ وعندئذ إجراء تفاعل اقتران للمركب (١٧) مع مركب (١٨ (أ)) أو مركب (١٨ (ب)) طبقا للخطوة ٢-١١. يمكن تحضير مركب ester (٨) بتحويل مركب (١٥) كمادة بادئة إلى مركب (١٧) طبقا لخطوة ٢-٩ وعندئذ خضوع المركب (١٧) للخطوة ٢-١١.

[تحويل مركب carbonyl (٦) إلى مركب ester (٨) وتحويل مركب (١٠) إلى مركب ester (٨)]

يمكن تحويل مركب carbonyl (٦) إلى مركب ester (٨) ويمكن تحويل مركب (١٠) إلى مركب ester (٨) بطريقة معروفة لشخص ماهر في الفن. على سبيل المثال، يمكن تحضير مركب ester (٨) من مركب carbonyl (٦) ومركب (٧) طبقا للخطوة ٢-٢. بطريقة بديلة، يمكن تحضير مركب ester (٨) من مركب (١٠) ومركب (١١) طبقا للخطوة ٢-٥. بصفة خاصة، يختلف تفاعل الاقتران في خطوة ٢-٢ أو خطوة ٢-٥ طبقا للمادة البادئة وهي غير محددة بصفة خاصة طالما أن الشروط مشابهة لتلك في هذا التفاعل. يمكن أن تستخدم للتفاعل طريقة معروفة لشخص ماهر في الفن. تتضمن أمثلة مفضلة للطريقة تفاعل Wittig، تفاعل Horner-Emmons وتفاعل Peterson (انظر:

Shin Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol.19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.57-85,

على سبيل المثال).

في تفاعل Wittig، يفضل أن يقلب في مذيب مركب (٧) أو مركب (١٠)، حيث W يمثل ملح phosphonium، ومن ٠.٥ إلى ٢ مكافئ من مركب carbonyl (٦) أو مركب (١١) بالنسبة للمركب (٧) أو المركب (١٠) في وجود من ١ إلى ٥ مكافئات من قاعدة بالنسبة للمركب (٧) أو المركب (١٠)، على سبيل المثال. قد يكون هذا التفاعل هو طريقة أولا لمعالجة مركب (٧) أو مركب (١٠) وقاعدة لتكوين phosphorus ylide وعندئذ إضافة مركب carbonyl (٦) أو مركب (١١) إلى ylide؛ أو طريقة إضافة قاعدة في وجود مركب (٧) أو مركب (١٠) ومركب carbonyl (٦) أو مركب (١١). يفضل إجراء هذا التفاعل في وجود مذيب من وجهة نظر إمكانية التشغيل والتقليب بدرجة مؤثرة. يختلف المذيب المستخدم طبقا للمادة البادئة، وهو غير محدد بصفة خاصة طالما أن المذيب لايثبط التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه بدرجة معينة. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب مذيبات قطبية مثل nitromethane، acetonitrile، 1-methyl-2-pyrrolidone، N,N-dimethylformamide و dimethyl sulfoxide؛ مذيبات ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane و 1,2-dimethoxyethane؛ مذيبات غير قطبية مثل benzene، toluene و xylene؛ مذيبات alcohol مثل methanol و ethanol؛ مذيبات مهلجنة مثل chloroform و methylene chloride؛ ماء؛ ومذيب مختلط من ذلك. تختلف القاعدة المستخدمة طبقا للمادة البادئة والمذيب. تتضمن أمثلة مفضلة للقاعدة hydroxides فلز قلوي مثل sodium hydroxide و lithium hydroxide؛ carbonates فلز قلوي مثل sodium carbonate؛ أملاح فلز قلوي alcohols مثل sodium methoxide و potassium tert-butoxide؛ قواعد عضوية مثل triethylamine، pyridine و diazabicyclononene؛ فلزات عضوية مثل butyl lithium و lithium diisobutylamide؛ و hydrides فلز قلوي مثل sodium hydride. لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكن أن تكمل التفاعل بدون حث تكوين منتج ثانوي غير مطلوب، ويفضل أن تكون بين -٧٨°مئوية إلى ١٥٠°مئوية، على سبيل المثال. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، ويمكن مراقبة تطور التفاعل بتقنية كروماتوجرافية معروفة. يمكن إزالة منتج ثانوي غير مطلوب بتقنية معروفة للماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، استخلاص و/أو تبلور.

في تفاعل Horner-Emmons، يفضل أن يقلب في مذيب مركب (٧) أو مركب (١٠)، حيث W يمثل ملح phosphite، ومن ٠.٥ إلى ٢ مكافئ مركب carbonyl (٦) أو مركب

(١١) بالنسبة للمركب (٧) أو المركب (١٠) في وجود من ١ إلى ٥ مكافئات من قاعدة بالنسبة للمركب (٧) أو المركب (١٠)، على سبيل المثال. قد يكون هذا التفاعل هو طريقة أولا لمعالجة مركب (٧) أو مركب (١٠) وقاعدة لتكوين carbanion وعندئذ إضافة مركب carbonyl (٦) أو مركب (١١) إلى carbanion؛ أو طريقة إضافة قاعدة في وجود مركب (٧) أو مركب (١٠) ومركب carbonyl (٦) أو مركب (١١). يفضل إجراء هذا التفاعل في وجود مذيب من وجهة نظر إمكانية التشغيل والتقليب بدرجة مؤثرة. يختلف المذيب المستخدم طبقا للمادة البادئة، وهو غير محدد بصفة خاصة طالما أن المذيب لايثبط التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه بدرجة معينة. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب مذيبات قطبية مثل 1-methyl-2-pyrrolidone، N,N-dimethylformamide وdimethyl sulfoxide؛ مذيبات ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane و1,2-dimethoxyethane؛ مذيبات غير قطبية مثل benzene، toluene وxylene؛ مذيبات alcohol مثل methanol وethanol؛ ماء؛ ومذيب مختلط من ذلك. تختلف القاعدة المستخدمة طبقا للمادة البادئة والمذيب. تتضمن أمثلة مفضلة للقاعدة hydroxides فلز قلوي مثل sodium hydroxide وlithium hydroxide؛ carbonates فلز قلوي مثل sodium carbonate؛ أملاح فلز قلوي alcohols مثل sodium methoxide وpotassium tert-butoxide؛ قواعد عضوية مثل triethylamine، pyridine وdiazabicyclononene؛ فلزات عضوية مثل butyl lithium وlithium diisobutylamide؛ وhydrides فلز قلوي مثل sodium hydride، وأملاح ammonia فلز قلوي مثل sodium amide. لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكن أن تكمل التفاعل بدون حث تكوين منتج ثانوي غير مطلوب، ويفضل أن تكون بين -٧٨°مئوية إلى ١٥٠°مئوية، على سبيل المثال. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، ويمكن مراقبة تطور التفاعل بتقنية كروماتوجرافية معروفة. يمكن إزالة منتج ثانوي غير مطلوب بتقنية معروفة للماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، استخلاص و/أو تبلور.

في تفاعل Peterson، يفضل أن يقلب في مذيب مركب (٧) أو مركب (١٠)، حيث W يمثل مجموعة silyl، ومن ٠.٥ إلى ٢ مكافئ من مركب carbonyl (٦) أو مركب (١١) بالنسبة للمركب (٧) أو المركب (١٠) في وجود من ١ إلى ٥ مكافئات من قاعدة بالنسبة للمركب (٧) أو المركب (١٠)، على سبيل المثال. قد يكون هذا التفاعل هو طريقة أولا

لمعالجة مركب (٧) أو مركب (١٠) وقاعدة لتكوين carbanion وعندئذ إضافة مركب carbonyl (٦) أو مركب (١١) إلى carbanion؛ أو طريقة إضافة قاعدة في وجود مركب (٧) أو مركب (١٠) ومركب carbonyl (٦) أو مركب (١١). يفضل إجراء هذا التفاعل في وجود مذيب من وجهة نظر إمكانية التشغيل والتقليب بدرجة مؤثرة. يختلف المذيب المستخدم طبقا للمادة البادئة والقاعدة المستخدمة، وهو غير محدد بصفة خاصة طالما أن المذيب لايثبط التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه بدرجة معينة. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب مذيبات قطبية مثل 1-methyl-2-pyrrolidone، N,N-dimethylformamide و dimethyl sulfoxide؛ مذيبات ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane و 1,2-dimethoxyethane؛ مذيبات غير قطبية مثل benzene، toluene و xylene؛ مذيبات alcohol مثل methanol و ethanol؛ ماء؛ ومذيب مختلط من ذلك. تختلف القاعدة المستخدمة طبقا للمادة البادئة والمذيب. تتضمن أمثلة مفضلة للقاعدة hydroxides فلز قلوي مثل sodium hydroxide و lithium hydroxide؛ carbonates فلز قلوي مثل sodium carbonate؛ أملاح فلز قلوي alcohols مثل sodium methoxide و potassium tert-butoxide؛ قواعد عضوية مثل triethylamine، pyridine و diazabicyclononene؛ فلزات عضوية مثل butyl lithium و lithium diisobutylamide؛ و hydrides فلز قلوي مثل sodium hydride، وأملاح ammonia فلز قلوي مثل sodium amide. لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكن أن تكمل التفاعل بدون حث تكوين منتج ثانوي غير مطلوب، ويفضل أن تكون بين -٧٨°مئوية إلى ١٥٠°مئوية، على سبيل المثال. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، ويمكن مراقبة تطور التفاعل بتقنية كروماتوجرافية معروفة. يمكن إزالة منتج ثانوي غير مطلوب بتقنية معروفة للماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، استخلاص و/أو تبلور.

[تحويل مركب (١٧) إلى مركب ester (٨)]

يمكن تحويل مركب (١٧) إلى مركب ester (٨) بطريقة معروفة لشخص ماهر في الفن. يمكن تحضير مركب ester (٨) من مركب (١٧) معا مع مركب (١٨ (أ)) أو مركب (١٨ (ب)) طبقا للخطوة ٢-١١، على سبيل المثال. بصفة خاصة، يختلف تفاعل الاقتران في خطوة ٢-١١ طبقا للمادة البادئة وهو غير محدد بصفة خاصة طالما أن الشروط مشابهة لتلك في هذا التفاعل. يمكن استخدام طريقة معروفة لشخص ماهر في الفن

للتفاعل. تتضمن أمثلة مفضلة للطريقة تفاعل Mizoroki-Heck (انظر: R.F. Heck, "Org. Reactions.", 1982, vol.27,p.345، على سبيل المثال)، تفاعل Suzuki-Miyaura (انظر: A. Suzuki, "Chem. Rev.", 1995, vol.95, p.2457، على سبيل المثال)، تفاعل Sonogashira (انظر:

K. Sonogashira, "Comprehensive Organic Synthesis", 1991, vol.3, p.521) and Stille تفاعل اقتران (انظر: J.K. Stille, "Angew. Chem. Int. Ed. Engl.", 1986, vol.25, p.508، على سبيل المثال).

في تفاعل Mizoroki-Heck، يفضل أن يقترن مركب halogen أو مركب triflate (١٧)، حيث أن L_4 يمثل ذرة chlorine، ذرة bromine، ذرة iodine أو مجموعة sulfonate مثل مجموعة trifluoromethanesulfonate، مع ١ إلى ٥ مكافئات من مركب alkene (١٨ (أ)؛ حيث أن L_6 هو ذرة هيدروجين) بالنسبة للمركب (١٧) في وجود من ٠.٠١ إلى ٠.٢ مكافئ من حفاز فلز انتقالي بالنسبة للمركب (١٧)، على سبيل المثال. يفضل إجراء هذه التفاعل في وجود مذيب من وجهة نظر إمكانية التشغيل والتقليب بدرجة مؤثرة. يختلف المذيب المستخدم طبقا للمادة البادئة وحفاز الفلز الانتقالي المستخدمين، وهو غير محدد بصفة خاصة طالما أن المذيب لايثبط التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه بدرجة معينة. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب acetonitrile، tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، 1,2-dimethoxyethane، benzene، toluene، xylene، 1-methyl-2-pyrrolidone و N,N-dimethylformamide. لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكن أن تكمل تفاعل الاقتران، وتفضل أن تكون من درجة حرارة الغرفة إلى ١٥٠°مئوية. يفضل إجراء هذا التفاعل في جو غاز خامل، ويفضل أكثر في جو نيتروجين أو argon. يفضل أن يكون حفاز الفلز الانتقالي هو معقد palladium، مثلا، ويفضل أكثر معقد palladium معروف مثل palladium (II) acetate، dichlorobis (tripheny lphosphine) palladium (II)، tris (dibenzylidene acetone) أو tetrakis (triphenyl phosphine) palladium (0) dipalladium (0). يفضل أيضا أن يضاف بدرجة ملائمة مركب ترابطي phosphorus (يفضل triphenylphosphine، tri-o-tolylphosphine، tri-tert-butylphosphine أو 2-(di-tert-butylphosphino)biphenyl، على سبيل المثال) ليستمر التفاعل بدرجة مؤثرة. يمكن تحقيق نتيجة مفضلة في وجود قاعدة. إن القاعدة المستخدمة غير محددة بصفة خاصة طالما أن القاعدة

تستخدم في تفاعل اقتران مشابه لهذا التفاعل. تتضمن أمثلة مفضلة للقاعدة triethylamine، N,N-diisopropyl ethylamine، N,N-dicyclohexylmethylamine و tetrabutylammonium chloride. تحت شروط مفضلة، يكتمل التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، ويراقب تطور التفاعل بتقنية كروماتوجرافية معروفة.

في تفاعل Suzuki-Miyaura، يفضل أن يقترن مركب halogen أو مركب trifluoromethanesulfonate (١٧)، حيث أن L_4 يمثل ذرة chlorine، ذرة bromine، ذرة iodine أو مجموعة sulfonate مثل مجموعة trifluoromethanesulfonate، يقترن مع ١ إلى ٥ مكافئات من مركب boronic acid أو مركب boronate (١٨ (أ)؛ حيث L_6 هو boronic acid أو مجموعة boronate) بالنسبة للمركب (١٧) في وجود ٠.٠١ إلى ٠.٥ مكافئ من حفاز فلز انتقالي بالنسبة للمركب (١٧)، على سبيل المثال. يفضل إجراء هذا التفاعل في وجود مذيب من وجهة نظر إمكانية التشغيل والتقليب بدرجة مؤثرة. يختلف المذيب المستخدم طبقا للمادة البادئة وحفاز الفلز الانتقالي المستخدمين، وهو غير محدد بصفة خاصة طالما أن المذيب لايثبط التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه بدرجة معينة. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب acetonitrile، tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، 1,2-dimethoxyethane، benzene، toluene، xylene، 1-methyl-2-pyrrolidone، N,N-dimethylformamide، ماء ومذيب مختلط من ذلك. لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكن أن تكمل تفاعل الاقتران، وتفضل أن تكون من درجة حرارة الغرفة إلى ٢٠٠°مئوية. يفضل إجراء هذا التفاعل في جو غاز خامل، ويفضل أكثر في جو نيتروجين أو argon. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، ويمكن مراقبة تطور التفاعل بتقنية كروماتوجرافية معروفة. يفضل أن يكون حفاز الفلز الانتقالي هو معقد palladium معروف، ويفضل أكثر معقد palladium معروف مثل palladium (II) acetate، dichlorobis (triphenyl phosphine) palladium (II)، tetrakis (triphenyl phosphine) palladium (0)، أو tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0). يمكن بدرجة ملائمة إضافة مركب ترابطي phosphorus (يفضل triphenylphosphine، tri-o-tolylphosphine، tricyclohexylphosphine، أو tri-tert-butylphosphine، على سبيل المثال) ليستمر التفاعل بكفاءة. يمكن أيضا أن يضاف بدرجة ملائمة ملح ammonium رباعي، يفضل tetrabutylammonium chloride أو tetrabutylammonium bromide، على سبيل المثال،

ليستمر التفاعل بكفاءة، في هذا التفاعل، يمكن تحقيق نتيجة مفضلة في وجود قاعدة. تختلف القاعدة المستخدمة عند هذا الوقت طبقا للمادة البادئة، المذيب المستخدم وإلخ، وهو غير محدد بصفة خاصة. تتضمن أمثلة مفضلة للقاعدة sodium hydroxide، barium hydroxide، potassium fluoride، cesium fluoride، sodium carbonate، potassium carbonate، cesium carbonate و potassium phosphate. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، ويمكن مراقبة تطور التفاعل بتقنية كروماتوجرافية معروفة. في هذا التفاعل، يمكن الحصول بكفاءة مع مركب ester (٨) المطلوب حتى عندما يكون المركب (١٨ (أ)) هو halide أو مركب trifluoromethanesulfonate، حيث L_6 هو ذرة chlorine، ذرة bromine، ذرة iodine أو مجموعة trifluoromethanesulfonate، على سبيل المثال، ويكون المركب (١٧) هو مركب boronic acid أو مركب boronate، حيث L_4 هو boronic acid أو مجموعة boronate، على سبيل المثال.

تختلف شروط التفاعل في تفاعل Sonogashira طبقا للمادة البادئة، المذيب وحفاز الفلز الانتقالي، وهي غير محددة بصفة خاصة طالما أن الشروط مشابهة لتلك في هذا التفاعل. يمكن استخدام طريقة معروفة لشخص ماهر في الفن للتفاعل. يفضل، أن يقلب مركب (١٧)، حيث L_4 يمثل ذرة chlorine، ذرة bromine، ذرة iodine أو مجموعة sulfonate مثل مجموعة trifluoromethanesulfonate، ومن ١ إلى ٥ مكافئات من مركب alkyne (١٨ (ب)) بالنسبة للمركب (١٧) في مذيب، على سبيل المثال. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب المستخدم acetonitrile، tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، 1,2-dimethoxyethane، benzene، toluene، xylene، 1-methyl-2-pyrrolidone، N,N-dimethylformamide و dimethyl sulfoxide. تتضمن أمثلة أكثر للمذيب tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، 1-methyl-2-pyrrolidone و N,N-dimethylformamide. لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكن أن تكمل تفاعل الاقتران، وتفضل أن تكون من درجة حرارة الغرفة إلى ١٥٠°مئوية. يفضل إجراء هذا التفاعل في جو غاز خامل، ويفضل أكثر في جو نيتروجين أو argon. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، ويمكن مراقبة تطور التفاعل بتقنية كروماتوجرافية معروفة. يفضل أن يكون حفاز الفلز الانتقالي هو من ٠.٠١ إلى ٠.٥ مكافئ بالنسبة للمركب (١٧) من معقد palladium معروف، ويفضل أكثر معقد palladium معروف مثل palladium (II) acetate، dichlorobis (triphenylphosphine)

tris (dibenzylidene أو tetrakis (triphenylphosphine) palladium (0) ،palladium (II) acetone) dipalladium (0). يمكن بدرجة ملائمة إضافة مركب ترابطي phosphorus (يفضل triphenylphosphine، tri-o-tolylphosphine أو tri-tert-butylphosphine، على سبيل المثال) ليستمر التفاعل بكفاءة. في التفاعل، يمكن إضافة halide فز أو ملح ammonium رباعي، يفضل copper (I) iodide، lithium chloride، tetra butyl ammonium fluoride أو فضة (I) oxide، على سبيل المثال. يمكن تحقيق نتيجة مفضلة في وجود قاعدة. إن القاعدة المستخدمة غير محددة بصفة خاصة طالما أن القاعدة تستخدم في تفاعل اقتران مشابه لهذا التفاعل. تتضمن أمثلة مفضلة للقاعدة مذيبات قاعدية مثل diethylamine، triethylamine، N,N-diisopropylethylamine، piperidine و pyridine.

في تفاعل اقتران Stille، يفضل أن يقلب في مذيب مركب trialkyltin (١٧)، حيث L_4 يمثل مجموعة alkyltin، ومن ١ إلى ٥ مكافئات من halide أو مركب trifluoromethanesulfonate (١٨ (أ))، حيث L_6 يمثل ذرة chlorine، ذرة bromine، ذرة iodine أو مجموعة trifluoromethanesulfonate، بالنسبة للمركب (١٧) في وجود من ٠.١ إلى ٠.٢ مكافئ من حفاز فلز انتقالي بالنسبة للمركب (١٧)، على سبيل المثال. يفضل أن يستخدم بدرجة ملائمة من ٠.١ إلى ٥ مكافئات copper (I) halide و/أو lithium chloride ليستمر التفاعل بكفاءة. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب المستخدم في هذا التفاعل toluene، xylene، N,N-dimethylformamide، N,N-dimethylacetamide، 1-methyl-2-pyrrolidone و dimethyl sulfoxide. لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكن أن تكمل تفاعل الاقتران، وتفضل أن تكون من درجة حرارة الغرفة إلى ١٥٠°مئوية. إن حفاز الفلز الانتقالي المفضل هو معقد palladium، يفضل معقد palladium معروف مثل palladium tetrakis (triphenyl ،dichlorobis (triphenylphosphine) palladium (II)،(II) acetate phosphine) palladium (0) أو tris (dibenzylideneacetone) dipalladium (0)، على سبيل المثال، ويفضل أكثر tetrakis (triphenylphosphine) palladium (0) أو tris (dibenzylidene acetone) dipalladium (0)، على سبيل المثال. يفضل إجراء هذا التفاعل في جو غاز خامل، ويفضل أكثر في جو نيتروجين أو argon. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، ويمكن مراقبة تطور التفاعل بتقنية كروماتوجرافية معروفة.

[تحضير مركب carbonyl (٦)]

يمكن تحضير مركب carbonyl (٦) من مركب (٤) كمادة بادئة طبقا لخطوة ٢-١، على سبيل المثال. بصفة خاصة، تختلف خطوة ٢-١ طبقا للمادة البادئة وهي غير محددة بصفة خاصة طالما أن الشروط مشابهة لتلك في هذا التفاعل. يمكن استخدام طريقة معروفة لشخص ماهر في الفن للتفاعل. على سبيل المثال، فإن مركب (٤) ومن ١ إلى ٥ مكافئات من مركب (٥) بالنسبة للمركب (٤) يقلبان في مذيب في وجود أو غياب من ١ إلى ٥ مكافئات من قاعدة بالنسبة للمركب (٤) (انظر D.D. Davey et al., "J. Med. Chem.", 1991, vol.39, p.2671-2677). تتضمن أمثلة للقاعدة المستخدمة sodium hydride، sodium hydroxide، potassium hydroxide، potassium carbonate، sodium carbonate، cesium carbonate، barium carbonate، pyridine، lutidine وtriethylamine. يختلف المذيب المستخدم طبقا للمادة البادئة، وهو غير محدد بصفة خاصة طالما أن المذيب لايثبط التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه بدرجة معينة. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب acetonitrile، tetrahydrofuran، dimethyl sulfoxide، N,N-dimethylformamide وN-methylpyrrolidine. اختياريا، يمكن استخدام القواعد كمذيب. لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكن أن تكمل التفاعل بدون حث تكوين منتج ثانوي غير مطلوب، ويفضل أن تكون درجة الحرارة من درجة حرارة الغرفة إلى ١٥٠°مئوية، على سبيل المثال. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، ويمكن مراقبة تطور التفاعل بتقنية كروماتوجرافية معروفة. يمكن إزالة منتج ثانوي غير مطلوب بتقنية معروفة للماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، استخلاص و/أو تبلور.

يمكن تحضير مركب carbonyl (٦) من مركب (١٧) كمادة بادئة طبقا لخطوة ٢-١٠، على سبيل المثال. بصفة خاصة، تختلف خطوة ٢-١٠ طبقا للمادة البادئة وهي غير محددة بصفة خاصة طالما أن الشروط مشابهة لتلك في هذا التفاعل. يمكن استخدام طريقة معروفة لشخص ماهر في الفن للتفاعل. على سبيل المثال، يمكن استخدام طريقة من مرحلتين لتحويل مركب (١٧)، حيث أن L_4 يمثل ذرة chlorine، ذرة bromine، ذرة iodine أو مجموعة sulfonate مثل مجموعة trifluoromethanesulfonate، إلى مركب vinyl بتفاعل اقتران Stille باستخدام من ١ إلى ٥ مكافئات من مركب vinyltin بالنسبة للمركب (١٧) وعندئذ أكسدة carboxylic acid بتفاعل أكسدة ozone (انظر:

S.S. Chandran et al., "Bioorg. Med. Chem. Lett.", 2001, vol.11, p.1493-1496,
على سبيل المثال). يمكن أيضا استخدام تفاعل إدخال carbon monoxide ابستخدام حفاز فلز انتقالي (انظر

T.Okano et al., "Bull. Chem. Soc. Jpn.", 1994, vol.67, p.2329-2332,
على سبيل المثال).

[تحضير مركب (٤)]

إن المركب (٤) متوافر تجاريا أو يمكن الحصول عليه بتقنيات معروفة لشخص ماهر في الفن. إذا لم يكن متوافرا تجاريا، يمكن الحصول على المركب (٤) المفضل، حيث L_3 يمثل ذرة fluorine، ذرة chlorine أو ذرة bromine، بأكسدة لمركب alcohol مقابل بتفاعل أكسدة معروف لشخص ماهر في الفن؛ أو يمكن الحصول على مركب carbonyl. باختزال مركب ester مقابل بتفاعل اختزال معروف.

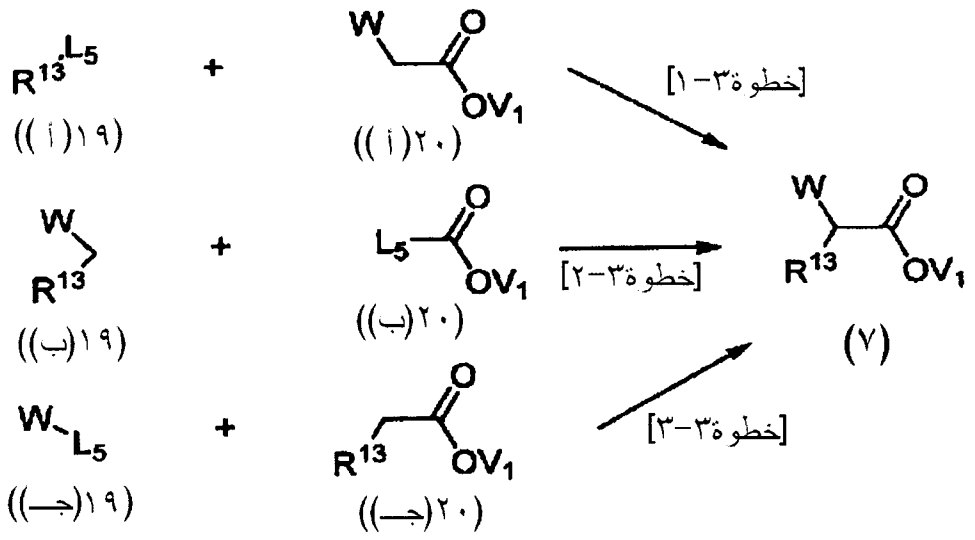
[تحضير مركب (٥)]

إن المركب (٥) المستخدم في هذه الخطوة متوافر تجاريا أو يمكن الحصول عليه بتقنية معروفة لشخص ماهر في الفن. (انظر

M.Komoto et al., "Agr. Biol. Chem.", 1968, vol.32, p.983-987; or J.M.Kokosa et al., "J.Org.Chem.", 1983, vol.48, p.3605-3607,
على سبيل المثال).

[تحضير مركب (٧)]

[الصيغة ٤١]



في الصيغة يكون R^{13}، W، L_5 وV_1 حسب التحديد أعلاه.

تبين صيغة التفاعل أعلاه مثالا لطريقة لتحضير مركب phosphonate (٧). بصفة خاصة، فإن مركب phosphonate (٧) متوافر تجاريا أو يمكن الحصول عليه بطريقة مبينة في الخطوة ٣-١ إلى الخطوة ٣-٣ أعلاه ومعروفة لشخص ماهر في الفن (انظر:

C. Patois et al., "Synth. Commun.", 1991, vol.22, p.2391; or J.A. Jackson et al., "J. Org. Chem.", 1989, vol.20, p.5556,

على سبيل المثال). إن الخطوة ٣-١ هي خطوة الحصول على مركب phosphonate (٧) المطلوب بتقليب مركب phosphonate (٢٠ (أ)) ومن ١ إلى ٢ مكافئ من مركب alkyl halide (١٩ (أ)) بالنسبة لمركب phosphonate (٢٠ (أ)) في مذيب في وجود من ١ إلى ١.٥ مكافئ من قاعدة بالنسبة لمركب phosphonate (٢٠ (أ)) لإدخال R_{13}، على سبيل المثال. إن خطوة ٣-٢ هي خطوة الحصول على مركب phosphonate (٧) المطلوب بتقليب مركب phosphonate (١٩ (ب)) ومن ١ إلى ٢ مكافئ من مركب بهيئة مهلجنة (٢٠ (ب)) بالنسبة لمركب phosphonate (١٩ (ب)) في مذيب في وجود من ١ إلى ١.٥ مكافئ من قاعدة بالنسبة لمركب phosphonate (١٩ (ب)). إن خطوة ٣-٣ هي خطوة الحصول على مركب phosphonate المطلوب (٧) بتقليب مركب phosphonic acid halide (١٩ (جـ)) ومن ١ إلى ٢ مكافئ من مركب ester (٢٠ (جـ)) بالنسبة لمركب phosphonic acid halide (١٩ (جـ)) في مذيب في وجود من ١ إلى ١.٥ مكافئ من قاعدة بالنسبة لمركب phosphonic acid halide (١٩ (جـ)). تختلف القاعدة المستخدمة طبقا للمادة البادئة وهي غير محددة بصفة خاصة. تتضمن أمثلة مفضلة للقاعدة sodium hydride، n-butyl lithium، lithium diisopropylamide، lithium bis(trimethylsilyl)amide و sodium bis (trimethyl silyl) amide. يختلف المذيب المستخدم طبقا للمادة البادئة، وهو غير محدد بصفة خاصة طالما أن المذيب لايثبط التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه بدرجة معينة. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب hexane، toluene، diethyl ether، tetrahydrofuran، N,N-dimethyl formamide، hexamethylphosphoric triamide ومذيب مختلط من ذلك. يفضل أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكن أن تكمل التفاعل بدون حث تكوين منتج ثانوي غير مطلوب، ويفضل أن تكون من -٧٨°مئوية إلى ١٠٠°مئوية. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، ويراقب تطور التفاعل بتقنية كروماتوجرافية

معروفة. يمكن إزالة منتج ثانوي غير مطلوب بتقنية معروفة لشخص ماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروامتوجرافي تقليدي و/أو تبلور. يمكن الحصول بكفاءة على مركب phosphonate (٧) المطلوب بتعديل R_{13} بتقنية معروفة لشخص ماهر في الفن.

إن مركب alkyl halide (١٩ (أ))، مركب phosphonate (١٩ (ب))، مركب phosphonic acid halide (١٩ (جـ))، مركب phosphonate (٢٠ (أ))، مركب مهلجن الهيئة (٢٠ (ب)) ومركب ester (٢٠ (جـ)) المستخدمين في هذه الخطوة متوافرين تجاريا أو يمكن الحصول عليهم بتقنية معروفة لشخص ماهر في الفن.

[تحضير مركب (١٠)]

يمكن تحضير مركب (١٠) من مركب (٦) ومركب (٩) طبقا للخطوة ٢-٤. بصفة خاصة، تختلف الخطوة ٢-٤ طبقا للمادة البادئة، وهي غير محددة بصفة خاصة طالما أن الشروط مشابهة لتلك في هذا التفاعل. يمكن استخدام طريقة معروفة لشخص ماهر في الفن للتفاعل (انظر: Journal of the American Chemistry, 1961, vol.83, p.173، على سبيل المثال). يفضل، أن يقلب في مذيب المركب (٦) و١ إلى ١٠ مكافئات من مركب (٩) بالنسبة للمركب (٦) في وجود من ١ إلى ١٠ مكافئ من قاعدة بالنسبة للمركب (٦)، على سبيل المثال. تختلف القاعدة طبقا للمادة البادئة وهي غير محددة بصفة خاصة. تتضمن أمثلة مفضلة للقاعدة قواعد عضوية مثل 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undecene وdiisopropylamine؛ وأملاح فلز قلوي مثل potassium carbonate وsodium carbonate. يختلف المذيب المستخدم طبقا للمادة البادئة، وهو غير محدد بصفة خاصة طالما أن المذيب لايثبط التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه بدرجة معينة. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب hexane، toluene، diethyl ether، tetrahydrofuran، N,N-dimethylformamide، hexamethylphosphoric triamide ومذيب مختلط من ذلك. لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكن أن تكمل التفاعل بدون حث تكوين منتج ثانوي غير مطلوب، ويفضل أن تكون بين -٧٨°مئوية إلى ١٠٠°مئوية. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، ويمكن مراقبة تطور التفاعل بتقنية كروماتوجرافية معروفة. يمكن إزالة منتج ثانوي غير مطلوب بتقنية معروفة للماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي و/أو تبلور.

[تحضير مركب (٩)]

إن المركب (٩) المستخدم في هذه الخطوة متوافر تجاريا أو يمكن الحصول عليه بتقنية معروفة لشخص ماهر في الفن.

[تحضير مركب (١١)]

إن المركب (١١) المستخدم في هذه الخطوة متوافر تجاريا أو يمكن الحصول عليه بتقنية معروفة لشخص ماهر في الفن.

[تحضير مركب amine (١٣)]

إن مركب amine (١٣) متوافر تجاريا أو يمكن الحصول عليه بتقنية معروفة لشخص ماهر في الفن. بصورة مفضلة، يمكن تحضير المركب من مركب nitro (١٢) كمادة بادئة طبقا لخطوة ٢-٦. بصفة خاصة، يختلف تفاعل الاختزال في الخطوة ٢-٦ طبقا للمادة البادئة، وهو غير محدد بصفة خاصة طالما أن الشروط مشابهة لتلك في هذا التفاعل. يمكن استخدام طريقة معروفة لشخص ماهر في الفن للتفاعل (انظر:

Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.14, Yuki Kagobutsu No Gosei To Hannou (Synthesis and Reaction of Organic Compounds) [III], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., February 1978, p.1333-1341,

على سبيل المثال). يفضل أن يكون التفاعل هو طريقة اختزال حفزي باستخدام حفاز فلز أو طريقة اختزال باستخدام فلز، على سبيل المثال. يفضل إجراء طريقة الاختزال الحفزي في جو هيدروجين عند ضغط عادي إلى ١٠٠ ضغط جوي. تتضمن أمثلة مفضلة للحفاز المستخدم في هذا التفاعل platinum، platinum oxide، platinum أسود، Raney nickel و palladium-carbon. يختلف المذيب المستخدم في التفاعل الحالي طبقا للمادة البادئة، وهو غير محدد بصفة خاصة طالما أن المذيب لايثبط التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه بدرجة معينة. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب methanol، ethanol، diethyl ether، tetrahydrofuran، methylene chloride، chloroform و ethyl acetate. يمكن بدرجة ملائمة إضافة مادة حمضية مثل acetic acid أو hydrochloric acid ليستمر التفاعل بكفاءة. إن طريقة الاختزال المستخدمة فلز يفضل أن تستعمل zinc، iron أو tin، على سبيل المثال، ويفضل أن تجرى تحت شروط حمضية باستخدام hydrochloric acid، acetic acid أو ammonium chloride، على سبيل المثال. إن المذيب المستخدم في التفاعل الحالي يختلف

طبقا للمادة البادئة، وهو غير محدد بصفة خاصة طالما أن المذيب لايثبط التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه بدرجة معينة. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب methanol، ethanol و2-propanol. لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكن أن تكمل التفاعل بدون حث تكوين منتج ثانوي غير مطلوب، ويفضل أن تكون بين درجة حرارة الغرفة إلى ١٠٠°مئوية. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، ويمكن مراقبة تطور التفاعل بتقنية كروماتوجرافية معروفة. يمكن إزالة منتج ثانوي غير مطلوب بتقنية معروفة للماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي و/أو تبلور.

يمكن أيضا تحضير مركب amine (١٣) المفضل من مركب (١٥) كمادة بادئة متوافرة تجاريا أو يمكن الحصول عليها بتقنية معروفة لشخص ماهر في الفن، طبقا لتفاعل اقتران في خطوة ٢-٨. بصفة خاصة، يختلف تفاعل الاقتران في خطوة ٢-٨ طبقا للمادة البادئة وهو غير محدد بصفة خاصة طالما أن الشروط مشابهة لتلك في هذا التفاعل. يمكن استخدام طريقة معروفة لشخص ماهر في الفن للتفاعل. يفضل، على سبيل المثال، من الممكن استخدام طريقة من مرحلتين لإجراء تفاعل اقتران benzophenone imine باستخدام حفاز فلز انتقالي وعندئذ إجراء معالجة بتفاعل إزالة benzophenone imine معروف (انظر

S.L. Buchwald et al., "Tetrahedron Lett.", 1997, vol.38, p.6367-6370; or J.F. Hartwig et al., "J. Am. Chem. Soc.", 1998, vol.120, p.827-828,

على سبيل المثال). في تفاعل اقتران benzophenone imine، يقلب في مذيب مركب (١٥) ومن ١ إلى ١٠ مكافئات benzophenone imine بالنسبة للمركب (١٥) في وجود من ٠.٠١ إلى ٠.٢ مكافئ من الحفاز بالنسبة للمركب (١٥). تتضمن أمثلة للحفاز الذي يمكن استخدامه في معقدات palladium معروفة مثل palladium (II) acetate، dichlorobis (triphenylphosphine) palladium (II)، tetrakis (triphenylphosphine) palladium (0) و tris(dibenzylidene acetone) dipalladium (0)؛ وحفازات nickel معروفة مثل nickel (0) (1,5-cyclooctadiene). يفضل، أن يضاف بدرجة ملائمة مركب ترابطي phosphorus مثل triphenylphosphine، tri-o-tolylphosphine، tri-tert-butylphosphine، 2-(di-tert-butylphosphino)biphenyl، 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl، 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane أو 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene ليستمر التفاعل بكفاءة، على سبيل المثال. يمكن تحقيق نتيجة مفضلة في وجود قاعدة. إن القاعدة المستخدمة غير محددة بصفة خاصة طالما

أن القاعدة تستخدم في تفاعل اقتران مشابه لهذا التفاعل. تتضمن أمثلة مفضلة للقاعدة sodium hydroxide، barium hydroxide، potassium fluoride، cesium fluoride، sodium carbonate، potassium carbonate، cesium carbonate، potassium phosphate و sodium tert-butoxide. يختلف المذيب المستخدم طبقا للمادة البادئة وحفاز الفلز الانتقالي المستخدمين، وهو غير محدد بصفة خاصة طالما أن المذيب لايثبط التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه بدرجة معينة. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب acetonitrile، tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، 1,2-dimethoxyethane، benzene، toluene، xylene، 1-methyl-2-pyrrolidone و N,N-dimethylformamide. لابد أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكن أن تكمل تفاعل الاقتران، وتفضل أن تكون من درجة حرارة الغرفة إلى ١٠٠°مئوية، على سبيل المثال. يجرى هذا التفاعل بدرجة مفضلة في جو غاز خامل، ويفضل أكثر في جو نيتروجين أو argon. يمكن استخدام طريقة معروفة لشخص ماهر في الفن للمعالجة بعد المرحلة الثانية (انظر:

T.W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., 1981).

يمكن إزالة منتج ثانوي غير مطلوب بتقنية معروفة للماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي و/أو تبلور.

في مركب amine (١٣) المفضل، يمكن تعديل L_4 بطريقة معروفة لشخص ماهر في الفن، ويفضل تحويل ذرة هيدروجين في L_4 إلى بديل halogen (انظر:

Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.14, Yuki Kagobutsu No Gosei To Hannou (Synthesis and Reaction of Organic Compounds) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., November 1977, p.354-360,

على سبيل المثال).

[تحضير مركب nitro (١٢)]

إن مركب nitro (١٢) متوافر تجاريا أو يمكن الحصول عليه بتقنية معروفة لشخص ماهر في الفن. إذا لم يكن متوافرا تجاريا، فإن المركب (١٢) المفضل، الذي فيه L_4 يمثل

ذرة chlorine، ذرة fluorine، ذرة bromine أو ذرة iodine يمكن الحصول عليه بكفاءة من مصدر أولي مقابل بتفاعل nitration معروف لشخص ماهر في الفن (انظر:

Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.14, Yuki Kagobutsu No Gosei To Hannou (Synthesis and Reaction of Organic Compounds) [III], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., February 1978, p.1261-1300,

على سبيل المثال).

[تحضير المركب (١٧)]

يمكن الحصول على المركب (١٧) بتقنية معروفة لشخص ماهر في الفن. يفضل، أن يحضر المركب (١٧) بصورة ممكنة (١) من مركب (١٥) كمادة بادئة طبقا لخطوة ٢-٩ أو (٢) من مركب amine (١٣) كمادة بادئة طبقا لخطوة ٢-٧، على سبيل المثال.

في حالة (١)، تجرى خطوة ٢-٩ بنفس الطريقة مثلما في الخطوة ٢-١ المحددة أعلاه.

في الحالة (٢)، يمكن بكفاءة تحويل مركب amine (١٣) إلى المركب (١٧) في خطوة ٢-٧ بمعالجة مركب amine (١٣) مع مذيب مختلط من acetic anhydride و formic acid في مرحلة أولى، تكثيف المركب مع مركب (١٤) تحت شروط قاعدية في مرحلة ثانية، وتسخين المادة المتكثفة مع ammonium acetate و acetic acid في مرحلة ثالثة، على سبيل المثال. في المرحلة الأولى، يقلب مركب (١٣) في مذيب مختلط من ٢ إلى ١٠ مكافئات من acetic anhydride بالنسبة للمركب (١٣) ومن ١٠ إلى ٢٠ مكافئ من formic acid بالنسبة للمركب (١٣) عند درجة حرارة تبريد بالثلج إلى ٥٠°مئوية. في المرحلة الثانية، يفضل استخدام من ١ إلى ٥ مكافئات من قاعدة بالنسبة لمركب (١٣). تتضمن أمثلة للقاعدة lithium hydroxide، potassium hydroxide، sodium hydroxide، sodium hydride، lithium bis (trimethylsilyl) amide، lithium diisopropylamide، n-butyl lithium و sodium bis(trimethylsilyl)amide. يختلف المذيب المستخدم في التفاعل الحالي طبقا للمادة البادئة، وهو غير محدد بصفة خاصة طالما أن المذيب لايثبط التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه بدرجة معينة. تتضمن أمثلة مفضلة للمذيب diethyl ether، tetrahydrofuran، dimethyl sulfoxide و N,N-dimethylformamide. يفضل، أن يضاف potassium iodide أو sodium iodide، على سبيل المثال، ليستمر التفاعل بكفاءة. لابد أن تكون درجة حرارة

التفاعل هي درجة حرارة التي يمكن أن تكمل التفاعل بدون حث تكوين منتج ثانوي غير مطلوب، ويفضل أن تكون من درجة حرارة الغرفة إلى ١٠٠°مئوية، على سبيل المثال. في المرحلة الثالثة، يفضل أن تعالج المادة المتكثفة في خليط من ٥ إلى ١٠ مكافئات ammonium acetate بالنسبة للمركب (١٣) ومن ١٠ إلى ٢٠ مكافئ acetic acid بالنسبة للمركب (١٣) عند من ٥٠ إلى ١٠٠°مئوية. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل في ١ إلى ٢٤ ساعة، ويمكن مراقبة تطور التفاعل بتقنية كروماتوجرافية معروفة. يمكن إزالة منتج ثانوي غير مطلوب بتقنية معروفة للماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي و/أو تبلور.

إن المركب (١٤) المستخدم في المرحلة الثانية من هذه الخطوة متوافر تجاريا أو يمكن الحصول عليه بتقنية معروفة لشخص ماهر في الفن. إذا لم يكن متوافرا تجاريا، يمكن تحضير المركب (١٤) المفضل من مركب carbonyl مقابل بتفاعل هلجنة معروف لشخص ماهر في الفن (انظر:

Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.363-482,

على سبيل المثال).

يمكن تعديل L_4 في المركب (١٧) بتقنية معروفة لشخص ماهر في الفن، ويفضل تحويله إلى، مثلا، مجموعة iodine (انظر:

S.L. Buchwald et al., "J. Am. Chem. Soc.", 2002, vol.124, p.14844-14845,

على سبيل المثال)، مجموعة alkyltin أدنى (انظر:

J. Marti et al., "Synth. Commun.", 2000, vol.30, p.3023-3030,

على سبيل المثال). أو مجموعة boron (انظر:

N. Miyaura et al., "J. Org. Chem.", 1995, vol.60, p.7508-7510,

على سبيل المثال). إن المركبات (١٨ (أ)) و(١٨ (ب)) متوافرة تجاريا أو يمكن الحصول عليها بتقنية معروفة لشخص ماهر في الفن.

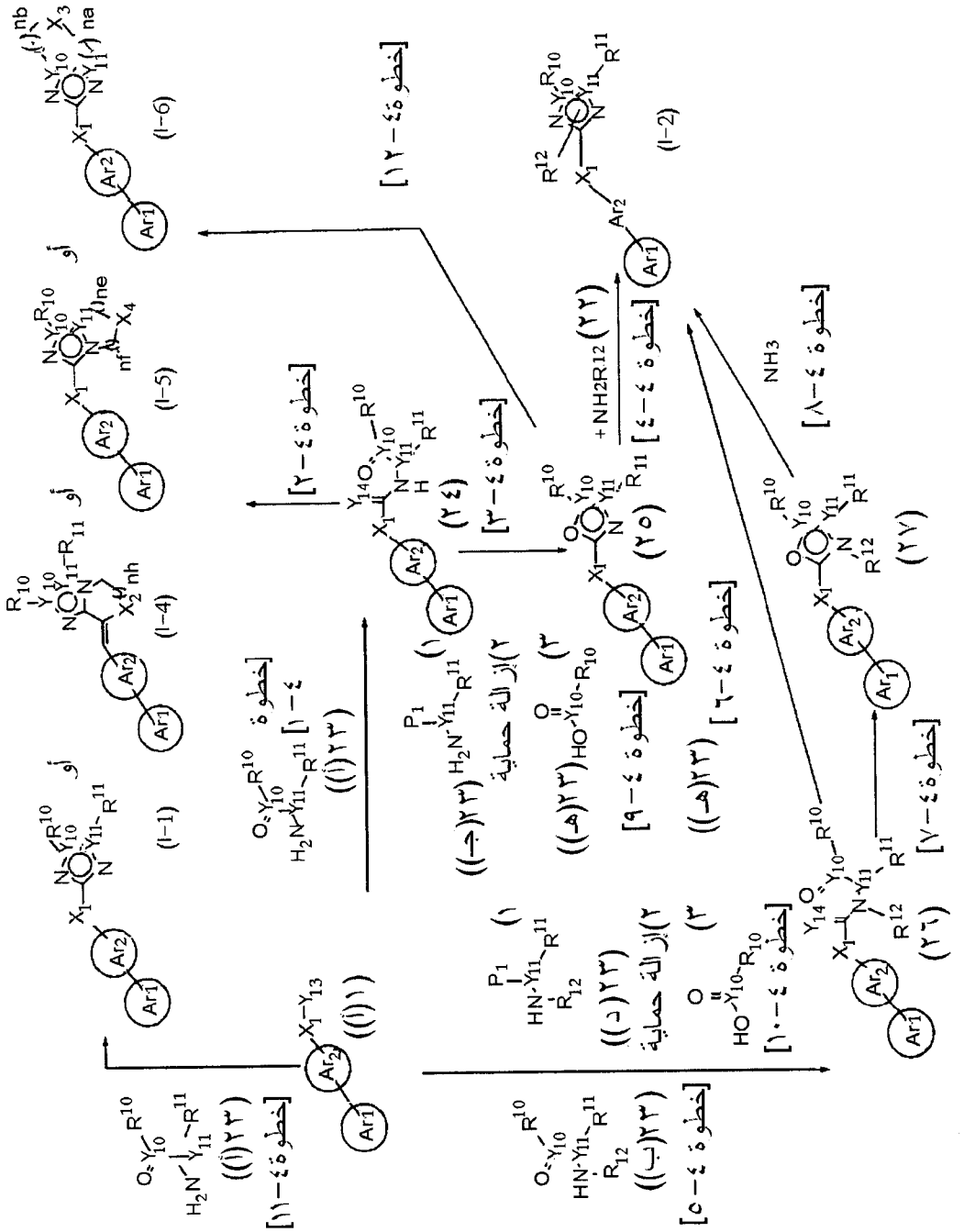
يمكن تحضير مركب الصيغة العامة (I-1)، الصيغة العامة (I-2) أو الصيغة العامة (I-4)، حيث يشكل اثنان من R^{10}، R^{11} وR^{12} حلقة، من المركب (٢ (أ)) كمادة بادئة، حيث يشكل

R^{10} وR^{11} حلقة، بنفس الطريقة كما هو محدد أعلاه. عند إجراء الطريقة مثلما أعلاه باستخدام المركب (٢ (أ)) كمادة بادئة، حيث يمثل R^{10} أو R^{11} مجموعة alkyl مستبدلة مع ذرة halogen مثل ذرة chlorine، ذرة bromine أو ذرة iodine، يمكن تحضير مركب الصيغة العامة (I-1)، مركب الصيغة العامة (I-2) أو الصيغة العامة (I-4)، حيث يشكل اثنان من R^{10}، R^{11} وR^{12} حلقة، في خطوة ١-٢، خطوة ١-٥، خطوة ١-٦ أو خطوة ١-٧.

[طريقة التحضير العامة ٢]

سوف توصف أدناه طريقة التحضير العامة ٢ المستخدمة نموذجيا للمركب من الصيغة العامة (I) من الاختراع الحالي.

[الصيغة ٤٢]



في الصيغة Ar_1، Ar_2، X_1، X_2، X_3، X_4، Y_{10}، Y_{11}، R^{10}، R^{11}، R^{12}، na، nb، nh، nf وne هم كما محدد أعلاه؛ Y_{13} يمثل مجموعة carboxyl، مجموعة ester، مجموعة thioester، مجموعة dithioester، مجموعة nitrile، مجموعة thioimino ether أو مجموعة iminoether؛ Y_{14} يمثل ذرة oxygen، ذرة نيتروجين أو ذرة sulfur؛ وP_1 يمثل مجموعة حماية من أجل مجموعة amino مثل مجموعة methyl carbamate، مجموعة

benzyl carbamate، مجموعة tert-butyl carbamate، مجموعة allyl، مجموعة acetyl أو مجموعة formyl.

تتضمن طريقة التحضير العامة ٢ أعلاه طريقة لتفاعل مركب (١أ) مع مركب amine (٢٣أ) أو (٢٣ب) طبقا لخطوة ٤-١ أو خطوة ٤-٥ ليتحول المركب (١أ) إلى مركب (٢٤) أو مركب (٢٦)، أو يتحول مركب (١أ) إلى مركب (٢٤) أو مركب (٢٦) طبقا لخطوة ٤-٩ أو خطوة ٤-١٠ التي هي تفاعل من ثلاث مراحل تتضمن إزالة الحماية، وتفاعل إضافي للمركب الناتج (٢٤) أو المركب (٢٦) مع ammonia، ammonium salt أو formamide في خطوة ٤-٢ أو خطوة ٤-٦ لتحضير مركب الصيغة العامة (I-1)، الصيغة العامة (I-2)، الصيغة العامة (I-4)، الصيغة العامة (I-5) أو الصيغة العامة (I-6)؛ طريقة لتحويل المركب (٢٤) أو المركب (٢٦) إلى مركب oxazole (٢٥) أو مركب (٢٧) بواسطة تفاعل إزالة الماء في خطوة ٤-٣ أو خطوة ٤-٧، وبعدئذ تفاعل المركب oxazole (٢٥) أو المركب (٢٧) مع ammonia، ammonium salt، formamide أو مركب amine (٢٢) في خطوة ٤-٤، خطوة ٤-٨ أو خطوة ٤-١٢ لتحضير مركب الصيغة العامة (I-1)، الصيغة العامة (I-2)، الصيغة العامة (I-4)، الصيغة العامة (I-5) أو الصيغة العامة (I-6)؛ وطريقة لتفاعل المركب (١أ) مع مركب amine (٢٣أ) طبقا لخطوة ٤-١١ لتحضير مركب الصيغة العامة (I-1)، الصيغة (I-4)، الصيغة العامة (I-5) أو الصيغة العامة (I-6).

[تحضير مركب الصيغة العامة (I-2)]

يمكن تحضير مركب الصيغة العامة (I-2) بواسطة ١) تفاعل مركب (٢٦) في وجود حمض acid أو قاعدة base واختياريا في وجود ammonia، ammonium salt، formamide، إلخ طبقا لخطوة ٤-٦. يمكن أيضا تحضير مركب الصيغة العامة (I-2) بواسطة ٢) تفاعل مركب (٢٥) أو مركب (٢٧) مع مركب amine (٢٢)، ammonia، ammonium salt، formamide، إلخ طبقا لخطوة ٤-٤ أو خطوة ٤-٨.

في الطريقة ١)، تتغير بصورة دقيقة خطوة ٤-٦ طبقا للمادة البادئة وهي غير محددة بصورة دقيقة طالما كانت الشروط متماثلة مع شروط هذا التفاعل. يجوز استخدام طريقة معروفة موصوفة في وثائق كثيرة من أجل التفاعل ، على سبيل المثال، انظر:

Heterocyclic Compounds, Vol.5, Wiley, New York, N.Y. 1957, p.503; and Journal of Heterocyclic Chemistry, 1982, vol.19, p.193.

بصورة مفضلة، يقلب مركب (٢٦)، حيث Y_{14} يمثل ذرة oxygen أو ذرة sulfur، في مذيب في وجود من ١ إلى ١٠٠ مكافئ ammonia، ammonium salt، مثل ammonium acetate أو ammonium carbonate أو formamide في ما يتعلق بالمركب (٢٦)، مثلا. إن المذيب المستخدم غير محدد على وجه الدقة طالما لا يثبط المذيب التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه إلى حد معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب مذيبات ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane وdiethyl ether؛ مذيبات مهلجنة halogenated مثل methylene chloride، 1,2-dichloroethane وchloroform؛ مذيبات alcohol مثل amyl alcohol وisopropyl alcohol؛ مذيبات قطبية مثل N,N-dimethylformamide وN-methylpyrrolidone؛ مذيبات غير قطبية مثل toluene، benzene وdichlorobenzene؛ organic acids مثل acetic acid؛ ماء؛ وخلطات من ذلك. يجوز استخدام Formamide كمذيب. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تعزيز تشكيل منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل من درجة حرارة الغرفة إلى ٢٠٠°مئوية، مثلا. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل في ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، ويمكن أن يراقب سير التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروف. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص و/أو البلورة.

بطريقة بديلة، يقلب مركب (٢٦)، حيث Y_4 يمثل ذرة نيتروجين، في مذيب في وجود أو غياب من ٠.١ إلى ١٠ مكافئ من حمض acid، قاعدة base أو ملح عضوي organic salt في ما يتعلق بالمركب (٢٦). تتضمن الأمثلة المفضلة للحمض، القاعدة أو الملح العضوي المستخدم أحماض غير عضوية inorganic acids مثل hydrochloric acid وsulfuric acid؛ أحماض عضوية organic acids، مثل p-toluenesulfonic acid وmethanesulfonic acid؛ قواعد عضوية organic bases مثل pyridine وdimethylamino pyridine؛ وأملاح عضوية organic salts مثل pyridinium p-toluenesulfonate وtetrabutylammonium hydroxide. إن المذيب المستخدم غير محدد على وجه الدقة طالما لا يثبط المذيب التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه إلى حد معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب الذي يمكن أن يستخدم مذيبات ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane وdiethyl ether؛ مذيبات ملهجنة مثل methylene chloride، 1,2-dichloroethane، وchloroform؛ مذيبات alcohol مثل

methanol، ethanol، amyl alcohol وisopropyl alcohol؛ مذيبات قطبية مثل N,N-dimethylformamide وN-methylpyrrolidone؛ مذيبات غير قطبية مثل toluene، benzene وdichlorobenzene؛ ماء وخلطات من ذلك. يجوز استخدام الحمض acid أو القاعدة base أو الملح العضوي organic salt أعلاه كمذيب. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تعزيز تشكيل منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل من درجة حرارة الغرفة إلى ٢٠٠°مئوية، مثلا. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل من ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، ويمكن أن يراقب سير التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية التحليل الكروماتوجرافي التقليدي، الاستخلاص و/أو البلورة.

في الطريقة ٢)، تتغير بصورة دقيقة، خطوة ٤-٤ أو خطوة ٤-٨ طبقا للمادة البادئة وهي غير محددة بصورة دقيقة طالما كانت الشروط متماثلة مع شروط هذا التفاعل. يجوز استخدام طريقة معروفة موصوفة في وثائق كثيرة من أجل التفاعل، على سبيل المثال، انظر:

Heterocyclic Compounds, vol.5, Wiley, New York, N.Y. 1950, p.214; and The Journal of Organic Chemistry, 1962, vol.27, p.3240.

مثلا مركب oxazole (٢٥) أو مركب (٢٧) من ١ إلى ١٠٠ مكافئ من مركب amine (٢٢)، ammonia، ammonium salt مثل ammonium acetate أو ammonium carbonate أو formamide في ما يتعلق بالمركب (٢٥) أو المركب (٢٧) تقلب في مذيب. إن المذيب المستخدم غير محدد على وجه الدقة طالما لا يثبط المذيب التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه إلى حد معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب مذيبات ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane وdiethyl ether؛ مذيبات مهلجنة halogenated مثل methylene chloride، 1,2-dichloroethane وchloroform؛ مذيبات alcohol مثل amyl alcohol وisopropyl alcohol؛ مذيبات قطبية مثل N,N-dimethylformamide وN-methylpyrrolidone؛ مذيبات غير قطبية مثل toluene، benzene وdichlorobenzene؛ أحماض عضوية organic acids مثل acetic acid؛ ماء؛ وخلطات من ذلك. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تعزيز تشكيل

منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل من درجة حرارة الغرفة إلى ٢٠٠°مئوية، مثلا. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل من ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، ويمكن أن يراقب سير التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص و/أو البلورة. إن مركب amine (٢٢) المستخدم في هذه الخطوة متوفر تجاريا أو يمكن الحصول عليه بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن.

[تحضير مركب الصيغة العامة (I-1)، الصيغة العامة (I-4)، الصيغة العامة (I-5) والصيغة العامة (I-6)]

يمكن تحضير مركب الصيغة العامة (I-1)، الصيغة العامة (I-4)، الصيغة العامة (I-5) أو الصيغة العامة (I-6) بواسطة ١) تفاعل مركب (٢٤) أو مركب (٢٥) في وجود ammonia، ammonium salt، formamide، إلخ أو خطوة ٤-١٢. يمكن أيضا تحضير المركب للصيغة العامة (I-1)، الصيغة العامة (I-4)، الصيغة العامة (I-5) أو الصيغة العامة (I-6) بواسطة تفاعل مركب (١أ) مع مركب amine (٢٣أ) طبقا للخطوة ٤-١١.

إن الطريقة ١)، بصورة دقيقة، خطوة ٤-٢ أو خطوة ٤-١٢ هما نفس الطريقة كما في خطوة ٤-٦.

في الطريقة ٢)، في بصورة دقيقة خطوة ٤-١١ طبقا للمادة البادئة وهي غير محددة بصورة دقيقة طالما كانت الشروط متماثلة مع شروط هذا التفاعل. يجوز استخدام طريقة معروفة موصوفة في وثائق كثيرة من أجل التفاعل، على سبيل المثال، انظر:

Journal of the Chemical Society, 1962, p.5149; and Journal of Medicinal Chemistry, 1983, vol.26, p.1187.

مثلا، مركب (١أ)، حيث Y^{13} يمثل مجموعة nitrile، مجموعة thioimino ether أو مجموعة imino ether، ومن ١ إلى ٥ مكافئ من مركب amine (٢٣أ) في ما يتعلق بالمركب (١أ) يقلب في مذيب. إن المذيب المستخدم غير محدد على وجه الدقة طالما لا يثبط المذيب التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه إلى حد معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب مذيبات ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane وdiethyl ether؛ مذيبات مهلجنة مثل methylene chloride، 1,2-dichloroethane، وchloroform؛ مذيبات كحول alcohol مثل methanol، ethanol، butanol، amyl alcohol وisopropyl alcohol؛ مذيبات قطبية مثل

N,N-dimethylformamide و N-methylpyrrolidone؛ مذيبات غير قطبيـة مثـل toluene، benzene و dichlorobenzene؛ أحماض عضوية organic acids مثـل acetic acid؛ مـاء؛ وخليط من ذلك. يجوز أن يحسن الناتج عندما يجرى التفاعل في وجود من ١ إلى ١٠ مكافئ من amine عضوي organic مثل triethylamine، diisopropylamine أو pyridine أو ملـح فلز alkali مثل potassium carbonate أو sodium carbonate في ما يتعلق بالمركـب (١أ). يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تعزيز تشكيل منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل من درجة حرارة الغرفة إلى ٢٠٠°مئوية، مثلا. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل من ساعة واحدة إلى ٧٢ ساعة، ويمكن أن يراقب سير التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يـزال المنـتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنيـة تحليـل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص و/أو البلورة.

[تحضير مركب (٢٤) ومركب (٢٦)]

يمكن تحضير المركب (٢٤) أو المركب (٢٦) بتفاعل مركب (١أ) مع مركـب amine (٢٣أ) أو مركب amine (٢٣ب) طبقا للخطوة ٤-١ أو خطوة ٤-٥. بصورة دقيقة، تتغيـر خطوة ٤-١ أو خطوة ٤-٥ وفقا للمادة البادئة وهي غير محددة بصورة دقيقة طالما كانـت الشروط متماثلة مع شروط هذا التفاعل. يجوز استخدام طريقة معروفة موصوفة في أدبيات كثيرة من أجل التفاعل، على سبيل المثال، انظر:

Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.22, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [IV], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., November 1992, p.137-163; and Organic Synthesis, 1941, I, p.5.

مثلا، مركب (١أ)، حيث Y_{13} يمثل مجموعة carboxyl، ومن ١ إلى ١٠ مكافئ من مركـب (٢٣أ) أو مركب (٢٣ب) في ما يتعلق بالمركب (١أ) يقلب في مذيب في وجود من ٠.١ إلى ١٠ مكافئ من عامل تكثيف في ما يتعلق بالمركب (١أ). يتغير عامل التكثيف المستخدم وفقا للمادة البادئة ولايحدد بصورة دقيقة. تتضمن الأمثلة المفضلة من عامل التكثيـف أحمـاض غير عضوية inorganic acids مثل hydrochloric acid و sulfuric acid؛ أحماض عضـوية organic acids مثـل p-toluenesulfonic acid و methanesulfonic acid، 1,3-dicyclohexylcarbodiimide، 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide،

benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate، diethyl cyanophosphonate و bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphonic chloride. بصورة مفضلة، يجوز أن يضاف من ١ إلى ٥ مكافئ من N-hydroxysuccinimide، N-hydroxybenzotriazole أو dimethylaminopyridine في ما يتعلق بالمركب (١أ) لجعل التفاعل يجرى بفعالية، مثلا. يتغير المذيب المستخدم وفقا للمادة البادئة وعامل التكثيف المستخدم، إن المذيب المستخدم غير محدد على وجه الدقة طالما لا يثبط المذيب التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه إلى حد معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيبات مذيبات مهلجنة مثل chloroform، methylene chloride و1,2-dichloroethane؛ مذيبات قطبية مثل tetrahydrofuran و N,N-dimethylformamide. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تعزيز تشكيل منتج ثانوي غير المرغوب، ويفضل درجة حرارة باردة كالثلج إلى ١٥٠°مئوية، مثلا. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل من ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، ويمكن أن يراقب سير التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي و/أو البلورة.

بطريقة بديلة، مركب (١أ)، حيث Y_{13} يمثل مجموعة cyano، مجموعة imino ether أو مجموعة thioimino ether، ومن ١ إلى ١٠٠ مكافئ من مركب amine (٢٣أ) أو مركب amine (٢٣ب) في ما يتعلق بالمركب (١أ) يقلب في مذيب. إن المذيب المستخدم غير محدد على وجه الدقة طالما لا يثبط المذيب التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه إلى حد معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب مذيبات ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane و diethyl ether؛ مذيبات مهلجنة halogenated مثل methylene chloride، 1,2-dichloroethane و chloroform؛ مذيبات alcohol مثل methanol، ethanol و isopropyl alcohol؛ مذيبات قطبية مثل N,N-dimethylformamide و N-methylpyrrolidone؛ مذيبات غير قطبية مثل toluene، benzene و dichlorobenzene؛ أحماض عضوية organic acids مثل acetic acid؛ قواعد عضوية مثل pyridine؛ ماء؛ وخليط من ذلك. يجوز استخدام مركب amine (٢٣أ) أو مركب amine (٢٤ب) كمذيب. يجوز أن يحسن الناتج عندما يستخدم من ٠.١ إلى ١ مكافئ من حمض غير عضوي inorganic acid مثل hydrochloric acid، حمض Lewis مثل trifluoroborate أو حمض عضوي organic acid مثل

p-toluenesulfonic acid، أو من ١ إلى ١٠ مكافئ من قواعد عضوية organic bases مثل triethylamine، pyridine وdiisopropylethylamine، في ما يتعلق بالمركب (١أ). يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تعزيز تشكيل المنتج الثانوي غير المرغوب، ويفضل من صفر إلى ٢٠٠°مئوية، مثلا. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل من ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، ويمكن أن يراقب سير التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص و/أو البلورة.

يمكن أيضا تحضير المركب (٢٤) أو المركب (٢٦) من مركب (١أ) طبقا للخطوة ٤-٩ أو الخطوة ٤-١٠. بصورة دقيقة، تتكون الخطوة ٤-٩ أو الخطوة ٤-١٠ من تفاعل من ثلاث مراحل تتضمن خطوة إزالة الحماية. في أول مرحلة، يكثف مركب (١أ) مع مركب (٢٣جـ) أو مركب (٢٣د) بواسطة إزالة الماء. في ثاني مرحلة، تزال حماية مجموعة الحماية. في ثالث مرحلة، يكثف ناتج التكثيف مع مركب (٢٣هـ).

يجوز إجراء تفاعل تكثيف المرحلة الأولى بنفس الطريقة كما في خطوة ٤-١. يتغير تفاعل إزالة حماية المرحلة الثانية وفقا للمادة البادئة ولاتحدد بصورة دقيقة طالما كانت الشروط متماثلة مع شروط هذا التفاعل. يجوز استخدام طريقة معروفة موصوفة في أدبيات كثيرة من أجل التفاعل، على سبيل المثال، انظر:

T.W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., 1999, p.615-626.

بصورة مفضلة، يقلب مركب التكثيف في المرحلة الأولى، حيث P_1 يمثل مجموعة tert-butyl carbamate، في مذيب في وجود من ١ إلى ١٠٠ مكافئ من حمض acid في ما يتعلق بالمركب، مثلا. تتضمن الأمثلة للحمض المستخدم أحماض غير عضوية inorganic acids مثل hydrochloric acid وsulfuric acid؛ وأحماض عضوية organic acids مثل trifluoroacetic acid وmethanesulfonic acid. إن المذيب المستخدم غير محدد على وجه الدقة طالما لا يثبط المذيب التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه إلى حد معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب ethyl acetate، methanol، ethanol، 1,4-dioxane، N,N-dimethyl ،isopropyl alcohol ،methanol ،chloroform ،methylene chloride

formamide وN-methylpyrrolidone. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تعزيز تشكيل منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل من صفر إلى ١٠٠°مئوية، مثلا. تحت شروط مفضلة، يكتمل التفاعل من ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، ويمكن أن يراقب سير التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص و/أو البلورة.

يجوز إجراء تفاعل تكثيف المرحلة الثالثة بنفس الطريقة كما في خطوة ٤-١

[تحضير مركب (١أ)]

يمكن تحضير المركب (١أ) من مركب (٤) أو مركب (١٧) بنفس الطريقة كما في الخطوة ٢-١ أو في الخطوة ٢-١٠ أعلاه.

[تحضير مركب (٢٥) ومركب (٢٧)]

يمكن تحضير المركب (٢٥) أو المركب (٢٧) من المركب (٢٤) أو المركب (٢٦) بواسطة تفاعل إزالة الماء طبقا لخطوة ٤-٣ أو خطوة ٤-٧. بصورة دقيقة، تتغير خطوة ٤-٣ أو خطوة ٤-٧ وفقا للمادة البادئة ولا تحدد بصورة دقيقة طالما كانت الشروط متماثلة مع شروط هذا التفاعل. يجوز استخدام طريقة معروفة موصوفة في أدبيات كثيرة من أجل التفاعل، على سبيل المثال، انظر:

The Chemistry of Heterocyclic Compounds, 45; Wiley, New York, 1986, p.1.

مثلا، يقلب المركب (٢٤) أو المركب (٢٦) في مذيب في وجود من ١ إلى ١٠٠ مكافئ من العامل الكاشف لإزالة الماء فيما يتعلق بالمركب (٢٤) أو المركب (٢٦). يتغير العامل الكاشف لإزالة الماء المستخدم وفقا للمادة البادئة ولايحدد بصورة دقيقة. تتضمن الأمثلة المفضلة لعامل كاشف لإزالة الماء phosphorus oxychloride، thionyl chloride، phosgene، triphosgene، carbonyldiimidazole، hydrochloric acid، sulfuric acid، p-toluenesulfonic acid، methanesulfonic acid، triphenylphosphine-carbon tetrachloride، وtriphenylphophine-carbon tetrabromide. إن المذيب المستخدم غير محدد على وجه الدقة طالما لا يثبط المذيب التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه إلى حد معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب مذيبات tetrahydrofuran، 1,4-dioxane وdiethyl ether؛ مذيبات مهلجنة مثل methylene chloride، 1,2-dichloroethane

و chloroform؛ مذيبات قطبيـــة مثـــل N,N-dimethylformamide و N-methylpyrrolidone؛ مذيبات غير قطبية مثل toluene، benzene و dichlorobenzene؛ وخليط من ذلـــك. يجـــوز استخدام العامل الكاشف لإزالة الماء كمذيب. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تعزيز تشكيل المنتج الثانوي غيـــر المرغـــوب، ويفضل من صفر إلى ٢٠٠°مئوية، مثلا. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعـــل مـــن ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، ويمكن أن يراقـــب ســـير التفاعـــل بواســـطة تقنيـــة تحليـــل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص و/أو البلورة.

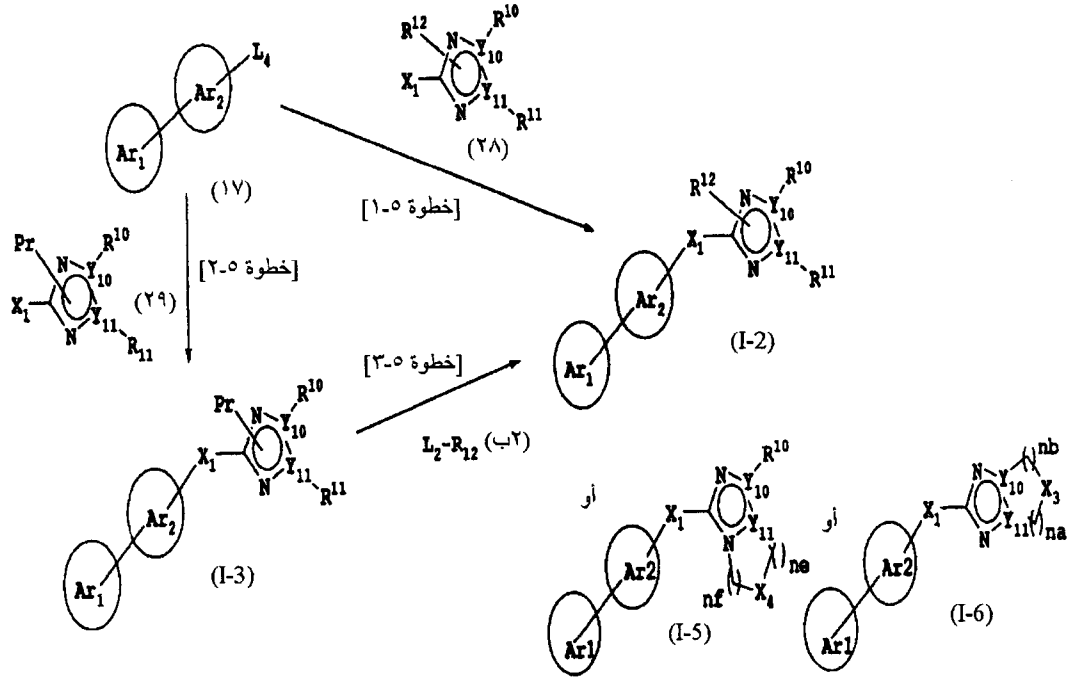
[تحضير مركب (٢٣أ)، مركب (٢٣ب)، مركب (٢٣ جـــ)، مركـــب (٢٣ د) ومركـــب (٢٣هـــ)]

إن المركب (٢٣أ)، مركب (٢٣ب)، مركب (٢٣جـــ)، مركب (٢٣ د) ومركب(٢٣هـــ) متوفرة تجاريا أو يمكن الحصول عليها بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن.

[طريقة التحضير العامة ٣]

إن طريقة التحضير العامة ٣ المستخدمة نموذجيا لمركب الصيغة العامة (I) للاختـــراع الحالي توصف أدناه.

[الصيغة ٤٣]



في الصيغة Ar_1، Ar_2، X_1، X_2، X_3، X_4، Y_{10}، Y_{11}، R^{10}، R^{11}، R^{12}، L_2، L_4، na، nb، nf وne كما هو محدد أعلاه؛ وPr يمثل مجموعة حماية من أجل ذرة نيتروجين دائرية مغايرة مثل مجموعة trityl، مجموعة methoxymethyl، مجموعة benzyl أو مجموعة methanesulfonic acid.

تتضمن طريقة التحضير العامة ٣ أعلاه طريقة لتفاعل مركب (١٧) مع مركب heterocyclic (٢٨) في خطوة ٥-١ لتحضير مركب الصيغة العامة (I-2)، الصيغة العامة (I-5) أو الصيغة العامة (I-6)؛ وطريقة لتفاعل مركب (١٧) مع مركب heterocyclic (٢٩) له مجموعة حماية في خطوة ٥-٢ لمجرد تحويل المركب (١٧) إلى مركب الصيغة العامة (I-3) له مجموعة حماية، وإزالة حماية مجموعة الحماية لمركب الصيغة العامة (I-3) وتفاعل المركب مع مركب (٢ب) في خطوة ٥-٣ لتحضير مركب الصيغة العامة (I-2)، الصيغة العامة (I-5) أو الصيغة العامة (I-6).

[تحضير مركبات الصيغة العامة (I-2) و(I-3)]

يمكن تحضير مركب الصيغة العامة (I-2) أو (I-3) بواسطة ١) تفاعل مركب (١٧) مع مركب (٢٨) أو مركب (٢٩) طبقا للخطوة ٥-١ أو خطوة ٥-٢. يمكن أيضا تحضير مركب الصيغة العامة (I-2) بواسطة ٢) إزالة حماية مجموعة الحماية لمركب الصيغة العامة (I-3) وبعدئذ تفاعل المركب مع مركب (٢ب) وفقا للخطوة ٥-٣.

في الطريقة ١)، تتغير بصورة دقيقة، خطوة ٥-١ أو خطوة ٥-٢ وفقا للمادة البادئة ولاتحدد بصورة دقيقة طالما كانت الشروط متماثلة مع شروط هذا التفاعل. توصف طريقة معروفة موصوفة في وثائق كثيرة مثل تفاعل Mizoroki-Heck، (على سبيل المثال، انظر: R.F. Heck, "Org. Reactions.", 1982, vol.27, p.345) أو تفاعل (على سبيل المثال، انظر: Sonogashira, "Comprehensive Organic Synthesis", 1991, vol.3, p.521) يجوز أن تستخدم من أجل التفاعل.

في تفاعل Mizoroki-Heck، فإن المركب (١٧)، حيث L_4 يمثل ذرة chlorine، ذرة bromine، ذرة iodine أو مجموعة sulfonate مثل مجموعة trifluoromethane sulfonate، و١ إلى ٥ مكافئ من المركب (٢٨) أو المركب (٢٩)، حيث X_1 يمثل مجموعة alkenyl، في ما يتعلق بالمركب (١٧)، يقلبون في مذيب في وجود من ٠.٠١ إلى ٠.٥ مكافئ من حفاز فلز metal catalyst انتقالي في ما يتعلق بالمركب (١٧)، مثلا. يفضل أن يكون حفاز

الفلز metal catalyst الانتقالي مركب palladium، مثلا، ويفضل أكثر مركب palladium معروف مثل dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (II)، palladium (II) acetate، tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) أو tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0). يجوز بصورة مفضلة إضافة مركب ترابطي phosphorus مثل triphenylphosphine، tri-o-tolylphosphine، tri-tert-butylphosphine أو 2-(di-tert-butylphosphino)biphenyl، مثلا لكي يجعل التفاعل يجرى بفعالية. يجوز أن تتحقق نتيجة مفضلة في وجود قاعدة. لاتحدد بصورة دقيقة القاعدة المستخدمة بقدر ما تستخدم القاعدة في تفاعل اقتران مشابه لهذا التفاعل. تتضمن الأمثلة المفضلة للقاعدة triethylamine، N,N-diisopropylethylamine، N,N-dicyclohexylmethyl amine و tetrabutylammonium chloride. يتغير المذيب المستخدم وفقا للمادة البادئة وحفاز الفلز metal catalyst الانتقالي المستخدم، إن المذيب المستخدم غير محدد على وجه الدقة طالما لا يثبط المذيب التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه إلى حد معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب acetonitrile، tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، 1,2-dimethoxyethane، benzene، toluene، xylene، 1-methyl-2-pyrrolidone و N,N-dimethylformamide. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل تفاعل الاقتران، ويفضل من درجة حرارة الغرفة إلى ١٥٠°مئوية، مثلا. يفضل أن يجرى هذا التفاعل في جو غاز خامل، ويفضل أكثر في جو argon أو نيتروجين، مثلا. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل من ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، ويمكن أن يراقب سير التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص و/أو البلورة.

في تفاعل Sonogashira، فإن المركب (١٧)، حيث L_4 يمثل ذرة chlorine، ذرة bromine، ذرة iodine أو مجموعات sulfonate مثل مجموعة trifluoromethanesulfonate، ومن ١ إلى ٥ مكافئ من المركب (٢٨) أو المركب (٢٩)، حيث X_1 يمثل مجموعة alkynyl، في ما يتعلق بالمركب (١٧)، يقلبون في مذيب في وجود من ٠.٠١ إلى ٠.٥ مكافئ من حفاز فلز metal catalyst انتقالي في ما يتعلق بالمركب (١٧)، مثلا. يفضل أن يكون حفاز الفلز الانتقالي معقد palladium معروف، مثلا، ويفضل أكثر معقد palladium معروف مثل dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (II)، palladium (II) acetate،

tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) أو tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) يجوز بصورة مفضلة إضافة مركب ترابطي phosphorus مثل triphenylphosphine، tri-o-tolylphosphine أو tri-tert-butylphosphine، مثلا، لكي يجعل التفاعل يتم بفعالية. في التفاعل، يجوز أن تتحقق نتيجة جيدة عندما يضاف فلز metal أو ملح ammonium رباعي، يفضل copper (I) iodide، lithium chloride، tetrabutylammonium fluoride أو silver (I) oxide، مثلا. يجوز أن تتحقق نتيجة مفضلة في وجود قاعدة. لا تحدد بصورة دقيقة القاعدة المستخدمة هنا بقدر ما تستخدم القاعدة في تفاعل اقتران مشابه لهذا التفاعل. تتضمن الأمثلة المفضلة للقاعدة diethylamine، triethylamine، N,N-diisopropyl ethylamine، piperidine وpyridine. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب المستخدم acetonitrile، tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، 1,2-dimethoxyethane، benzene، toluene، xylene، 1-methyl-2-pyrrolidone، N,N-dimethylformamide وdimethyl sulfoxide. تتضمن الأمثلة المفضلة أكثر للمذيب tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، 1-methyl-2-pyrrolidone و-N,N dimethylformamide. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل تفاعل الاقتران، ويفضل من درجة حرارة الغرفة إلى ١٥٠°مئوية، مثلا. يفضل أن يجرى هذا التفاعل في جو غاز خامل، ويفضل أكثر في جو argon أو نيتروجين، مثلا. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل من ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، ويمكن أن يراقب سير التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص و/أو البلورة.

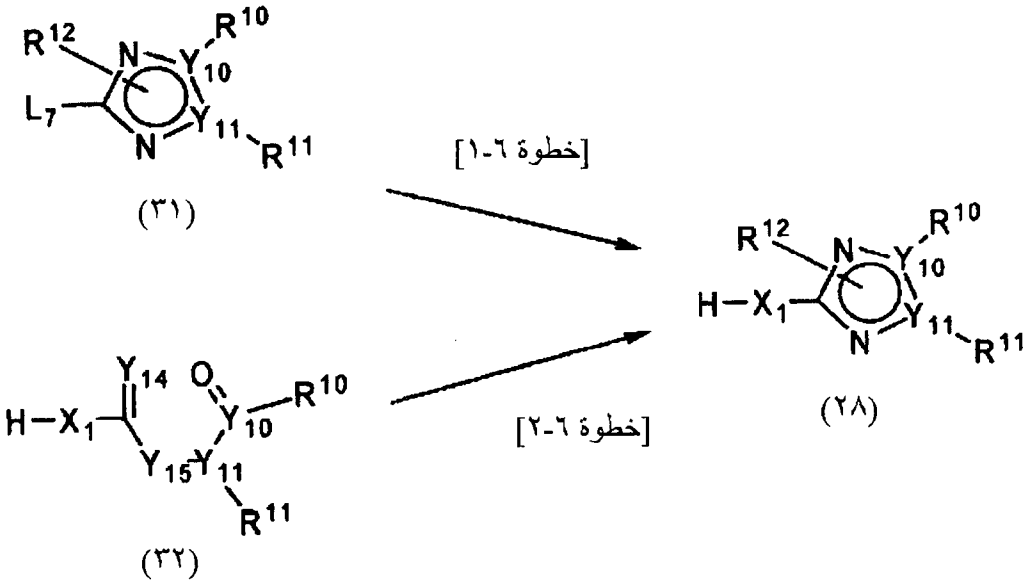
في الطريقة ٢)، تتكون بصورة دقيقة، خطوة ٥-٣ من تفاعل إزالة حماية المرحلة الأولى وتفاعل المرحلة الثانية مع مركب (٢ب). يتغير تفاعل إزالة حماية المرحلة الأولى وفقا للمادة البادئة ولاتحدد بصورة دقيقة طالما كانت الشروط متماثلة مع شروط هذا التفاعل. يجوز استخدام طريقة معروفة موصوفة في أدبيات كثيرة من أجل التفاعل، على سبيل المثال، انظر:

T.W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., 1999, p.615-626.

بصورة مفضلة، يقلب مركب الصيغة العامة (I-3) في مذيب في وجود من ١ إلى ١٠٠ مكافئ من حمض acid أو قاعدة base في ما يتعلق بمركب الصيغة العامة (I-3)، مثلا. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب المستخدم أحماض غير عضوية inorganic acids مثل hydrochloric acid و sulfuric acid؛ أحماض عضوية organic acids مثل trifluoroacetic acid، methanesulfonic acid و p-toluenesulfonic acid. تتضمن الأمثلة المفضلة للقاعدة المستخدمة فلز alkali hydroxides مثل sodium hydroxide و potassium hydroxide؛ فلز alkali carbonates مثل potassium carbonate و sodium carbonate؛ و amines عضوية مثل ammonia و methylamine. إن المذيب المستخدم غير محدد على وجه الدقة طالما لا يثبط المذيب التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه إلى حد معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب acetonitrile، tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، 1,2-dimethoxyethane، ethyl acetate، methanol، ethanol، benzene، toluene، xylene، chloroform، methylene chloride، ماء؛ وخليط من ذلك. يجوز استخدام حمض acid أو قاعدة base كمذيب. يجب أن تكون درجة الحرارة هي درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل تفاعل إزالة الحماية، ويفضل من درجة حرارة الغرفة إلى ١٥٠°مئوية، مثلا. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل من ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، ويمكن أن يراقب سير التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدية، الاستخلاص و/أو البلورة. يجوز أن يجرى تفاعل المرحلة الثانية للمركب (I-3) مع المركب (2b) بنفس الطريقة كما في خطوة ١-٣.

[تحضير مركب (٢٨)]

[الصيغة ٤٤]



(٣١) (٢٨) (٣٢)

في الصيغة X_1، X_{10}، Y_{11}، Y_{14}، R^{10}، R^{11} وR^{12} كما هو محدد أعلاه؛ L_7 يمثل ذرة هيدروجين، ذرة halogen مثل ذرة chlorine، ذرة bromine أو ذرة iodine، مجموعة sulfonate مثل مجموعة trifluoromethanesulfonate، مجموعة trialkyltin أو مجموعة مغادرة leaving group مثل boronic acid أو مجموعة boronate؛ وY_{15} يمثل ذرة oxygen، أو ذرة نيتروجين التي يجوز أن تستبدل مع بديل مختار من مجموعة البديل أعلاه A4.

يمكن تحضير المركب (٢٨) بواسطة ١) تكثيف مركب (٣١) مع alkene أو مركب alkyne وفقا لخطوة ٦-١. يمكن أن تحضير المركب (٢٨) بواسطة ٢) تدوير مركب (٣٢) وفقا لخطوة ٦-٢.

في الطريقة ١)، تتغير بصورة دقيقة، خطوة ٦-١ وفقا للمادة البادئة ولا تحدد بصورة دقيقة طالما كانت الشروط متماثلة مع شروط هذا التفاعل. إن الطريقة المعروفة الموصوفة في أدبيات كثيرة مثل تفاعل Mizoroki-Heck (على سبيل المثال، انظر: R.F. Heck, "Org. Reactions.", 1982, vol.27, p.345)، تفاعل Suzuki-Miyaura (على سبيل المثال، انظر: A. Suzuki, "Chem. Rev.", 1995, vol.95, p.2457)، تفاعل Sonogashira (انظر: Sonogashira, "Comprehensive Organic Synthesis", 1991, vol.3, p.521) أو تفاعل اقتران Stille (على سبيل المثال، انظر، J.K. Stille, "Angew. Chem. Int. Ed. Engl.", 1986, vol.25, p.508) يجوز أن تستخدم من أجل التفاعل.

في تفاعل Mizoroki-Heck، فإن المركب (٣١)، حيث L_7 يمثل ذرة bromine، ذرة iodine أو مجموعة sulfonate مثل مجموعة trifluoromethanesulfonate، ومن ١ إلى ٥

مكافئ مركب alkene، حيث يشير مركب alkene إلى مركب لـه رابطـة مزدوجـة فـي الجزيء، في ما يتعلق بالمركب (٣١) يقلبون في مذيب في وجـود مـن ٠.٠١ إلـى ٠.٢ مكافئ من حفاز انتقالي في ما يتعلق بالمركب (٣١)، مثلا. يفضل أن يكون حفـاز الفلـز الانتقـالي

المستخدم معقد palladium، مثلا، ويفضل أكثر معقد palladium معروف مثـل palladium acetate (II)، dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (II)، tetrakis(triphenyl phosphine)palladium (0) أو tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0)، يجوز أن يضاف بصورة مفضـلة مركـب ترابطـي phosphorus مثـل triphenylphosphine، tri-o-tolyl phosphine، tri-tert-butylphosphine أو 2-(di-tert-butylphosphino)biphenyl، مثلا، لكي يجعل التفاعل يتم بفعالية. يجوز أن تتحقق نتيجة مفضلة في وجود قاعدة. لا تتحدد بصورة دقيقة القاعدة المستخدمة بقدر ما تستخدم في تفاعل اقتران مشابهة لهذا التفاعـل. تتضـمن الأمثلة المفضلة للقاعدة triethylamine، N,N-diisopropylethylamine، N,N-dicyclohexyl methylamine و tetrabutylammonium chloride. يتغير المذيب المستخدم وفقا للمادة البادئة وحفاز الفلز الانتقالي المستخدم، وإن المذيب المستخدم غير محدد على وجه الدقة طالمـا لا يثبط المذيب التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه إلى حد معين. تتضمن الأمثلة المفضـلة للمـذيب acetonitrile، tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، 1,2-dimethoxyethane، benzene، toluene، xylene، 1-methyl-2-pyrrolidone و N,N-dimethylformamide. يجب أن تكـون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل تفاعل الاقتران، ويفضل مـن درجة حرارة الغرفة إلى ١٥٠°مئوية، مثلا. يفضل أن يجرى هذا التفاعل فـي جـو غـاز خامل، ويفضل أكثر في جو argon أو نيتروجين، مثلا. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل من ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، ويمكن أن يراقب سير التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص و/أو البلورة.

في تفاعل Suzuki-Miyaura، فإن المركب (٣١)، حيـث L_7 يمثـل ذرة chlorine، ذرة bromine، ذرة iodine أو مجموعة sulfonate مثل مجموعـة trifluoromethanesulfonate، ومن ١ إلى ٥ مكافئ من alkene أو alkyne boronic acid أو مركب boronate، حيث يشير boronic acid أو مركب boronate مرتبط مباشرة مع رابطة مزدوجة أو رابطة ثلاثية، في

ما يتعلق بالمركب (٣١)، يقلبون في مذيب في وجود ٠.٠١ إلى ٠.٥ مكافئ من حفاز فلز الانتقالي في ما يتعلق بالمركب (٣١)، مثلا. يفضل أن يكون حفاز الفلز الانتقالي المستخدم معقد palladium معروف، ويفضل أكثر معقد palladium معروف مثل palladium (II) acetate، dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (II)، tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0) أو tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0). يجوز أن يضاف بصورة مفضلة مركب ترابطي phosphorus مثل triphenylphosphine، tri-o-tolylphosphine، tricyclohexylphosphine أو tri-tert-butylphosphine، مثلا، لكي يجعل التفاعل يتم بفعالية. يجوز أيضا أن يضاف quaternary ammonium salt، يفضل tetrabutylammonium chloride أو tetrabutylammonium bromide، مثلا، لكي يجعل التفاعل يجرى بفعالية. في هذا التفاعل، يجوز أن تتحقق نتيجة مفضلة في وجود قاعدة. تتغير القاعدة المستخدمة في هذا الوقت وفقا للمادة البادئة، المذيب المستخدم، إلخ، ولا تحدد بصورة بصورة دقيقة. تتضمن الأمثلة المفضلة للقاعدة sodium hydroxide، barium hydroxide، potassium fluoride، cesium fluoride، sodium carbonate، potassium carbonate، cesium carbonate وpotassium phosphate. يتغير المذيب المستخدم وفقا للمادة البادئة وحفاز الفلز الانتقالي المستخدم، وإن المذيب المستخدم غير محدد على وجه الدقة طالما لا يثبط المذيب التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه إلى حد معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب acetonitrile، tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، 1,2-dimethoxyethane، benzene، toluene، xylene، 1-methyl-2-pyrrolidone، N,N-dimethylformamide، ماء ومذيب مخلوط من ذلك. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل تفاعل الاقتران، ويفضل من درجة حرارة الغرفة إلى ٢٠٠°مئوية، مثلا. يفضل أن يجرى هذا التفاعل في جو غاز خامل، ويفضل أكثر في جو argon أو نيتروجين، مثلا. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل من ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، ويمكن أن يراقب التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص و/أو البلورة. يمكن أيضا الحصول على المركب المرغوب (٢٨) من توليفة لمركب boronic acid أو مركب boronate (٣١)، حيث L_7 يمثل مجموعة

boronic acid أو مجموعة boronate، مع مركب alkene مهلجن أو مركب enol trifluoromethanesulfonate بنفس الطريقة كأعلاه.

في تفاعل Sonogashira، فإن المركب (٣١)، حيث L_7 يمثل ذرة chlorine، ذرة bromine، ذرة iodine أو مجموعة sulfonate مثل مجموعة trifluoromethanesulfonate، ومن ١ إلى ٥ مكافئ من مركب alkyne، حيث يشير مركب alkyne إلى مركب له HC≡C- في الجزيء، في ما يتعلق بالمركب (٣١)، يقلبون في مذيب في وجود من ٠.٠١ إلى ٠.٥ مكافئ من حفاز فلز انتقالي في ما يتعلق بالمركب (٣١)، مثلا. يفضل أن يكون حفاز الفلز الانتقالي المستخدم معقد palladium معروف، مثلا، ويفضل أكثر معقد palladium معروف مثل palladium (II) acetate، dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (II)، tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) أو tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0). يجوز أن يضاف بصورة مفضلة مركب ترابطي phosphorus مثل triphenylphosphine، tri-o-tolylphosphine أو tri-tert-butylphosphine، مثلا، لكي يجعل التفاعل يتم بفعالية. في التفاعل، يجوز أن تتحقق نتيجة جيدة عندما يضاف فلز halide أو ملح ammonium رباعي، يفضل copper (I) iodide، lithium chloride، tetrabutylammonium fluoride أو silver (I) oxide، مثلا. يجوز أن تتحقق نتيجة مفضلة في وجود قاعدة. لا تحدد بصورة دقيقة القاعدة المستخدمة هنا بقدر ما تستخدم القاعدة في تفاعل اقتران مشابه لهذا التفاعل. تتضمن الأمثلة المفضلة للقاعدة diethylamine، triethylamine، N,N-diisopropylethylamine، piperidine وpyridine. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب المستخدم acetonitrile، tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، 1,2-dimethoxyethane، benzene، toluene، xylene، 1-methyl-2-pyrrolidone، N,N-dimethylformamide وdimethyl sulfoxide. تتضمن الأمثلة المفضلة أكثر للمذيب tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، 1-methyl-2-pyrrolidone وN,N-dimethylformamide. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل تفاعل الاقتران، ويفضل من درجة حرارة الغرفة إلى ١٥٠°مئوية، مثلا. يفضل أن يجرى هذا التفاعل في جو غاز خامل، ويفضل أكثر في جو argon أو نيتروجين، مثلا. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل من ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، ويمكن أن يراقب سير التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب

بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص و/أو البلورة.

في تفاعل اقتران Stille، فإن المركب (٣١)، حيث L_7 يمثل ذرة chlorine، ذرة bromine، ذرة iodine أو مجموعة trifluoromethanesulfonate، و ١ مكافئ أو أكثر من مركب trialkyltin، حيث يشير مركب alkyltin إلى مركب alkyltin مرتبط مباشرة مع رابطة مزدوجة أو رابطة ثلاثية، في ما يتعلق بالمركب (٣١)، يقلبون في مذيب في وجود من ٠.٠١ إلى ٠.٢ مكافئ من حفاز فلز metal catalyst انتقالي في ما يتعلق بالمركب (٣١)، مثلا. يفضل أن يكون حفاز الفلز الانتقالي المستخدم معقد palladium، مثلا، ويفضل أكثر معقد palladium معروف مثل palladium (II) acetate، dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (II)، tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0)، tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0). يجوز أن يضاف من ٠.١ إلى ٥ مكافئ من copper (I) halide و/أو lithium chloride لكي يجعل التفاعل يتم بفعالية. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب toluene، xylene، N,N-dimethylformamide، N,N-dimethylacetamide، 1-methyl-2-pyrrolidone وdimethyl sulfoxide. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل تفاعل الاقتران، ويفضل من درجة حرارة الغرفة إلى ١٠٠°مئوية، مثلا. يفضل أن يتم هذا التفاعل في جو غاز خامل، ويفضل أكثر في جو نيتروجين أو argon، مثلا. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل من ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، ويمكن أن يراقب سير التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص و/أو البلورة. يمكن أيضا الحصول على المركب (٢٨) المرغوب من توليفة من مركب tin (٣١)، حيث L_7 يمثل مجموعة trialkyltin، مع مركب alkene مهلجن halogenated أو enol trifluoromethanesulfonate بنفس الطريقة أعلاه. يشير مركب alkene المهلجن halogenated إلى المركب الذي تستبدل فيه ذرة هيدروجين المرتبطة مع الرابطة المزدوجة في الجزيء مع ذرة halogen. يشير مركب enol trifluoromethanesulfonate إلى مركب الذي منه ذرة هيدروجين من مجموعة enol ester في الجزيء تستبدل مع مجموعة trifluoromethanesulfonyl.

أن الطريقة ٢)، يجوز أن تجرى بصورة دقيقة، خطوة ٦-٢ بنفس الطريقة كما في خطوة ٤-٢ أو خطوة ٤-٦.

[تحضير المركب (٣١)]

إن المركب (٣١) متوفر تجاريا أو يحضر بطريقة معروفة للشخص الماهر في الفن. عندما لا يتوفر تجاريا، يمكن تحضير المركب (٣١)، حيث L_7 هو مجموعة boronic acid أو مجموعة boronate، بطريقة معروفة للشخص الماهر في الفن، مثلا، رغم أن الطريقة تتغير وفقا للمادة البادئة، على سبيل المثال، انظر:

Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.22, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VI], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., September 1992, p.61-90.

يمكن تحضير المركب (٣١)، حيث L_7 هو مجموعة trialkyltin، بطريقة معروفة للشخص الماهر في الفن، رغم أن الطريقة تتغير وفقا للمادة البادئة، على سبيل المثال، انظر:

Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.22, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [VI], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., September 1992, p.179-201.

[تحضير المركب (٣٢)]

المركب (٣٢) متوفر تجاريا أو يحضر بطريقة معروفة للشخص الماهر في الفن. عندما لا يتوفر تجاريا، يمكن تحضير المركب (٣٢) بنفس الطريقة كما في خطوة ١-١ أو خطوة ٤-١، مثلا.

[تحضير المركب (٢٩)]

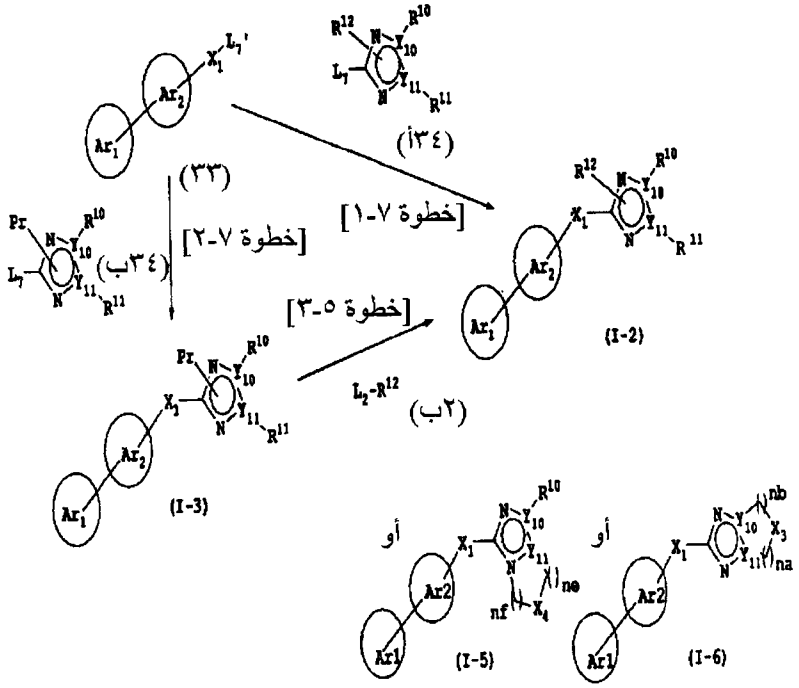
إن المركب (٢٩) متوفر تجاريا أو يمكن تحضيره بنفس الطريقة كما في حالة المركب (٢٨) عندما لا يتوفر تجاريا.

يمكن تحضير مركب الصيغة العامة (I-5) أو الصيغة العامة (I-6) من المركب (٢٨) أو المركب (٢٩)، حيث يشكل اثنان من R^{10}، R^{11} وR^{12} حلقة، كمادة بادئة بواسطة نفس الطريقة أعلاه.

طريقة التحضير العامة ٤

توصف أدناه طريقة التحضير العامة ٤ المستخدمة نموذجيا لمركب الصيغة العامة (I) للاختراع الحالي.

[الصيغة ٤٥]



في الصيغة Ar_1، Ar_2، X_1، X_3، X_4، Y_{10}، Y_{11}، R^{10}، R^{11}، R^{12}، L_2، L_7، Pr، na، nb، ne و nf كما هو محدد أعلاه؛ وL_7' يمثل ذرة halogen، ذرة halogen مثل ذرة chlorine، ذرة bromine أو ذرة iodine، مجموعات sulfonate مثل مجموعة trifluoromethane sulfonate، مجموعة trialkyltin أو مجموعة مغادرة مثل مجموعة boronate أو boronic acid.

تتضمن طريقة التحضير العامة ٤ أعلاه طريقة لتكثيف مركب (٣٣) مع مركب heterocyclic (٣٤أ) في خطوة ٧-١ لتحضير مركب الصيغة العامة (I-2)، الصيغة العامة (I-5) أو الصيغة العامة (I-6)؛ وطريقة لتكثيف مركب (٣٣) مع مركب heterocyclic (٣٤ب) له مجموعة حماية في خطوة ٧-٢ لتحويل المركب (٣٣) إلى مركب للصيغة العامة (I-3) له مجموعة حماية، وإزالة حماية مجموعة الحماية لمركب الصيغة العامة (I-3) وبعد ذلك تفاعل المركب مع مركب (٢ب) في خطوة ٥-٣ لتحضير مركب الصيغة العامة (I-2)، الصيغة العامة (I-5) أو الصيغة العامة (I-6).

[تحضير مركب الصيغة العامة (I-2) ومركب الصيغة العامة (I-3)]

يمكن تحضير مركب الصيغة العامة (I-2) أو مركب الصيغة العامة (I-3) بتفاعل مركب (٣٣) مع مركب (٣٤أ) أو مركب (٣٤ب) وفقا لخطوة ٧-١ أو خطوة ٧-٢. بصورة دقيقة، تتغير خطوة ٧-١ أو خطوة ٧-٢ وفقا للمادة البادئة ولاتحدد بصورة دقيقة طالما كانت الشروط متماثلة مع شروط هذا التفاعل. يجوز استخدام طريقة معروفة موصوفة في وثائق كثيرة من أجل التفاعل. تتضمن الأمثلة المفضلة للطريقة تفاعل Mizoroki-Heck (على سبيل المثال، انظر: R.F. Heck, "Org. Reactions.", 1982, vol.27, p.345)، تفاعل Suzuki-Miyaura (على سبيل المثال، انظر: A. Suzuki, "Chem. Rev.", 1995, vol.95, p.2457)، تفاعل Sonogashira (على سبيل المثال، انظر: K. Sonogashira, "Comprehensive Organic Synthesis", 1991, vol.3, p.521) وتفاعل اقتران Stille (على سبيل المثال، انظر: J.K. Stille, "Angew. Chem. Int. Ed. Engl.", 1986, vol.25, p.508).

في تفاعل Mizoroki-Heck، فإن المركب (٣٣)، حيث L_7' يمثل ذرة هيدروجين، و X_1 يمثل مجموعة alkenyl، و٠.٥ مكافئ إلى ٥ مكافئ من مركب (٣٤أ) أو مركب (٣٤ب)، حيث L_7 يمثل ذرة chlorine، ذرة bromine، ذرة iodine أو مجموعة sulfonate مثل مجموعة trifluoromethanesulfonate، في ما يتعلق بالمركب (٣٣)، يقلبون في مذيب في وجود ٠.٠١ إلى ١ مكافئ من حفاز فلز انتقالي في ما يتعلق بالمركب (٣٣)، مثلا. يفضل أن يكون حفاز الفلز الانتقالي المستخدم معقد palladium، مثلا، ويفضل أكثر مركب palladium معروف مثل palladium (II) acetate، dichlorobis(triphenylphosphine) palladium (II)، tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) أو tris(dibenzylidene acetone)dipalladium (0). يجوز أن يضاف بصورة مفضلة مركب ترابطي phosphorus مثل triphenylphosphine، tri-o-tolylphosphine، tri-tert-butylphosphine أو 2-(di-tert-butylphosphino)biphenyl، مثلا، لكي يجعل التفاعل يتم بفعالية. يجوز أن تتحقق نتيجة مفضلة في وجود قاعدة. لاتحدد بصورة دقيقة القاعدة المستخدمة بقدر ما تستخدم القاعدة في تفاعل اقتران مشابه لهذا التفاعل. تتضمن الأمثلة المفضلة للقاعدة triethylamine، N,N-diisopropylethylamine، N,N-dicyclohexylmethylamine و tetrabutylammonium chloride. يتغير المذيب المستخدم وفقا للمادة البادئة وحفاز الفلز الانتقالي المستخدم، إن المذيب المستخدم غير محدد على وجه الدقة طالما لا يثبط المذيب التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه إلى حد معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب acetonitrile،

tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، 1,2-dimethoxyethane، benzene، toluene، xylene، 1-methyl-2-pyrrolidone و N,N-dimethylformamide. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل تفاعل الاقتران، ويفضل من درجة حرارة الغرفة إلى ١٥٠°مئوية، مثلا، يفضل أن يجرى هذا التفاعل في جو غاز خامل، ويفضل أكثر في جو argon أو نيتروجين، مثلا. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل من ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، ويمكن أن يراقب سير التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص و/أو البلورة.

في تفاعل Suzuki-Miyaura، فإن المركب (٣٣) حيث L_7' يمثل boronic acid أو مجموعة boronate، ومن ٠.٥ إلى ٥ مكافئ من مركب (٣٤أ) أو مركب (٣٤ب)، حيث L_7 يمثل ذرة chlorine، ذرة bromine، ذرة iodine أو مجموعة sulfonate مثل مجموعة trifluoromethanesulfonate، في ما يتعلق بالمركب (٣٣)، يقلبون في مذيب في وجود ٠.٠١ إلى ١ مكافئ من حفاز فلز انتقالي في ما يتعلق بالمركب (٣٣)، مثلا. يفضل أن يكون حفاز الفلز الانتقالي المستخدم معقد palladium معروف، مثلا، ويفضل أكثر معقد palladium معروف مثل palladium (II) acetate، dichlorobis(triphenylphosphine) palladium (II)، tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) أو tris(dibenzylidene acetone)dipalladium (0). يجوز أن يضاف بصورة مفضلة مركب ترابطي phosphorus مثل triphenylphosphine، tri-o-tolylphosphine، tricyclohexylphosphine أو tri-tert-butylphosphine، مثلا، لكي يجعل التفاعل يجرى بفاعلية. يجوز أن تتحقق نتيجة جيدة عندما يضاف بصورة ملائمة quaternary ammonium salt، يفضل tetrabutylammonium chloride أو tetrabutylammonium bromide، مثلا. في هذا التفاعل، يجوز أن تتحقق نتيجة مفضلة في وجود قاعدة. تتغير القاعدة المستخدمة في هذا الوقت وفقا للمادة البادئة، المذيب المستخدم، إلخ، ولاتحدد بصورة دقيقة. تتضمن الأمثلة المفضلة للقاعدة sodium hydroxide، barium hydroxide، potassium fluoride، cesium fluoride، sodium carbonate، potassium carbonate، cesium carbonate و potassium phosphate. يتغير المذيب المستخدم وفقا للمادة البادئة وحفاز الفلز metal catalyst الانتقالي المستخدم، إن المذيب المستخدم غير محدد على وجه الدقة طالما لا يثبط المذيب التفاعل ويسمح بإذابة المادة

البادئة فيه إلى حد معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب acetonitrile، tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، 1,2-dimethoxyethane، benzene، toluene، xylene، 1-methyl-2-pyrrolidone، N,N-dimethylformamide، ماء ومذيب مختلط من ذلك. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل تفاعل الاقتران، ويفضل من درجة حرارة الغرفة إلى ٢٠٠°مئوية، مثلا. يفضل أن يجرى هذا التفاعل في جو غاز خامل، ويفضل أكثر جو argon أو نيتروجين، مثلا. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل من ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، ويمكن أن يراقب سير التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص و/أو البلورة. يمكن الحصول على المركب المرغوب للصيغة العامة (I-2) أو الصيغة العامة (I-3) من توليفة للمركب (٣٣)، حيث L_7 يمثل ذرة chlorine، ذرة bromine، ذرة iodine أو مجموعة sulfonate مثل مجموعة trifluoromethanesulfonate، مع المركب (٣٤أ) أو المركب (٣٤ب)، حيث L_7 يمثل boronic acid أو مجموعة boronate، بنفس الطريقة أعلاه.

في تفاعل Sonogashira، فإن المركب alkyne (٣٣)، حيث L_7' يمثل ذرة هيدروجين، وX_1 يمثل مجموعة alkynyl، ومن ٠.٥ إلى ٥ مكافئ من مركب (٣٤أ) أو مركب (٣٤ب)، حيث L_7 يمثل ذرة chlorine، ذرة bromine، ذرة iodine أو مجموعة sulfonate مثل مجموعة trifluoromethanesulfonate، في ما يتعلق بالمركب (٣٣)، يقلبون في مذيب في وجود من ٠.٠١ إلى ١ مكافئ فلز metal انتقالي في ما يتعلق بالمركب (٣٣)، مثلا. يفضل أن يكون حفاز الفلز metal catalyst الانتقالي معقد palladium معروف، مثلا، ويفضل أكثر معقد palladium معروف مثل palladium (II) acetate، dichlorobis(triphenylphosphine) palladium (II)، tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) أو tris(dibenzylidene acetone)dipalladium (0). يجوز أن يضاف بصورة مفضلة مركب ترابطي phosphorus مثل triphenylphosphine، tri-o-tolylphosphine أو tri-tert-butylphosphine، مثلا، لكي يجعل التفاعل يجرى بفعالية. في التفاعل، يجوز أن تتحقق نتيجة جيدة عندما يضاف فلز halide أو ملح ammonium رباعي يفضل مثل copper (I) iodide، lithium chloride، tetrabutylammonium fluoride أو silver (I) oxide، مثلا. يجوز أن تتحقق نتيجة مفضلة في وجود قاعدة. لاتحدد بصورة دقيقة القاعدة المستخدمة هنا بقدر ما تستخدم القاعدة في

تفاعل اقتران مشابه لهذا التفاعل. تتضمن الأمثلة المفضلة للقاعدة diethylamine، triethylamine، N,N-diisopropylethylamine، piperidine و pyridine. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب المستخدم acetonitrile، tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، 1,2-dimethoxyethane، benzene، toluene، xylene، 1-methyl-2-pyrrolidone، N,N-dimethylformamide، dimethyl sulfoxide وخليط من ذلك. تتضمن الأمثلة المفضلة أكثر للمذيب tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، 1-methyl-2-pyrrolidone و N,N-dimethyl formamide. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل تفاعل الاقتران، ويفضل من درجة حرارة الغرفة إلى ١٥٠°مئوية، مثلا. يفضل أن يجرى هذا التفاعل في جو غاز خامل، ويفضل أكثر في جو argon أو نيتروجين، مثلا. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل من ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، ويمكن أن يراقب سير التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص و/أو البلورة.

في تفاعل اقتران Stille، فإن المركب (٣٣)، حيث L_7' يمثل ذرة chlorine، ذرة bromine، ذرة iodine أو مجموعة trifluoromethanesulfonate، ومن ٠.٥ إلى ٥ مكافئ من مركب (٣٤أ) أو مركب (٣٤ب)، حيث L_7 يمثل مجموعة alkyltin، في ما يتعلق بالمركب (٣٣)، يقلبون في مذيب في وجود ٠.٠١ إلى ١ مكافئ من حفاز فلز metal catalyst انتقالي في ما يتعلق بالمركب (٣٣)، مثلا. يفضل أن يكون حفاز الفلز metal catalyst الانتقالي المستخدم معقد palladium معروف مثل palladium (II) acetate، dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (II)، tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) أو tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0)، مثلا، ويفضل أكثر tetrakis(triphenyl phosphine)palladium (0) أو tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0)، مثلا. يجوز بصورة ملائمة استخدام من ٠.١ إلى ٥ مكافئ من copper (I) halide و/أو lithium chloride لكي يجعل التفاعل يتم بفعالية. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب المستخدم toluene، xylene، N,N-dimethylformamide، N,N-dimethylacetamide، 1-methyl-2-pyrrolidone، dimethyl sulfoxide وخليط من ذلك. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل تفاعل الاقتران، ويفضل من درجة حرارة الغرفة

إلى ١٥٠°مئوية، مثلا. يفضل أن يجرى هذا التفاعل في جو غاز خامل، ويفضل أكثر جو argon أو نيتروجين، مثلا. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل من واحد ساعة إلى ٢٤ ساعة، ويمكن أن يراقب سير التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص و/أو البلورة. يمكن الحصول على المركب المرغوب للصيغة العامة (I-2) أو الصيغة العامة (I-3) من توليفة للمركب (٣٣)، حيث L_7 يمثل مجموعة trialkyltin، مع المركب (٣٤أ) أو المركب (٣٥ب)، حيث L_3 يمثل ذرة chlorine، ذرة bromine، ذرة iodine أو مجموعة trifluoromethanesulfonate، بنفس الطريقة أعلاه.

[تحضير مركب (٣٤أ) مركب (٣٤ب)]

يمكن تحضير المركب (٣٤أ) أو المركب (٣٤ب) بنفس الطريقة كما في حالة المركب (٣١).

[تحضير المركب (٣٣)]

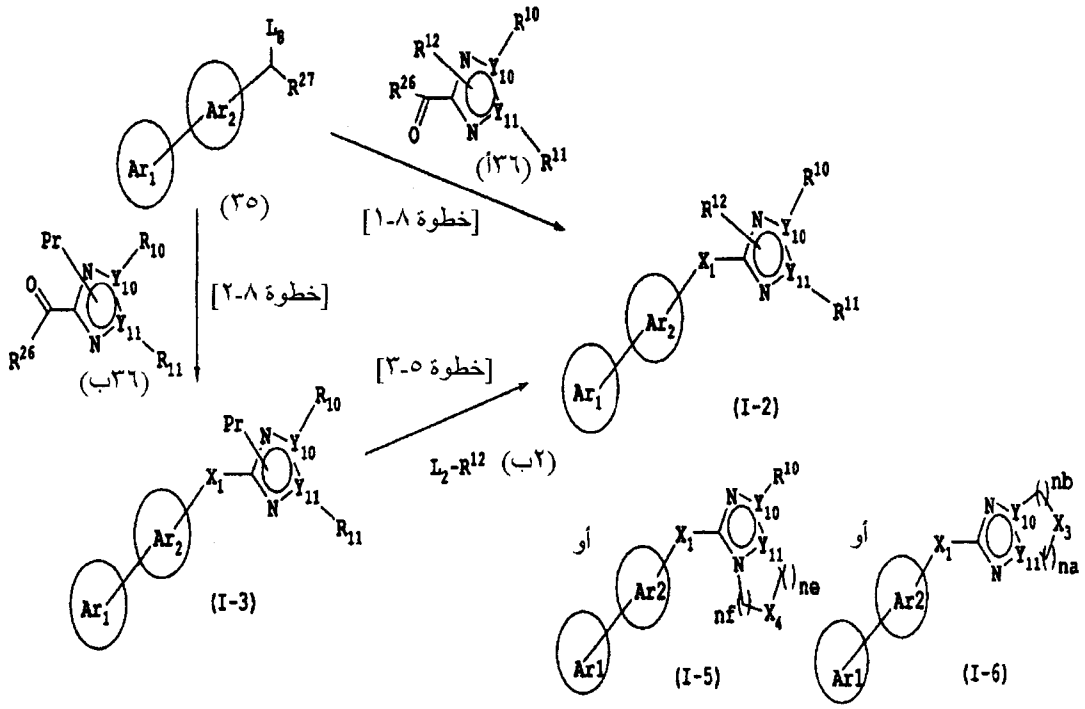
يمكن تحضير المركب (٣٣) من مركب (١٣) أو مركب (١٥) بنفس الطريقة كما في خطوة ٢-٧ أو خطوة ٢-٩.

يمكن تحضير مركب الصيغة العامة (I-5) أو الصيغة العامة (I-6) من المركب (٣٤أ) أو المركب (٣٤ب)، حيث يشكل اثنان من R^{10}، R^{11} وR^{12} حلقة، كمادة بادئة بنفس الطريقة أعلاه.

[طريقة التحضير العامة ٥]

توصف أدناه طريقة التحضير العامة ٥ المستخدمة نموذجيا لمركب الصيغة العامة (I) للاختراع الحالي.

[الصيغة ٤٦]



في الصيغة Ar_1، Ar_2، X_1، X_3، X_4، Y_{10}، Y_{11}، R^{26}، R^{10}، R^{11}، R^{12}، Pr، na، nb، nf، ne وL_2 كما هو محدد أعلاه؛ L_8 يمثل مجموعة phosphite مثل مجموعة diethylphosphonyl، phosphonium salt مثل triphenylphosphonium bromide، مجموعة silyl مثل مجموعة trimethylsilyl، أو مجموعة carboxyl؛ وR27 يمثل مجموعة مختارة من مجموعة البديل A3 أعلاه.

إن طريقة التحضير العامة ٥ أعلاه هي مثال لطريقة تكثيف مركب (٣٥) مع مركب heterocyclic (٣٦أ) في خطوة ٨-١ لتحضير مركب الصيغة العامة (I-2)، الصيغة العامة (I-5) أو الصيغة العامة (I-6)؛ أو طريقة لتفاعل مركب (٣٥) مع مركب heterocyclic (٣٦ب) له مجموعة حماية في خطوة ٨-٢ لمجرد تحويل المركب (٣٥) إلى مركب الصيغة العامة (I-3) له مجموعة حماية، وإزالة حماية مجموعة الحماية لمركب الصيغة العامة (I-3) وبعد ذلك تفاعل المركب مع مركب (٢ب) في خطوة ٥-٣ لتحضير مركب الصيغة العامة (I-2)، الصيغة العامة (I-5) أو الصيغة العامة (I-6).

[تحضير مركب الصيغة العامة (I-2) ومركب الصيغة العامة (I-3)]

يمكن تحضير مركب الصيغة العامة (I-2) أو مركب الصيغة العامة (I-3) بتفاعل مركب (٣٥) مع مركب (٣٦أ) أو (٣٦ب) وفقا لخطوة ٨-١ أو خطوة ٨-٢. بصورة دقيقة، تتغير

خطوة ٨-١ أو خطوة ٨-٢ وفقا للمادة البادئة ولاتحدد بصورة دقيقة طالما كانت الشروط متماثلة مع شروط هذا التفاعل. يجوز استخدام طريقة معروفة موصوفة في أدبيات كثيرة مثل تفاعل Wittig، تفاعل Horner-Emmons أو تفاعل Peterson، على سبيل المثال، انظر:

Shin Jikken Kagaku Koza (new Courses in Experimental Chemistry), vol.19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.57-85.

في تفاعل Wittig، فإن المركب (٣٥)، حيث L_8 يمثل phosphonium salt، و٠.٥ إلى ٢ مكافئ مركب carbonyl (٣٦أ) أو مركب (٣٦ب) في ما يتعلق بالمركب (٣٥)، يقلبون في مذيب في وجود من ١ إلى ٥ مكافئ من قاعدة في ما يتعلق بالمركب (٣٥)، مثلا. يجوز أن يكون هذا التفاعل طريقة لتفاعل أولا مركب (٣٥) مع قاعدة ليتشكل إنتاجية phosphorus وبعدئذ إضافة مركب carbonyl (٣٦أ) أو مركب (٣٦ب) إلى الإنتاجية؛ أو طريقة لإضافة قاعدة في وجود مركب (٣٥) ومركب (٣٦أ) أو مركب (٣٦ب). تتغير القاعدة المستخدمة وفقا للمادة البادئة والمذيب ولاتحدد بصورة دقيقة. تتضمن الأمثلة المفضلة للقاعدة فلز alkali hydroxides مثل sodium hydroxide وlithium hydroxide؛ فلز alkali carbonates مثل sodium carbonate؛ أملاح فلز alkali من alcohols مثل sodium methoxide وpotassium tert-butoxide؛ قواعد عضوية organic bases مثل triethylamine، pyridine وdiazabicyclononene؛ فلزات عضوية organic metals مثل butyl lithium و lithium diisobutylamide؛ وفلزات alkali hydrides مثل sodium hydride. يتغير المذيب المستخدم وفقا للمادة البادئة والقاعدة المستخدمة، إن المذيب المستخدم غير محدد على وجه الدقة طالما لايثبط المذيب التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه إلى حد معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب المستخدم مذيبات قطبية مثل nitromethane، acetonitrile، 1-methyl-2-pyrrolidone، N,N-dimethylformamide وdimethyl sulfoxide؛ مذيبات ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane و1,2-dimethoxyethane؛ مذيبات غير قطبية مثل benzene، toluene وxylene؛ مذيبات alcohol مثل ethanol وmethanol؛ مذيبات مهلجنة halogenated مثل chloroform وmethylene chloride؛ ماء؛ ومذيب مختلط من ذلك. يجب أن تكون درجة الحرارة هي درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تعزيز تشكيل منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل من -٧٨ إلى ١٥٠°مئوية، مثلا. تحت شروط تفاعل

مفضلة، يكتمل التفاعل من ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، ويمكن أن يراقب سير التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدية، الاستخلاص و/أو البلورة.

في تفاعل Horner-Emmons، فإن المركب (٣٥) يتفاعل حيث L_{28} يمثل مجموعة phosphite، مع ٠.٥ إلى ٢ مكافئ من مركب carbonyl (٣٦أ) أو مركب (٣٦ب) في ما يتعلق بالمركب (٣٥) في مذيب في وجود من ١ إلى ٥ مكافئ من قاعدة في ما يتعلق بالمركب (٣٥)، مثلا. يجوز أن يكون هذا التفاعل طريقة لمعالجة أولا مركب (٣٥) وقاعدة لتشكيل carbanion وبعدئذ إضافة مركب carbonyl (٣٦أ) أو مركب (٣٦ب) إلى carbanion؛ أو طريقة لإضافة قاعدة في وجود مركب (٣٥) ومركب carbonyl (٣٦أ) أو مركب (٣٦ب). تتغير القاعدة المستخدمة وفقا للمادة البادئة والمذيب ولاتحدد بصورة دقيقة. تتضمن الأمثلة المفضلة للقاعدة فلز alkali hydroxides مثل sodium hydroxide و lithium hydroxide؛ فلز alkali carbonates مثل sodium carbonate؛ أملاح فلز alkali من alcohols مثل sodium methoxide و potassium tert-butoxide؛ قواعد عضوية organic bases مثل triethylamine، pyridine و diazabicyclononene؛ فلزات عضوية organic metals مثل butyl lithium و lithium diisobutylamide؛ وفلز alkali hydrides مثل sodium hydride؛ وأملاح فلز alkali ammonia مثل sodium amide. يتغير المذيب المستخدم وفقا للمادة البادئة والقاعدة المستخدمة، إن المذيب المستخدم غير محدد على وجه الدقة طالما لايثبط المذيب التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه إلى حد معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب مذيبات قطبية مثل 1-methyl-2-pyrrolidone، N,N-dimethyl formamide و dimethyl sulfoxide؛ مذيبات ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane و1,2-dimethoxyethane؛ مذيبات غير قطبية مثل benzene، toluene و xylene؛ مذيبات alcohol مثل ethanol و methanol؛ ماء؛ ومذيب مختلط من ذلك. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تعزيز تشكيل المنتج الثانوي غير المرغوب، ويفضل من -٧٨ إلى ١٥٠°مئوية، مثلا. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل من ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، ويمكن أن يراقب سير التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب

بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص و/أو البلورة.

في تفاعل Peterson، فإن المركب (٣٥) يتفاعل، حيث L_8 يمثل مجموعة silyl، مع ٠.٥ إلى ٢ مكافئ من مركب carbonyl (٣٦أ) أو مركب (٣٦ب) في ما يتعلق بالمركب (٣٥) في مذيب في وجود من ١ إلى ٥ مكافئ من قاعدة في ما يتعلق بالمركب (٣٥)، مثلا. يجوز أن يكون هذا التفاعل طريقة لمعالجة أولا مركب (٣٥) وقاعدة لتشكيل carbanion وبعدئذ إضافة مركب carbonyl (٣٦أ) أو مركب (٣٦ب) إلى carbanion؛ أو طريقة لإضافة قاعدة base في وجود مركب (٣٥) و مركب carbonyl (٣٦أ) أو مركب (٣٦ب). تتغير القاعدة المستخدمة وفقا للمادة البادئة والمذيب ولاتحدد بصورة دقيقة. تتضمن الأمثلة المفضلة للقاعدة فلز alkali hydroxides مثل sodium hydroxide وlithium hydroxide؛ فلز alkali carbonates مثل sodium carbonate؛ أملاح فلز alkali من alcohols مثل sodium methoxide وpotassium tert-butoxide؛ قواعد عضوية organic bases مثل triethylamine، pyridine وdiazabicyclononene؛ فلزات عضوية organic metals مثل butyl lithium وlithium diisobutylamide؛ وفلز alkali hydrides مثل sodium hydride؛ أملاح فلز alkali ammonia مثل sodium amide. يتغير المذيب المستخدم وفقا للمادة البادئة والقاعدة المستخدمة، إن المذيب المستخدم غير محدد على وجه الدقة طالما لايثبط المذيب التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه إلى حد معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب مذيبات قطبية 1-methyl-2-pyrrolidone، N,N-dimethylformamide و dimethyl sulfoxide؛ مذيبات ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane و1,2-dimethoxyethane؛ مذيبات غير قطبية مثل benzene، toluene وxylene؛ مذيبات alcohol مثل ethanol وmethanol؛ ماء؛ ومذيب مختلط من ذلك. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تعزيز تشكيل المنتج الثانوي غير المرغوب، ويفضل من -٧٨ إلى ١٥٠°مئوية، مثلا. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل من ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، ويمكن أن يراقب سير التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص و/أو البلورة.

[تحضير المركب (٣٦أ) والمركب (٣٦ب)]

إن المركبين (٣٦أ) و(٣٦ب) متوفران تجاريا أو يمكن تحضيرهما بتقنية معروفة للشخص الماهر في الفن. عندما لا يتوفران تجاريا، يمكن تحضير المركبين بواسطة أسيلة acylation مركب (٣١)، على سبيل المثال، انظر:

Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.21, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [III], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., February 1991, p.184-194.

[تحضير المركب (٣٥)]

يمكن تحضير المركب (٣٥) من المركب (٦) أو المركب (١٧) كمادة بادئة بطريقة معروفة موصوفة في أدبيات كثيرة. بصورة مفضلة، مثلا، ١) يمكن تحضير المركب (٣٥) كعامل كاشف Wittig، حيث L_8 يمثل phosphonium salt، بواسطة هلجنة halogenating مركب alcohol مناظر بطريقة معروفة للشخص الماهر في الفن على سبيل المثال، انظر:

Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.430-438.

وبعدئذ تفاعل المركب مع مركب عضوي phosphorus مثل triphenylphosphine (على سبيل المثال، انظر: Organic Reaction, 1965, vol.14, p.270). ٢) يمكن تحضير المركب (٣٥) كعامل كاشف Horner-Emmons، حيث L_8 يمثل phosphite، بواسطة هلجنة halogenating مركب alcohol مناظر بطريقة معروفة للشخص الماهر في الفن، على سبيل المثال، انظر:

Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.430-438.

وبعدئذ تفاعل المركب مع alkyl phosphinite بواسطة تفاعل Arbuzov (على سبيل المثال، انظر: Chemical Review, 1981, vol.81, p.415) أو بواسطة فلز phosphonite بواسطة تفاعل Becker (على سبيل المثال، انظر: Journal of the American Chemical Society, 1945, vol.67, p.1180). بطريقة بديلة، يمكن تحضير عامل كاشف Horner-Emmons من مركب carbonyl مناظر و chlorophosphate في وجود قاعدة base (على سبيل المثال،

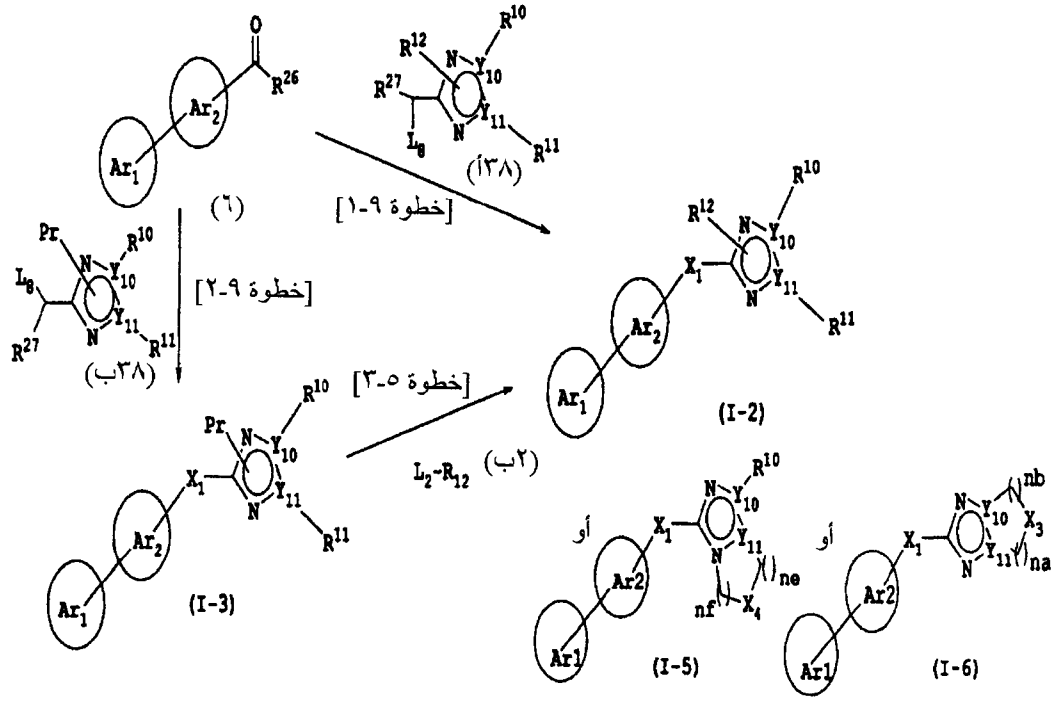
انظر: The Journal of Organic Chemistry, 1989, vol.54, p.4750). ٣) يمكن تحضير المركب (٣٥) كعامل كاشف Peterson، حيث L_9 يمثل مجموعة silyl، من مركب halogen مناظر وtrialkylsilyl chloride في وجود قاعدة base (على سبيل المثال، انظر: Journal of Organometallic Chemistry, 1983, vol.248, p.51).

يمكن تحضير مركب الصيغة العامة (I-5) أو مركب الصيغة العامة (I-6) من المركب (٣٦أ) أو مركب (٣٦ب) حيث يشكل اثنان من R^{10}، R^{11} وR^{12} حلقة، كمادة بادئة بنفس الطريقة أعلاه.

[طريقة التحضير العامة ٦]

توصف أدناه طريقة تحضير عامة ٦ نموذجيا لمركب الصيغة العامة (I) للاختراع الحالي

[الصيغة ٤٧]



في الصيغة Ar_1، Ar_2، X_1، X_3، X_4، Y_{10}، Y_{11}، L_2، L_8، R^{26}، R^{27}، R^{10}، R^{11}، R^{12}، Pr، na، nb، nf وne كما هو محدد أعلاه؛

إن طريقة التحضير العامة ٦ أعلاه هي مثال لطريقة تكثيف مركب (٦) مع مركب heterocyclic (٣٨أ) في خطوة ٩-١ لتحضير مركب الصيغة العامة (I-2)، الصيغة العامة (I-5) أو الصيغة العامة (I-6)؛ أو طريقة لتكثيف مركب (٦) مع مركب heterocyclic

(٣٨ب) له مجموعة حماية في خطوة ٩-٢ لتحويل المركب (٦) إلى مركب الصيغة العامة (I-3) له مجموعة حماية، وإزالة حماية مجموعة الحماية لمركب الصيغة العامة (I-3) وبعد ذلك تفاعل المركب مع مركب (٢ب) في خطوة ٥-٣ لتحضير مركب الصيغة العامة (I-2)، الصيغة العامة (I-5) أو الصيغة العامة (I-6).

[تحضير مركب الصيغة العامة (I-2) ومركب الصيغة العامة (I-3)]

يمكن تحضير مركب الصيغة العامة (I-2) أو مركب الصيغة العامة (I-3) بتفاعل مركب (٦) مع مركب (٣٨أ) أو مركب (٣٦ب) وفقا لخطوة ٩-١ أوخطوة ٩-٢. بصورة دقيقة، تتغير خطوة ٩-١ أو خطوة ٩-٢ وفقا للمادة البادئة ولاتحدد بصورة دقيقة طالما كانت الشروط متماثلة مع شروط هذا التفاعل. يجوز استخدام طريقة معروفة موصوفة في أدبيات كثيرة مثل تفاعل Wittig، تفاعل Horner-Emmons أو تفاعل Peterson من أجل التفاعل، على سبيل المثال، انظر:

Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry), vol.19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.57-85.

في تفاعل Wittig، فإن المركب carbonyl (٦) و٠.٥ إلى ٢ مكافئ من مركب (٣٨أ) أو مركب (٣٨ب)، حيث L_8 يمثل phosphonium salt، في ما يتعلق بمركب carbonyl (٦)، يقلبون في مذيب في وجود من ١ إلى ٥ مكافئ من قاعدة base في ما يتعلق بمركب carbonyl (٦)، مثلا. يجوز أن يكون هذا التفاعل طريقة لتفاعل أولا مركب (٣٨أ) أو مركب (٣٨ب) مع قاعدة base لتشكيل إنتاجية phosphorus وبعدئذ إضافة مركب carbonyl (٦) إلى الإنتاجية؛ أو طريقة لإضافة قاعدة في وجود مركب carbonyl (٦) ومركب (٣٨أ) أو مركب (٣٨ب). تتغير القاعدة المستخدمة وفقا للمادة البادئة والمذيب ولاتحدد بصورة دقيقة. تتضمن الأمثلة المفضلة للقاعدة فلز alkali hydroxides مثل sodium hydroxide وlithium hydroxide؛ فلز alkali carbonates مثل sodium carbonate؛ أملاح فلز alkali من alcohols مثل sodium methoxide وpotassium tert-butoxide؛ قواعد عضوية organic bases مثل triethylamine، pyridine وdiazabicyclononene؛ فلزات عضوية organic مثل butyl lithium وlithium diisobutylamide؛ وفلز alkali hydrides مثل sodium hydride. يتغير المذيب المستخدم وفقا للمادة البادئة والقاعدة المستخدمة، إن المذيب

المستخدم غير محدد على وجه الدقة طالما لايثبط المذيب التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه إلى حد معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب المستخدم مذيبات قطبية مثل nitromethane، acetonitrile، 1-methyl-2-pyrrolidone، N,N-dimethylformamide و dimethyl sulfoxide؛ مذيبات ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane و 1,2-dimethoxyethane؛ مذيبات غير قطبية مثل benzene، toluene و xylene؛ مذيبات alcohol مثل ethanol و methanol؛ مذيبات مهلجنة halogenated مثل chloroform و methylene chloride؛ ماء؛ ومذيب مختلط من ذلك. يجب أن تكون درجة الحرارة هي درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تعزيز تشكيل منتج ثانوي غير مرغوب، ويفضل من -٧٨ إلى ١٥٠°مئوية، مثلا. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل من ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، ويمكن أن يراقب سير التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدية، الاستخلاص و/أو البلورة.

في تفاعل Horner-Emmons، فإن المركب carbonyl (٦) و٠.٥ إلى ٢ مكافئ من مركب (٣٨أ) أو مركب (٣٨ب)، حيث L_8 يمثل مجموعة phosphite، في ما يتعلق بمركب carbonyl (٦)، يقلبون في مذيب في وجود من ١ إلى ٥ مكافئ من قاعدة في ما يتعلق بمركب carbonyl (٦)، مثلا. يجوز أن يكون هذا التفاعل طريقة لمعالجة أولا مركب (٣٨أ) أو مركب (٣٨ب) وقاعدة base لتشكيل carbanion وبعدئذ إضافة مركب carbonyl (٦) ومركب (٣٨أ) أو مركب (٣٨ب). تتغير القاعدة base المستخدمة وفقا للمادة البادئة والمذيب ولاتحدد بصورة دقيقة. تتضمن الأمثلة المفضلة للقاعدة فلز alkali hydroxides مثل sodium hydroxide و lithium hydroxide؛ فلز alkali carbonates مثل sodium carbonate؛ أملاح فلز alkali من alcohols مثل sodium methoxide و potassium tert-butoxide؛ قواعد عضوية organic bases مثل triethylamine، pyridine و diazabicyclononene؛ فلزات عضوية organic مثل butyl lithium و lithium diisobutylamide؛ وفلز alkali hydrides مثل sodium hydride؛ أملاح فلز alkali ammonia مثل sodium amide. يتغير المذيب المستخدم وفقا للمادة البادئة والقاعدة المستخدمة إن المذيب المستخدم غير محدد على وجه الدقة طالما لايثبط المذيب التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه إلى حد معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب مذيبات قطبية مثل 1-methyl-2-pyrrolidone، N,N-

dimethylformamide و dimethyl sulfoxide؛ مذيبات ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane و 1,2-dimethoxyethane؛ مذيبات غير قطبية مثل benzene، toluene و xylene؛ مذيبات alcohol مثل ethanol و methanol؛ ماء؛ ومذيب مختلط من ذلك. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تعزيز تشكيل المنتج الثانوي غير المرغوب، ويفضل من -٧٨ إلى ١٥٠°مئوية، مثلا. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل من ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، ويمكن أن يراقب سير التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص و/أو البلورة.

في تفاعل Peterson، فإن المركب carbonyl (٦) و٠.٥ إلى ٢ مكافئ من مركب (٣٨أ) أو مركب (٣٨ب)، حيث L_8 يمثل مجموعة silyl، في ما يتعلق بمركب carbonyl (٦) يقلب في مذيب في وجود من ١ إلى ٥ مكافئ من قاعدة base في ما يتعلق بمركب carbonyl (٦)، مثلا. يجوز أن يكون هذا التفاعل طريقة لمعالجة أولا مركب (٣٨أ) أو مركب (٣٨ب) وقاعدة base لتشكيل carbanion وبعدئذ إضافة مركب carbonyl (٦) ومركب (٣٨أ) أو مركب (٣٨ب). تتغير القاعدة base المستخدمة وفقا للمادة البادئة والمذيب ولاتحدد بصورة دقيقة. تتضمن الأمثلة المفضلة للقاعدة فلز alkali hydroxides مثل sodium hydroxide و lithium hydroxide؛ فلز alkali carbonates مثل sodium carbonate؛ أملاح فلز alkali من alcohols مثل sodium methoxide و potassium tert-butoxide؛ قواعد عضوية organic bases مثل triethylamine، pyridine و diazabicyclononene؛ فلزات عضوية organic metals مثل butyl lithium و lithium diisobutylamide؛ وفلز alkali hydrides مثل sodium hydride؛ أملاح فلز alkali ammonia مثل sodium amide. يتغير المذيب المستخدم وفقا للمادة البادئة والقاعدة المستخدمة. إن المذيب المستخدم غير محدد على وجه الدقة طالما لايثبط المذيب التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه إلى حد معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب مذيبات قطبية مثل 1-methyl-2-pyrrolidone، N,N-dimethylformamide و dimethyl sulfoxide؛ مذيبات ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane و 1,2-dimethoxyethane؛ مذيبات غير قطبية مثل benzene، toluene و xylene؛ مذيبات alcohol مثل ethanol و methanol؛ ماء؛ ومذيب مختلط من ذلك. يجب أن تكون درجة

حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تعزيز تشكيل المنتج الثانوي غير المرغوب، ويفضل من -٧٨ إلى ١٥٠°مئوية، مثلا. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل من ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، ويمكن أن يراقب سير التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص و/أو البلورة.

[تحضير المركب (٣٨أ) والمركب (٣٨ب)]

إن المركبين (٣٨أ)، (٣٨ب) متوفران تجاريا أو يحضران بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن. عندما لا يتوفران تجاريا، مثلا، ١) يمكن تحضير المركب (٣٨أ) أو المركب (٣٨ب) كعامل كاشف Wittig، حيث L_8 يمثل يمثل phosphonium salt، بواسطة هلجنة halogenating مركب alcohol مناظر بطريقة معروفة للشخص الماهر في الفن، على سبيل المثال، انظر:

Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.430-438.

وبعدئذ تفاعل المركب مع مركب عضوي phosphorus مثل triphenylphosphine (على سبيل المثال، انظر: Organic Reaction, 1965, vol.14, p.270). ٢) يمكن تحضير المركب (٣٨أ) أو المركب (٣٨ب) كعامل كاشف Horner-Emmons، حيث L_8 يمثل phosphite، بواسطة هلجنة halogenating مركب alcohol مناظر بطريقة معروفة للشخص الماهر في الفن، على سبيل المثال، انظر:

Shin Jikken Kagaku Koza (New Courses in Experimental Chemistry), vol.19, Yuki Gosei (Organic Synthesis) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.430-438.

وبعدئذ تفاعل المركب مع alkyl phosphinite بواسطة تفاعل Arbuzov (على سبيل المثال، انظر: Chemical Review, 1981, vol.81, p.415) أو بواسطة فلز phosphonite بواسطة تفاعل Becker (على سبيل المثال، انظر: Journal of the American Chemical Society, 1945, vol.67, p.1180). بطريقة بديلة،

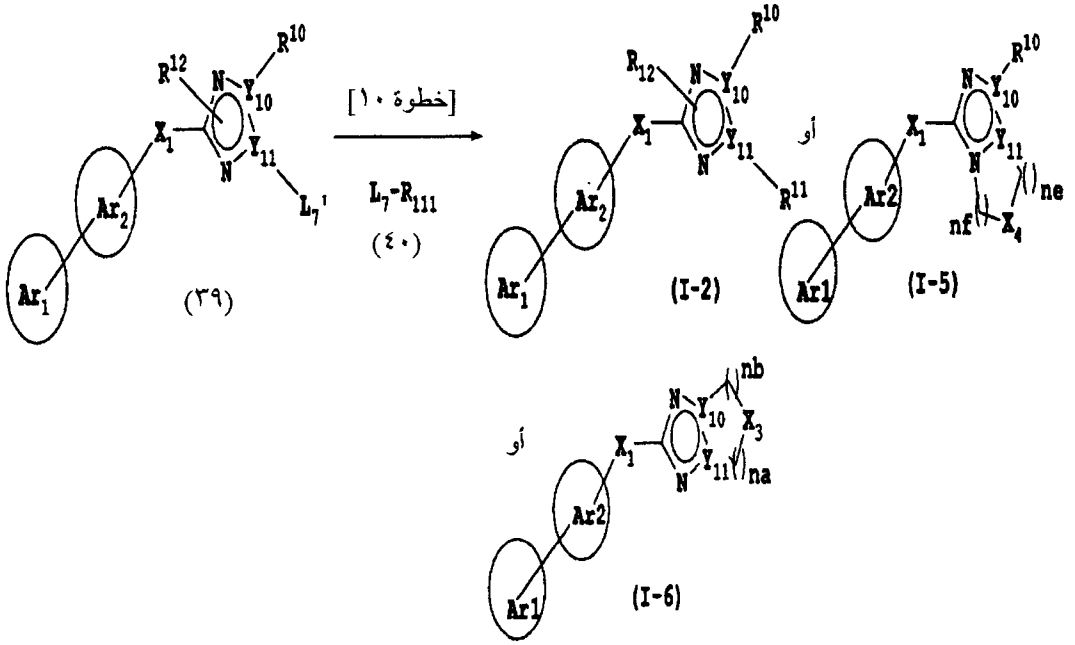
يمكن تحضير المركب carbonyl مناظر وchlorophosphate في وجود قاعدة base (على سبيل المثال، انظر: The Journal of Organic Chemistry, 1989, vol.54, p.4750). ٣) يمكن تحضير المركب (٣٨أ) أو المركب (٣٨ب) كعامل كاشف Peterson، حيث L_9 يمثل مجموعة silyl، من مركب halogen مناظر وtrialkylsilyl chloride (على سبيل المثال، انظر: Journal of Organometallic Chemistry, 1983, vol.248, p.51).

يمكن تحضير مركب الصيغة العامة (I-5) أو مركب الصيغة العامة (I-6) من المركب (٣٨أ) أو المركب (٣٨ب)، حيث يشكل اثنان من R^{10}، R^{11} وR^{12} حلقة، كمادة بادئة بنفس الطريقة أعلاه.

[طريقة التحضير العامة ٧]

توصف أدناه طريقة التحضير العامة ٧ المستخدمة نموذجيا لمركب الصيغة العامة (I) للاختراع الحالي.

[الصيغة ٤٨]



في الصيغة Ar_1، Ar_2، X_1، X_3، X_4، Y_{10}، Y_{11}، R^{10}، R^{11}، R^{12}، L_7، L_7'، na، nb، nf وne كما هو محدد أعلاه؛ وR^{111} يمثل مجموعة مختارة من مجموعة البديل A4 أعلاه.

إن طريقة التحضير العامة ٧ أعلاه هي مثال لطريقة تكثيف مركب (٣٩) مع مركب (٤٠) في خطوة ١٠ لتحضير مركب الصيغة العامة (I-2)، الصيغة العامة (I-5) أو الصيغة العامة (I-6).

[تحضير مركب الصيغة العامة (I-2)]

يمكن تحضير مركب الصيغة العامة (I-2) بتفاعل مركب (٣٩) مع مركب (٤٠) وفقا لخطوة ١٠. بصورة دقيقة، تتغير خطوة ١٠ وفقا للمادة البادئة ولاتحدد بصورة دقيقة طالما كانت الشروط متماثلة مع شروط هذا التفاعل. توصف طريقة معروفة في وثائق كثيرة مثل تفاعل Mizoroki-Heck (على سبيل المثال، انظر: R.F. Heck, "Org. Reactions.", 1982, vol.27, p.345) أو تفاعل Suzuki-Miyaura (على سبيل المثال، انظر: A. Suzuki, "Chem. Rev.", 1995, vol.95, p.2457)، تفاعل Sonogashira، على سبيل المثال، انظر: Sonogashira, "Comprehensive Organic Synthesis", 1991, vol.3, p.521) أو تفاعل اقتران Stille (على سبيل المثال، انظر: J.K. Stille, "Angew. Chem. Int. Ed. Engl.", 1986, vol.25, p.508) يجوز أن تستخدم من أجل التفاعل.

في تفاعل Mizoroki-Heck، فإن المركب (٣٩)، حيث L_7' يمثل ذرة chlorine، ذرة bromine، ذرة iodine أو مجموعة sulfonate مثل مجموعة trifluoromethanesulfonate، و ١ إلى ٥ مكافئ من مركب alkene (٤٠)، حيث يمثل L_7 ذرة هيدروجين، و R^{111} يمثل مجموعة C1-6 alkenyl التي يجوز استبدالها بواسطة من ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A4 أعلاه، في ما يتعلق بالمركب (٣٩)، يقلبون في مذيب في وجود من ٠.٠١ إلى ٠.٢ مكافئ من حفاز فلز catalyst metal انتقالي في ما يتعلق بالمركب (٣٩) مثلا. يفضل أن يكون حفاز الفلز catalyst metal الانتقالي المستخدم معقد palladium معروف، مثلا، ويفضل أكثر مركب palladium معروف مثل palladium (II) acetate، dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (II)، tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) أو tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0). يجوز أن يضاف بصورة مفضلة مركب ترابطي phosphorus مثل triphenylphosphine، tri-o-tolylphosphine، tri-tert-butylphosphine أو 2-(di-tert-butylphosphino)biphenyl، مثلا، لكي يجعل التفاعل يتم بفعالية. يجوز أن تتحقق نتيجة مفضلة في وجود قاعدة. لاتحدد بصورة دقيقة القاعدة المستخدمة بقدر ما تستخدم القاعدة في تفاعل اقتران مشابه لهذا التفاعل. تتضمن الأمثلة المفضلة للقاعدة triethylamine، N,N-diisopropylethylamine، N,N-dicyclohexylmethyl amine و tetrabutylammonium chloride. يتغير المذيب المستخدم وفقا للمادة البادئة وحفاز الفلز الانتقالي المستخدم، إن المذيب المستخدم غير محدد على وجه الدقة طالما لا يثبط

المذيب التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه إلى حد معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب acetonitrile، tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، 1,2-dimethoxyethane، benzene، toluene، xylene، 1-methyl-2-pyrrolidone و N,N-dimethylformamide. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل تفاعل الاقتران، ويفضل من درجة حرارة الغرفة إلى ١٥٠°مئوية، مثلا، يفضل أن يجرى هذا التفاعل في جو غاز خامل، ويفضل أكثر في جو argon أو نيتروجين، مثلا. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل من ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، ويمكن سير التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص و/أو البلورة.

في تفاعل Suzuki-Miyaura، فإن المركب (٣٩) حيث L_7' يمثل ذرة chlorine، ذرة bromine، ذرة iodine أو مجموعة sulfonate مثل مجموعة trifluoromethanesulfonate، ومن ١ إلى ١٠ مكافئ من مركب (٤٠)، حيث L_7 يمثل مجموعة boronic acid أو مجموعة boronate، في ما يتعلق بالمركب (٣٩)، يقلبون في مذيب في وجود ٠.٠١ إلى ٠.٥ مكافئ من حفاز فلز انتقالي metal catalyst في ما يتعلق بالمركب (٣٩)، مثلا. يفضل أن يكون حفاز الفلز metal catalyst الانتقالي معقد palladium معروف، مثلا، ويفضل أكثر مركب palladium معروف مثل palladium (II) acetate، dichlorobis(triphenylphosphine) palladium (II)، tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) أو tris(dibenzylidene acetone)dipalladium (0). يجوز أن يضاف بصورة مفضلة مركب ترابطي phosphorus مثل triphenylphosphine، tri-o-tolylphosphine، tricyclohexylphosphine أو tri-tert-butylphosphine، مثلا، لكي يجعل التفاعل يتم بفعالية. يجوز أيضا إضافة quaternary ammonium salt، يفضل tetrabutylammonium chloride أو tetrabutylammonium bromide، مثلا، لكي يجعل التفاعل يتم بفعالية. في هذا التفاعل، يجوز أن تتحقق نتيجة مفضلة في وجود قاعدة. تتغير القاعدة المستخدمة في هذا الوقت وفقا للمادة البادئة، المذيب المستخدم، إلخ، ولايحدد بصورة دقيقة. تتضمن الأمثلة المفضلة للقاعدة sodium hydroxide، barium hydroxide، potassium fluoride، cesium fluoride، sodium carbonate، potassium carbonate، cesium carbonate و potassium phosphate. يتغير المذيب المستخدم وفقا للمادة البادئة وحفاز الفلز الانتقالي المستخدم، إن المذيب المستخدم غير محدد

على وجه الدقة طالما لا يثبط المذيب التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه إلى حد معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب acetonitrile، tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، 1,2-dimethoxyethane، benzene، toluene، xylene، 1-methyl-2-pyrrolidone، N,N-dimethylformamide، ماء ومذيب مختلط من ذلك. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل تفاعل الاقتران، ويفضل من درجة حرارة الغرفة إلى ٢٠٠°مئوية، مثلا. يفضل أن يجرى هذا التفاعل في جو غاز خامل، ويفضل أكثر في جو argon أو نيتروجين، مثلا. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل من ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، ويمكن أن يراقب سير التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص و/أو البلورة. يمكن أيضا الحصول على المركب المرغوب للصيغة العامة (I-2) من توليفة للمركب (٣٩)، حيث L_7 يمثل مجموعة boronic acid أو مجموعة boronate، مع المركب (٤٠)، حيث L_7 يمثل ذرة chlorine، ذرة bromine، ذرة iodine أو مجموعة sulfonate، بنفس الطريقة أعلاه.

في تفاعل Sonogashira، فإن المركب (٣٩)، حيث L_7' يمثل ذرة chlorine، ذرة bromine، ذرة iodine أو مجموعة sulfonate مثل مجموعة trifluoromethanesulfonate، ومن ١ إلى ١٠ مكافئ من مركب (٤٠)، حيث L_7 يمثل ذرة هيدروجين، وR^{111} يمثل مجموعة C1-6 alkenyl التي يجوز استبدالها بواسطة من ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A4 أعلاه، في ما يتعلق بالمركب (٣٩)، يقلبون في مذيب في وجود من ٠.٠١ إلى ٠.٥ مكافئ من حفاز فلز metal catalyst انتقالي في ما يتعلق بالمركب (٣٩) مثلا. يفضل أن يكون حفاز الفلز metal catalyst الانتقالي المستخدم معقد palladium معروف، مثلا، ويفضل أكثر مركب palladium معروف مثل palladium (II) acetate، dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (II)، tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) أو tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0). يجوز أن يضاف بصورة مفضلة مركب ترابطي phosphorus مثل triphenylphosphine، tri-o-tolylphosphine، أو tri-tert-butylphosphine مثلا، لكي يجعل التفاعل يتم بفعالية. يجوز أن تتحقق نتيجة جيدة عندما يضاف فلز halide أو ملح ammonium رباعي، يفضل copper (I) iodide، lithium

chloride، tetrabutylammonium fluoride أو silver (I) oxide، مثلا، يجوز أن تتحقق نتيجة مفضلة في وجود قاعدة. لا تحدد بصورة دقيقة القاعدة المستخدمة هنا بقدر ما تستخدم القاعدة في تفاعل اقتران مشابه لهذا التفاعل. تتضمن الأمثلة المفضلة للقاعدة diethylamine، triethylamine، N,N-diisopropylethylamine، piperidine و pyridine. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب المستخدم acetonitrile، tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، 1,2-dimethoxyethane، benzene، toluene، xylene، 1-methyl-2-pyrrolidone، N,N-dimethylformamide و dimethyl sulfoxide. تتضمن الأمثلة المفضلة أكثر للمذيب tetrahydrofuran، 1,4-dioxane، 1-methyl-2-pyrrolidone و N,N-dimethylformamide. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل تفاعل الاقتران، ويفضل من درجة حرارة الغرفة إلى ١٥٠°مئوية، مثلا. يفضل أن يجرى هذا التفاعل في جو غاز خامل، ويفضل أكثر في جو argon أو نيتروجين، مثلا. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل من ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، ويمكن أن يراقب سير التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص و/أو البلورة.

في تفاعل Stille، فإن المركب (٣٩)، حيث L_7 يمثل ذرة chlorine، ذرة bromine، ذرة iodine أو مجموعة sulfonate مثل مجموعة trifluoromethanesulfonate، ومن ١ مكافئ أو أكثر من مركب (٤٠)، حيث L_7 يمثل مجموعة trialkyltin، في ما يتعلق بالمركب (٣٩)، يقلبون في مذيب في وجود من ٠.٠١ إلى ٠.٢ مكافئ من حفاز فلز metal catalyst انتقالي في ما يتعلق بالمركب (٣٩) مثلا. يفضل أن يكون حفاز الفلز metal catalyst الانتقالي المستخدم معقد palladium معروف، مثلا، ويفضل أكثر مركب palladium معروف مثل dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (II)، palladium (II) acetate، tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) أو tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0). يجوز أن يضاف من ٠.١ إلى ٥ مكافئ من copper (I) halide و/أو lithium chloride لكي يجعل التفاعل يتم بفعالية. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب المستخدم toluene، xylene، N,N-dimethylformamide، N,N-dimethylacetamide، 1-methyl-2-pyrrolidone و dimethyl sulfoxide. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكنها

أن تكمل تفاعل الاقتران، ويفضل من درجة حرارة الغرفة إلى ١٥٠°مئوية، مثلا. يفضل أن يجرى هذا التفاعل في جو غاز خامل، ويفضل أكثر في جو argon أو نيتـروجين، مـثلا. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل من ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، ويمكن أن يراقب سير التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص و/أو البلورة. يمكن أيضا الحصول على المركب المرغوب للصيغة العامة (I-2) من توليفة للمركب (٣٩)، حيث L_7 يمثل مجموعة trialkyltin، مع المركب (٤٠)، حيث L7' يمثل ذرة chlorine، ذرة bromine، ذرة iodine أو مجموعة trifluoromethanesulfonate، بنفس الطريقة أعلاه. إن المركب (٤٠) متوفر تجاريا أو يمكن تحضيره بطريقة معروفة للشخص الماهر في الفن.

[تحضير المركب (٣٩)]

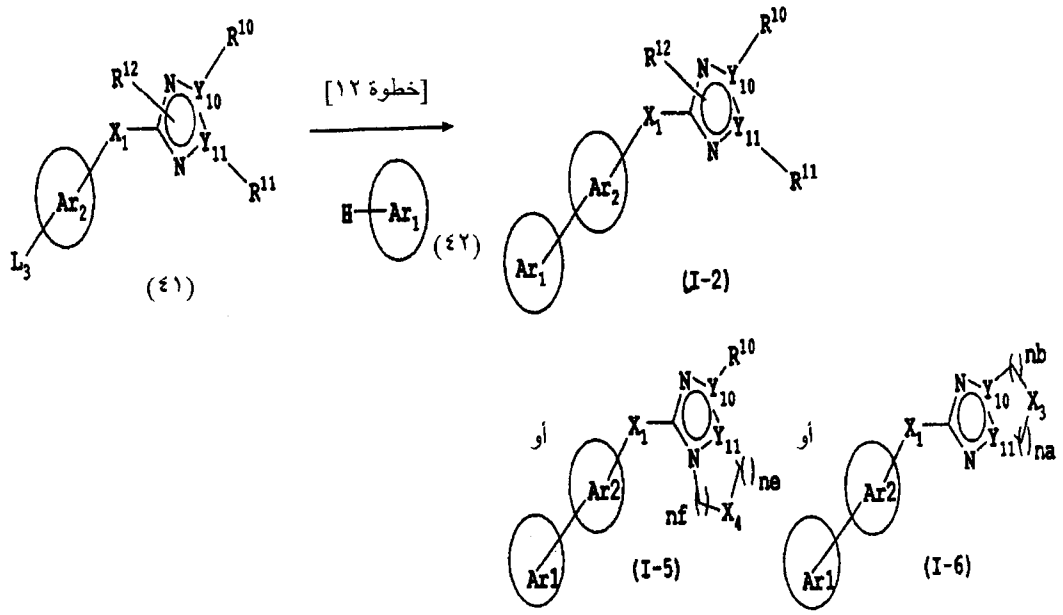
يمكن تحضير المركب (٣٩) بواسطة طريقة من طرق التحضير العامة من ١ إلى ٦ أعلاه.

يمكن تحضير مركب الصيغة العامة (I-5) أو الصيغة العامة (I-6) بنفس الطريقة أعلاه باستخدام، كماده بادئة، المركب (٣٩)، حيث كل من R^{10} وR^{12} يمثل مجموعة alkyl مستبدلة مع مجموعة alkenyl أو مجموعة alkynyl، أو مجموعة alkenyl، مجموعة alkynyl أو مجموعة alkyl مستبدلة مع ذرة halogen، وL_7' يمثل ذرة chlorine، ذرة bromine، ذرة iodine، مجموعة sulfonate مثل مجموعة trifluoromethanesulfonate أو مجموعة trialkyltin، بدلا من المركب (٤٠).

[طريقة التحضير العامة ٨]

إن طريقة التحضير العامة ٨ المستخدمة نموذجيا لمركب الصيغة العامة (I) للاختراع الحالي موصوفة أدناه.

[الصيغة ٤٩]



في الصيغة Ar_1، Ar_2، X_1، X_3، X_4، Y_{10}، Y_{11}، R^{10}، R^{11}، R^{12}، L_3، na، nb، nf و ne كما هو محدد أعلاه؛

إن طريقة التحضير العامة ٨ أعلاه هي مثال لطريقة تكثيف مركب (٤١) مع مركب (٤٢) في خطوة ١٢ لتحضير مركب الصيغة العامة (I-2)، الصيغة العامة (I-5) أو الصيغة العامة (I-6).

[تحضير مركب الصيغة العامة (I-2)]

يمكن تحضير مركب الصيغة العامة (I-2) بتكثيف مركب (٤١) مع مركب (٤٢) وفقا لخطوة ١٢. بصورة دقيقة، تتغير خطوة ١٢ وفقا للمادة البادئة ولاتحدد بصورة دقيقة طالما كانت الشروط متماثلة مع شروط هذا التفاعل. مثلا، توصف طريقة معروفة في أدبيات كثيرة مثل تفاعل اقتران مشتق arylboronic acid باستخدام مركب copper (على سبيل المثال، انظر: The Journal of Organic Chemistry, 2001, vol.66, p.7892)، تفاعل Ullmann (على سبيل المثال، انظر: Journal of Medicinal Chemistry, 1981, vol.24, p.1139) أو تفاعل استبدال محب للنواة (على سبيل المثال، انظر: Journal of Medicinal Chemistry, 1991, vol.39, p.2671-2677) يجوز أن تستخدم من أجل التفاعل.

إن تفاعل اقتران مشتق arylboronic acid باستخدام مركب copper هو، مثلا، طريقة لتقليب مركب (٤١)، حيث L_3 يمثل مجموعة boronic acid أو مجموعة boronate، ومن ١ إلى ١٠ مكافئ من مركب (٤٢) في ما يتعلق بالمركب (٤١) في مذيب في وجود من ٠.٠١

إلى ١ مكافئ من عامل كاشف copper، copper bromide أو copper iodide في ما يتعلق بالمركب (٤١) بواسطة إضافة من ١ إلى ١٠ مكافئ من قاعدة base في ما يتعلق بالمركب (٤١). تتغير القاعدة base المستخدمة وفقا للمادة البادئة، المذيب المستخدم، إلخ، ولاتحدد بقدر ما القاعدة لاتثبط التفاعل. تتضمن الأمثلة للقاعدة المفضلة القواعد العضوية organic bases مثل triethylamine، pyridine وtetramethylethylenediamine؛ أملاح فلز قلوي alkali metal salts مثل potassium carbonate، sodium carbonate، potassium acetate، sodium acetate، وcesium carbonate؛ وفلز alkoxides مثل sodium methoxide وpotassium tert-butoxide. يتغير العامل الكاشف copper وفقا للمادة البادئة ولايحدد بصورة دقيقة. تتضمن الأمثلة المفضلة من عامل كاشف copper copper acetate و di-μ-hydroxo-bis[(N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine)copper (II)] chloride. يتغير المذيب المستخدم وفقا للمادة البادئة، العامل الكاشف، إلخ، إن المذيب المستخدم غير محدد على وجه الدقة طالما لايثبط المذيب التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه إلى حد معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب مذيبات tetrahydrofuran، 1,4-dioxane وdiethyl ether؛ مذيبات مهلجنة halogenated مثل methylene chloride، 1,2-dichloroethane وchloroform؛ مذيبات قطبية مثل ethyl acetate، N,N-dimethylformamide وN-methylpyrrolidone؛ مذيبات غير قطبية مثل toluene، benzene وdichlorobenzene؛ وخليط من ذلك. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تعزيز تشكيل المنتج الثانوي غير المرغوب، ويفضل من درجة حرارة الغرفة إلى ٢٠٠°مئوية، مثلا. يجوز أن تحقق نتائج جيدة مثل اختزال في زمن التفاعل وتحسين الإنتاجية عندما يجرى التفاعل في جو أكسجين أو تيار هواء. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل من ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، ويمكن أن يراقب سير التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص و/أو البلورة.

في تفاعل Ullmann، فإن المركب (٤١)، حيث L_3 يمثل ذرة halogen مثل ذرة chlorine، ذرة bromine أو ذرة iodine، ومن ١ إلى ١٠ مكافئ من مركب (٤٢) في ما يتعلق بالمركب (٤١)، يقلبون في مذيب في وجود من ٠.٠١ إلى ١ مكافئ من عامل

كاشف copper مثل copper، copper bromide أو copper iodide في ما يتعلق بالمركب (٤١) بإضافة من ١ إلى ١٠ مكافئ من قاعدة في ما يتعلق بالمركب (٤١)، مثلا. تتغير القاعدة المستخدمة وفقا للمادة البادئة ولاتحدد بصورة دقيقة. تتضمن الأمثلة المفضلة للقاعدة base أملاح فلز قلوي alkali metal salts مثل potassium carbonate، sodium carbonate، potassium acetate، sodium acetate وcesium carbonate، وفلز alkoxides مثل sodium methoxide وpotassium tert-butoxide. يتغير المذيب المستخدم وفقا للمادة البادئة، العامل الكاشف، إلخ، إن المذيب المستخدم غير محدد على وجه الدقة طالما لايثبط المذيب التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه إلى حد معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب التي يمكن استخدامها مذيبات ether مثل tetrahydrofuran، 1,4-dioxane وdiethyl ether؛ مذيبات مهلجنة halogenated مثل methylene chloride، 1,2-dichloroethane وchloroform؛ مذيبات alcohol مثل amyl alcohol وisopropyl alcohol؛ مذيبات قطبية مثل N,N-dimethylformamide وN-methylpyrrolidone؛ مذيبات غير قطبية مثل toluene، benzene وdichlorobenzene؛ وخليط من ذلك. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تعزيز تشكيل المنتج الثانوي غير المرغوب، ويفضل من درجة حرارة الغرفة إلى ٢٠٠°مئوية، مثلا. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل من ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، ويمكن أن يراقب سير التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدي، الاستخلاص و/أو البلورة.

في تفاعل استبدال محب للنواة، مركب (٤١)، حيث L_3 يمثل ذرة halogen مثل ذرة chlorine، ذرة bromine أو ذرة iodine أو مجموعة sulfonate مثل مجموعة methanesulfonate، مجموعة p-toluenesulfonate أو مجموعة trifluoromethane sulfonate، ومن ٢ إلى ٥ مكافئ من مركب (٤٢) في ما يتعلق بالمركب (٤١)، يقلبون في مذيب في وجود أو في غياب من ١ إلى ٥ مكافئ من قاعدة base في ما يتعلق بالمركب (٤١)، مثلا. تتغير القاعدة المستخدمة وفقا للمادة البادئة ولاتحدد بصورة دقيقة. تتضمن الأمثلة المفضلة للقاعدة potassium hydroxide، sodium hydroxide، sodium hydride، potassium carbonate، sodium carbonate، cesium carbonate، barium carbonate،

pyridine، lutidine و triethylamine. يتغير المذيب المستخدم وفقا للمادة البادئة، إن المذيب المستخدم غير محدد على وجه الدقة طالما لايثبط المذيب التفاعل ويسمح بإذابة المادة البادئة فيه إلى حد معين. تتضمن الأمثلة المفضلة للمذيب acetonitrile، tetrahydrofuran، dimethyl sulfoxide، N,N-dimethylformamide و N-methylpyrrolidine. اختياريا، يجوز استخدام القواعد كمذيب. يجب أن تكون درجة حرارة التفاعل هي درجة الحرارة التي يمكنها أن تكمل التفاعل بدون تعزيز تشكيل المنتج الثانوي غير المرغوب، ويفضل من درجة حرارة الغرفة إلى ١٥٠°مئوية، مثلا. تحت شروط تفاعل مفضلة، يكتمل التفاعل من ساعة واحدة إلى ٢٤ ساعة، ويمكن أن يراقب سير التفاعل بواسطة تقنية تحليل كروماتوجرافي معروفة. يمكن أن يزال المنتج الثانوي غير المرغوب بواسطة تقنية معروفة للشخص الماهر في الفن مثل تقنية تحليل كروماتوجرافي تقليدية و/أو البلورة.

[تحضير المركب (٤١)]

يحضر المركب (٤١) بنفس الطريقة كما في طرق التحضير العامة من ١ إلى ٧ أعلاه.

[تحضير المركب (٤٢)]

إن المركب (٤٢) متوفر تجاريا أو يحضر بواسطة طريقة معروفة للشخص الماهر في الفن.

يمكن تحضير مركب الصيغة العامة (I-5) أو الصيغة العامة (I-6) من المركب (٤١)، حيث إن اثنين من R^{10}، R^{11} و R^{12} يشكلان حلقة، كمادة بادئة بنفس الطريقة أعلاه.

إن طرق التحضير العامة ١ إلى ٨ لمركب الاختراع الحالي الموصوفة أعلاه بالتفصيل هي طرق لتحضير مركب متمثل في الصيغة العامة (I-1)، الصيغة العامة (I-2)، الصيغة العامة (I-3)، الصيغة العامة (I-4)، الصيغة العامة (I-5) أو الصيغة العامة (I-6)، حيث يكون Het مشتمل في جزء تعريف Het في الصيغة العامة (I). يمكن تحضير مركب الصيغة العامة (I)، حيث يكون Het مشتمل في جزء آخر في تعريف Het، تقريبا بطريقة مشابهة كما في طرق التحضير العامة ١ إلى ٨ أعلاه، أو يمكن أن يحضر بطريقة أخرى معروفة بذاتها للشخص الماهر في الفن. سوف توفر الأمثلة الموصوفة لاحقا إشارة لطرق التحضير تلك، ويمكن بسهولة تحضير مركب الصيغة العامة (I) بطريقة معروفة بذاتها للشخص الماهر في الفن بالاعتماد على هذه الأمثلة.

يمكن تحضير العامل العلاجي أو الوقائي لمرض يسببه Aβ المشتمل على مركب الصيغة (I) أو الملح المقبول دوائياً منه طبقا للاختراع الحالي كمقوم نشط بواسطة طريقة تقليدية. إن أمثلة مفضلة على شكل جرعة تتضمن أقراص tablets، مساحيق powders، حبيبات دقيقة fine granules، حبيبات granules، أقراص مغلفة coated tablets، كبسولات capsules، أشربة syrups، قرصات troches، مواد استنشاق inhalants، تحاميل suppositories، مواد للحقن injections، مراهم ointments، محاليل للعين ophthalmic solutions، مراهم للعين ophthalmic ointments، قطرات للأنف nasal drops، قطرات للأذن ear drops، كمّادات cataplasms، وغسولات lotions. يمكن تحضير العامل العلاجي أو الوقائي باستخدام مقومات تستخدم نموذجيا مثل مادة مسوغة excipient، مادة رابطة binder، مادة مزلجة lubricant، مادة تلوين colorant، ومادة تصحيح correctives، ومقومات تستخدم عند الضرورة مثل مثبت stabilizer، مادة استحلاب emulsifier، مادة مسببة للامتصاص absorbefacient، منشط سطح surfactant، مواد لضبط الأس الهيدروجيني pH adjusters، مادة حافظة preservative، ومادة مضادة للأكسدة antioxidant، ويمكن أن تحضر بتوليف المقومات المستخدمة بصفة عامة كمواد للتحضير الدوائي. إن أمثلة على هذه المقومات تتضمن زيوت حيوانية ونباتية مثل زيت فول صويا soybean oil، شحم بقري beef tallow، وglyceride مخلق؛ hydrocarbons مثل paraffin سائل، squalane، وparaffin صلب؛ زيوت ester مثل octyldodecyl myristate و isopropyl myristate؛ كحولات عليا higher alcohols مثل cetostearyl alcohol وbehenyl alcohol؛ silicone resin؛ زيت silicone؛ منشطات سطح surfactants مثل polyoxyethylene fatty acid ester، sorbitan fatty acid ester، glycerine fatty acid ester، polyoxyethylene hydrogenated castor oil، polyoxyethylene و polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester؛ بوليمرات قابلة للذوبان في الماء water-soluble polymers مثل hydroxyethylcellulose، polyacrylate acid، carboxyvinyl polymer، polyethyleneglycol، polyvinylpyrrolidone، وmethylcellulose؛ كحولات دنيا lower alcohols مثل ethanol وisopropanol؛ polyhydric مثل glycerine، propylene glycol، dipropylene glycol وsorbitol؛ سكريات sugars مثل glucose وsucrose؛ مساحيق غير عضوية inorganic powders مثل silicic anhydride، magnesium aluminum silicate

وaluminum silicate؛ وماء منقى purified water. إن أمثلة على المادة المسوغة excipient المستخدمة تتضمن lactose، نشا ذرة corn starch، saccharose، glucose، mannitol، sorbitol، cellulose متبلور، وsilicone dioxide. إن أمثلة على المادة الرابطة binder المستخدمة تتضمن alcohol polyvinyl، ether polyvinyl، methylcellulose، ethylcellulose، صمغ عربي gum arabic، tragacanth، gelatin، shellac، hydroxy propyl methylcellulose، hydroxypropylcellulose، polyvinylpyrrolidone، polypropylene glycol/polyoxyethylene block copolymer، وmeglumine. إن أمثلة على مادة التحلل disintegrator المستخدمة تتضمن نشا، agar، مسحوق gelatin cellulose متبلور، calcium carbonate، sodium bicarbonate، calcium citrate، dextrin، pectin، وcarboxymethylcellulose calcium. إن أمثلة على المادة المزلجة lubricant المستخدمة تتضمن magnesium stearate، talc، polyethyleneglycol، silica، وزيوت نباتية مهدرجة hydrogenated plant oils. إن أمثلة على مادة التلوين colorant المستخدمة تتضمن تلك المرخص بها كمواد مساعدة للأدوية. إن أمثلة على مادة التصحيح corrective المستخدمة تتضمن مسحوق cocoa، menthol، empasm، زيت mentha، borneol، ومسحوق القرفة cinnamon powder.

على سبيل المثال، يحضر المستحضر الفمي بإضافة مركب مقوم نشط أو ملح منه أو hydrate من المركب أو ملح، مادة مسوغة، و، عند الضرورة، مادة رابطة، مادة تحلل، مادة مزلجة، مادة تلوين، ومادة تصحيح، على سبيل المثال، وعندئذ يتشكل الخليط في شكل مسحوق، حبيبات دقيقة، حبيبات، أقراص، أقراص مغلفة، أو كبسولات، على سبيل المثال، بطريقة تقليدية. يتضح أن تلك الأقراص أو الحبيبات قد تكون مغلفة بصورة ملائمة، على سبيل المثال، مغلفة بسكر، عند الضرورة. يحضر الشراب أو مستحضر الحقن بإضافة مادة ضابطة للأس الهيدروجيني pH adjuster، مادة إذابة solubilizer، وعامل لضبط التواتر isotonicing agent، على سبيل المثال، ومادة لتسهيل الذوبان، مادة مثبتة، إلخ، عند الضرورة بطريقة تقليدية. قد يحضر المستحضر الخارجي بأي طريقة تقليدية بدون قيود معينة. كمادة قاعدة، قد تستخدم أي مواد متنوعة مستخدمة عادة لأجل الأدوية، العقاقير الظاهرية، مواد التجميل، إلخ. إن أمثلة على مادة قاعدة تتضمن مواد مثل زيوت حيوانية ونباتية، زيوت معدنية، زيوت ester، مواد شمعية، كحولات عليا، أحماض دهنية، زيوت

silicone، منشطات سطح، phospholipids، كحـولات، كحـولات polyhydric، polymers قابلة للذوبان في الماء، معادن طفلية clay minerals، وماء منقى. قد تضاف عند الضـرورة مادة ضابطة للأس الهيدروجيني، مادة مضادة للأكسدة، مواد كلابية، مواد حافظـة ومـواد قاتلة للفطريات، مواد تلوين، مادة منكهة، إلخ. بالإضافة لذلك، فإن المقوم له تـأثير محـث للتباين مثل مادة لتسهيل تدفق الدم، مادة قاتلة للبكتريا، مادة مضادة للالتهاب، مـادة مثيـرة للخلايا، فيتامين، amino acid، مرطب، أو عامل مزيلة للكيـراتين keratoytic قـد يكـون ممزوج عند الضرورة.

تختلف جرعة العامل العلاجي أو الوقائي من الاختراع الحالي طبقا لشـدة الأعـراض، السن، الجنس، الوزن، طريقة الإعطاء، نوع الملح، ونوع المرض الخـاص، علـى سـبيل المثال. نموذجيا، يعطى المركب من الصيغة (I) أو الملح المقبول دوائياً منه بالفم لمـريض بالغ عند ٣٠ ميكروجرام إلى ١٠ جرام، يفضل ١٠٠ ميكروجرام إلى ٥ جـرام، ويفضـل أكثر ١٠٠ ميكروجرام إلى جرام واحد/ اليوم، أو يعطى لمريض بالغ بالحقن عند حوالي ٣٠ ميكروجرام إلى جرام واحد، يفضل ١٠٠ ميكروجرام إلى ٥٠٠ مجم، ويفضل أكثـر ١٠٠ ميكروجرام إلى ٣٠ مجم/ اليوم، في جرعة مفردة أو في جرعات مضاعفة، على التوالي.

الأمثلة

سيتم الآن وصف الاختراع الحالي بتفصيل إضافي بالإشارة إلى الأمثلة. على أية حال، فإن الأمثلة متوافرة فقط لأغراض الإيضاح. إن العامل الوقائي أو العلاجي لمرض يسـببه Aβ طبقا للاختراع الحالي لا يقتصر على الأمثلة المعينة التالية في أي حالة. يمكن أن يطبق الشخص الماهر في الفن الاختراع الحالي بالكامل بواسطة تعديلات متنوعة هامة جدا لـيس فقط على الأمثلة المرجعية التالية ولكن أيضا طبقا لعناصر الحماية المواصفة الحالية، ومثل هذه التعديلات تكون ضمن مجال عناصر حماية المواصفة الحالية.

تستخدم الاختصارات التالية في الأمثلة التالية.

DMF: N,N'-dimethylformamide

THF: tetrahydrofuran

LAH: lithium aluminum hydride

EDC: 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride

HOBT: 1-hydroxybenzotriazol

diisopropylethylamine :IPEA

1,3-dicyclohexylcarbodiimide :DCC

4-(dimethylamino)pyridine :DMAP

triethylamine :TEA

diphenylphosphorylazide :DPPA

carbonyldiimidazole :CDI

tetrabutylammonium fluoride :TBAF

benzotriazol-1-yloxytris(pyrrolidino)phosphoniumhexafluorophosphate :PYBOP

1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene :DBU

t: ثالثي tertiary

Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride :BOPCl

diisobutyl aluminum hydride :DIBAL-H

diethylamino sulfur trifluoride :DAST

يجرى تحليل كروماتوجرافي باستخدام BW-300 مصنوع في Fuji Silysia Chemical Ltd. كمادة حاملة ما لم يحدد بطريقة أخرى.

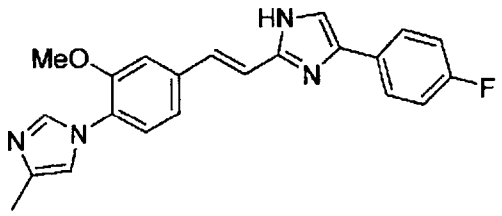
LC-MS: تحليل كروماتوجرافي سائل عالي الأداء من أجل عزل تمهيدي للمركب المستهدف باستخدام مقياس طيف الكتلة. يستخدم كمذيب تصفية، ١٠٪ إلى ٩٩٪ نظام متدرج خطي من ماء يحتوي على ٠.١٪ trifluoroacetic acid و acetonitrile يحتوي على ٠.١٪ trifluoroacetic acid.

مثال ١

تخليق

4-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-1H-imidazole

[الصيغة ٥٠]



(١) تخليق 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde

(١-١) تخليق methyl 3-methoxy-4-nitrobenzoate

يضاف بالتنقيط methyl iodide (٤٦٣ جم) إلى خليط من 3-hydroxy-4-nitrobenzoic acid (١٩٩ جم) مع potassium carbonate (٤٥٠ جم) في DMF (١ لتر) عند درجة حرارة الغرفة. يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل، ثم يضاف methyl iodide (٢٣٠ جم) إلى محلول التفاعل. يقلب إضافيا محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ست ساعات. يضاف محلول التفاعل إلى ماء مثلج، وتجمع المادة الصلبة المترسبة بالترشيح. تجفف المادة الصلبة الناتجة عند ٥٥°مئوية طوال الليل لنحصل على ١٧٨ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة المقابلة للقيم المسجلة (CAS #5081-37-8).

(١-٢) تخليق methyl 4-amino-3-methoxybenzoate

يضاف palladium-carbon ١٠٪ (يحتوي على ٥٠٪ ماء، ١٥ جم) إلى محلول من methyl 3-methoxy-4-nitrobenzoate (١٥٠ جم) في methanol (٦٠٠ ملليلتر) و THF (٣٠٠ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند ضغط هيدروجين ٠.٩ ميجاباسكال عند ٥٥°مئوية إلى ٦٤°مئوية لمدة ٦ ساعات ونصف. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يرشح خلال مرشح Celite. تركز المادة المرشحة الناتجة تحت ضغط مخفض لإنتاج ١٣٤ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة المقابلة للقيم المسجلة (CAS #41608-64-4).

(١-٣) تخليق methyl 4-formylamino-3-methoxybenzoate

يضاف بالتنقيط acetic anhydride (٢٦٨ ملليلتر) إلى formic acid (٤٠١ ملليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤٠ دقيقة. يضاف بالتنقيط محلول من methyl 4-amino-3-methoxybenzoate (١٣٤ جم) في THF (٦٠٠ ملليلتر) إلى محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل لمدة ساعة واحدة. يضاف ٣.٨ لتر ماء مثلج إلى محلول التفاعل، وترشح المادة الصلبة المترسبة

وتغسل إضافيا مع ماء (٢ لتر). تجفف المادة الصلبة الناتجة عند ٥٠°مئوية طوال الليل لإنتاج ١١١ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة المقابلة للقيم المسجلة (CAS #700834-18-0).

(١-٤) تخليق methyl 4-[formyl-(2-oxopropyl)amino]-3-methoxybenzoate

يضاف بالتنقيط chloroacetone (٨٤.٥ ملليلتر) إلى خليط من methyl 4-formylamino-3-methoxybenzoate (١١١ جم)، cesium carbonate (٣٤٦ جم)، وpotassium iodide (٨.٧٨ جم) في DMF (٤٩٧ ملليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل لمدة ثلاث ساعات. يضاف cesium carbonate (١٧٣ جم) وchloroacetone (٤٢ ملليلتر) إلى محلول التفاعل، الذي عندئذ يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يضاف ماء مثلج وethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. يضاف ethyl acetate إلى الطبقة المائية، تنفصل الطبقة العضوية. تتحد الطبقات العضوية وتغسل مع ماء ومحلول ملحي على هذا الترتيب. تجفف الطبقات العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تخفف المادة المتخلفة مع toluene، ويركز المحلول تحت ضغط مخفض. يضاف tert-Butyl methyl ether وheptane إلى المادة المتخلفة الناتجة، وتجمع المادة الصلبة المترسبة بالترشيح وتغسل مع محلول ٥٠٪ من tert-butyl methyl ether في heptane. تجفف بالهواء المادة الصلبة الناتجة طوال الليل لإنتاج ١١٨ جم من مركب العنوان.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.19 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 7.31 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.63 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.69 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 8.33 (s, 1H).

(١-٥) تخليق methyl 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzoate

يسخن محلول من methyl 4-[formyl-(2-oxopropyl)amino]-3-methoxybenzoate (١١٨ جم) وammonium acetate (١٧٢ جم) في acetic acid (٢٥٥ ملليلتر) ويقلب عند ١٤٠°مئوية لمدة ساعة واحدة. بعد اكتمال التفاعل، يتعادل محلول التفاعل مع ammonia مائي مع التبريد بالثلج. يضاف ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم ترشح على طبقة هلام silica، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض. يضاف tert-Butyl methyl

ether وheptane إلى المادة المتخلفة، وتجمع المادة الصلبة المترسبة بالترشيح وتغسل مع محلول ٥٠٪ من tert-butyl methyl ether في heptane. تجفف بالهواء المادة الصلبة الناتجة طوال الليل لإنتاج ٦٨.٤ جم من مركب العنوان. بالإضافة لذلك، يركز السائل الأصلي المتبلور تحت ضغط مخفض، وتنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٢٢.٣ جم من مركب العنوان.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.98 (brs, 1H), 7.32 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.71-7.73 (m, 2H), 7.79 (brs, 1H).

(١-٦) تخليق 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde

يضاف بالتنقيط محلول من pyrrolidine (١٨ ملليلتر) في THF (٤٥ ملليلتر) إلى محلول من sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminum hydride (٦٥٪ محلول في toluene، ٥٦ ملليلتر) في THF (٦٠ ملليلتر) عند -٥٥مئوية أو أقل خلال ١٥ دقيقة. يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. بعدئذ، يضاف بالتنقيط معلق من tert-butoxide (٢.١٠ جم) في THF (١٥ ملليلتر) إلى محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل لمدة ١٥ دقيقة. يضاف بالتنقيط محلول التفاعل أعلاه إلى محلول من methyl 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzoate (٢٠ جم) في THF (٥٠ ملليلتر) مع التبريد بالثلج خلال ٣٠ دقيقة. يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين، ثم يضاف بالتنقيط محلول sodium hydroxide ٥ عياري (١٥٠ ملليلتر) إلى محلول التفاعل. يضاف ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية مع محلول ammonium chloride مشبع ومحلول ملحي على هذا الترتيب. تجفف الطبقة العضوية فوق magnesium sulfate لامائي وترشح على طبقة هلام silica، ثم تركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض. تخفف المادة المتخلفة مع ethyl acetate، وتجمع المادة الصلبة المترسبة بالترشيح. تجفف بالهواء المادة الصلبة الناتجة طوال الليل لإنتاج ٧.١٠ جم من مركب العنوان. بالإضافة لذلك، يركز السائل الأصلي المتبلور تحت ضغط مخفض، وتنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate-2-propanol) لإنتاج ٢.٦٥ جم من مركب العنوان.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.31 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.02 (brs, 1H), 7.44 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.55 (dd, J=1.6Hz, 8.0Hz, 1H), 7.58 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.84 (brs, 1H), 10.00 (s, 1H).

(٢) تخليق (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid

يضاف على التوالي ethyl diethylphosphonoacetate (٥.٧ جم) و lithium hydroxide monohydrate (١.٣ جم) إلى محلول مخلوط من 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٥ جم) في THF (٢٠ ملليلتر) و ethanol (٥ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة تسع ساعات. يضاف محلول ٢ sodium hydroxide عياري (٢٠ ملليلتر) إلى محلول التفاعل، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يبرد محلول التفاعل إلى صفر°مئوية، ويضاف ٢ hydrochloric acid عياري (٢٠ ملليلتر) إلى محلول التفاعل. تجمع المادة المترسبة الناتجة بالترشيح. تغسل المادة المترسبة الناتجة مع ماء و ethyl acetate لنحصل على ٥.١ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.15 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.66 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.60 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.81 (s, 1H).

(٣) تخليق

2-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylate

يضاف IPEA (٠.٢٨ ملليلتر) إلى محلول من (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid (٢٠٠ مجم) و 4-fluorophenacyl bromide (١٨٥ مجم) في DMF (٣ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تعلق المادة المتخلفة في diethyl ether، وتجمع المادة الصلبة بالترشيح لنحصل على ٢٣٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.34 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.47 (s, 2H), 6.63 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.97 (brs, 1H), 7.20 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.22 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.23 (dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.30 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.81 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.85 (brs, 1H), 8.00 (dd, J=8.8, 5.6Hz, 2H).

(٤) تخليق

4-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-1H-imidazole

يسخن مع إعادة تكثيف البخار لمدة خمس ساعات محلول من 2-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylate (٢٣٠ مجم) و ammonium acetate (٨٩٩ مجم) في acetic acid (٣ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. بعدئذ، يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex^{TM} NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate <- methanol:ethyl acetate = ١:٥). تعلق المادة الصلبة الناتجة في diethyl ether-ethyl acetate وتجمع بالترشيح لنحصل على ١٠٤ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

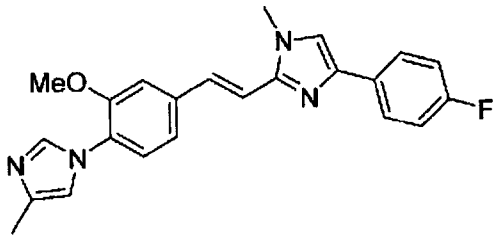
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.32 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.95 (brs, 1H), 7.05 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.09 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.11 (brd, J=8.0Hz, 1H), 7.15 (brs, 1H), 7.21 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.40 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.75 (dd, J=8.8, 5.6Hz, 2H), 7.83 (brs, 1H).

مثال ٢

تخليق

4-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-3-methyl-1H-imidazole

[الصيغة ٥١]



يضاف sodium borohydride (يحتوي على زيت معدني عند ٦٠٪، ٨ مجم) إلى محلول من 5-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-1H-imidazole (٥٠ مجم) في THF (٥ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يضاف methyl iodide (٢٣ مجم) إلى محلول التفاعل، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex™ NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate:heptane = ١:١ <- ethyl acetate) لنحصل على ١٥ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

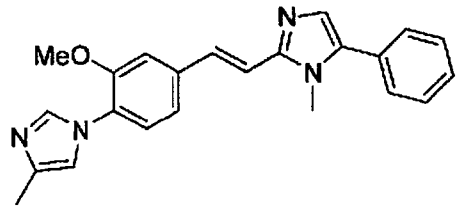
ESI-MS; m/z 389 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.32 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.92 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.93 (brs, 1H), 7.08 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.16 (brs, 1H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.65 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.74 (brs, 1H), 7.77 (dd, J=8.8, 5.6Hz, 2H).

مثال ٣

تخليق

2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-5-phenyl-1H-imidazole

[الصيغة ٥٢]



(١) تخليق

(E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-N-(2-oxo-2-phenylethyl) acrylic acid amide

يضاف diethyl cyanophosphonate (٠.١٢ ملليلتر) إلى محلول من (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid (٢٠٠ مجم) و triethylamine (٠.٢٢ ملليلتر) في DMF (١ ملليلتر) عند صفر°مئوية. يقلب محلول التفاعل عند صفر°مئوية لمدة ٣٠ دقيقة، ثم يضاف α-aminoacetophenone hydrochloride (١٣٣ مجم) على دفعات قليلة إلى محلول التفاعل خلال ٣٠ دقيقة. يقلب محلول التفاعل عند صفر°مئوية لمدة ساعتين ونصف. بعدئذ، يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex™ NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate <- methanol:ethyl acetate = ١:٥) لنحصل على ٢٠٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.92 (d, J=4.0Hz, 2H), 6.57 (d, J=15.2Hz, 1H), 6.80 (brt, J=4.0Hz, 1H), 6.93 (t, J=1.2Hz, 1H), 7.16 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.2Hz, 2H), 7.65 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.66 (d, J=15.2Hz, 1H), 7.73 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.02 (d, J=7.2Hz, 2H).

(٢) تخليق

2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-5-phenyl-1H-imidazole

يضاف محلول من methylamine (محلول ٢ جزيئي جرامي في methanol، ٢.٧ ملليلتر) في acetic acid (٥ ملليلتر) إلى محلول من (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-N-(2-oxo-2-phenylethyl)acrylic acid amide (١٠٠ مجم) في xylene (١٠ ملليلتر)، ويسخن محلول التفاعل مع إعادة تكثيف البخار لمدة ثلاث ساعات ونصف أثناء تبخير methanol. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز تحت ضغط مخفض. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex™ NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate:heptane = ١:١ <- ethyl acetate <- methanol:ethyl acetate = ١:٥) لنحصل على ١١ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

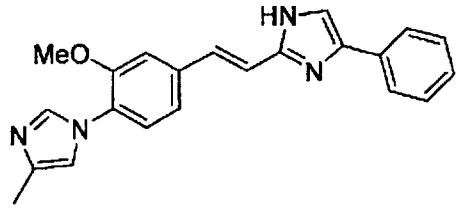
ESI-MS; m/z 371 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.93 (brs, 1H), 6.97 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.15 (brs, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.46 (t, J=6.4Hz, 2H), 7.63 (d, J=16.0Hz, 1H), 7, 71 (d, J=1.6Hz, 1H).

مثال ٤

تخليق

2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4-phenyl-1H-imidazole

[الصيغة ٥٣]



يسخن مع إعادة تكثيف البخار لمدة ١٠ ساعات محلول من (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-N-(2-oxo-2-phenylethyl)acrylic acid amide (١٠٠ مجم) وammonium acetate (٤١٠ مجم) في acetic acid (٥ ملليلتر). يترك محلول التفاعل

ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز تحت ضغط مخفض. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex™ NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate:heptane = ١:١ <- ethyl acetate <- ethyl acetate: methanol = ١:٥) لنحصل على ٣٤ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

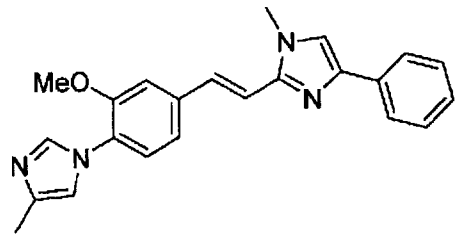
ESI-MS; m/z 357 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 6.91 (brs, 1H), 6.94 (dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 6.98 (brs, 1H), 7.04 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.11 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.25 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.32 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.38 (t, J=7.2Hz, 2H), 7.46 (brs, 1H), 7.70 (brs, 1H), 7.79 (d, J=7.2Hz, 2H).

مثال ٥

تخليق

2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-4-phenyl-1H-imidazole

[الصيغة ٥٤]



نحصل على ٢ مجم من مركب العنوان من 2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4-phenyl-1H-imidazole (٣٠ مجم) بنفس الطريقة كما في المثال ٢. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

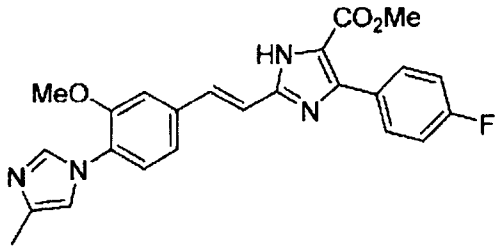
ESI-MS; m/z 371 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.93 (brs, 1H), 6.94 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.16 (brs, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.22-7.28 (m, 4H), 7.38 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.65 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.71 (d, J=1.2Hz, 1H)7.80 (d, J=7.2Hz, 2H).

مثال ٦

تخليق

methyl 5-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]vinyl}-1H-imidazole-4-carboxylate

[الصيغة ٥٥]



(١) تخليق

2-(4-fluorophenyl)-1-methoxycarbonyl-2-oxoethyl (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylate

يضاف IPEA (٣ ملليلتر) إلى محلول من (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid (١ جم) و-3-methyl 2-chloro-3-(4-fluorophenyl)-3-oxopropionate (CAS #160727-96-8، ١.١ جم) في DMF (١٠ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex™ NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate <- methanol:ethyl acetate = ١:٥) لنحصل على ٧٩٢ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ (ppm): 2.32 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.47 (s, 1H), 6.60 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.95 (brs, 1H), 7.16-7.22 (m, 4H), 7.28 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.78 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.82 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.10 (dd, J=8.4, 5.2Hz, 2H).

(٢) تخليق

methyl 5-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]vinyl}-1H-imidazole-4-carboxylate

يسخن مع إعادة تكثيف البخار لمدة ١٠ ساعات محلول من 2-(4-fluorophenyl)-1-methoxycarbonyl-2-oxoethyl (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]acrylate (٧٩٢ مجم) وammonium acetate (٢.٧ جم) في acetic acid (١٠ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex^{TM} NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate <- ethyl acetate = methanol:ethyl acetate ١:٥). تعلق المادة الصلبة الناتجة في diethyl ether وتجمع بالترشيح لنحصل على ٤١٧ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

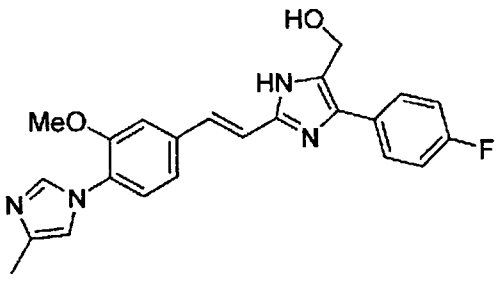
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.32 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.05 (d, J=16.8Hz, 1H), 7.08 (brs, 1H), 7.14 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.27 (brd, J=9.6Hz, 1H), 7.29 (brs, 1H), 7.32 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.56 (brd, J=16.8Hz, 1H), 7.70-7.85 (m, 2H), 8.01 (brs, 1H).

مثال ٧

تخليق

5-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-(1H-imidazol-4-yl)methanol

[الصيغة ٥٦]



يضاف LAH (١٨ مجم) إلى محلول من methyl 5-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-imidazole-4-carboxylate (٥٠ مجم) في THF (٥ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة ونصف. يضاف ethyl acetate ومحلول ملحي إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: ethyl acetate -> methanol:ethyl acetate = ١:٥). تعلق المادة الصلبة الناتجة في diethyl ether وتجمع بالترشيح لنحصل على ٣٦ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

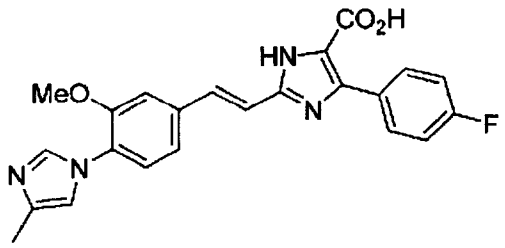
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ (ppm): 2.27 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 7.03 (d, J=16.8Hz, 1H), 7.06 (brs, 1H), 7.13 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.23 (brd, J=8.0Hz, 1H), 7.29 (brs, 1H), 7.30 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.38 (d, J=16.8Hz, 1H), 7.64 (dd, J=8.8, 4.8Hz, 2H), 7.95 (brs, 1H).

مثال ٨

تخليق

5-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-imidazole-4-carboxylic acid

[الصيغة ٥٧]



يضاف محلول sodium hydroxide ٢ عياري (١ ملليلتر) إلى محلول من methyl 5-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-imidazole-4-carboxylate (١٤٣ مجم) في methanol (١ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة ونصف وعند ٨٠°مئوية لمدة ١٧ ساعة. يترك

محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. بعدئذ، يضاف hydrochloric acid ٢ عياري (١ ملليلتر) إلى محلول التفاعل، الذي يقلب بعدئذ عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. تجمع المادة الصلبة المترسبة من محلول التفاعل بالترشيح لنحصل على ١٣٩ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

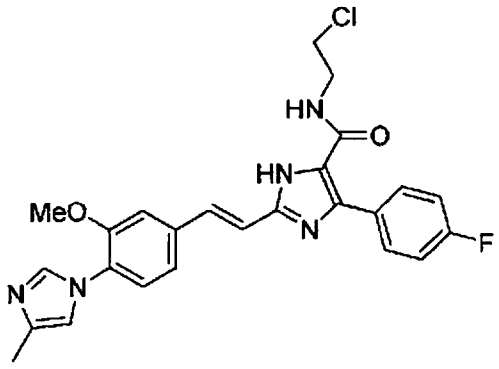
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ (ppm): 2.18 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.18 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.22-7.29 (m, 4H), 7.42 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.46 (brs, 1H), 7.69 (brd, J=16.4Hz, 1H), 8.00-8.10 (m, 3H).

مثال ٩

تخليق

5-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-1H-imidazole-4-carboxylic acid (2-chloroethyl)amide

[الصيغة ٥٨]



يضاف على التوالي HOBT (٦٥ مجم) وEDC (٩٢ مجم) إلى محلول من 5-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-imidazole-4-carboxylic acid (١٠٠ مجم)، 2-chloroethylamine hydrochloride (٥٦ مجم) وIPEA (٠.٢٥ ملليلتر) في DMF (٣ ملليلتر). يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. بعدئذ، يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex™ NH؛

مذيب التصفية: ethyl acetate <- methanol:ethyl acetate = ١:٥) لنحصل على ١٩ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

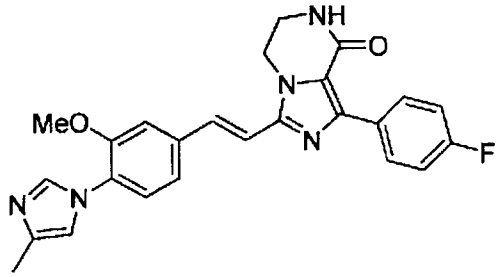
ESI-MS; m/z 480 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.23 (s, 3H), 3.62-3.77 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 6.92 (brs, 1H), 6.93 (d, J=16.4Hz, 1H), 6.98-7.06 (m, 3H), 7.07 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.40 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.69 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.78 (dd, J=8.4, 5.6Hz, 2H).

مثال ١٠

تخليق

1-(4-fluorophenyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-one

[الصيغة ٥٩]



يضاف sodium hydride (يحتوي على زيت معدني عند ٦٠٪، ٣ مجم) إلى محلول من 5-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-1H-imidazole-4-carboxylic acid (2-chloroethyl)amide (١٥ مجم) في DMF (٢ ملليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex^{TM} NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate <- methanol:ethyl acetate = ١:٥) لنحصل على ١٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 444 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.05 (t, J=9.2Hz, 2H), 4.44 (t, J=9.2Hz, 2H), 6.93 (brs, 1H), 6.99 (d, J=16.0Hz, 1H),

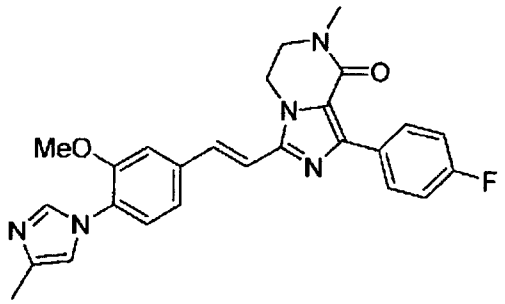
7.06-7.15 (m, 4H), 7.22 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.47 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.75 (brs, 1H), 7.90 (dd, J=9.2, 5.6Hz, 2H).

مثال ١١

تخليق

1-(4-fluorophenyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-7-methyl-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-one

[الصيغة ٦٠]



يضاف sodium hydride (يحتوي على زيت معدني عند ٦٠٪، ٨ مجم) إلى محلول من 1-(4-fluorophenyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-one (٤٢ مجم) في THF (٣ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ دقيقة. يضاف methyl iodide (٢٠ مجم) إلى محلول التفاعل، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex™ NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate <- methanol :ethyl acetate = ١:٥) لنحصل على ١٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.36 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (t, J=9.6Hz, 2H), 4.27 (t, J=9.4Hz, 2H), 6.93 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.95 (brs, 1H), 7.14-7.19 (m,

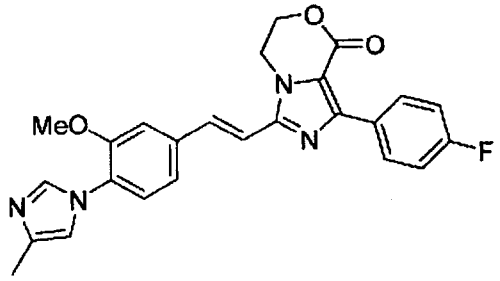
3H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.37 (dd, J=8.8, 5.6Hz, 2H), 7.86 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.88 (brs, 1H).

مثال ١٢

تخليق

1-(4-fluorophenyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-5,6-dihydroimidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-one

[الصيغة ٦١]



(١) تخليق

2-bromoethyl 5-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-imidazole-4-carboxylate

يضاف DCC (٤٧ مجم) إلى محلول من 5-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-imidazole-4-carboxylic acid (٨٠ مجم) و2-bromoethanol (٠.٢٧ ملليلتر)، DMAP (٥ مجم) في DMF (٣ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ ساعة. بعدئذ، يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: ethyl acetate <- methanol:ethyl acetate = ١:٥) لنحصل على ٢٧ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.28 (s, 3H), 3.56 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.58 (t, J=5.6Hz, 2H), 6.93 (brs, 1H), 7.01 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.08-7.15 (m, 4H), 7.20 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.56 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.74 (brs, 1H), 7.86-7.95 (m, 2H).

(٢) تخليق

1-(4-fluorophenyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-5,6-dihydroimidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-one

يضاف sodium hydride (يحتوي على زيت معدني عند ٦٠٪، ٣ مجم) إلى محلول من 2-bromoethyl 5-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-imidazole-4-carboxylate (٢٧ مجم) في DMF (٢ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ثلاث ساعات. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex™ NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate <- methanol:ethyl acetate = ١:٥) لنحصل على ٢٧ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

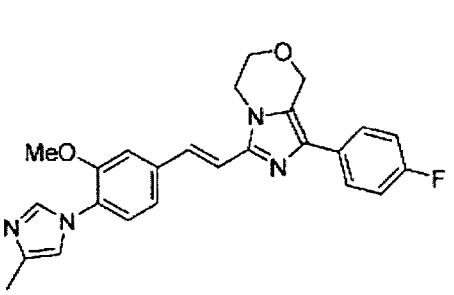
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.48 (t, J=5.6Hz, 2H), 4.71 (t, J=5.6Hz, 2H), 7.03 (brs, 1H), 7.12 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.16 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.24-7.36 (m, 3H), 7.84 (brs, 1H), 7.85 (d, J=16.0Hz, 1H), 8.14 (dd, J=8.8, 5.2Hz, 2H).

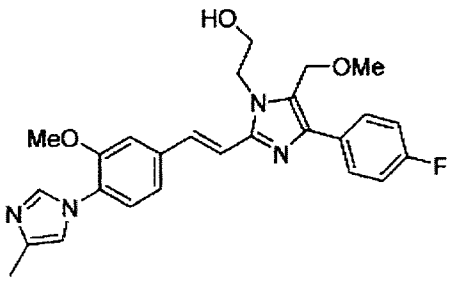
المثالان ١٣ و١٤

تخليق

1-(4-fluorophenyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-5,6-dihydro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazine and 2-{4-(4-fluorophenyl)-5-methoxymethyl-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl} imidazol-1-yl}ethanol

[الصيغة ٦٢]





يضاف LAH (١ مجم) إلى محلول من 1-(4-fluorophenyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6-dihydroimidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-one (٥ مجم) في THF (١ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف على التوالي ماء (٠.٠١ ملليلتر)، محلول sodium hydroxide ٥ عياري (٠.٠١ ملليلتر)، ماء (٠.٠٣ ملليلتر) و methanol (٥ ملليلتر) إلى محلول التفاعل. يرشح المعلق خلال مرشح Celite، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض. يضاف p-toluenesulfonic acid monohydrate (٦ مجم) إلى محلول من المادة المتخلفة الناتجة في toluene (٥ ملليلتر) و DMF (١ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند ١٢٠°مئوية لمدة ساعتين ونصف. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. بعدئذ، يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex^{TM} NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate <- ethyl acetate:methanol =١:٥) لنحصل على ١ مجم من 1-(4-fluorophenyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]vinyl}-5,6-dihydro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazine و٢ مجم من 2-{4-(4-fluorophenyl)-5-methoxymethyl-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}imidazol-1-yl}ethanol.

تكون القيم المميزة للمركب 1-(4-fluorophenyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6-dihydro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazine كما يلي.

ESI-MS; m/z 431 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.41 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.11-4.20 (m, 4H), 5.07 (s, 2H), 6.92 (d, J=16.4Hz, 1H), 6.98 (brs, 1H), 7.11 (t,

J=8.4Hz, 2H), 7.18 (brs, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.56 (dd, J=8.4, 4.8Hz, 2H), 7.66 (d, J=16.4Hz, 1H), 8.01 (brs, 1H).

تكون القيم المميزة للمركب 2-{4-(4-fluorophenyl)-5-methoxymethyl-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}imidazol-1-yl}ethanol كما يلي.

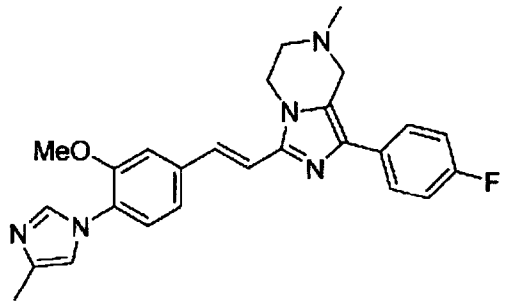
ESI-MS; m/z 463 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.38 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.01 (t, J=4.4Hz, 2H), 4.32 (t, J=4.4Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 6.96 (brs, 1H), 7.08 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.14 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.21 (brs, 1H), 7.23 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.25 (brd, J=6.4Hz, 1H), 7.63 (dd, J=8.8, 5.2Hz, 2H)7.79 (d, J=16.0Hz, 1H), 8.00 (brs, 1H).

مثال ١٥

تخليق

1-(4-fluorophenyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrazine

[الصيغة ٦٣]



(١) تخليق

2-{4-(4-fluorophenyl)-5-hydroxymethyl-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}imidazol-1-yl}ethanol

يضاف LAH (١٠ مجم) إلى محلول من 1-(4-fluorophenyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6-dihydroimidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-one (٥٦ مجم) في THF (٣ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة

لمدة ٤٠ دقيقة. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٥٩ مجم من منتج العنوان الخام. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 449 [M^+ + H].

(٢) تخليق

1-(4-fluorophenyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrazine

يضاف Dess-Martin periodinane (٢٨٠ مجم) إلى محلول من 2-{4-(4-fluoro phenyl)-5-hydroxymethyl-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]vinyl}imidazol-1-yl}ethanol (٥٩ مجم) في methylene chloride (٣ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة ونصف. يضاف محلول sodium hydroxide ١ عياري إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. يضاف methylamine (محلول ٢ جزيئي جرامي في methanol، ٠.٧ ملليلتر)، acetic acid (٠.٠٨ ملليلتر) و sodium triacetoxyborohydride (٢٨٠ مجم) إلى الطبقة العضوية الناتجة، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة ونصف. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex™ NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate <- ethyl acetate:methanol = ١:٥) لنحصل على ١ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

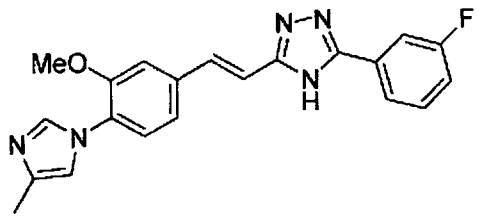
ESI-MS; m/z 444 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.37 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.91 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.19 (t, J=5.6Hz, 2H), 6.91 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.96 (brs, 1H), 7.11 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.17 (brs, 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.61 (dd, J=8.8, 5.6Hz, 2H), 7.66 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.93 (brs, 1H).

مثال ١٦

تخليق

3-(3-fluorophenyl)-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-4H-[1,2,4]triazole

[الصيغة ٦٤]



(١) تخليق

tert-butyl N'-{(E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acryloyl} hydrazinecarboxylate

يضاف على التوالي HOBT (٤٢٠ مجم) وEDC (٥٩٠ مجم) إلى محلول من (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid (٥٣٠ مجم)، tert-butyl carbazate (٢٧١ مجم) وIPEA (٠.٧١ ملليلتر) في DMF (١٠ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ ساعة. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. يعاد تبلور المادة الصلبة الناتجة من محلول مخلوط من ethyl acetate وethanol لنحصل على ٦٦٨ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.51 (s, 9H), 2.30 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.45 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.76 (brs, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.09 (brs, 1H), 7.11 (brd, J=8.0Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.65 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.80 (brs, 1H).

(٢) تخليق

(E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid hydrazide dihydrochloride

يضاف محلول من hydrochloric acid ٤ عياري في ethyl acetate (٣ ملليلتر) إلى محلول من tert-butyl N'-{(E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] acryloyl}hydrazinecarboxylate (٦٦٨ مجم) في ethyl acetate (٥ ملليلتر) وmethanol

(١ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. تجمع المادة الصلبة المترسبة في محلول التفاعل بالترشيح وتغسل مع diethyl ether لنحصل على ٦٥٨ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 273 [M^+ + H].

(٣) تخليق

3-fluorobenzoic acid N'-{(E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] acryloyl}hydrazide

يضاف HOBT (٧٠ مجم) وEDC (١٠٠ مجم) إلى محلول من (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid hydrazide dihydrochloride (١٢٠ مجم)، 3-fluorobenzoic acid (٤٩ مجم) وIPEA (٠.٣٧ ملليلتر) في DMF، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يضاف ethyl acetate وماء إلى محلول التفاعل، وتجمع المادة الصلبة المترسبة بالترشيح لنحصل على ٨٦ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 395 [M^+ + H].

(٤) تخليق

2-(3-fluorophenyl)-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-[1,3,4]oxadiazole

يقلب عند ١٢٠°مئوية لمدة ساعة واحدة محلول من 3-fluorobenzoic acid N'-{(E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acryloyl}hydrazide (٨٦ مجم) في phosphorus oxychloride (٢ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف methylene chloride ومحلول ١ sodium hydroxide عياري إلى المادة المتخلفة، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex™ NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate:heptane = ١:١ <- ethyl acetate) لنحصل على ٦٥ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 377 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.31 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.96 (brs, 1H), 7.12 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.22-7.30 (m, 3H), 7.31 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.51 (td, J=8.0, 6.0Hz, 1H), 7.63 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.75 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.79-7.84 (m, 1H), 7.92-7.95 (m, 1H).

(٥) تخليق

3-(3-fluorophenyl)-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-4H-[1,2,4]triazole

يسخن مع إعادة تكثيف البخار عند ١٥٠°مئوية لمدة ساعة ونصف محلول من 2-(3-fluorophenyl)-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-[1,3,4]oxadiazole (٥٠ مجم) وammonium acetate (٢٠٥ مجم) في acetic acid (٣ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: ethyl acetate <- methanol:ethyl acetate = ١:٥) لنحصل على ٢٩ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

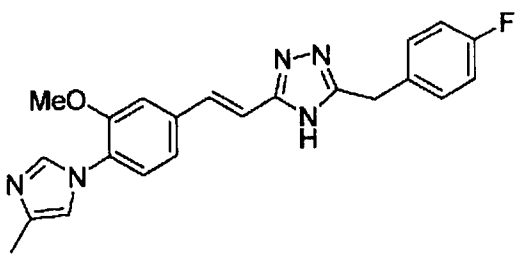
ESI-MS; m/z 376 [M^+ + H].

مثال ١٧

تخليق

3-(4-fluorobenzyl)-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-4H-[1,2,4]triazole

[الصيغة ٦٥]



(١) تخليق

2-(4-fluorobenzyl)-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-[1,3,4]oxadiazole

نحصل على ٦٥ مجم من مركب العنوان من (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid hydrazide dihydrochloride (١٠٠ مجم) و 4-fluoro phenylacetic acid (٤٥ مجم) بنفس الطريقة كما في المثال ١٦. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 6.93 (brs, 1H), 6.99 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.05 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.15 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.17 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.4, 5.2Hz, 2H), 7.45 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.72 (d, J=1.2Hz, 1H).

(٢) تخليق

3-(4-fluorobenzyl)-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-4H-[1,2,4]triazole

يقلب عند ١٥٠°مئوية لمدة أربع ساعات محلول من 2-(4-fluorobenzyl)-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-[1,3,4]oxadiazole (٦٥ مجم) و ammonium acetate (٢٥٦ مجم) في acetic acid (١ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: ethyl acetate -> methanol:ethyl acetate = ١:٥). تعلق المادة الصلبة الناتجة في diethyl ether وتجمع بالترشيح لنحصل على ٤٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

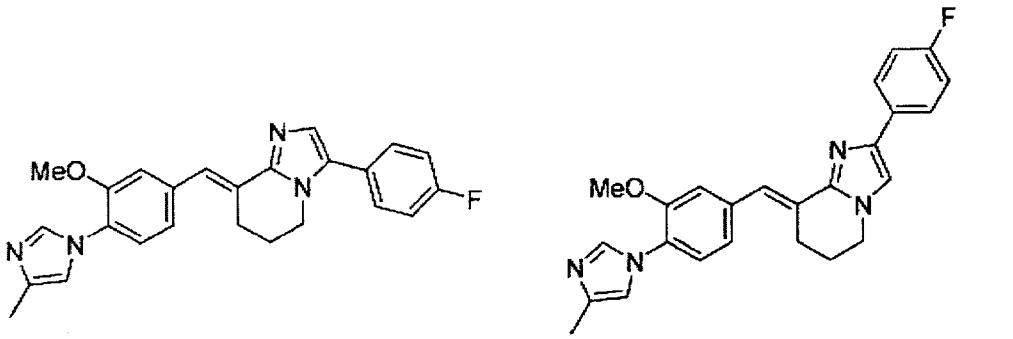
ESI-MS; m/z 390 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.18 (s, 2H), 6.94 (brs, 1H), 7.05 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.06 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.18 (brd, J=6.0Hz, 1H), 7.19 (brs, 1H), 7.25 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.30 (dd, J=8.8, 5.6Hz, 2H), 7.59 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.72 (brs, 1H).

المثالان ١٨ و١٩

تخليق

3-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine and 2-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine

[الصيغة ٦٦]



(١) تخليق tert-butyl 5-chloro-2-(diethoxyphosphoryl)valerate

يغسل sodium hydride (يحتوي على زيت معدني عند ٤٠٪، ١٧.٤ جم) مع hexane (١٠٠ ملليلتر) ثلاث مرات لإزالة المادة الزيتية. يضاف بالتنقيط محلول من tert-butyl diethylphosphonoacetate (١٠٠ جم) في THF (١٠٠ ملليلتر) إلى معلق من sodium hydride في THF (٥٠٠ ملليلتر) عند صفر°مئوية خلال ٣٠ دقيقة. بعدئذ، يسخن محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة ويقلب إضافيا لمدة ساعة واحدة. يضاف بالتنقيط محلول من 1-bromo-3-chloropropane (١٢٥ جم) في THF (١٠٠ ملليلتر) إلى محلول التفاعل خلال ٣٠ دقيقة. بعد اكتمال الإضافة بالتنقيط، يسخن محلول التفاعل مع إعادة تكثيف البخار لمدة ١٥ ساعة. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. يضاف ethyl acetate (١ لتر) ومحلول ammonium chloride مائي مشبع (١ لتر)، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي وتركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ١١٣.٤ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.31-1.48 (m, 6H), 1.48 (s, 9H), 1.79-2.14 (m, 4H), 2.73-2.91 (m, 1H), 3.55 (t, J=6.4Hz, 2H), 4.10-4.19 (m, 4H).

(٢) تخليق

tert-butyl 5-chloro-2-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl-(E)-methylidene]valerate

يضاف على التوالي tert-butyl 5-chloro-2-(diethoxyphosphoryl)valerate (٨٣.٥ جم) و lithium hydroxide monohydrate (٢٩.١ جم) إلى محلول من 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (٥٠ جم) في THF (٦٠٠ ملليلتر) و ethanol (٢٠٠ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. بعد التأكد من اختفاء المواد الخام، يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، ثم تجفف فوق magnesium sulfate لامائي وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي هلام silica (مذيب التصفية: ethyl acetate:heptane = ١:١)، ويعاد تبلور المادة الصلبة الناتجة من محلول مخلوط من ethyl acetate و hexane لنحصل على ٥٤.٩ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.55 (s, 9H), 1.99-2.08 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.63-2.71 (m, 2H), 3.59 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 6.93 (m, 1H), 7.00 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.09 (dd, J=8.4, 1.2Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.72 (m, 1H).

(٣) تخليق

5-chloro-2-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene} valeric acid trifluoroacetic acid salt

يضاف trifluoroacetic acid (١٠ ملليلتر) إلى محلول من tert-butyl 5-chloro-2-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl-(E)-methylidene]valerate (٥ جم) في methylene chloride (٢٠ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. بعد التأكد من اختفاء المواد الخام، يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض. تجمع المادة الصلبة الناتجة بالترشيح وتغسل مع ethyl acetate لنحصل على ٥.٧ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.93-2.03 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.58-2.66 (m, 2H), 3.70 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.24 (dd, J=8.4, 1.2Hz, 1H), 7.37 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.4, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 9.36 (m, 1H).

(٤) تخليق

2-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl 5-chloro-2-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}valerate

يضاف IPEA (٠.١٤ ملليلتر) إلى محلول من ملح 5-chloro-2-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}valeric acid trifluoroacetic acid (١١٠ مجم) و4-fluorophenacyl bromide (٨٥ مجم) في DMF (٣ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: heptane: ethyl acetate = ١:١ <- ethyl acetate) لنحصل على ٤٧ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.09-2.20 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.78-2.85 (m, 2H), 3.63 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 5.47 (s, 2H), 6.95 (brs, 1H), 7.07 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.18 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.77 (brs, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.99 (dd, J=8.4, 5.2Hz, 2H).

(٥) تخليق

3-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine and 2-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine

يقلب عند ١٢٠°مئوية لمدة ست ساعات محلول من 2-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl 5-chloro-2-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}valerate (٤٧ مجم) و ammonium acetate (١٥٤ مجم) في acetic acid (١ ملليلتر). يترك

محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: ethyl acetate:heptane = ١:١ <- ethyl acetate <- methanol:ethyl acetate = ١:٩) لنحصل على ١٤ مجم من 3-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine و ٢ مجم من 2-(4-fluoro-phenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine.

تكون القيم المميزة للمركب 3-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine كما يلي.

ESI-MS; m/z 415 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.09-2.17 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.92-2.99 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.12 (t, J=5.6Hz, 2H), 6.97 (brs, 1H), 7.07 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.09 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.10 (dd, J=6.0, 1.6Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.26 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.79 (dd, J=8.8, 5.2Hz, 2H), 7.81 (brs, 1H), 7.96 (brs, 1H).

تكون القيم المميزة للمركب 2-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine كما يلي.

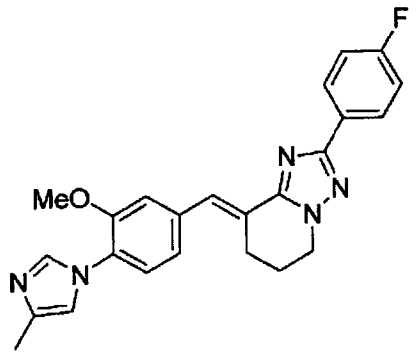
ESI-MS; m/z 415 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.03-2.11 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.90-3.01 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.04 (t, J=5.6Hz, 2H), 6.93 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.07 (brs, 1H), 7.08 (brd, J=8.4Hz, 1H), 7.14 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.18 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.38 (dd, J=8.4, 5.6Hz, 2H), 7.74 (brs, 1H), 7.77 (brs, 1H).

مثال ٢٠

تخليق

2-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

[الصيغة ٦٧]



(١) تخليق

tert-butyl N'-{5-chloro-2-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}pentanoyl}hydrazinecarboxylate

يضاف على التوالي HOBT (١٠٨ مجم) وEDC (١٥٣ مجم) إلى محلول من ملح 5-chloro-2-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene} valeric acid trifluoroacetic acid (٣٠٠ مجم)، tert-butyl carbazate (٧١ مجم) وIPEA (٠.٣٨ ملليلتر) في DMF (٥ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ثلاث ساعات. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex™ NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate:heptane = ١:١ -> ethyl acetate) لنحصل على ٢٢٢ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 449 [M^+ + H].

(٢) تخليق

5-chloro-2-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene} valeric acid hydrazide dihydrochloride

يضاف محلول من hydrochloric acid ٤ عياري في ethyl acetate (١ ملليلتر) إلى محلول من tert-butyl N'-{5-chloro-2-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}pentanoyl}hydrazinecarboxylate (٢٢٢ مجم) في ethyl acetate (١ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض لنحصل على ٢٠٨ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ (ppm): 1.98-2.06 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.75-2.80 (m, 2H), 3.61 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 7.21 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.29 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.0Hz, 1H), 9.16 (d, J=1.2Hz, 1H).

(٣) تخليق

4-fluorobenzoic acid N'-{5-chloro-2-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}valeric acid} hydrazide

يضاف محلول sodium hydroxide ٥ عياري (٣ ملليلتر) إلى محلول من 5-chloro-2-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}valeric acid hydrazide dihydrochloride (٢٠٨ مجم) و4-fluorobenzoic acid chloride (٠,٠٧ ملليلتر) في methylene chloride (٥ ملليلتر) عند صفر°مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. تنفصل الطبقة العضوية من محلول التفاعل وتغسل مع محلول ملحي. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex^{TM} NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate <- methanol:ethyl acetate = ١:٥) لنحصل على ٨٤ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 471 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.99-2.08 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.74-2.80 (m, 2H), 3.57 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.93 (brs, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.98 (brd, J=8.0Hz, 1H), 7.09 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.37 (brs, 1H), 7.74 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.8, 5.6Hz, 2H).

(٤) تخليق

2-{4-chloro-1-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}butyl}-5-(4-fluorophenyl)-[1,3,4]oxadiazole

يقلب عند ١٠٠°مئوية لمدة ٣٠ دقيقة محلول من 4-fluorobenzoic acid N'-{5-chloro-2-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}valeric acid} hydrazide (٨٤ مجم) في phosphorus oxychloride (٢ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف chloroform ومحلول sodium hydroxide ١ عياري إلى المادة المتخلفة، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، ثم تجفف فوق magnesium sulfate لامائي وتركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٨٥ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 453 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.22-2.31 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.05-3.11 (m, 2H), 3.70 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.03 (brs, 1H), 7.14 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.23 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.13 (dd, J=8.4, 4.8Hz, 2H), 8.20 (brs, 1H).

(٥) تخليق

2-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

يسخن مع إعادة تكثيف البخار لمدة ١٠ ساعات محلول من 2-{4-chloro-1-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}butyl}-5-(4-fluoro phenyl)-[1,3,4]oxadiazole (٨٥ مجم) وammonium acetate (٢٩٠ مجم) في acetic acid (٣ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف methylene chloride ومحلول sodium hydroxide ١ عياري إلى المادة المتخلفة، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، ثم تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة الناتجة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex^{TM} NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate:heptane = ١:١ <- ethyl acetate) لنحصل على ٣٤ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

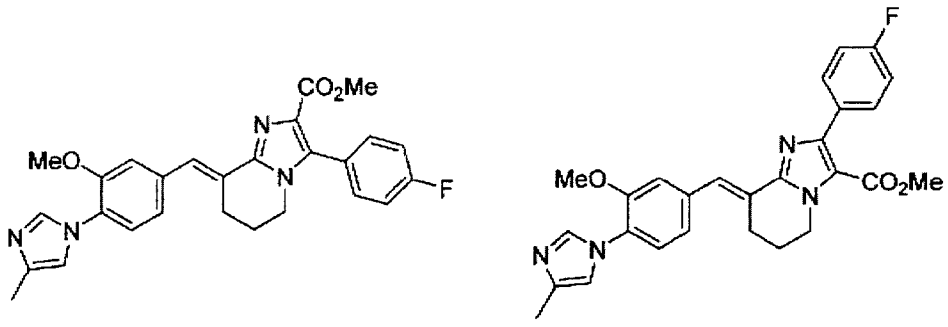
ESI-MS; m/z 416 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.17-2.25 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.96-3.03 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.33 (t, J=6.0Hz, 2H), 6.95 (brs, 1H), 7.04-7.16 (m, 4H), 7.28 (dd, J=8.4Hz, 1H), 7.80 (brs, 1H), 7.83 (brs, 1H), 8.11 (dd, J=8.4, 5.6Hz, 2H).

المثالان ٢١ و٢٢

تخليق

methyl 3-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate and methyl 2-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate

[الصيغة ٦٨]



(١) تخليق

2-(4-fluorophenyl)-1-methoxycarbonyl-2-oxoethyl 5-chloro-2-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}valerate

يضاف IPEA (١.٩ ملليلتر) إلى محلول من ملح 5-chloro-2-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}valeric acid trifluoroacetic acid (١.٥٣ جم) و methyl 2-chloro-3-(4-fluorophenyl)-3-oxopropionate (CAS #160727-96-8، ٦٢٤ مجم) في DMF (٥ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة أربع ساعات. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي

هلام silica (مذيب التصفية: ethyl acetate:heptane = ١:١ -> ethyl acetate) لنحصل على ٨١٧ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 529 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.02-2.11 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.77 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.59 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.44 (s, 1H), 6.95 (brs, 1H), 7.04 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.20 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.28 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.78 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.09 (dd, J=8.8, 5.2Hz, 2H).

(٢) تخليق

methyl 3-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate and methyl 2-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate

يقلب عند ١٢٠°مئوية لمدة ١١ ساعة محلول من 2-(4-fluorophenyl)-1-methoxy carbonyl-2-oxoethyl 5-chloro-2-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}valerate (٨١٧ مجم) و ammonium acetate (٢.٣٧ جم) في acetic acid (٥ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة الناتجة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة التصفية: ethyl acetate:heptane = ١:١ -> ethyl acetate) لنحصل على ٢٥٨ مجم من methyl 3-(4-fluoro phenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a] pyridine-2-carboxylate و١٩٣ مجم من methyl 2-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate.

تكـــون القـــيم المميـــزة للمركـــب methyl 3-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-

(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo [1,2-a]pyridine-2-carboxylate كما يلي.

ESI-MS; m/z 473 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.08-2.17 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.92-2.98 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.46 (t, J=6.0Hz, 2H), 6.94 (brs, 1H), 7.05-7.12 (m, 4H), 7.26 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.8, 5.6Hz, 2H), 7.80 (brs, 1H), 7.85 (brs, 1H).

تكـــون القـــيم المميـــزة للمركـــب methyl 2-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-

(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo [1,2-a]pyridine-3-carboxylate كما يلي.

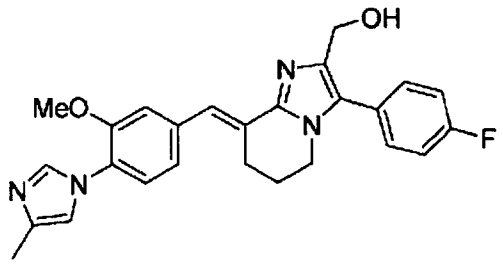
ESI-MS; m/z 473 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.00-2.10 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.95-3.02 (m, 2H), 3.80-3.90 (m, 8H), 6.94 (brs, 1H), 7.08 (brs, 1H), 7.09 (brd, J=6.8Hz, 1H), 7.17 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.26 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.40 (dd, J=8.4, 5.6Hz, 2H), 7.78 (brs, 1H), 7.90 (brs, 1H).

مثال ٢٣

تخليق

{3-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl}methanol

[الصيغة ٦٩]



يضاف LAH (٧ مجم) إلى محلول من methyl 3-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-

4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo [1,2-a]pyridine-2-carboxylate (٨٦ مجم) في THF (٣ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعـــل

عند صفر°مئوية لمدة ساعة واحدة. يضاف ethyl acetate وماء إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: ethyl acetate <- methanol:ethyl acetate = ١:٥) لنحصل على ٢٥ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

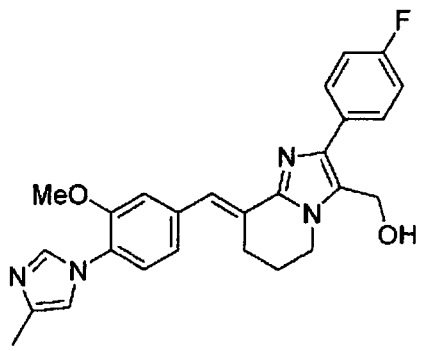
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.10-2.19 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.92-2.99 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.16 (t, J=5.2Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.94 (brs, 1H), 7.04-7.15 (m, 4H), 7.23 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.4, 5.2Hz, 2H), 7.77 (brs, 1H), 7.78 (brs, 1H).

مثال ٢٤

تخليق

{2-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]methanol

[الصيغة ٧٠]



نحصل على ١٥ مجم من مركب العنوان من methyl 2-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (٤٤ مجم) بنفس الطريقة كما في المثال ٢٣. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

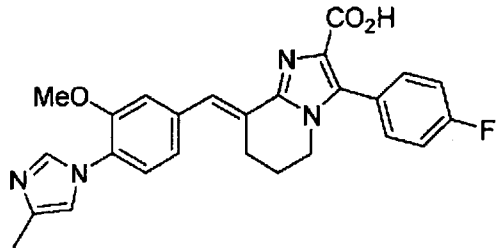
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.01-2.10 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.94-3.00 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.92 (t, J=6.0Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.93 (brs, 1H), 7.06 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.07 (dd, J=7.2, 1.6Hz, 1H), 7.17 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.24 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.38 (dd, J=8.8, 5.2Hz, 2H), 7.72 (brs, 1H), 7.73 (brs, 1H).

مثال ٢٥

تخليق

3-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid

[الصيغة ٧١]



يضاف محلول sodium hydroxide ٢ عياري (١ ملليلتر) إلى محلول من methyl 3-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate (١٧٢ مجم) في methanol (٤ ملليلتر)، ويسخن محلول التفاعل مع إعادة تكثيف البخار لمدة تسع ساعات. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة، ويضاف hydrochloric acid ٢ عياري (١ ملليلتر) إلى محلول التفاعل. تجمع المادة الصلبة المترسبة في محلول التفاعل بالترشيح وتغسل مع diethyl ether لنحصل على ١٦٧ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

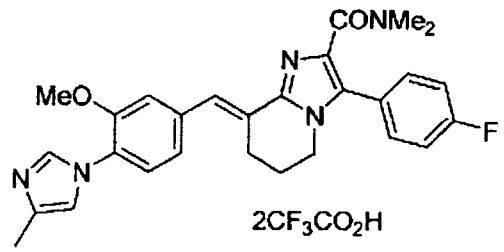
ESI-MS; m/z 459 [M^+ + H].

مثال ٢٦

تخليق

3-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid dimethylamide ditrifluoroacetic acid salt

[الصيغة ٧٢]



يضاف HOBT (٩ مجم) وEDC (١٣ مجم) إلى محلول من 3-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid dimethylamine (٢٠ مجم) و(محلول ٢ جزيئي جرامي في methanol، ٠.١ ملليلتر) في DMF (١ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة تسع ساعات. ينقى محلول التفاعل بتحليل LC-MS لنحصل على ٢٥ مجم من مركب العنوان.

تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

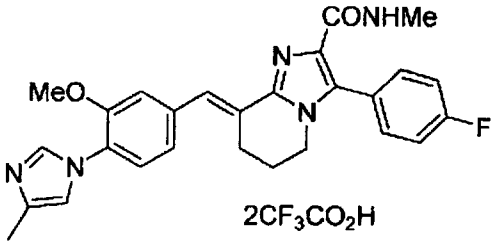
ESI-MS; m/z 486 [M^+ + H].

مثال ٢٧

تخليق

3-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid methylamide ditrifluoroacetic acid salt

[الصيغة ٧٣]



يضاف HOBT (٥ مجم) وEDC (٧ مجم) إلى محلول من 3-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid methylamine و(٨.٧ مجم)

(محلول ٢ جزيئي جرامي في methanol، ٠.١ ملليلتر) في DMF (١ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١١ ساعة. ينقى محلول التفاعل بتحليل LC-MS لنحصل على ٩ مجم من مركب العنوان.

تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

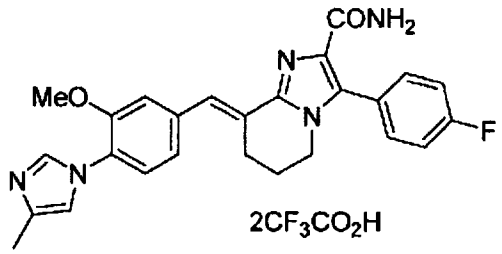
ESI-MS; m/z 472 [M^+ + H].

مثال ٢٨

تخليق

3-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid amide ditrifluoroacetic acid salt

[الصيغة ٧٤]



يضاف HOBT (٥ مجم) وEDC (٧ مجم) إلى محلول من 3-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid (٩ مجم) وammonia مائي مركز (٠.٢ ملليلتر) في DMF (١ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١١ ساعة. ينقى محلول التفاعل بتحليل LC-MS لنحصل على ٤ مجم من مركب العنوان.

تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

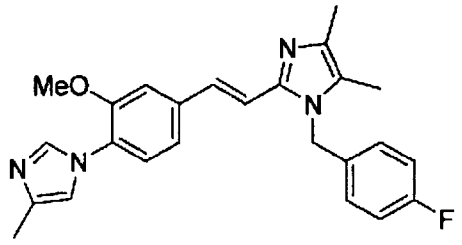
ESI-MS; m/z 458 [M^+ + H].

مثال ٢٩

تخليق

1-(4-fluorobenzyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4,5-dimethyl-1H-imidazole

[الصيغة ٧٥]



(١) تخليق

1-methyl-2-oxopropyl (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] acrylate

يضاف IPEA (٢.١ ملليلتر) إلى محلول من (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid (١ جم) و3-chloro-2-butanone (٠.٣٩ ملليلتر) في DMF (١٠ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٩ ساعة. يضاف ethyl acetate وماء إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: ethyl acetate <- methanol:ethyl acetate = ١:٥) لنحصل على ١.٣ جم من مركب العنوان.

تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 329 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.50 (d, J=7.2Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.24 (q, J=7.2Hz, 1H), 6.52 (d, J=16.4Hz, 1H), 6.95 (brs, 1H), 7.18 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.22 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.72 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.79 (brs, 1H).

(٢) تخليق

1-(4-fluorobenzyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl]-4,5-dimethyl-1H-imidazole

يقلب عند ١٢٠°مئوية لمدة ست ساعات ويقلب إضافيا عند ١٥٠°مئوية لمدة ١٢ ساعة محلول من 1-methyl-2-oxopropyl (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] acrylate (١.٣١ جم) و ammonium acetate (٦.١ جم) في acetic acid (١٠

ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex™ NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate <- methanol:ethyl acetate = ١:٥) لنحصل على ٢٥٦ مجم من منتج خام من 2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4,5-dimethyl-1H-imidazole. يضاف sodium hydride (يحتوي على زيت معدني عند ٦٠٪، ٣٣ مجم) إلى محلول من المنتج الخام في DMF (٥ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ دقيقة. يضاف 4-fluorobenzyl bromide (٠.١ ملليلتر) إلى محلول التفاعل، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex™ NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate <- methanol:ethyl acetate = ١:٥) لنحصل على ٤٩ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

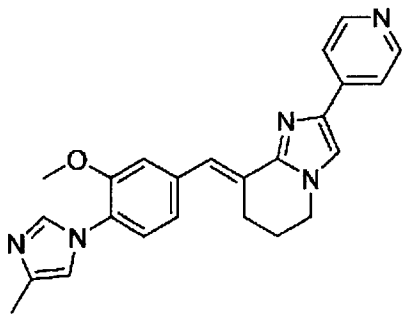
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.09 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.76 (d, J=16.4Hz, 1H), 6.88 (brs, 1H), 6.97-7.04 (m, 5H), 7.08 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.0, 1H), 7.54 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.66 (d, J=1.2Hz, 1H).

مثال ٣٠

تخليق

8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-2-pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine

[الصيغة ٧٦]



(١) تخليق

2,2-dimethoxy-2-pyridin-4-ylethyl 5-chloro-2-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}valerate

يضاف على التوالي EDC (١.٢٨ جم)، HOBT (٩٠٢ مجم) وIPEA (٢.٣٣ ملليلتر) إلى محلول من 5-chloro-2-{1-[3-methoxy-4-(4-methylimidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}valeric acid trifluoroacetic acid salt (١ جم) و-β,β-dimethoxy-4-pyridineethaneamine dihydrochloride (٧٤٠ مجم) كمركب معروف (CAS #167897-36-1) في DMF (١٥ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يضاف ethyl acetate وماء إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي ثم تجفف فوق sodium sulfate لامائي وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex™ NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate:heptane = ١:٢) لنحصل على ٨٢٢ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.70-1.78 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.54-2.59 (m, 2H), 3.26 (s, 6H), 3.45-3.49 (m, 2H), 3.81-3.89 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 5.59 (m, 1H), 6.88-6.94 (m, 3H), 7.46 (dd, J=4.8, 2.0Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.66 (dd, J=4.8, 2.0Hz, 2H).

(٢) تخليق

1-(2,2-dimethoxy-2-pyridin-4-ylethyl)-3-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}piperidin-2-one

يبرد إلى صفر°مئوية محلول من 2,2-dimethoxy-2-pyridin-4-ylethyl 5-chloro-2-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}valerate (٨٠٠

مجم) في DMF (٨ ملليلتر). يضاف sodium hydride (يحتوي على زيت معدني ٦٠٪، ٩٦ مجم) إلى محلول التفاعل، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يضاف ماء وethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق sodium sulfate لامائي، ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex™ NH، مذيب التصفية: ethyl acetate:heptane = ٢:١) لنحصل على ٥٨٦.٩ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.63-1.67 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.61-2.65 (m, 2H), 3.14-3.18 (m, 2H), 3.29 (s, 6H), 3.83 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 6.90-6.96 (m, 3H), 7.21 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.45 (dd, J=4.8, 2.0Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.60 (dd, J=4.8, 2.0Hz, 2H).

(٣) تخليق

3-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-1-(2-oxo-2-pyridin-4-ylethyl)piperidin-2-one

يضاف hydrochloric acid مركز (١٠ ملليلتر) إلى 1-(2,2-dimethoxy-2-pyridin-4-yl ethyl)-3-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene} piperidin-2-one (٥٨٠ مجم)، ويقلب الخليط عند ٥٥°مئوية لمدة أربع ساعات. بعد التأكد من اختفاء المواد الخام، يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض. يضاف ماء sodium bicarbonate مشبع وethyl acetate إلى المادة المتخلفة الناتجة، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، ثم تجفف فوق sodium sulfate لامائي وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex™ NH، مذيب التصفية: ethyl acetate:heptane = ٢:١) لنحصل على ٣٤٦.٢ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.98-2.05 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.88-2.93 (m, 2H), 3.52-3.56 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.91 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.02-7.06 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.77 (dd, J=4.8, 2.0Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.84 (dd, J=4.8, 2.0Hz, 2H).

(٤) تخليق

8-{1-[3-methoxy-4-(4-methylimidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-2-pyridin-4-yl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine

يقلب عند ١٢٠°مئوية لمدة خمس ساعات محلول من 3-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-1-(2-oxo-2-pyridin-4-ylethyl)piperidin-2-one (١٥٠ مجم) وammonium acetate (٥٥٥ مجم) في acetic acid (٢ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، ثم تجفف فوق sodium sulfate لامائي وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex^{TM} NH؛ مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate -> ethyl acetate-2-propanol) لنحصل على ١٢١.٥ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

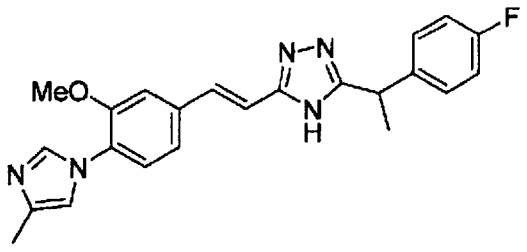
ESI-MS; m/z 398 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.02-2.17 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.95-2.99 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.13-4.17 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.08-7.11 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.71 (dd, J=4.8, 2.0Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.59 (dd, J=4.8, 2.0Hz, 2H).

مثال ٣١

تخليق

3-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4H-[1,2,4]triazole

[الصيغة ٧٧]



(١) تخليق

2-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]vinyl}-[1,3,4]oxadiazole

نحصل على ٢٣ مـن مركـب العنـوان مـن (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid hydrazide dihydrochloride (١٠٠ مجم) و4-fluoro-α-methylphenylacetic acid (٣٣ مجم) بنفس الطريقة كما في المثال ١٦. تكـون القيمـة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 405 [M^+ + H].

(٢) تخليق

3-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]vinyl}-4H-[1,2,4]triazole

يقلب عند ١٥٠°مئوية لمدة ١٠ ساعات محلـول مـن 2-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-[1,3,4]oxadiazole (٢٣ مجم) وammonium acetate (٨٨ مجم) في acetic acid (١ ملليلتر). يتـرك محلـول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضـاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة، وتنفصل الطبقة العضـوية. تجفـف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضـغط مخفـض. تنقى المادة المتخلفة بتحليـل كرمـاتوجرافي عمـودي هـلام silica (مـذيب التصـفية: ethyl acetate <- methanol:ethyl acetate = ١:٥) لنحصل على ٨ مجـم مـن مركـب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

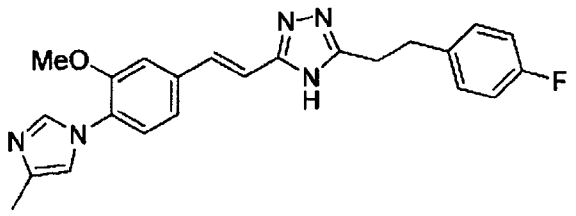
ESI-MS; m/z 404 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.77 (d, J=7.2Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.31 (q, J=7.2Hz, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.01 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.05 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.15 (brd, J=8.0Hz, 1H), 7.16 (brs, 1H), 7.22 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.8, 4.8Hz, 2H), 7.56 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.71 (brs, 1H).

مثال ٣٢

تخليق

3-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]vinyl}-4H-[1,2,4]triazole

[الصيغة ٧٨]



(١) تخليق

2-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]vinyl}-[1,3,4]oxadiazole

نحصل على ٣٣ مجم من مركب العنوان من (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid hydrazide dihydrochloride (١٠٠ مجم) و3-(4-fluorophenyl)propionic acid (٣٣ مجم) بنفس الطريقة كما في المثال ١٦. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 405 [M^+ + H].

(٢) تخليق

3-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]vinyl}-4H-[1,2,4]triazole

يقلب عند ١٥٠°مئوية لمدة ١٠ ساعات محلول من 2-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-[1,3,4]oxadiazole (٣٣ مجم) وammonium acetate (١٢٦ مجم) في acetic acid (١ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: ethyl acetate <- ethyl acetate :methanol = ١:٥) لنحصل على ٨ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

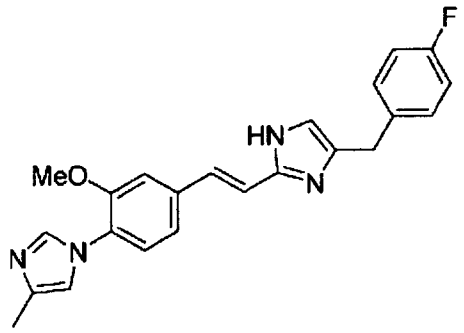
ESI-MS; m/z 404 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.31 (s, 3H), 3.11 (s, 4H), 3.88 (s, 3H), 6.94 (brs, 1H), 6.96 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.07 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.13 (dd, J=8.8, 5.6Hz, 2H), 7.17 (brd, J=8.8Hz, 1H), 7.18 (brs, 1H), 7.23 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.57 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.74 (brs, 1H).

مثال ٣٣

تخليق

4-(4-fluorobenzyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-1H-imidazole

[الصيغة ٧٩]



(١) تخليق

(E)-N-[3-(4-fluorophenyl)-2-oxopropyl]-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylamide

يضاف diethyl cyanophosphonate (٠.١٢ ملليلتر) إلى محلول من (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid (٢٠٠ مجم) و triethyl amine (٠.٥٤ ملليلتر) في DMF (٢ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند صفر°مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف بالتنقيط محلول من 1-amino-3-(4-fluorophenyl)propan-2-one hydrochloride (CAS# 93102-98-8، ١٥٨ مجم) في DMF (١ ملليلتر) إلى محلول التفاعل خلال ٢٠ دقيقة، ويقلب محلول التفاعل عند صفر°مئوية لمدة ساعة ونصف. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة:

(١:٥ = methanol:ethyl acetate <– ethyl acetate :مذيب التصفية؛ Chromatorex^{TM} NH
لنحصل على ٤٣ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 408 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.34 (d, J=4.4Hz, 2H), 6.35 (brt, J=4.4Hz, 1H), 6.46 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.05 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.13 (brs, 1H), 7.15-7.26 (m, 4H), 7.60 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.71 (brs, 1H).

(٢) تخليق

4-(4-fluorobenzyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-1H-imidazole

يسخن مع إعادة تكثيف البخار لمدة ١٦ ساعة محلول من (E)-N-[3-(4-fluorophenyl)-2-oxopropyl]-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylamide (٤٣ مجم) وammonium acetate (١٦٣ مجم) في acetic acid (١ ملليلتر) وxylene (٥ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex^{TM} NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate <– ethyl acetate :methanol = ١:٥) لنحصل على ١٣ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

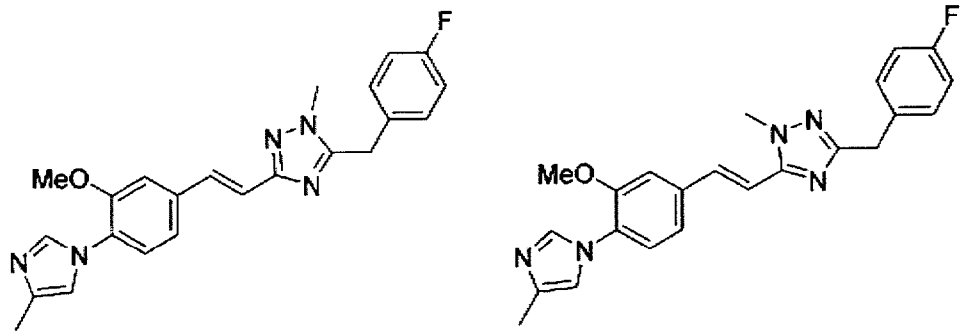
ESI-MS; m/z 389 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.28 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 6.75 (brs, 1H), 6.90 (brs, 1H), 6.94 (d, J=16.4Hz, 1H), 6.96 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.01 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.04 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.18-7.24 (m, 3H), 7.66 (s, 1H).

المثالان ٣٤ و٣٥

تخليق

5-(4-fluorobenzyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-1-methyl-1H-[1,2,4]triazole and 3-(4-fluorobenzyl)-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-1H-[1,2,4]triazole

[الصيغة ٨٠]



يضاف sodium hydrate (يحتوي على زيت معدني ٦٠٪، ٦ مجم) إلى محلول من 3-(4-fluorobenzyl)-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-4H-[1,2,4]triiazole (١٨ مجم) في THF (١ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف iodomethane (٢٠ مجم) إلى محلول التفاعل، ثم يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة ونصف. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي هلام silica (مذيب التصفية: ethyl acetate: ethanol = ٩:١) لنحصل على ٦ مجم من 5-(4-fluorobenzyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-1H-[1,2,4]triazole و٢ مجم من 3-(4-fluorobenzyl)-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-1-methyl-1H-[1,2,4]triazole.

تكون القيم المميزة للمركب 5-(4-fluorobenzyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-1H-[1,2,4]triazole كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.16 (s, 2H), 6.92 (brs, 1H), 7.02 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.04 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.15-7.26 (m, 5H), 7.53 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.71 (brs, 1H).

تكون القيم المميزة للمركب 3-(4-fluorobenzyl)-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-1H-[1,2,4]triazole كما يلي.

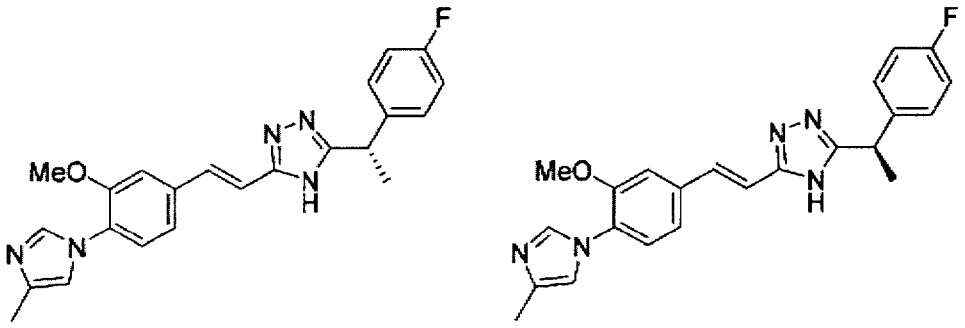
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.31 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 6.85 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.93 (brs, 1H), 6.98 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.14 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.22 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.4, 5.6Hz, 2H), 7.65 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.74 (brs, 1H).

المثالان ٣٦ و٣٧

تخليق

(+)-3-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4H-[1,2,4]triazole and (-)-3-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4H-[1,2,4]triazole

[الصيغة ٨١]



تنفصل راسيمات مخلقة بواسطة الطريقة في المثال ٣١، 3-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4H-[1,2,4] triazole (٧٢ مجم)، بواسطة CHIRALCEL™ OD-H مصنوع في Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم، طور متحرك: ethanol:hexane = ٢:٨) لنحصل على مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١١ دقيقة (٢٥ مجم، >٩٩٪ إنانتيومرية زائدة) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٤ دقيقة (٢٦ مجم، >٩٩٪ إنانتيومرية زائدة).

تكون القيم المميزة للمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١١ دقيقة (مثال ٣٦) كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.77 (d, J=7.2Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.31 (q, J=7.2Hz, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.01 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.05 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.15

(brd, J=8.0Hz, 1H), 7.16 (brs, 1H), 7.22 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.8, 4.8Hz, 2H), 7.56 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.71 (brs, 1H).

تكون القيم المميزة للمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٤ دقيقة (مثال ٣٧) كما يلي.

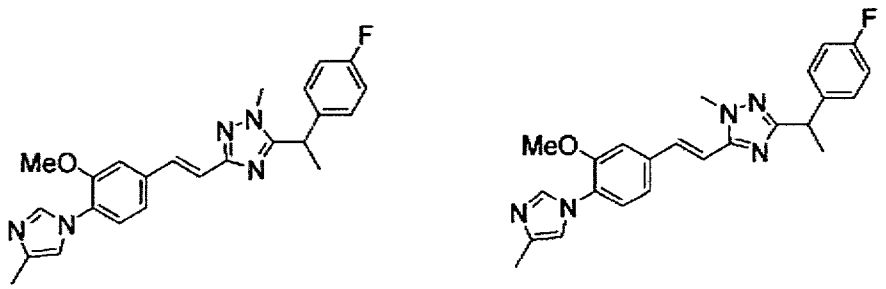
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.77 (d, J=7.2Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.31 (q, J=7.2Hz, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.01 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.05 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.15 (brd, J=8.0Hz, 1H), 7.16 (brs, 1H), 7.22 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.8, 4.8Hz, 2H), 7.56 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.71 (brs, 1H).

المثالان ٣٨ و٣٩

تخليق

5-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]vinyl}-1-methyl-1H-[1,2,4]triazole and 3-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-1H-[1,2,4] triazole

[الصيغة ٨٢]



نحصل على ٤ مجم من 5-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-1H-[1,2,4]triazole و٢ مجم من 3-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]vinyl}-1-methyl-1H-[1,2,4]triazole بنفس الطريقة كما في المثالان ٣٤ و٣٥ من (+)-3-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4H-[1,2,4]triazole (٢٥ مجم) الناتج في المثال ٣٦.

تكون القيم المميزة للمركب 5-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-1H-[1,2,4]triazole كما يلي.

ESI-MS; m/z 418 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.76 (d, J=7.6Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.20 (q, J=7.6Hz, 1H), 6.93 (brs, 1H), 7.01 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.07 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.16-7.21 (m, 4H), 7.23 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.57 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.71 (brs, 1H).

تكون القيم المميزة للمركب 3-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-1H-[1,2,4]triazole كما يلي.

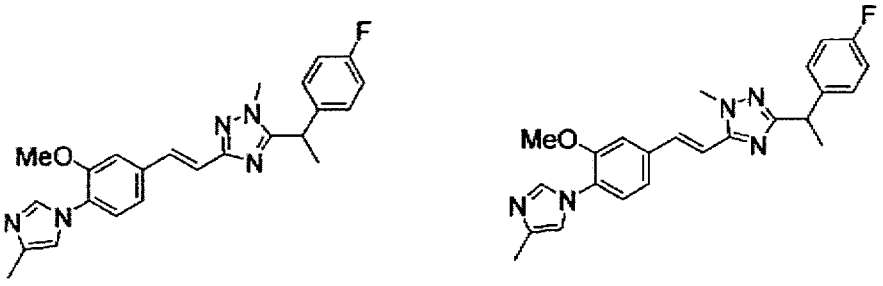
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.70 (d, J=7.6Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.25 (q, J=7.6Hz, 1H), 6.85 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.93 (brs, 1H), 6.98 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.13 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.64 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.72 (brs, 1H).

المثالان ٤٠ و ٤١

تخليق

5-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]vinyl}-1-methyl-1H-[1,2,4]triazole and 3-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-1H-[1,2,4] triazole

[الصيغة ٨٣]



نحصل على ٦ مجم من 5-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-1H-[1,2,4]triazole و ٢ مجم من 3-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)

phenyl]vinyl}-1-methyl-1H-[1,2,4]triazole بنفس الطريقة كما في المثالان ٣٤ و٣٥ من (-)-3-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4H-[1,2,4]triazole (٢٦ مجم) الناتج في المثال ٣٧.

تكون القيم المميزة للمركب 5-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-1H-[1,2,4]triazole كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.76 (d, J=7.6Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.20 (q, J=7.6Hz, 1H), 6.93 (brs, 1H), 7.01 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.07 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.16-7.21 (m, 4H), 7.23 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.57 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.71 (brs, 1H).

تكون القيم المميزة للمركب 3-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-1H-[1,2,4]triazole كما يلي.

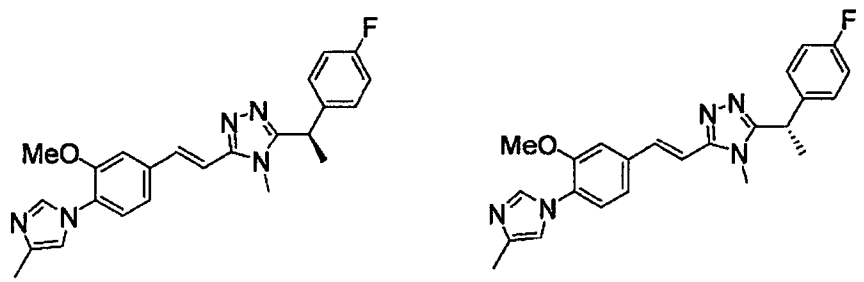
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.70 (d, J=7.6Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.25 (q, J=7.6Hz, 1H), 6.85 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.93 (brs, 1H), 6.98 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.13 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.64 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.72 (brs, 1H).

المثالان ٤٢ و٤٣

تخليق

(+)-3-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazole and (-)-3-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazole

[الصيغة ٨٤]



يضاف محلول من ٤٠٪ methylamine في acetic acid (١ ملليلتر) إلى محلول من 2-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-[1,3,4]oxadiazole (٨٥ مجم) مخلق بواسطة الطريقة في المثال ٣١ في xylene (٢٠ ملليلتر)، ويسخن محلول التفاعل مع إعادة تكثيف البخار لمدة ١٢ ساعة بينما يزال الماء عند درجة حرارة غليان ثابتة بواسطة جهاز Dean-Stark. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. بعدئذ، يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل LC-MS لنحصل على trifluoroacetate من راسيمات مركب العنوان. يخفف trifluoroacetate الناتج من راسيمات مركب العنوان مع ethyl acetate. يضاف ماء sodium bicarbonate مشبع إلى المحلول، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنفصل المادة المتخلفة بواسطة CHIRALCEL^{TM} OD-H مصنوع في Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol:hexane = ٢:٨) لنحصل على مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٣ دقيقة (١٣ مجم، >٩٩٪ إنانتيومرية زائدة) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٩ دقيقة (١١ مجم، >٩٩ إنانتيومرية زائدة).

تكون القيم المميزة للمركب (+)-3-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazole كما يلي.

ESI-MS; m/z 418 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.83 (d, J=7.2Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.16 (q, J=7.2Hz, 1H), 6.77 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.00 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.13 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.14-7.26 (m, 4H), 7.71 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.72 (brs, 1H).

تكون القيم المميزة للمركب (-)-3-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazole كما يلي.

ESI-MS; m/z 418 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.83 (d, J=7.2Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.16 (q, J=7.2Hz, 1H), 6.77 (d, J=16.0Hz, 1H),

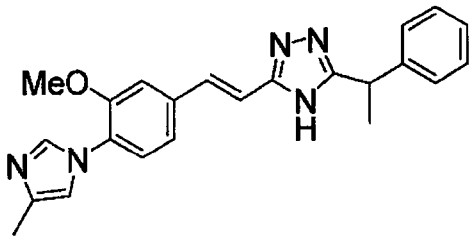
6.92 (brs, 1H), 7.00 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.13 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.14-7.26 (m, 4H), 7.71 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.72 (brs, 1H).

مثال ٤٤

تخليق

3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5-(1-phenyl ethyl)-4H-[1,2,4]triazole

[الصيغة ٨٥]



نحصل على ٨٠ مجم من (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] acrylic acid hydrazide dihydrochloride (٢٠٠ مجم) و2-phenylpropionic acid (٨٧ مجم) بنفس الطريقة كما في المثال ١٦. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

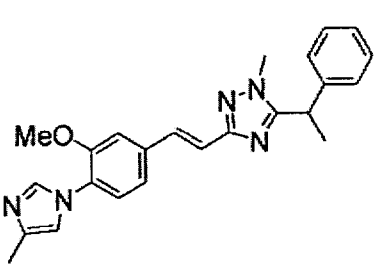
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.80 (d, J=7.2Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.32 (q, J=7.2Hz, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.08 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.17 (brd, J=7.6Hz, 1H), 7.18 (brs, 1H), 7.22 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.28-7.39 (m, 5H), 7.57 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.69 (d, J=0.8Hz, 1H).

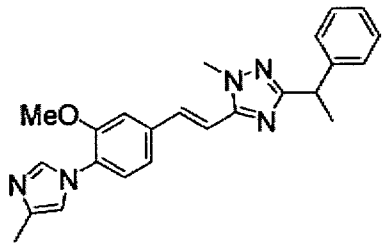
المثالان ٤٥ و٤٦

تخليق

3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-5-(1-phenylethyl)-1H-[1,2,4]triazole and 5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-3-(1-phenylethyl)-1H-[1,2,4]triazole

[الصيغة ٨٦]





نحصل على ٥ مجم من 3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]vinyl}-1-methyl-5-(1-phenylethyl)-1H-[1,2,4]triazole و ١٠ مجم من 5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-3-(1-phenylethyl)-1H-[1,2,4]triazole بنفس الطريقة كما في المثالان ٣٤ و٣٥ من 3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5-(1-phenylethyl)-4H-[1,2,4]triazole (٨٠ مجم) الناتج في المثال ٤٤.

تكون القيمة المميزة للمركب 3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-5-(1-phenylethyl)-1H-[1,2,4]triazole كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.79 (d, J=7.2Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.20 (q, J=7.2Hz, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.08 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.16-7.23 (m, 5H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.32 (t, J=6.8Hz, 2H), 7.58 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.70 (d, J=0.8Hz, 1H).

تكون القيم المميزة للمركب 5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-methyl-3-(1-phenylethyl)-1H-[1,2,4]triazole كما يلي.

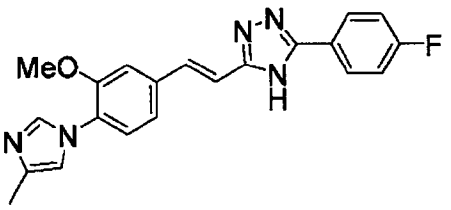
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.72 (d, J=7.2Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.27 (q, J=7.2Hz, 1H), 6.86 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.94 (brs, 1H), 7.15 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.18-7.28 (m, 3H), 7.31 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.40 (dd, J=7.6, 0.8Hz, 2H), 7.65 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.73 (brs, 1H).

مثال ٤٧

تخليق

3-(4-fluorophenyl)-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-4H-[1,2,4]triazole

[الصيغة ٨٧]



نحصل على ٧ مجم من مركب العنوان من (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid hydrazide dihydrochloride (٥٨ مجم) و 4-fluoro benzoic acid (٣٥ مجم) بنفس الطريقة كما في المثال ١٦. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

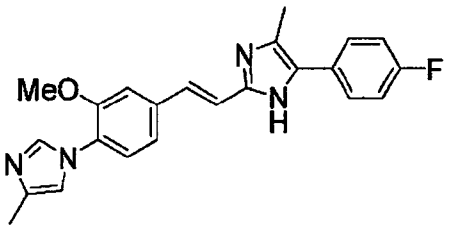
ESI-MS; m/z 376 [M^++H]. ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ (ppm): 2.28 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.98 (brs, 1H), 7.10 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.27 (brd, J=8.0Hz, 1H), 7.30 (brs, 1H), 7.31 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.64 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.74 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.02-8.08 (m, 2H).

مثال ٤٨

تخليق

5-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-4-methyl-1H-imidazole

[الصيغة ٨٨]



نحصل على ١٦ مجم من مركب العنوان من (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid (١٠٠ مجم) و α-bromopropiophenone (٩٨ مجم) بنفس الطريقة كما في المثال ٦. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.91 (brs, 1H), 6.99 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.00 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.05 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.14 (d,

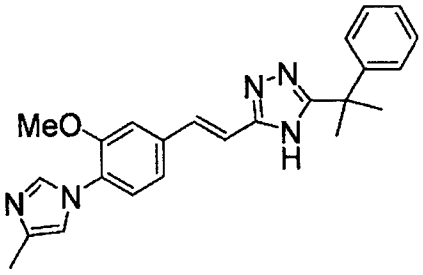
J=8.0Hz, 1H), 7.25 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.41 (t, J=7.2Hz, 2H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.68 (d, J=1.2Hz, 1H).

مثال ٤٩

تخليق

3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5-(1-methyl-1-phenylethyl)-4H-[1,2,4]triazole

[الصيغة ٨٩]



نحصل على ١٦ مجم من مركب العنوان من (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid (٦٦ مجم) و α,α-dimethylphenylacetic acid (٤٧ مجم) بنفس الطريقة كما في المثال ١٦. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

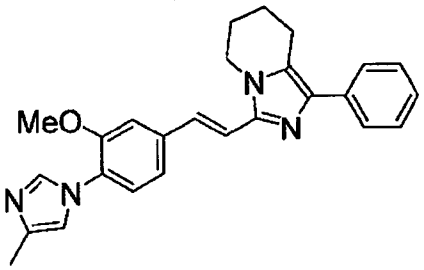
ESI-MS; m/z 400 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.85 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.92 (brs, 1H), 7.10 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.14 (dd, J=8.0, 2.4Hz, 1H), 7.19 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.32-7.36 (m, 4H), 7.58 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.66 (d, J=1.2Hz, 1H).

مثال ٥٠

تخليق

3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridine

[الصيغة ٩٠]



تخليق

(E)-1-[2-(hydroxyphenylmethyl)piperidin-1-yl]-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]propenone

يضاف IPEA (٠.٢ ملليلتر)، HOBT (٧٨ مجم) وEDC (١١١ مجم) إلى محلول من (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid (١٠٠ مجم) و phenylpiperidin-2-ylmethanol (CAS No. 23702-98-9، ٧٤ مجم) في DMF (٣ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٤ ساعة. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: ethyl acetate <- methanol:ethyl acetate = ١:٥) لنحصل على ١٢٦ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 432 [M^+ + H].

تخليق

(E)-1-[2-benzoylpiperidin-1-yl]-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]propenone

يضاف Dess-Martin periodinane (٢٤٨ مجم) إلى محلول من (E)-1-[2-(hydroxy phenylmethyl)piperidin-1-yl]-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] propenone (١٢٦ مجم) في chloroform (٥ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. ينقى محلول التفاعل بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: heptane:ethyl acetate = ١:١ <- ethyl acetate <-

methanol :ethyl acetate = ١:٩) لنحصل على ٩٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.50-1.92 (m, 5H), 2.21-2.30 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.49-3.58 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.97-4.05 (m, 1H), 6.22 (brd, J=6.0Hz, 1H), 6.93 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.94 (brs, 1H), 7.13 (brs, 1H), 7.20 (brd, J=8.0Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.47 (t, J=7.2Hz, 2H), 7.57 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.65 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.97 (d, J=7.2Hz, 2H).

تخليق

3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridine

يقلب عند ١٥٠°مئوية لمدة أربع ساعات محلول من (E)-1-[2-benzoylpiperidin-1-yl]-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]propenone (٩٠ مجم) و ammonium acetate (٣٢٤ مجم) في acetic acid (١ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. بعدئذ، يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate:heptane = ١:١ <- ethyl acetate <- methanol:ethyl acetate = ١:٩) لنحصل على ٥٢ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

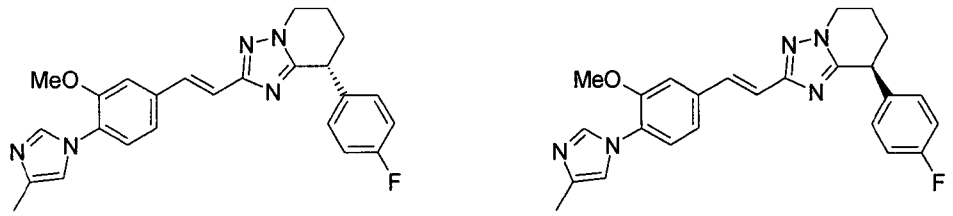
ESI-MS; m/z 411 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.86-1.94 (m, 2H), 2.04-2.10 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.05 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.12 (t, J=6.4Hz, 2H), 6.92 (brs, 1H), 6.93 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.14 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.19 (dd, J=8.4, 1.2Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.40 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.60 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.70 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.74 (dd, J=7.6, 1.2Hz, 2H).

المثالان ٥١ و٥٢

تخليق

(+)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and (-)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

[الصيغة ٩١]



تخليق tert-butyl N'-[5-chloro-2-(4-fluorophenyl)pentanoyl]hydrazinecarboxylate

يضاف IPEA (٢.٢٢ ملليلتر)، HOBT (٥٧٣ مجم) وEDC (٨١٣ مجم) إلى محلول من 5-chloro-2-(4-fluorophenyl)pentanoic acid (٤٩٠ مجم) مخلق طبقا للطريقة الموصوفة في (Tetrahedron Letters, 2003, vol.44, p.365) وtert-butyl carbazate (٤٢٠ مجم) في DMF (٥ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يضاف ethyl acetate وhydrochloric acid مائي ١ عياري إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع ماء sodium bicarbonate مشبع، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: heptane -> ethyl acetate:heptane = ١:١) لنحصل على ٥١٧ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 367 [M^++Na].^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.44 (s, 9H), 1.61-1.85 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 1H), 2.22-2.32 (m, 1H), 3.38 (t, J=7.2Hz, 1H), 3.46-3.57 (m, 2H), 7.03 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.11 (brs, 1H), 7.28 (dd, J=8.4, 5.6Hz, 2H).

تخليق 5-chloro-2-(4-fluorophenyl)pentanoic acid hydrazide hydrochloride

يضاف محلول من hydrochloric acid ٤ عياري في ethyl acetate (٢ ملليلتر) إلى محلول من tert-butyl N'-[5-chloro-2-(4-fluorophenyl)pentanoyl]hydrazinecarboxylate (٥١٧ مجم) في ethyl acetate (٢ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة

لمدة أربع ساعات. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض لنحصل على ٣٤٢ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ (ppm): 1.64-1.81 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 1H), 2.15-2.25 (m, 1H), 3.53-3.60 (m, 3H), 7.07 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.39 (dd, J=8.4, 4.8Hz, 2H).

تخليق

5-chloro-2-(4-fluorophenyl)pentanoic acid N'-{(E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acryloyl}hydrazide

يضاف IPEA (١.٢٨ ملليلتر)، HOBT (٣٣٠ مجم) وEDC (٤٦٨ مجم) إلى محلول من 5-chloro-2-(4-fluorophenyl)pentanoic acid hydrazide hydrochloride (٣٤٢ مجم) و(E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid (٣١٥ مجم) في DMF (٥ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٤ ساعة. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: ethyl acetate <- methanol:ethyl acetate = ١:٥) لنحصل على ٤٢٧ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 485 [M^+ + H].

تخليق

2-[4-chloro-1-(4-fluorophenyl)butyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-[1,3,4]oxadiazole

يضاف imidazole (٢١١ مجم)، carbon tetrabromide (١ جم) وtriphenylphosphine (٢٤٤ مجم) إلى محلول من 5-chloro-2-(4-fluorophenyl)pentanoic acid N'-{(E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acryloyl}hydrazide (٣٠٠ مجم) في methylene chloride (٥ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٤ ساعة. ينقى محلول التفاعل بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate:heptane = ١:١ -> ethyl acetate) لنحصل على ٢٦٤ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 467 [M^+ + H].

تخليق

(+)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and (-)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

يقلب عند ١٥٠°مئوية لمدة خمس ساعات ونصف محلول من 2-[4-chloro-1-(4-fluoro phenyl)butyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-[1,3,4]oxadiazole (٢٦٤ مجم) و ammonium acetate (٨٧١ مجم) في acetic acid (٢ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. بعدئذ، يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate <- methanol:ethyl acetate = ١:٤) لنحصل على ١٢٠ مجم من راسيمات مركب العنوان. تنفصل الراسيمات الناتجة بواسطة CHIRALPAK™ IA مصنوع في Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol:hexane = ١:١) لنحصل على مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٤ دقيقة (٤٣ مجم، >٩٩٪ إنانتيومرية زائدة) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٧ دقيقة (١٤ مجم، >٩٩٪ إنانتيومرية زائدة).

تكون القيم المميزة للمركب (+)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a] pyridine كما يلي.

ESI-MS; m/z 430 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.00-2.25 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.30-2.40 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.25-4.35 (m, 3H), 6.90 (brs, 1H), 7.02 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.05 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.8, 4.8Hz, 2H), 7.13 (brd, J=7.6Hz, 1H), 7.14 (brs, 1H), 7.20 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.51 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.69 (d, J=0.8Hz, 1H).

تكون القيم المميزة للمركب (-)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a] pyridine كما يلي.

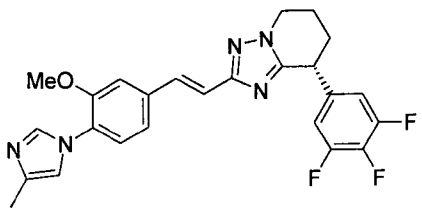
ESI-MS; m/z 430 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.00-2.25 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.30-2.40 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.25-4.35 (m, 3H), 6.90 (brs, 1H), 7.02 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.05 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.8, 4.8Hz, 2H), 7.13 (brd, J=7.6Hz, 1H), 7.14 (brs, 1H), 7.20 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.51 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.69 (d, J=0.8Hz, 1H).

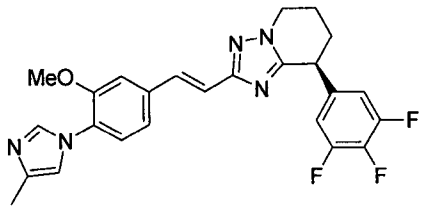
المثالان ٥٣ و٥٤

تخليق

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

[الصيغة ٩٢]





تخليق

tert-butyl N'-[5-chloro-2-(3,4,5-trifluorophenyl)pentanoyl]hydrazinecarboxylate and tert-butyl N'-[5-(benzotriazol-1-yloxy)-2-(3,4,5-trifluorophenyl)pentanoyl] hydrazinecarboxylate

يضاف IPEA (١.٧ ملليلتر)، HOBT (٨٥١ مجم) وEDC (١.٢ جم) إلى محلول من 5-chloro-2-(3,4,5-trifluorophenyl)pentanoic acid (٨٤٠ مجم) مخلق طبقا للطريقة الموصوفة في (Tetrahedron Letters, 2003, vol.44, p.365) و tert-butyl carbazate (٥٠٠ مجم) في DMF (٥ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٣ ساعة. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل،

وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: heptane <- ethyl acetate:heptane = ١:١) لنحصل على ٧١٨ مجم من tert-butyl N'-[5-chloro-2-(3,4,5-trifluorophenyl)pentanoyl]hydrazine carboxylate و ٤٢٠ مجم من tert-butyl N'-[5-(benzotriazol-1-yloxy)-2-(3,4,5-trifluoro phenyl)pentanoyl] hydrazinecarboxylate.

تكون القيم المميزة للمركب tert-butyl N'-[5-chloro-2-(3,4,5-trifluorophenyl) pentanoyl]hydrazinecarboxylate كما يلي.

ESI-MS; m/z 403 [M^++Na].^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.45 (s, 9H), 1.64-2.00 (m, 3H), 2.15-2.26 (m, 1H), 3.30 (t, J=7.2Hz, 1H), 3.47-3.60 (m, 2H), 6.99 (dd, J=8.4, 6.4Hz, 2H).

تكون القيم المميزة للمركب tert-butyl N'-[5-(benzotriazol-1-yloxy)-2-(3,4,5-trifluorophenyl) pentanoyl]hydrazinecarboxylate كما يلي.

ESI-MS; m/z 480 [M^+ + H].

تخليق tert-butyl [2-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)piperidin-1-yl]carbamate

يضاف sodium iodide (١٣١ مجم) و sodium hydride (يحتوي على زيت معدني ٤٠٪، ٧٠ مجم) إلى محلول من tert-butyl N'-[5-(benzotriazol-1-yloxy)-2-(3,4,5-trifluoro phenyl)pentanoyl]hydrazinecarboxylate (٤٢٠ مجم) في DMF (٣ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند ١٠٠°مئوية لمدة ١٩ ساعة. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: heptane <- ethyl acetate) لنحصل على ١٣٤ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ (ppm): 1.50 (s, 9H), 1.90-2.05 (m, 3H), 2.15-2.23 (m, 1H), 3.61-3.80 (m, 3H), 6.70 (brs, 1H), 6.90 (t, J=8.0, 6.8Hz, 2H).

تخليق 1-amino-3-(3,4,5-trifluorophenyl)piperidin-2-one hydrochloride

يضاف محلول من hydrochloric acid ٤ عياري (١ ملليلتر) إلى محلول من tert-butyl [2-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)piperidin-1-yl]carbamate (١٣٤ مجم) في chloroform (١ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ثلاث ساعات. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض لنحصل على ١٠٩ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 245 [M^+ + H].

تخليق

(E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-N-[2-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)piperidin-1-yl]acrylamide

يضاف IPEA (٠.٤١ ملليلتر)، HOBT (١٠٥ مجم) وEDC (١٤٩ مجم) إلى محلول من 1-amino-3-(3,4,5-trifluorophenyl)piperidin-2-one hydrochloride (١٠٩ مجم) و(E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid (١٠٠ مجم) في DMF (٢ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ثلاث ساعات. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: ethyl acetate <- methanol:ethyl acetate = ١:٥) لنحصل على ٩٥ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 485 [M^++H]. ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ (ppm): 1.94-2.10 (m, 3H), 2.22-2.30 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 3.64-3.72 (m, 1H), 3.78-3.82 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.41 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.88 (brd, J=8.0Hz, 1H), 6.90 (brs, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.00 (dd, J=6.8, 3.6Hz, 2H), 7.14 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.44 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.74 (d, J=1.2Hz, 1H), 9.87 (brs, 1H).

تخليق

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and (-)-2-{(E)-2-[3-

methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

يقلب عند ١٢٠°مئوية لمدة ساعة واحدة محلول من (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-N-[2-oxo-3-(3,4,5-trifluorophenyl)piperidin-1-yl] acrylamide (٩٥ مجم) في phosphorus oxychloride (٢ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز تحت ضغط مخفض. يضاف ammonium acetate (٣٠٢ مجم) إلى محلول من المادة المتخلفة في acetic acid (١ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند ١٥٠°مئوية لمدة ثلاث ساعات. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. بعدئذ، يضاف ethyl acetate ومحلول ماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate:heptane = ١:١ -> ethyl acetate) لنحصل على ٥٠ جم من راسيمات مركب العنوان. تنفصل الراسيمات الناتجة بواسطة CHIRALPAK™ IA مصنوع في Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) لنحصل على مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٩ دقيقة (٢٥ مجم، >٩٩٪ إنانتيومرية زائدة) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٣٣ دقيقة (٢٢ مجم، >٩٩٪ إنانتيومرية زائدة).

تكون القيم المميزة للمركب (+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine كما يلي.

ESI-MS; m/z 466 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.97-2.25 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.32-2.42 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.24-4.30 (m, 3H), 6.82 (dd, J=8.0, 6.0Hz, 2H), 6.91 (brs, 1H), 7.05 (d, J=16.8Hz, 1H), 7.14 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.21 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.50 (d, J=16.8Hz, 1H), 7.69 (d, J=1.2Hz, 1H).

تكون القيم المميزة للمركب (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine كما يلي.

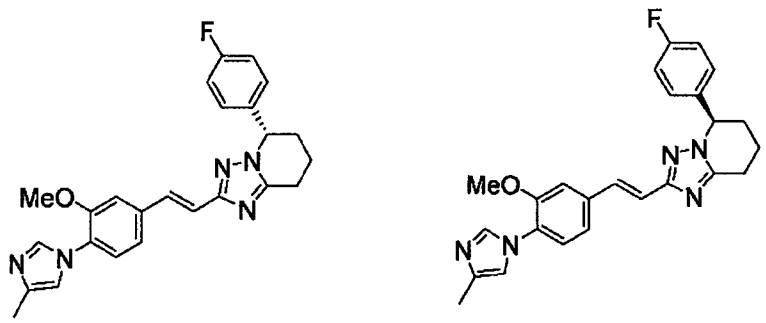
ESI-MS; m/z 466 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.97-2.25 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.32-2.42 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.24-4.30 (m, 3H), 6.82 (dd, J=8.0, 6.0Hz, 2H), 6.91 (brs, 1H), 7.05 (d, J=16.8Hz, 1H), 7.14 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.21 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.50 (d, J=16.8Hz, 1H), 7.69 (d, J=1.2Hz, 1H).

المثالان ٥٥ و٥٦

تخليق

(+)-5-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and (-)-5-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

[الصيغة ٩٣]



تخليق methyl 5-(N'-tert-butoxycarbonylhydrazino)-5-(4-fluorophenyl)pentanoate

يسخن مع إعادة تكثيف البخار لمدة ست ساعات محلول من methyl 5-(4-fluoro phenyl)-5-oxopentanoate (CAS No. 149437-67-2، ١١٦ مجم) و tert-butyl carbazate (٧٣ مجم) في 2-propanol (٣ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة، ثم يضاف platinum oxide (١٠ مجم) إلى محلول التفاعل. يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة في جو هيدروجين عند ٣.٥ ضغط جوي لمدة ثماني ساعات. يرشح محلول التفاعل خلال Celite، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: heptane: ethyl acetate = ١:٩ <- ethyl acetate:heptane = ١:١) لنحصل على ٨١ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 363 [M^+ + Na].

تخليق tert-butyl [2-(4-fluorophenyl)-6-oxopiperidin-1-yl]carbamate

يضاف محلول sodium hydroxide ١ عياري (٠.٦ ملليلتر) إلى محلول من methyl 5-(N'-tert-butoxycarbonylhydrazino)-5-(4-fluorophenyl)pentanoate (٨١ مجم) في methanol (١ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يضاف hydrochloric acid مائي ٢ عياري (٠.٣ ملليلتر) إلى محلول التفاعل، ويركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض. يضاف HOBT (٦٤ مجم) وEDC (٩١ مجم) إلى محلول من المادة المتخلفة في DMF (١ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: ethyl acetate:heptane = ١:٩ <- ethyl acetate) لنحصل على ٥٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 331 [M^++Na].^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.43 (s, 9H), 1.78-1.91 (m, 3H), 2.25-2.34 (m, 1H), 2.52-2.70 (m, 2H), 4.90 (brs, 1H), 6.42 (brs, 1H), 7.04 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.16 (dd, J=8.8, 4.8Hz, 2H).

تخليق

(E)-N-[2-(4-fluorophenyl)-6-oxopiperidin-1-yl]-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylamide

يضاف trifluoroacetic acid (١ ملليلتر) إلى محلول من tert-butyl [2-(4-fluoro phenyl)-6-oxopiperidin-1-yl]carbamate (٥٠ مجم) في chloroform (١ ملليلتر). يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة ثم يركز تحت ضغط مخفض. يضاف IPEA (٠.١٤ ملليلتر)، HOBT (٦٥ مجم) وEDC (٩٣ مجم) إلى محلول من المادة المتخلفة و(E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid (٤٢ مجم) في DMF (٢ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة خمس ساعات ونصف. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate

لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate <- methanol:ethyl acetate = ١:٥) لنحصل على ٤٢ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.75-2.00 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.35-2.46 (m, 1H), 2.58-2.77 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.09 (t, J=6.4Hz, 1H), 6.28 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.88 (brs, 2H), 6.91 (brd, J=8.0Hz, 1H), 7.05 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.15 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.19 (dd, J=8.8, 5.2Hz, 2H), 7.41 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.92 (brs, 1H).

تخليق

(+)-5-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and (-)-5-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

يقلب (E)-N-[2-(4-fluorophenyl)-6-oxo piperidin-1-yl]-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylamide (٤٢ مجم) في phosphorus oxychloride (١ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز تحت ضغط مخفض. يضاف ammonium acetate (١٤٤ مجم) إلى محلول من المادة المتخلفة في acetic acid (١ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند ١٢٠°مئوية لمدة ساعة واحدة محلول من ١٥٠°مئوية لمدة أربع ساعات. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. بعدئذ، يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate:heptane = ١:١ <- ethyl acetate <- methanol:ethyl acetate = ١:٥) لنحصل على ١٤ مجم من راسيمات مركب العنوان. تنفصل الراسيمات الناتجة بواسطة CHIRALPAK^{TM} IA مصنوع في Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) لنحصل على مركب العنوان

النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٠ دقيقة (٤ مجم، >٩٩٪ إنانتيومريـــة زائـــدة) ومركـــب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٩ دقيقة (٤ مجم، >٩٩٪ إنانتيومرية زائدة).

تكون القـــيم المميـــزة للمركـــب (+)-5-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine كما يلي.

ESI-MS; m/z 430 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.87-2.05 (m, 2H), 2.06-2.15 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.40-2.49 (m, 1H), 3.00-3.09 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 5.43 (t, J=5.6Hz, 1H), 6.91 (brs, 1H), 6.91 (brs, 1H), 6.98-7.08 (m, 5H), 7.12 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.16 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.54 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.69 (brs, 1H).

تكون القـــيم المميـــزة للمركـــب (-)-5-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine كما يلي.

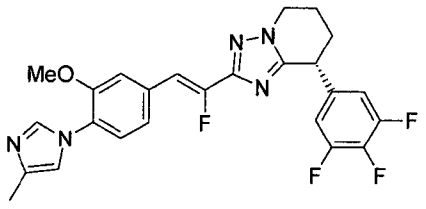
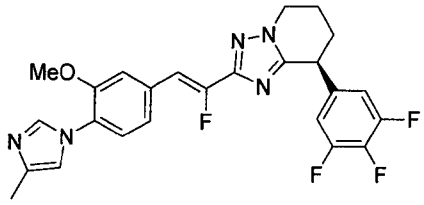
ESI-MS; m/z 430 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.87-2.05 (m, 2H), 2.06-2.15 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.40-2.49 (m, 1H), 3.00-3.09 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 5.43 (t, J=5.6Hz, 1H), 6.91 (brs, 1H), 6.91 (brs, 1H), 6.98-7.08 (m, 5H), 7.12 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.16 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.54 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.69 (brs, 1H).

المثالان ٥٧ و٥٨

تخليق

(+)-2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and (-)-2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

[الصيغة ٩٤]

تخليق 5-chloro-2-(3,4,5-trifluorophenyl)pentanoic acid hydrazide hydrochloride

يضاف محلول من hydrochloric acid ٤ عياري في acetic acid (٢ ملليلتر) إلى محلول من tert-butyl N'-[5-chloro-2-(3,4,5-trifluorophenyl)pentanoyl]hydrazine carboxylate (٣٠٠ مجم) في ethyl acetate (٢ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض لنحصل على ٢٥٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 281 [M^+ + H].

تخليق

5-chloro-2-(3,4,5-trifluorophenyl)pentanoic acid N'-{(Z)-2-fluoro-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acryloyl}hydrazide

يضاف IPEA (٠.١٤ ملليلتر) وBOPCl (١٠٠ مجم) إلى محلول من 5-chloro-2-(3,4,5-trifluorophenyl)pentanoic acid hydrazide hydrochloride (٨٣ مجم) و(Z)-2-fluoro-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid (CAS No. 870838-71-4، ٧٢ مجم) في methylene chloride (٥ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٣ ساعة. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: heptane: ethyl acetate = ١:١ <- ethyl acetate <- methanol:ethyl acetate = ١:٩) لنحصل على ٨٤ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 539 [M^+ + H].

تخليق

2-[4-chloro-1-(3,4,5-trifluorophenyl)butyl]-5-{(Z)-1-fluoro-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-[1,3,4]oxadiazole

يقلب عند ١٢٠°مئوية لمدة سبع ساعات ونصف محلول من 5-chloro-2-(3,4,5-trifluorophenyl)pentanoic acid N'-{(Z)-2-fluoro-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acryloyl}hydrazide (٨٤ مجم) في phosphorus oxychloride (١ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٨١ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 521 [M^+ + H].

تخليق

(+)-2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and (-)-2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

يقلب عند ١٥٠°مئوية لمدة ثلاث ساعات محلول من 2-[4-chloro-1-(3,4,5-trifluorophenyl)butyl]-5-{(Z)-1-fluoro-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-[1,3,4]oxadiazole (٨١ مجم) و ammonium acetate (٣٥٨ مجم) في acetic acid (٢ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. بعدئذ، يضاف sodium bicarbonate وماء ethyl acetate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate:heptane = ١:١ <- ethyl acetate) لنحصل على راسيمات مركب العنوان. تنفصل الراسيمات الناتجة بواسطة CHIRALPAK™ IA مصنوع في Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) لنحصل على مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٢ دقيقة (٤ مجم، >٩٩٪ إنانتيومرية زائدة) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٠ دقيقة (٤ مجم، >٩٩٪ إنانتيومرية زائدة).

تكون القيم المميزة للمركب (+)-2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.99-2.08 (m, 1H), 2.09-2.28 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.35-2.44 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.28 (t, J=7.2Hz, 1H), 4.34 (t, J=5.2Hz, 2H), 6.74 (d, J=38.4Hz, 1H), 6.82 (dd, J=8.0, 6.4Hz, 2H), 6.94 (brs, 1H), 7.25 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.36 (brs, 1H), 7.73 (d, J=0.8Hz, 1H).

تكون القيم المميزة للمركب (-)-2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine كما يلي.

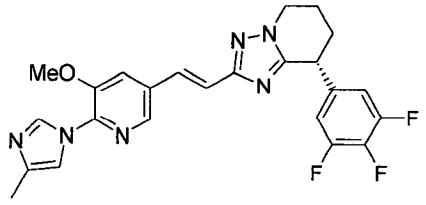
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.99-2.08 (m, 1H), 2.09-2.28 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.35-2.44 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.28 (t, J=7.2Hz, 1H), 4.34 (t, J=5.2Hz, 2H), 6.74 (d, J=38.4Hz, 1H), 6.82 (dd, J=8.0, 6.4Hz, 2H), 6.94 (brs, 1H), 7.25 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.36 (brs, 1H), 7.73 (d, J=0.8Hz, 1H).

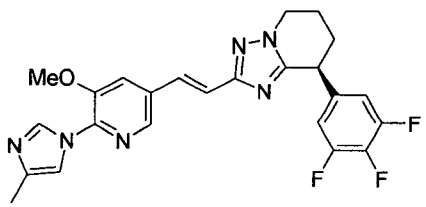
المثالان ٥٩ و ٦٠

تخليق

(+)-2-{(E)-2-[5-methoxy-6-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)pyridin-3-yl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and (-)-2-{(E)-2-[5-methoxy-6-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)pyridin-3-yl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

[الصيغة ٩٥]





تخليق

5-chloro-2-(3,4,5-trifluorophenyl)pentanoic acid N'-{(E)-3-[5-methoxy-6-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)pyridin-3-yl]acryloyl}hydrazide

يضاف IPEA (٠.١٤ ملليلتر) وBOPCl (١٠٠ مجم) إلى محلول من 5-chloro-2-(3,4,5-trifluorophenyl)pentanoic acid hydrazide hydrochloride (٨٣ مجم) و(E)-3-[5-methoxy-6-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)pyridin-3-yl]acrylic acid

(CAS No. 870837-77-7، ٦٨ مجم) في methylene chloride (٥ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٨ ساعة. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي وتركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ١١٢ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 522 [M^+ + H].

تخليق

5-{(E)-2-{5-[4-chloro-1-(3,4,5-trifluorophenyl)butyl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}vinyl}-3-methoxy-2-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)pyridine

يقلب عند ١٢٠°مئوية لمدة ثلاث ساعات ونصف محلول من 5-chloro-2-(3,4,5-trifluorophenyl)pentanoic acid N'-{(E)-3-[5-methoxy-6-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)pyridin-3-yl]acryloyl}hydrazide (١١٢ مجم) في phosphorus oxychloride (٢ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ١٠٨ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 504 [M^+ + H].

تخليق

(+)-2-{(E)-2-[5-methoxy-6-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)pyridin-3-yl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and (-)-2-{(E)-2-[5-methoxy-6-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)pyridin-3-yl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

يقلب عند ١٥٠°مئوية لمدة ٢٥ ساعة محلول من 5-{(E)-2-{5-[4-chloro-1-(3,4,5-trifluorophenyl)butyl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}vinyl}-3-methoxy-2-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)pyridine (٤٩٥ مجم) في acetic acid (٢ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. بعدئذ، يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية:

ethyl acetate:heptane = ١:١ -> ethyl acetate) لنحصل على راسيمات مركب العنوان. تنفصل الراسيمات الناتجة بواسطة CHIRALPAK™ IA مصنوع في Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) لنحصل على مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٠ دقيقة (١١ مجم، >٩٩٪ إنانتيومرية زائدة) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٥ دقيقة (١٢ مجم، >٩٩٪ إنانتيومرية زائدة).

تكون القيم المميزة للمركب (+)-2-{(E)-2-[5-methoxy-6-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)pyridin-3-yl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo [1,5-a]pyridine كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.97-2.06 (m, 1H), 2.07-2.25 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.34-2.42 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.23-4.30 (m, 3H), 6.81 (dd, J=8.0, 6.4Hz, 2H), 7.08 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.46 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.49 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.52 (brs, 1H), 8.14 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.34 (brs, 1H).

تكون القيم المميزة للمركب (-)-2-{(E)-2-[5-methoxy-6-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)pyridin-3-yl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo [1,5-a]pyridine كما يلي.

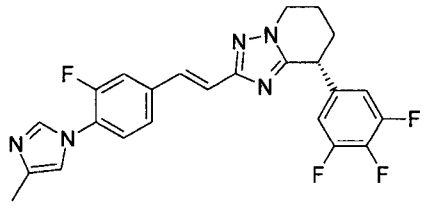
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.97-2.06 (m, 1H), 2.07-2.25 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.34-2.42 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.23-4.30 (m, 3H), 6.81 (dd, J=8.0, 6.4Hz, 2H), 7.08 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.46 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.49 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.52 (brs, 1H), 8.14 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.34 (brs, 1H).

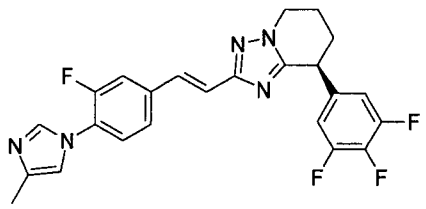
المثالان ٦١ و٦٢

تخليق

(+)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and (-)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

[الصيغة ٩٦]





تخليق

5-chloro-2-(3,4,5-trifluorophenyl)pentanoic acid N'-{(E)-3-[3-fluoro-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acryloyl}hydrazide

يضاف IPEA (٠.١٤ ملليلتر) و BOPCl (١٠٠ مجم) إلى محلول من 5-chloro-2-(3,4,5-trifluorophenyl)pentanoic acid hydrazide hydrochloride (٨٣ مجم) و(E)-3-[3-fluoro-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid (CAS No. 870837-63-7، ٦٥ مجم) في methylene chloride (٥ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٨ ساعة. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: ethyl acetate:heptane = ١:١ <- ethyl acetate <- ethyl acetate:methanol = ١:٩) لنحصل على ١٠٣ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 509 [M^+ + H].

تخليق

2-[4-chloro-1-(3,4,5-trifluorophenyl)butyl]-5-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-[1,3,4]oxadiazole

يقلب عند ١٢٠°مئوية لمدة ثلاث ساعات ونصف محلول من 5-chloro-2-(3,4,5-trifluorophenyl)pentanoic acid N'-{(E)-3-[3-fluoro-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acryloyl}hydrazide (١٠٣ مجم) في phosphorus oxychloride (٢ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٩٩ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 491 [M^+ + H].

تخليق

(+)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and (-)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

يقلب عند ١٥٠°مئوية لمدة ٢٥ ساعة محلول من 2-[4-chloro-1-(3,4,5-trifluoro phenyl)butyl]-5-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-[1,3,4] oxadiazole (٩٩ مجم) و ammonium acetate (٤٦٧ مجم) في acetic acid (٢ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. بعدئذ، يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate:heptane = ١:١ <- ethyl acetate) لنحصل على راسيمات مركب العنوان. تنفصل الراسيمات الناتجة بواسطة CHIRALPAK™ IA مصنوع في Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) لنحصل على مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٧ دقيقة (١٤ مجم، >٩٩٪ إنانتيومرية زائدة) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٤ دقيقة (١١ مجم، >٩٩٪ إنانتيومرية زائدة).

تكون القيم المميزة للمركب (+)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a] pyridine كما يلي.

ESI-MS; m/z 454 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.97-2.06 (m, 1H), 2.06-2.25 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.32-2.42 (m, 1H), 4.23-4.30 (m, 3H), 6.81 (dd, J=8.0, 6.4Hz, 2H), 6.97 (brs, 1H), 7.03 (d, J=16.8Hz, 1H), 7.29-7.38 (m, 3H), 7.46 (d, J=16.8Hz, 1H), 7.73 (brs, 1H).

تكون القيم المميزة للمركب (-)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a] pyridine كما يلي.

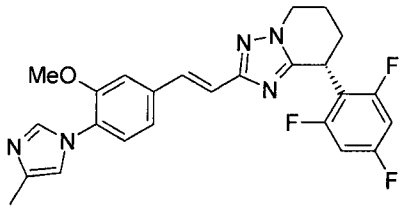
ESI-MS; m/z 454 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.97-2.06 (m, 1H), 2.06-2.25 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.32-2.42 (m, 1H), 4.23-4.30 (m, 3H), 6.81 (dd, J=8.0, 6.4Hz, 2H), 6.97 (brs, 1H), 7.03 (d, J=16.8Hz, 1H), 7.29-7.38 (m, 3H), 7.46 (d, J=16.8Hz, 1H), 7.73 (brs, 1H).

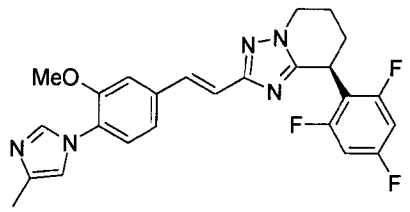
المثالان ٦٣ و٦٤

تخليق

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(2,4,6-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(2,4,6-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

[الصيغة ٩٧]





تخليق

tert-butyl N'-[5-chloro-2-(2,4,6-trifluorophenyl)pentanoyl]hydrazinecarboxylate

يضاف IPEA (١.١ ملليلتر) وBOPCl (٧٩٨ مجم) إلى محلول من 5-chloro-2-(2,4,6-trifluorophenyl)pentanoic acid (٥٦٠ مجم) مخلق طبقا للطريقة الموصوفة في (Tetrahedron Letters, 2003, vol.44, p.365) وtert-butyl carbazate (٢٧٦ مجم) في methylene chloride (٥ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يضاف ethyl acetate وhydrochloric acid مائي ١ عياري إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع ماء sodium bicarbonate مشبع، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: heptane <- ethyl acetate:heptane = ١:١) لنحصل على ٣٣٣ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 403 [M^++Na].^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.45 (s, 9H), 1.59-1.71 (m, 1H), 1.75-1.87 (m, 1H), 1.97-2.08 (m, 1H), 2.36-2.47 (m, 1H), 3.47-3.58 (m, 2H), 3.87 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.73 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.11 (brs, 1H).

تخليق 5-chloro-2-(2,4,6-trifluorophenyl)pentanoic acid hydrazide hydrochloride

يضاف محلول من hydrochloric acid ٤ عياري في acetic acid (٣ ملليلتر) إلى محلول من tert-butyl N'-[5-chloro-2-(2,4,6-trifluorophenyl)pentanoyl]hydrazine carboxylate (٣٣٣ مجم) في ethyl acetate (٣ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ ساعة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض لنحصل على ٢٧٧ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 281 [M^+ + H].

تخليق

5-chloro-2-(2,4,6-trifluorophenyl)pentanoic acid N'-{(E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acryloyl}hydrazide

يضاف IPEA (٠.٤٦ ملليلتر) و BOPCl (٣٣٣ مجم) إلى محلول من 5-chloro-2-(2,4,6-trifluorophenyl)pentanoic acid hydrazide hydrochloride (٢٧٧ مجم) و-3-(E)-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid (٢٢٥ مجم) في methylene chloride (١٠ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: ethyl acetate:heptane = ١:١ <- ethyl acetate <- methanol:ethyl acetate = ١:٩) لنحصل على ٢٨٦ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 521 [M^+ + H].

تخليق

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(2,4,6-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and (-)-2-{(E)-2-[3-

methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(2,4,6-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

يقلب عند ١٢٠°مئوية لمدة ساعتين محلول من 5-chloro-2-(2,4,6-trifluorophenyl) pentanoic acid N'-{(E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] acryloyl}hydrazide (٢٨٦ مجم) في phosphorus oxychloride (٢ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز تحت ضغط مخفض. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. يضاف ammonium acetate (١.٢٧ جم) إلى محلول من المادة المتخلفة في acetic acid (٥ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند ١٥٠°مئوية لمدة ١٢ ساعة. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. بعدئذ، يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: heptane: ethyl acetate = ١:١ <- ethyl acetate <- methanol:ethyl acetate = ١:٩) لنحصل على راسيمات مركب العنوان. تنفصل الراسيمات الناتجة بواسطة CHIRALCEL™ IA مصنوع في Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol:hexane = ١:١) لنحصل على مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٤ دقيقة (٥٧ مجم، >٩٩٪ إنانتيومرية زائدة) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٤ دقيقة (٥٠ مجم، >٩٩٪ إنانتيومرية زائدة).

تكون القيم المميزة للمركب (+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(2,4,6-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine كما يلي.

ESI-MS; m/z 466 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.02-2.22 (m, 2H), 2.25-2.38 (m, 5H), 3.84 (s, 3H), 4.18-4.26 (m, 1H), 4.32-4.40 (m, 1H), 4.52-4.38 (m, 1H), 6.68 (t, J=8.4Hz, 2H), 6.90 (brs, 1H), 7.02 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.6,

2.4Hz, 1H), 7.13 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.44 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.68 (brs, 1H).

تكون القيم المميزة للمركب (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(2,4,6-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a] pyridine كما يلي.

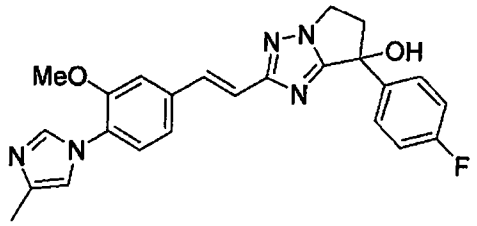
ESI-MS; m/z 466 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.02-2.22 (m, 2H), 2.25-2.38 (m, 5H), 3.84 (s, 3H), 4.18-4.26 (m, 1H), 4.32-4.40 (m, 1H), 4.52-4.38 (m, 1H), 6.68 (t, J=8.4Hz, 2H), 6.90 (brs, 1H), 7.02 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.6, 2.4Hz, 1H), 7.13 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.44 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.68 (brs, 1H).

مثال ٦٥

تخليق

7-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol

[الصيغة ٩٨]



تخليق 2-(4-fluorophenyl)-4-hydroxybutyric acid hydrazide

يضاف acetic acid (١ ملليلتر) إلى محلول من 3-(4-fluorophenyl)dihydrofuran-2-one (٣٩٣ مجم) و hydrazine (٦٩٩ مجم) في methanol (١٠ ملليلتر)، ويسخن محلول التفاعل مع إعادة تكثيف البخار لمدة ساعتين. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. بعدئذ، يضاف ethyl acetate و ammonia مائي مركز إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. يضاف chloroforum إلى المادة المتخلفة، وتجمع المادة الصلبة

المترسبة بالترشيح لنحصل على ١٤٧ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 213 [M^++H]. ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ (ppm): 1.87-1.98 (m, 1H), 2.17-2.28 (m, 1H), 3.43-3.50 (m, 2H), 3.58-3.66 (m, 1H), 6.97-7.04 (m, 2H), 7.32-7.39 (m, 2H).

تخليق

2-(4-fluorophenyl)-4-hydroxybutyric acid N'-{(E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acryloyl}hydrazide

يضاف IPEA (٠.١٧ ملليلتر)، HOBT (١٣٤ مجم) وEDC (١٩٠ مجم) إلى محلول من 2-(4-fluorophenyl)-4-hydroxybutyric acid hydrazide (١٠٥ مجم) و-(E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid (١٥٣ مجم) في DMF (٣ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٤ ساعة. يضاف ethyl acetate ومحلول ملحي إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي وتركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٢٢٤ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 453 [M^+ + H].

تخليق

2-[3-chloro-1-(4-fluorophenyl)propyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-[1,3,4]oxadiazole

يقلب 2-(4-fluorophenyl)-4-hydroxybutyric acid N'-{(E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acryloyl} hydrazide (٢٢٤ مجم) في phosphorus oxychloride (١ ملليلتر) عند ١٢٠°مئوية لمدة ساعتين. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز تحت ضغط مخفض. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: ethyl acetate <-

methanol:ethyl acetate = ١:٣) لنحصل على ٨٧ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 453 [M^+ + H].

تخليق

3-(4-fluorophenyl)-3-{5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}propan-1-ol

يقلب عند ١٥٠°مئوية لمدة ١٧ ساعة محلول من 2-[3-chloro-1-(4-fluorophenyl) propyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-[1,3,4] oxadiazole (٨٧ مجم) وammonium acetate (٤٤٤ مجم) في acetic acid (١ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز تحت ضغط مخفض. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. يضاف potassium carbonate (١٠٠ مجم) إلى محلول من المادة المتخلفة في methanol (١ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يضاف ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي وتركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٨٣ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 434 [M^+ + H].

تخليق

3-[3-chloro-1-(4-fluorophenyl)propyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4H-[1,2,4]triazole

يقلب عند ١٢٠°مئوية لمدة ساعة واحدة محلول من 3-(4-fluorophenyl)-3-{5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4H-[1,2,4]triazol-3-yl} propan-1-ol (٨٣ مجم) في phosphorus oxychloride (١ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز تحت ضغط مخفض. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة

العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٨٦ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 452 [M^+ + H].

تخليق

7-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol

يضاف sodium hydrate (يحتوي على زيت معدني عند ٤٠٪، ١٥ مجم) إلى محلول 3-[3-chloro-1-(4-fluorophenyl)propyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4H-[1,2,4]triazole من (٨٦ مجم) في DMF (١ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٣ ساعة. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: ethyl acetate) لنحصل على ٣ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

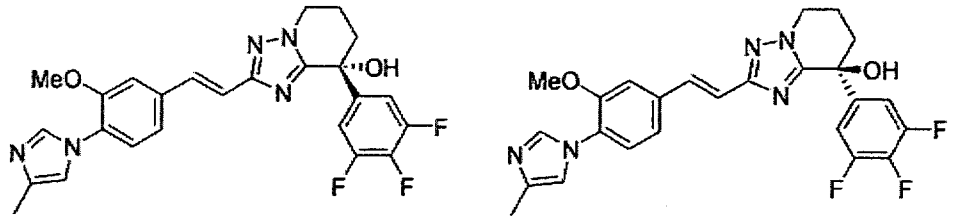
ESI-MS; m/z 432 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.27 (s, 3H), 2.90-3.00 (m, 1H), 3.10-3.17 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.21-4.27 (m, 1H), 4.36-4.43 (m, 1H), 6.90 (brs, 1H), 6.99 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.06 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.07 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.08 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.51 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.81 (brs, 1H).

المثالان ٦٦ و٦٧

تخليق

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol and (+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol

[الصيغة ٩٩]



يضاف sodium hydride (يحتوي على زيت معدني عند ٤٠٪، ٣ مجم) إلى محلول من 2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluoro phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine (١٢ مجم) الناتج بواسطة الطريقة في المثالان ٥٣ و٥٤ في DMF (٣ ملليلتر) عند صفر°مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. إلى محلول التفاعل يضاف mcpba (٥ مجم)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica gel (مذيب التصفية: ethyl acetate:heptane = ١:١ <- ethyl acetate <- ethyl acetate: methanol = ١:٩) لنحصل على راسيمات مركب العنوان. تنفصل الراسيمات الناتجة بواسطة CHIRALPAK™ AD-H مصنوع في Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol:hexane = ١:١) لنحصل على مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٢ دقيقة (١.٨ مجم، >٩٩٪ إنانتيومرية زائدة) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٥ دقيقة (١.٨ مجم، >٩٩٪ إنانتيومرية زائدة).

تكون القيم المميزة للمركب (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a] pyridin-8-ol كما يلي.

ESI-MS; m/z 482 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.03-2.12 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.30-2, 37 (m, 1H), 2.48-2.61 (m, 1H), 3.70 (d, J=2.4Hz, 3H), 4.17-4.26 (m, 1H), 4.31-4.38 (m, 1H), 6.85 (brs, 1H), 6.86 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.90 (brs, 1H), 7.00 (dd, J=16.0, 1.2Hz, 1H), 7.05-7.11 (m, 3H), 7.35 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.77 (dd, J=2.8, 1.6Hz, 1H).

تكون القيم المميزة للمركب (+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol كما يلي.

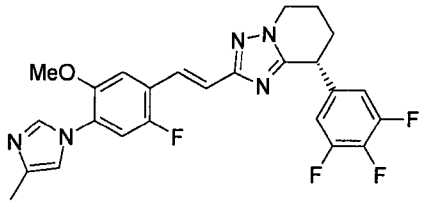
ESI-MS; m/z 482 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.03-2.12 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.30-2, 37 (m, 1H), 2.48-2.61 (m, 1H), 3.70 (d, J=2.4Hz, 3H), 4.17-4.26 (m, 1H), 4.31-4.38 (m, 1H), 6.85 (brs, 1H), 6.86 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.90 (brs, 1H), 7.00 (dd, J=16.0, 1.2Hz, 1H), 7.05-7.11 (m, 3H), 7.35 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.77 (dd, J=2.8, 1.6Hz, 1H).

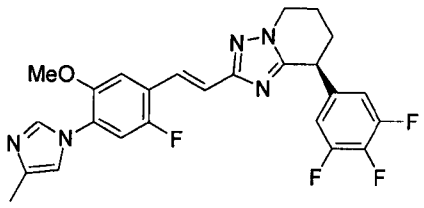
المثالان ٦٨ و٦٩

تخليق

(+)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and (-)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

[الصيغة ١٠٠]





تخليق (E)-3-[2-fluoro-5-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid

يضاف lithium hydroxide monohydrate (٢٤٠ مجم) إلى محلول مخلوط من 2-fluoro-5-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (CAS No. 870851-52-8، ١٠٠٣ مجم) وtriethyl phosphonoacetate (١٠٠٩ مجم) في THF (٤ ملليلتر) وethanol (١ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة خمس ساعات. يضاف محلول sodium hydroxide ٢ عياري (٤ ملليلتر) إلى محلول التفاعل، ويقلب محلول التفاعل لمدة ١٧ ساعة. يضاف hydrochloric acid مائي ٢ عياري (٤ ملليلتر) إلى محلول التفاعل، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. بعدئذ، تجمع المادة الصلبة المترسبة بالترشيح وتغسل مع ماء وether. تجفف المادة

الصلبة الناتجة بالهواء لنحصل على ١.٠٣ جم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 277 [M^+ + H].

تخليق

5-chloro-2-(3,4,5-trifluorophenyl)pentanoic acid N'-{(E)-3-[2-fluoro-5-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acryloyl}hydrazide

يضاف IPEA (٠.٣١ ملليلتر) وBOPCl (١١٩ مجم) إلى محلول من 5-chloro-2-(3,4,5-trifluorophenyl)pentanoic acid hydrazide hydrochloride (١١٤ مجم) و(E)-3-[2-fluoro-5-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid (٩٩ مجم) في methylene chloride (٥ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يضاف ethyl acetate ومحلول ammonium chloride مائي مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي وتركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٢٠٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 539 [M^+ + H].

تخليق

2-[4-chloro-1-(3,4,5-trifluorophenyl)butyl]-5-{(E)-2-[2-fluoro-5-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-[1,3,4]oxadiazole

يقلب عند ١٢٠°مئوية لمدة خمس ساعات ونصف محلول من 5-chloro-2-(3,4,5-trifluorophenyl)pentanoic acid N'-{(E)-3-[2-fluoro-5-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acryloyl}hydrazide (٢٠٠ مجم) في phosphorus oxychloride (٢ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز تحت ضغط مخفض. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي وتركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ١٨٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 521 [M^+ + H].

تخليق

(+)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and (-)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

يقلب عند ١٥٠°مئوية لمدة ٢٤ ساعة محلول من 2-[4-chloro-1-(3,4,5-trifluoro phenyl)butyl]-5-{(E)-2-[2-fluoro-5-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-[1,3,4]oxadiazole (١٨٠ مجم) وammonium acetate (٥٣٣ مجم) في acetic acid (٢ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. بعدئذ، يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: ethyl acetate:heptane = ١:١ <- ethyl acetate <- methanol:ethyl acetate = ١:٤) لنحصل على راسيمات مركب العنوان. تنفصل الراسيمات الناتجة بواسطة CHIRALPAK™ AD-H مصنوع في Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol:hexane = ١:١) لنحصل على مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٢ دقيقة (١٩ مجم، >٩٩٪ إنانتيومرية زائدة) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٦ دقيقة (١٧ مجم، >٩٩٪ إنانتيومرية زائدة).

تكون القيم المميزة للمركب (+)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine كما يلي.

ESI-MS; m/z 484 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.97-2.25 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.34-2.42 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.24-4.31 (m, 3H), 6.82 (dd, J=8.0, 6.4Hz, 2H), 6.92 (brs, 1H), 7.02 (d, J=10.4Hz, 1H), 7.15 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.16 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.60 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.75 (brs, 1H).

تكون القيم المميـــزة للمركـــب (-)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine كما يلي.

ESI-MS; m/z 484 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.97-2.25 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.34-2.42 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.24-4.31 (m, 3H), 6.82 (dd, J=8.0, 6.4Hz, 2H), 6.92 (brs, 1H), 7.02 (d, J=10.4Hz, 1H), 7.15 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.16 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.60 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.75 (brs, 1H).

١٥

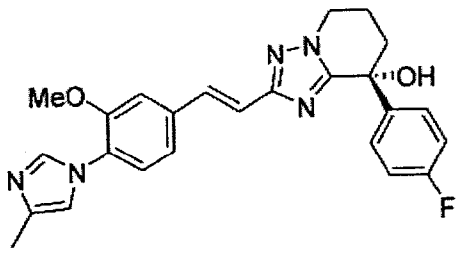
١٠ المثالان ٧٠ و ٧١

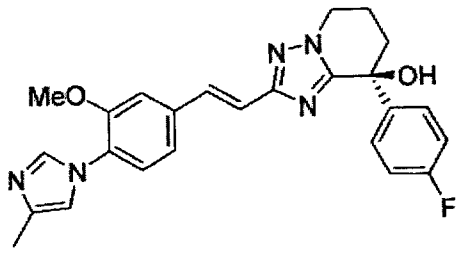
تخليق

(-)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol and (+)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol

٢٠

[الصيغة ١٠١]





يضاف sodium hydride (يحتوي على زيت معدني ٤٠٪، ٢١ مجم) إلى محلول مـــن (+)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine مخلق بواسطة الطريقـــة فـــي المثال ٥١ (١١٥ مجم) في DMF (١ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجـــة حـــرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة مع ضخ فقاعات أوكسجين. يضاف محلول sodium bisulfite مشبع إلى محلول التفاعل، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعـــل، وتنفصـــل الطبقـــة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحـــت ضغط مخفض. تنفصل المادة المتخلفة بواســـطة CHIRALPAK™ AD-H مصـــنوع فـــي

٣٥

٤٠

Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحـــرك: ethanol:hexane = ١:١) لنحصل على مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٥ دقيقـــة (٣٥ مجـــم، >٩٩٪ إنانتيومرية زائدة) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٥ دقيقـــة (٣٥ مجم، >٩٩٪ إنانتيومرية زائدة).

تكون القـــيم المميـــزة للمركـــب (-)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a] pyridin-8-ol كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.93-2.04 (m, 1H), 2.14-2.24 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.29-2.44 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.19-4.31 (m, 2H), 6.88 (brs, 1H), 6.94-7.06 (m, 5H), 7.14 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.4, 5.2Hz, 2H), 7.44 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.71 (brs, 1H).

تكون القـــيم المميـــزة للمركـــب (+)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a] pyridin-8-ol كما يلي.

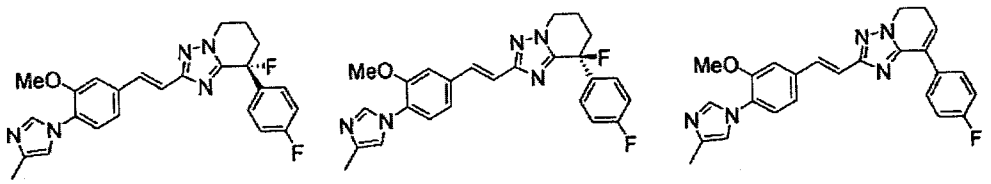
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.93-2.04 (m, 1H), 2.14-2.24 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.29-2.44 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.19-4.31 (m, 2H), 6.88 (brs, 1H), 6.94-7.06 (m, 5H), 7.14 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.4, 5.2Hz, 2H), 7.44 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.71 (brs, 1H).

الأمثلة ٧٢، ٧٣ و٧٤

تخليق

(+)-8-fluoro-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine, (-)-8-fluoro-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and 8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo [1,5-a]pyridine

[الصيغة ١٠٢]



يضاف DAST (٠.٠٤ ملليلتر) إلى محلول من (+)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine مخلق بواسطة الطريقة في المثال ٥١ (٥١ مجم) في methylene chloride (٢ ملليلتر) عند صفر°مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند صفر°مئوية لمدة ساعة واحدة. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنفصل المادة المتخلفة بواسطة CHIRALPAK™ IA مصنوع في Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol:hexane = ١:١) لنحصل على (+)-8-fluoro-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine مع زمن استبقاء ١١ دقيقة (٦ مجم، >٩٩٪ إنانتيومرية زائدة)، (-)-8-fluoro-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine مع زمن استبقاء ١٢ دقيقة (٥ مجم، >٩٩٪ إنانتيومرية زائدة) و-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]vinyl}-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine مع زمن استبقاء ١٤ دقيقة (٢ مجم).

تكون القيم المميزة للمركب (+)-8-fluoro-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.12-2.24 (m, 1H), 2.25-2.38 (m, 4H), 2.46-2.64 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.21-4.32 (m, 1H), 4.43-4.50 (m, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.07 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.11 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.15 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.16 (brs, 1H), 7.22 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.39 (dd, J=8.8, 5.6Hz, 2H), 7.56 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.71 (brs, 1H).

تكون القيم المميزة للمركب (-)-8-fluoro-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.12-2.24 (m, 1H), 2.25-2.38 (m, 4H), 2.46-2.64 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.21-4.32 (m, 1H), 4.43-4.50 (m, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.07 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.11 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.15 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.16 (brs, 1H), 7.22 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.39 (dd, J=8.8, 5.6Hz, 2H), 7.56 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.71 (brs, 1H).

تكون القيم المميزة للمركب 8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine كما يلي.

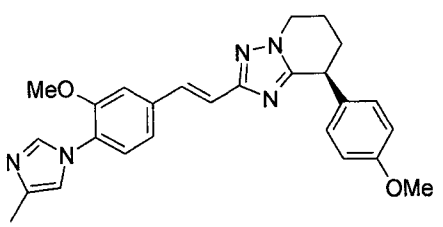
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 2.87-2.95 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.40 (t, J=8.0Hz, 2H), 6.44 (t, J=4.8Hz, 1H), 6.93 (brs, 1H), 7.11 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.13 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.20 (brs, 1H), 7.25 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.58 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.75 (dd, J=8.4, 5.6Hz, 2H).

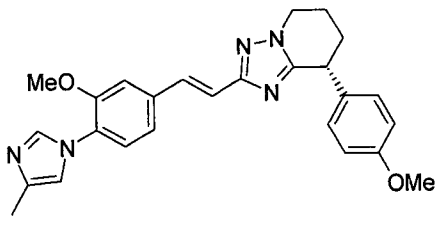
المثالان ٧٥ و٧٦

تخليق

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and (+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

[الصيغة ١٠٣]





نحصل على ٢٩٢.٣ مجم من راسيمات مركب العنوان من 5-chloro-2-(4-methoxyphenyl)pentanoic acid (٩٧٠ مجم) بنفس الطريقة كما في المثالان ٥١ و٥٢.

تنفصل الراسيمات بواسطة CHIRALCEL^{TM} OJ-H مصنوع في Daicel Chemical

Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol:hexane = ٢٠:٨٠) لنحصل على مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٧.٩ دقيقة (١٠ مجم؛ >٩٩٪ إنانتيومرية زائدة) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٧.٤ دقيقة (١٠.١ مجم؛ >٩٩ إنانتيومرية زائدة).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٧.٩ دقيقة كما يلي.

ESI-MS; m/z 442 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.02-2.09 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.29-2.44 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.24-4.31 (m, 3H), 6.85-6.91 (m, 3H), 7.03-7.08 (m, 3H), 7.13 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.21 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.51 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.68 (s, 1H).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٧.٤ دقيقة كما يلي.

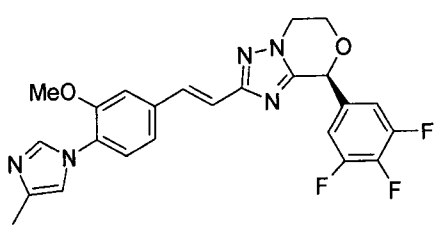
ESI-MS; m/z 442 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.02-2.09 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.29-2.44 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.24-4.31 (m, 3H), 6.85-6.91 (m, 3H), 7.03-7.08 (m, 3H), 7.13 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.21 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.51 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.68 (s, 1H).

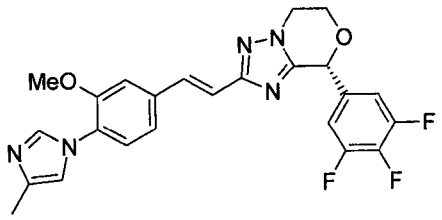
المثالان ٧٧ و٧٨

تخليق

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine and (+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine

[الصيغة ١٠٤]





تخليق 5-[bis-(2-chloroethoxy)methyl]-1,2,3-trifluorobenzene

يضاف p-toluenesulfonic acid monohydrate (٥٩٣ مجم) إلى محلول من 3,4,5-trifluorobenzaldehyde (٥ جم) و2-chloroethanol (١٠ ملليلتر) في benzene

(١٠٠ ملليلتر)، ويسخن محلول التفاعل مع إعادة تكثيف البخار لمدة ٤٨ ساعة باستخدام أنبوبة إعادة تكثيف بخار Dean-Stark. يعود محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز تحت ضغط مخفض. يضاف ethyl acetate ومحلول sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة الناتجة، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي ثم تجفف فوق magnesium sulfate لامائي وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate:heptane = ١:٢٠) لنحصل على ٩.٣ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.68 (t, J=5.6Hz, 4H), 3.79 (t, J=5.6Hz, 4H), 5.63 (s, 1H), 7.16 (t, J=7.2Hz, 2H).

تخليق (2-chloroethoxy)-(3,4,5-trifluorophenyl)acetonitrile

يضاف بالتنقيط 5-[bis-(2-chloroethoxy)methyl]-1,2,3-trifluorobenzene (٩.٣ جم) إلى محلول مخلوط من acetyl chloride (٤.٨ ملليلتر) مع thionyl chloride (٠.١١٢ ملليلتر). يقلب محلول التفاعل عند ٦٠°مئوية لمدة ٢٤ ساعة، ثم يترك ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف toluene (٢٠ ملليلتر) و copper cyanide (٣.٥٧ جم) إلى المادة المتخلفة الناتجة، ويسخن المحلول المخلوط مع إعادة تكثيف البخار لمدة ثلاث ساعات ويترك ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. يضاف محلول sodium bicarbonate مشبع و ethyl acetate إلى محلول التفاعل. تزال المادة المترسبة الناتجة بالترشيح خلال مرشح Celite، ثم تنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate:heptane = ١:٢٠) لنحصل على ٦.١ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.72 (dd, J=5.6, 5.2Hz, 2H), (dt, J=10.4, 5.6Hz, 1H), 3.83 (dt, J=10.4, 5.2Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 7.20 (t, J=7.2Hz, 2H).

تخليق (2-chloroethoxy)-(3,4,5-trifluorophenyl)acetic acid

يضاف hydrochloric acid مركز (٢٠ ملليلتر) إلى (2-chloroethoxy)-(3,4,5-trifluoro henyl)acetonitrile (٢ جم)، ويسخن محلول التفاعل مع إعادة تكثيف البخار لمدة ٢٤ ساعة. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز تحت ضغط مخفض. يضاف محلول sodium hydroxide ١ عياري و diethyl ether إلى المادة المتخلفة الناتجة، وتنفصل الطبقة المائية. يضاف محلول hydrochloric acid ٥ عياري إلى الطبقة المائية الناتجة لتصبح الطبقة حمضية، ثم تستخلص مع ethyl acetate. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق sodium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ١.٩ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.69-3.80 (m, 3H), 3.89 (dq, J=10.8, 5.6Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 7.14 (t, J=7.2Hz, 2H).

تخليق

tert-butyl N'-[2-(2-chloroethoxy)-2-(3,4,5-trifluorophenyl)acetyl]hydrazine carboxylate

يضاف على التوالي HOBT (١.٩١ جم)، IPEA (٤.٣١ ملليلتر) وEDC (٢.٧١ جم) إلى محلول من (2-chloroethoxy)-(3,4,5-trifluorophenyl)acetic acid (١.٩ جم) وtert-butyl carbazate (١.٠٣ جم) في DMF (٣٠ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة خمس ساعات. يضاف ethyl acetate وماء إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق sodium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ١.٧٥ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.46 (s, 9H), 3.72 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.84 (t, J=5.2Hz, 2H), 4.86 (s, 1H), 6.34 (bs, 1H), 7.14 (t, J=7.2Hz, 2H), 8.35 (s, 1H).

تخليق

(2-chloroethoxy)-(3,4,5-trifluorophenyl)acetic acid N'-{(E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acryloyl}hydrazide

يضاف محلول من hydrochloric acid ٤ عياري في ethyl acetate (١٠ ملليلتر) إلى tert-butyl N'-[2-(2-chloroethoxy)-2-(3,4,5-trifluorophenyl)acetyl]hydrazine carboxylate (٧٠٠ مجم). يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة ثم يركز تحت ضغط مخفض. يضاف على التوالي (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]acrylic acid (٤٧٣ مجم)، BOPCl (٦٠٦ مجم) وIPEA (١.٥٩ ملليلتر) إلى محلول من المادة المتخلفة الناتجة في methylene chloride (١٥ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يضاف ethyl acetate ومحلول ammonium chloride مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق sodium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام ethyl acetate-methanol) لنحصل على ٣٤٤.٩ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 3.75 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.84-3.86 (m, 5H), 4.91 (s, 1H), 6.45 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.09-7.23 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.68 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.73 (s, 1H).

تخليق

(R)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine and (S)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluoro phenyl)-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine

يقلب عند ١٢٠°مئوية لمدة خمس ساعات محلول من (2-chloroethoxy)-(3,4,5-trifluorophenyl)acetic acid N'-{(E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]acryloyl}hydrazide (٣٤٠ مجم) في phosphorus oxychloride (٤ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز تحت ضغط مخفض. يضاف محلول sodium bicarbonate مشبع وethyl acetate إلى المادة المتخلفة الناتجة، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. يضاف acetic acid (٥ ملليلتر) وammonium acetate

(١ جم) إلى المادة المتخلفة، ويقلب محلول التفاعل عند ١٥٠°مئوية لمدة ١٥ ساعة. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف محلول sodium bicarbonate مشبع وethyl acetate إلى المادة المتخلفة الناتجة، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بتحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ١٥.٨ مجم من راسيمات مركب العنوان. تنفصل الراسيمات بواسطة CHIRALCEL™ OJ-H مصنوع في Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol:hexane = ٢٠:٨٠) لنحصل على مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٨.٧ دقيقة (٥.١ مجم؛ >٩٩٪ إنانتيومرية زائدة) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٣.٢ دقيقة (٣.٩ مجم؛ >٩٩٪ إنانتيومرية زائدة).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٨.٧ دقيقة كما يلي.

ESI-MS; m/z 468 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.15-4.21 (m, 1H), 4.27-4.37 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.06 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.17-7.27 (m, 5H), 7.55 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.71 (s, 1H).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٣.٢ دقيقة كما يلي.

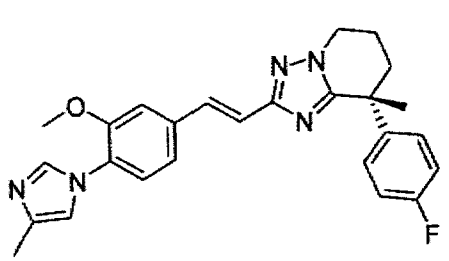
ESI-MS; m/z 468 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.15-4.21 (m, 1H), 4.27-4.37 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.06 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.17-7.27 (m, 5H), 7.55 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.71 (s, 1H).

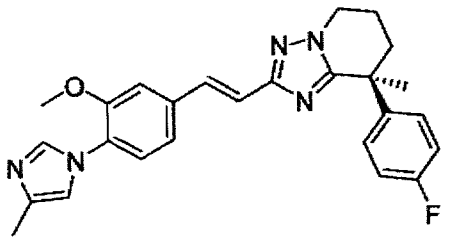
المثالان ٧٩ و٨٠

تخليق

(-)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and (+)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

[الصيغة ١٠٥]





نحصل على ١٤٢.١ مجم من راسيمات مركب العنوان من 5-chloro-2-(4-fluoro phenyl)-2-methylpentanoic acid (٨٧٠ مجم) بنفس الطريقة كما في المثالان ٥١ و٥٢. تنفصل الراسيمات بواسطة CHIRALCEL™ OD-H مصنوع في Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol:hexane = ٢٠:٨٠) لنحصل على مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٧.٩ دقيقة (٨.٨ مجم؛ >٩٩٪ إنانتيومرية زائدة) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١١.٤ دقيقة (٨.٧ مجم؛ >٩٩٪ إنانتيومرية زائدة).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٧.٩ دقيقة كما يلي.

ESI-MS; m/z 444 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.83 (s, 3H), 1.84-1.92 (m, 1H), 1.99-2.07 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.29-2.37 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.14 (ddd, J=15.6, 10.4, 5.2Hz, 1H), 4.27 (ddd, J=15.6, 8.8, 6.0Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.95-7.01 (m, 2H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.16-7.24 (m, 3H), 7.58 (d, J=16.8Hz, 1H), 7.70 (s, 1H).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١١.٤ دقيقة كما يلي.

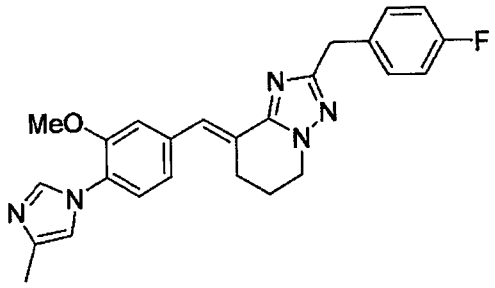
ESI-MS; m/z 444 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.83 (s, 3H), 1.84-1.92 (m, 1H), 1.99-2.07 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.29-2.37 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.14 (ddd, J=15.6, 10.4, 5.2Hz, 1H), 4.27 (ddd, J=15.6, 8.8, 6.0Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.95-7.01 (m, 2H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.16-7.24 (m, 3H), 7.58 (d, J=16.8Hz, 1H), 7.70 (s, 1H).

مثال ٨١

تخليق

2-(4-fluorobenzyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

[الصيغة ١٠٦]



تخليق

2-(4-fluorophenyl)-N-{3-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-2-oxopiperidin-1-yl}acetamide and (4-fluorophenyl)acetic acid N'-{5-chloro-2-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}pentanoyl}hydrazide

يضاف IPEA (٠.٥ ملليلتر)، HOBT (١٢٨ مجم) وEDC (١٨٢ مجم) إلى محلول من 5-chloro-2-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene} valeric acid hydrazide dihydrochloride (٢٠٠ مجم) و4-fluorophenylacetic acid (٧٣ مجم) في DMF (٣ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٦ ساعات. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة على magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: ethyl acetate <- methanol:ethyl acetate = ١:٥) لنحصل على ٧٥ مجم من 2-(4-fluorophenyl)-N-{3-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-2-oxopiperidin-1-yl}acetamide و٢١٧ مجم من (4-fluorophenyl)acetic acid N'-{5-chloro-2-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}pentanoyl}hydrazide.

تكون القيمة المميزة من 2-(4-fluorophenyl)-N-{3-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-2-oxopiperidin-1-yl}acetamide كما يلي.

ESI-MS; m/z 449 [M^+ + H].

تكـــون القيمـــة المميـــزة مـــن (4-fluorophenyl)acetic acid N'-{5-chloro-2-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}pentanoyl} hydrazide كما يلي.

ESI-MS; m/z 485 [M^+ + H].

تخليق

2-(4-fluorobenzyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

يقلب 2-(4-fluorophenyl)-N-{3-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-2-oxopiperidin-1-yl}acetamide (٧٥ مجم) في phosphorus oxychloride (٢ ملليلتـــر). يتـــرك محلـــول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفـــة ثـــم يركـــز تحـــت ضـــغط مخفـــض. يضـــاف ammonium acetate (٢٥٧ مجم) إلى محلول مـــن المـــادة المتخلفـــة فـــي acetic acid (٢ ملليلتر)، و يقلب محلول التفاعل عند ١٥٠°مئوية لمدة ساعة واحدة. يترك محلول التفاعـــل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. بعدئذ، يضـــاف ethyl acetate ومـــاء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجـــة مـــع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليـــل كرومـــاتوجرافي عمـــودي هـــلام silica (مـــادة حاملـــة: Chromatorex NH؛ مـــذيب التصـــفية: ethyl acetate:heptane = ١:١ <- ethyl acetate) لنحصل على ٤٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

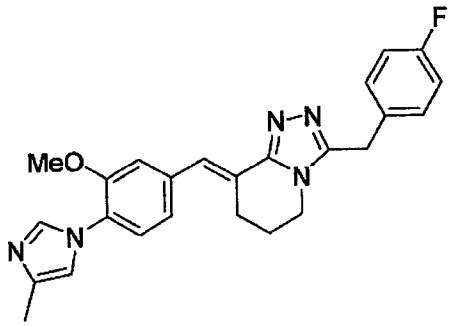
ESI-MS; m/z 430 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.10-2.18 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.90-2.96 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 4.20-4.25 (m, 2H), 6.92 (brs, 1H), 6.98 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.02 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.05 (dd, J=8.0, 2.8Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.8, 5.6Hz, 2H), 7.66 (brs, 1H), 7.71 (d, J=1.2Hz,1H).

مثال ٨٢

تخليق

3-(4-fluorobenzyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

[الصيغة ١٠٧]



تخليق

2-{4-chloro-1-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}butyl}-5-(4-fluorobenzyl)[1,3,4]oxadiazole

يقلب عند ١٢٠°مئوية لمدة ساعتين محلول من N'-{5-chloro-2-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}pentanoyl}hydrazide (٢١٧ مجم) في phosphorus oxychloride (١ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة على magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate:heptane = ١:١ <- ethyl acetate) لنحصل على ٩٧ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 467 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.15-2.24 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.96-3.01 (m, 2H), 3.65 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 6.94 (brs, 1H), 7.02-7.09 (m, 4H), 7.28 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.4, 5.2Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.73 (d, J=1.6Hz, 1H).

تخليق

2-{4-azido-1-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}butyl}-5-(4-fluorobenzyl)[1,3,4]oxadiazole

يضاف sodium iodide (٣٥ مجم) وsodium azide (٢٠ مجم) إلى محلول من 2-{4-chloro-1-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}butyl}-5-(4-fluorobenzyl)[1,3,4]oxadiazole (٧٢ مجم) في DMF (٢ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند ٨٠°مئوية لمدة ٥ ساعات. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. بعدئذ، يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة على magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate:heptane = ١:٣ -> ethyl acetate) لنحصل على ٥٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 474 [M^++H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.93-2.02 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.87-2.94 (m, 2H), 3.41 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 6.94 (brs, 1H), 7.02-7.09 (m, 4H), 7.28 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.74 (brs, 1H).

تخليق

3-(4-fluorobenzyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

يضاف triphenylphosphine (٢٨ مجم) وماء (٠.٣ ملليلتر) إلى محلول من 2-{4-azido-1-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}butyl}-5-(4-fluorobenzyl)[1,3,4]oxadiazole (٥٠ مجم) في THF (٥ ملليلتر)، ويسخن محلول التفاعل مع إعادة تكثيف البخار لمدة ٤ ساعات. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز تحت ضغط مخفض. يسخن محلول من المادة المتخلفة في acetic acid (٢ ملليلتر) مع إعادة تكثيف البخار لمدة ٣ ساعات. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز تحت ضغط مخفض . يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة على magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica

(مـــادة حاملـــة: Chromatorex NH؛ مـــذيب التصـــفية: ethyl acetate <– ethyl acetate: methanol = ١:٥) لنحصل على ٤٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركـــب كما يلي.

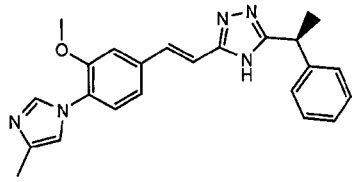
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.95-2.02 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.84-2.90 (m, 2H), 3.71 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.21 (s, 2H), 6.93 (brs, 1H), 7.01 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.04 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.05 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.4, 5.2Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.71 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.88 (brs, 1H).

مثال ٨٣

تخليق

3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5-((S)-1-phenylethyl)-4H-[1,2,4]triazole

[الصيغة ١٠٨]



تخليق (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylonitrile

يضاف مســـحوق lithium hydroxide monohydrate (٢.٢٣ جـــم) إلـــى معلـــق مـــن 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (١٠ جـــم) و diethyl cyano methylphosphonate (٨.٢ جم) في THF (٥٠ ملليلتر) مع التبريد بالثلج، يقلـــب محلـــول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ساعة واحدة. يضاف ethyl acetate (٢٠٠ ملليلتـــر) وماء إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية مـــع محلـــول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم ترشح خلال طبقة هـــلام silica (مـــادة حاملة: Chromatorex^{TM} NH). تركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض. تتبلـــور المـــادة المتخلفة الناتجة من ethyl acetate وhexane، وتجمع البلورات بالترشيح. تجفف البلـــورات الناتجة تحت ضغط مخفض لنحصل على ٧.٤٩ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.90 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 0.8 Hz, 1H).

تخليق ethyl (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylimidate

يتشبع محلول من (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] acrylonitrile (٧٠٠ مجم) في ethanol (٦ ملليلتر) مع غاز hydrogen chloride مع التبريد بالثلج، ثم يقلب محلول التفاعل عند صفر°مئوية طوال الليل. يضاف diethyl ether (١٠ ملليلتر) إلى محلول التفاعل. تزال المادة المترسبة بالترشيح، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض. يضاف ethyl acetate ومحلول sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة الناتجة، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate-ethanol) لنحصل على ١٢٧ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ (ppm): 1.29 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.17 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.21 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.32 (s, 1H).

تخليق tert-butyl N'-((S)-2-phenylpropionyl)hydrazinecarboxylate

يضاف EDC (٧٣٤ مجم) إلى محلول من (S)-(+)-2-phenylpropionic acid (CAS #7782-24-3، ٥٠٠ مجم)، tert-butyl carbazate (CAS #870-46-2، ٤٤٠ مجم) وHOBT (٥١٧ مجم) في DMF (٧.٥ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٨ ساعات. يضاف ethyl acetate ومحلول sodium bicarbonate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية مع ماء ومحلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. يضاف ethyl acetate وheptane إلى المادة المتخلفة الناتجة، وتجمع المادة الصلبة المترسبة بالترشيح لنحصل على ٤٨٢ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ (ppm): 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.38 (s, 9H), 3.59 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 7.17-7.35 (m, 5H), 8.69 (s, 1H), 9.71 (s, 1H).

تخليق (S)-2-phenylpropionic acid hydrazide monohydrochloride

يضاف hydrogen chloride-ethyl acetate ٤ عياري (٢ ملليلتر) إلى معلق من tert-butyl N'-((S)-2-phenylpropionyl)hydrazinecarboxylate (٤٧٠ مجم) في ethyl acetate (٤ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يضاف diethylether (٦ ملليلتر) إلى محلول التفاعل، ويجمع المسحوق المترسب بالترشيح. تجفف المادة الصلبة الناتجة تحت ضغط مخفض لنحصل على ٢٨٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ (ppm): 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 3.79 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 7.21-7.37 (m, 5H), 10.29 (brs, 3H), 11.22 (s, 1H).

تخليق

3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5-((S)-1-phenylethyl)-4H-[1,2,4]triazole

يضاف محلول من ethyl (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] acrylimidate (٣٠ مجم) و TEA (٣٥ ميكرولتر) في ethanol (٠.٥ ملليلتر) إلى محلول من (S)-2-phenylpropionic acid hydrazide monohydrochloride (٣٧ مجم) و TEA (٣٥ ميكرولتر) في ethanol (٠.٥ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند ٧٥°مئوية لمدة ١٩ ساعة. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. بعدئذ، يضاف ethyl acetate وماء إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام ethyl acetate- ethanol) لنحصل على ١٣.٥ مجم من مركب العنوان مع تدوير بصري موجب. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 386 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.80 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.08 (d, J = 16.0

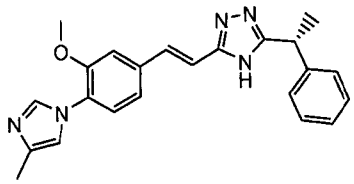
Hz, 1H), 7.17 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (brs, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28-7.39 (m, 5H), 7.57 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 0.8 Hz, 1H).

مثال ٨٤

تخليق

3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5-((R)-1-phenylethyl)-4H-[1,2,4]triazole

[الصيغة ١٠٩]



تخليق (R)-2-phenylpropionic acid hydrazide monohydrochloride

نحصل على ٢٧٢ مجم من مركب العنوان من (R)-(-)-2-phenylpropionic acid (CAS #7782-26-5، ٥٠٠ مجم) و tert-butyl carbazate (٤٤٠ مجم) بنفس الطريقة كما في المثال ٨٣. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ (ppm): 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 3.79 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 7.21-7.37 (m, 5H), 10.32 (brs, 3H), 11.24 (s, 1H).

تخليق

3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5-((R)-1-phenylethyl)-4H-[1,2,4]triazole

نحصل على ١٧.٦ مجم من مركب العنوان مع تدوير بصري سالب من (R)-2-phenyl propionic acid hydrazide monohydrochloride (٢٢.٥ مجم) و-ethyl (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylimidate (٢٩ مجم) بنفس الطريقة كما في المثال ٨٣. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

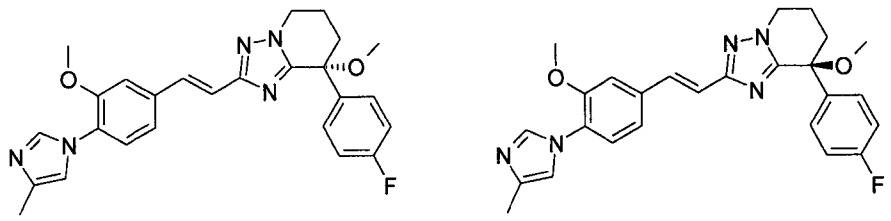
ESI-MS; m/z 386 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.80 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.08 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.17 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (brs, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28-7.39 (m, 5H), 7.57 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 0.8 Hz, 1H).

المثالان ٨٥ و٨٦

تخليق

(-) and (+)-8-(4-fluorophenyl)-8-methoxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

[الصيغة ١١٠]



تخليق

ethyl (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylimidate dihydrochloride

تضخ فقاعات غاز hydrogen chloride في معلق من (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylonitrile (٧.٤٥ جم) في ethanol (٧٥ ملليلتر) مع التبريد بالثلج لمدة ١٠ دقائق وعند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ دقيقة، ثم يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض. بعدئذ، يضاف ethanol وdiethyl ether إلى المادة المتخلفة، ويجمع المسحوق المترسب بالترشيح. يتبلور المسحوق الناتج من ethanol وdiethyl ether لنحصل على ٩.٢٢ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 286 [M^+ + H - 2HCl]. ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ (ppm): 1.46 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.54 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.68-7.77 (m, 3H), 8.01 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 9.35 (s, 1H).

تخليق methyl (4-fluorophenyl)methoxyacetate

يضاف cesium carbonate (٦.٥ جم) إلى محلول من 4-fluoromandelic acid (CAS #395-33-5، ١.٧ جم) وmethyl iodide (١.٩ ملليلتر) في DMF (١٥ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١١ ساعة. يضاف ethyl acetate وماء إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية مع ماء ومحلول

ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ١.٢٢ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.40 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.75 (s, 1H), 7.02-7.70 (m, 2H), 7.39-7.43 (m, 2H).

تخليق methyl 5-chloro-2-(4-fluorophenyl)-2-methoxyvalerate

يضاف بالتنقيط محلول من methyl (4-fluorophenyl)methoxyacetate (٣٠٠ مجم) في THF (١.٥ ملليلتر) عند -٧٨°مئوية إلى محلول في THF (٧ ملليلتر) من lithium diisopropylamide المحضر من diisopropylamine (٠.٢٦ ملليلتر) و n-butyl lithium (محلول ٢.٦٦ جزيئي جرامي في hexane، ٠.٦٣ ملليلتر). بعدئذ، يسخن محلول التفاعل تدريجيا إلى -٣٠°مئوية. يضاف بالتنقيط 1-chloro-3-iodopropane (٠.٢٥ ملليلتر) إلى محلول التفاعل عند -٣٠°مئوية. بعدئذ، يسخن محلول التفاعل تدريجيا إلى صفر°مئوية ويقلب عند نفس درجة الحرارة لمدة ساعة واحدة. يضاف محلول ammonium chloride مشبع وethyl acetate على التوالي إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة على التوالي مع ماء، hydrochloric acid ١ عياري، ماء، محلول sodium bicarbonate مشبع ومحلول ملحي. تجفف الطبقة العضوية الناتجة على magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ١٥٢ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.60-1.70 (m, 2H), 2.24-2.31 (m, 1H), 2.42-2.51 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.50-3.58 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 7.00-7.08 (m, 2H), 7.40-7.47 (m, 2H).

تخليق 5-chloro-2-(4-fluorophenyl)-2-methoxyvaleric acid

يضاف محلول sodium hydroxide (٠.٢ ملليلتر) ٤ عياري إلى محلول مخلوط من methyl 5-chloro-2-(4-fluorophenyl)-2-methoxyvalerate (١٤١ مجم) في THF (١ ملليلتر) وmethanol (٠.٥ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣

ساعات ونصف. يضاف methanol (٠.٥ ملليلتر) ومحلول sodium hydroxide (٠.١ ملليلتر) ٤ عياري إلى محلول التفاعل، ويقلب محلول التفاعل إضافيا عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة ونصف. يضاف ماء إلى محلول التفاعل الذي يغسل بعدئذ مع diethyl ether. يضاف hydrochloric acid (١.٤ ملليلتر) ١ عياري و ethyl acetate إلى الطبقة المائية الناتجة، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل طبقة ethyl acetate الناتجة مع محلول ملحي وتجفف فوق magnesium sulfate لامائي. تركز طبقة ethyl acetate الناتجة تحت ضغط مخفض لنحصل على ١٠٩ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.75-1.85 (m, 2H), 2.31-2.40 (m, 1H), 2.50-2.59 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.51-3.73 (m, 2H), 7.05-7.11 (m, 2H), 7.40-7.47 (m, 2H).

تخليق

tert-butyl N'-[5-chloro-2-(4-fluorophenyl)-2-methoxypentanoyl] hydrazine carboxylate

يضاف oxalyl chloride (٤٤ ميكرولتر) إلى محلول مخلوط من 5-chloro-2-(4-fluorophenyl)-2-methoxyvaleric acid (١٠٨ مجم) في methylene chloride (١ ملليلتر) و DMF (نقطة واحدة) مع التبريد بالثلج، ثم يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف بالتنقيط محلول acid chloride إلى محلول من tert-butyl carbazate (٨٢ مجم) و TEA (٠.٣ ملليلتر) في methylene chloride (٢ ملليلتر) مع التبريد بالثلج، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ١٠ دقائق وعند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية على التوالي مع hydrochloric acid ١ عياري، ماء، محلول sodium bicarbonate مشبع ومحلول ملحي. تجفف الطبقة العضوية الناتجة على magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٩٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 397 [M^+ + Na]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.45 (s, 9H), 1.72-1.92 (m, 2H), 2.27-2.36 (m, 1H), 2.49-2.58 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.51-3.58 (m, 1H), 3.62-3.69 (m, 1H), 6.31 (brs, 1H), 7.01-7.08 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 2H), 8.42 (s, 1H).

تخليق

5-chloro-2-(4-fluorophenyl)-2-methoxyvaleric acid hydrazide monohydrochloride

يذاب tert-Butyl N'-[5-chloro-2-(4-fluorophenyl)-2-methoxypentanoyl] hydrazine carboxylate (٩٠ مجم) في محلول من hydrogen chloride ٤ عياري في dioxane (١ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٧٠ دقيقة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض لنحصل على ٨١ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 297 [M^+ - HCl + Na].

تخليق

(-) and (+)-8-(4-fluorophenyl)-8-methoxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

يضاف محلول من 5-chloro-2-(4-fluorophenyl)-2-methoxyvaleric acid hydrazide monohydrochloride (٨١ مجم) و TEA (٠.١٦ ملليلتر) في ethanol (١ ملليلتر) إلى محلول من ethyl (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acryl imidate dihydrochloride (٩٤ مجم) و TEA (٠.١٦ ملليلتر) في ethanol (١ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند ٧٥°مئوية لمدة ٢٤ ساعة. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. بعدئذ، يضاف ethyl acetate وماء إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex^{TM} NH؛ مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) وتنقى مرة أخرى بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام ethyl acetate-methanol) لنحصل على ٣٦ مجم من 8-(4-fluorophenyl)-8-methoxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro [1,2,4] triazolo[1,5-a]pyridine كراسيمات. بعدئذ،

تنفصل الراسيمات بواسطة CHIRALPAK™ AD-H مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم، طور متحرك: ethanol) لنحصل على مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٥ دقيقة وتدوير بصري سالب (١٤.٢ مجم، ١٠٠٪ إنانتيومرية زائدة) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٨ دقيقة وتدوير بصري موجب (١٤.٣ مجم، ٩٩٪ إنانتيومرية زائدة).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٥ دقيقة كما يلي.

ESI-MS; m/z 460 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.96-2.07 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.33-2.40 (m, 1H), 2.43-2.55 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.14-4.22 (m, 1H), 4.33-4.40 (m, 1H), 6.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.03-7.09 (m, 2H), 7.12 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.57 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٨ دقيقة كما يلي.

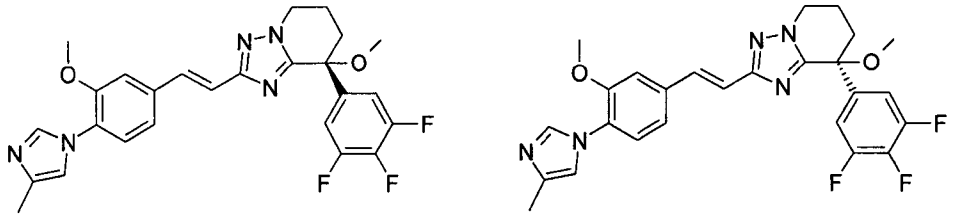
ESI-MS; m/z 460 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.96-2.07 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.33-2.40 (m, 1H), 2.43-2.55 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.14-4.22 (m, 1H), 4.33-4.40 (m, 1H), 6.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.03-7.09 (m, 2H), 7.12 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.57 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

المثالان ٨٧ و٨٨

تخليق

(-) and (+)-8-methoxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

[الصيغة ١١١]



تخليق methyl hydroxy-(3,4,5-trifluorophenyl) acetate

يضاف بالتنقيط trimethyl cyanide (٣.٢ ملليلتر) إلى معلق من 3,4,5-trifluorobenz aldehyde (٣.٢ جم) و zinc iodide (٠.٦٤ جم) في methylene chloride (٣٠ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات ونصف. تزال المادة غير الذائبة بالترشيح، وتركز المادة المرشحة. يسخن مع إعادة تكثيف البخار لمدة ساعتين محلول مخلوط من المادة المتخلفة الناتجة في methanol (٣٠ ملليلتر) و hydrochloric acid مركز (٢٠ ملليلتر). يبرد محلول التفاعل مع ثلج، ويضاف مسحوق sodium bicarbonate (١٩ جم) إلى محلول التفاعل أثناء التقليب. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض. يضاف ماء و diethyl ether إلى المادة المتخلفة الناتجة، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate)، ويعاد تبلور البلورات ذات اللون الأصفر الناتجة من heptane لنحصل على ٣.١١ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 5.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.06-7.14 (m, 2H).

تخليق

tert-butyl N'-[5-chloro-2-methoxy-2-(3,4,5-trifluorophenyl) pentanoyl]hydrazine carboxylate

يخضع methyl hydroxy-(3,4,5-trifluorophenyl)acetate (١.٦ جم) إلى methylation –etherification، alkylation، تحلل مائي ثم amidation مع tert-butyl carbazate بنفس الطريقة كما في المثالين ٨٥ و٨٦ لنحصل على ١٥ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.45 (s, 9H), 1.66-1.92 (m, 2H), 2.23-2.32 (m, 1H), 2.43-2.51 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.51-3.56 (m, 1H), 3.61-3.68 (m, 1H), 6.29 (brs, 1H), 7.08-7.17 (m, 2H), 8.34 (d, J = 2.8 Hz, 1H).

تخليق

5-chloro-2-methoxy-2-(3,4,5-trifluorophenyl)valeric acid hydrazide mono hydrochloride

نحصل على ١٣ مجم من مركب العنوان من tert-butyl N'-[5-chloro-2-methoxy-2-(3,4,5-trifluorophenyl)pentanoyl]hydrazinecarboxylate (١٥ مجم) بنفس الطريقة كما في المثالين ٨٥ و٨٦. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 311 [M^+ - HCl + H].

تخليق

(-) and (+)-8-methoxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

نحصل على ٣.١ مجم من 8-methoxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4] triazolo[1,5-a]pyridine كراسيمات من ethyl (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylimidate dihydrochloride (١٧ مجم) و5-chloro-2-methoxy-2-(3,4,5-trifluorophenyl)valeric acid hydrazide monohydrochloride (١٣ مجم) بنفس الطريقة كما في المثالين ٨٥ و٨٦. بعدئذ، تنفصل الراسيمات بواسطة CHIRALPAK™ AD-H مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم، طور متحرك: ethanol) لنحصل على مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٤ دقيقة ونصف وتدوير بصري سالب (١.١٦ مجم، ١٠٠٪ إنانتيومرية زائدة) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٧ دقيقة ونصف وتدوير بصري موجب (١.١٩ مجم، > ٩٨٪ إنانتيومرية زائدة)

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٤ دقيقة ونصف كما يلي.

ESI-MS; m/z 496 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.91-2.08 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.30-2.37 (m, 1H), 2.45-2.58 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.13-4.21 (m, 1H), 4.35-4.42 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.02-7.08 (m, 2H), 7.10 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.16-7.26 (m, 3H), 7.56 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٧ دقيقة ونصف كما يلي.

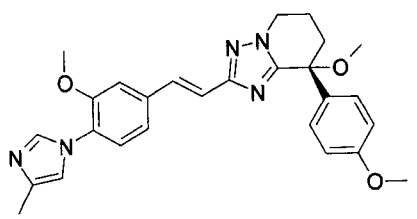
ESI-MS; m/z 496 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.91-2.08 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.30-2.37 (m, 1H), 2.45-2.58 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.13-4.21 (m, 1H), 4.35-4.42 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.02-7.08 (m, 2H), 7.10 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.16-7.26 (m, 3H), 7.56 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H).

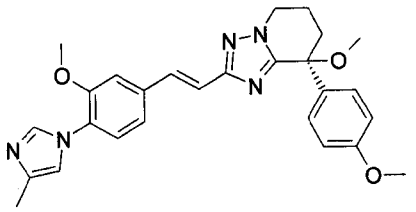
المثالان ٨٩ و ٩٠

تخليق

(-) and (+)-8-methoxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-8-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

[الصيغة ١١٢]





تخليق methyl methoxy-(4-methoxyphenyl)acetate

يضاف ٢٨٪ محلول من sodium methoxide في methanol (١٢.٨ جم) و iodobenzene diacetate (٧.١٥ جم) إلى محلول من methyl 4-methoxyphenylacetate (٤ جم) في methanol (٦٠ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ أيام. يضاف بالتنقيط hydrochloric acid (٦٧ ملليلتر) ١ عياري إلى محلول التفاعل مع التبريد بالثلج، ويتبخر methanol من محلول التفاعل تحت ضغط مخفض. يضاف ethyl acetate إلى الطبقة المائية المتبقية، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة بعد ذلك مع محلول sodium bicarbonate مشبع ومحلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٧٢٥ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.37 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.72 (s, 1H), 6.89 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 2H).

تخليق

tert-butyl N'-[5-chloro-2-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)pentanoyl] hydrazine carboxylate and tert-butyl N'-[2-methoxy-2-(4-methoxyphenyl) acetyl] hydrazine carboxylate

نحصل على ٢٤٦ مجم من خليط من methyl 5-chloro-2-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)valerate مع methyl methoxy-(4-methoxyphenyl)acetate من methyl hydroxy-(4-methoxyphenyl)acetate (٧٢٤ مجم) و1-chloro-3-iodopropane (٠.٥٦ ملليلتر) بنفس الطريقة كما في المثالين ٨٥ و٨٦. بعدئذ، يتحلل خليط ester مائيا وتجرى له amidation مع tert-butyl carbazate طبقا للطريقة في المثالين ٨٥ و٨٦ لنحصل على ٣٢ مجم من tert-butyl N'-[5-chloro-2-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)pentanoyl] hydrazinecarboxylate و١٢٢ مجم من tert-butyl N'-[2-methoxy-2-(4-methoxyphenyl) acetyl]hydrazine carboxylate.

إن القيم المميزة من tert-butyl N'-[5-chloro-2-methoxy-2-(4-methoxyphenyl) pentanoyl] hydrazinecarboxylate كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.45 (s, 9H), 1.70-1.92 (m, 2H), 2.25-2.36 (m, 1H), 2.47-2.55 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.51-3.57 (m, 1H), 3.61-3.69 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 6.33 (brs, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H).

إن القيم المميزة من tert-butyl N'-[2-methoxy-2-(4-methoxy phenyl) acetyl] hydrazinecarboxylate كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.46 (s, 9H), 3.36 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.69 (s, 1H), 6.38 (brs, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.31 (brs, 1H).

تخليق

5-chloro-2-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)valeric acid hydrazide mono hydro chloride

نحصل على ٢٩ مجم من مركب العنوان من tert-butyl N'-[5-chloro-2-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)pentanoyl]hydrazinecarboxylate (٣٢ مجم) بنفس الطريقة كما في المثالين ٨٥ و٨٦. إن القيمة المميزة للمركب هي كما يلي.

ESI-MS; m/z 309 [M^+ - HCl + Na].

تخليق

(-) and (+)-8-methoxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl] vinyl}-8-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

نحصل على ٢.٦ مجم من 8-methoxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro [1,2,4]triazolo [1,5-a] pyridine كراسيمات من ethyl (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]acrylimidate dihydrochloride (٣٦ مجم) و 5-chloro-2-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)valeric acid hydrazide monohydrochloride (٢٩ مجم) بنفس الطريقة كما في المثالين ٨٥ و٨٦. بعدئذ، تنفصل الراسيمات بواسطة CHIRALPAK™ OJ-H المصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol-hexane ٣٠٪) لنحصل على مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٣ دقيقة وتدوير بصري سالب (١.٢٥ مجم، ١٠٠٪ إنانتيومرية زائدة) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٨ دقيقة ونصف وتدوير بصري موجب (٠.٩٣ مجم، >٩٠٪ إنانتيومرية زائدة).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٣ دقيقة كما يلي.

ESI-MS; m/z 472 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.93-2.12 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.33-2.50 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.13-4.22 (m, 1H), 4.30-4.38 (m, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.13 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٨ دقيقة ونصف كما يلي.

ESI-MS; m/z 472 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.93-2.12 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.33-2.50 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.13-4.22 (m, 1H), 4.30-4.38 (m, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.13 (d, J = 16.4 Hz, 1H),

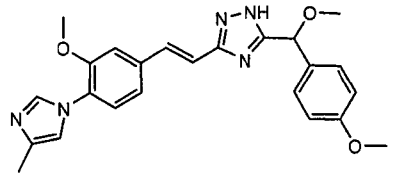
7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H).

مثال ٩١

تخليق

5-[methoxy-(4-methoxyphenyl)methyl]-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]vinyl}-1H-[1,2,4]triazole

[الصيغة ١١٣]



تخليق 2-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)acetic acid hydrazide monohydrochloride

نحصل على ١٠٠ مجم من مركب العنوان من tert-butyl N'-[2-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)acetyl]hydrazinecarboxylate (١٢٠ مجم) بنفس الطريقة كما في المثالين ٨٥ و٨٦. إن القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 233 [M^+ - HCl + Na].

تخليق

5-[methoxy-(4-methoxyphenyl)methyl]-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methylimidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-[1,2,4]triazole

نحصل على ٢٣.٦ مجم من مركب العنوان من ethyl (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylimidate dihydrochloride (١١٠ مجم) و2-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)acetic acid hydrazide monohydrochloride (١٠٠ مجم) بنفس الطريقة كما في المثالين ٨٥ و٨٦. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

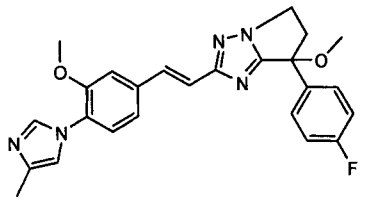
ESI-MS; m/z 432 [M^+ + H] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 5.44 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

مثال ٩٢

تخليق

7-(4-fluorophenyl)-7-methoxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazole

[الصيغة ١١٤]



تخليق methyl 4-chloro-2-(4-fluorophenyl)-2-methoxybutyrate

نحصل على ١١٣ مجم من مركب العنوان من methyl (4-fluorophenyl)methoxy acetate (٩٠٠ مجم) و1-chloro-2-iodoethane (١.٣ جم) طبقا للطريقة في المثالين ٨٥ و٨٦. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.65 (ddd, J = 16.4, 10.8, 4.8 Hz, 1H), 2.79 (ddd, J = 16.4, 10.8, 5.6 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.27-3.41 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.38-7.48 (m, 2H).

تخليق 3-(4-fluorophenyl)-3-methoxydihydrofuran-2-one

يضاف محلول sodium hydroxide ٥ عياري (٠.٥ ملليلتر) إلى محلول من methyl 4-chloro-2-(4-fluorophenyl)-2-methoxybutyrate (١١٣ مجم) في methanol (١ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يضاف ماء إلى محلول التفاعل الذي يغسل بعدئذ مع diethyl ether. يضاف hydrochloric acid ١ عياري (٢.٦ ملليلتر) و ethyl acetate إلى الطبقة المائية الناتجة، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل طبقة ethyl acetate الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي وتركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٩٠ مجم من مركب carboxylic acid. يضاف oxalyl chloride (٣٨ ميكرولتر) إلى محلول مخلوط من مركب carboxylic acid الناتج (٩٠ مجم) في methylene chloride (١ ملليلتر) و DMF (نقطة واحدة) مع التبريد بالثلج، ثم يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف بالتنقيط محلول acid chloride إلى محلول من tert-butyl carbazate (٧٣ مجم) و TEA (٠.٢٥ ملليلتر) في methylene chloride (١.٥ ملليلتر) مع التبريد بالثلج، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة

الحرارة لمدة ٥ دقائق وعند درجة حرارة الغرفة لمدة ٥٠ دقيقة. يضاف ماء وethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية على التوالي مع hydrochloric acid ١ عياري، ماء، محلول sodium bicarbonate مشبع ومحلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لنحصل على ٣٧ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.47 (dt, J = 14.0, 6.8 Hz, 1H), 2.66 (ddd, J = 14.0, 6.8, 4.8 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 4.23 (ddd, J = 8.8, 6.8, 4.8 Hz, 1H), 4.46 (dt, J = 8.8, 6.8 Hz, 1H), 7.06-7.14 (m, 2H), 7.43-7.49 (m, 2H).

تخليق 2-(4-fluorophenyl)-4-hydroxy-2-methoxybutyric acid hydrazide

يضاف محلول من hydrazine (٢٩ مجم) في ethanol (٠.٥ ملليلتر) إلى محلول من 3-(4-fluorophenyl)-3-methoxydihydrofuran-2-one (٣٧ مجم) في ethanol (١.٢ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين ونصف. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض لنحصل على ٤١ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 265 [M^+ + Na]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.80 (brs, 1H), 2.40 (dt, J = 14.4, 6.4 Hz, 1H), 2.76 (dt, J = 14.4, 6.4 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.72 (brs, 2H), 3.83 (brs, 2H), 7.02-7.09 (m, 2H), 7.36-7.42 (m, 2H), 8.01 (brs, 1H).

تخليق

3-(4-fluorophenyl)-3-methoxy-3-(5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)propan-1-ol

يضاف محلول من 2-(4-fluorophenyl)-4-hydroxy-2-methoxybutyric acid hydrazide (٤٠ مجم) في ethanol (١.٦ ملليلتر) إلى محلول من ethyl (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylimidate dihydrochloride (٦٥ مجم) وTEA (٠.١٢ ملليلتر) في ethanol (٠.٧ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند ٧٥°مئوية لمدة يومين. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. بعدئذ، يضاف

ethyl acetate وماء إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate-methanol لنحصل على ٣٨ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 464 [M^+ + H].

تخليق

7-(4-fluorophenyl)-7-methoxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazole

يضاف triphenylphosphine (٢٢ مجم) إلى معلق من 3-(4-fluorophenyl)-3-methoxy-3-(5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-2H-[1,2,4] triazol-3-yl) propan-1-ol (٣٨ مجم) في carbon tetrachloride (٢ ملليلتر) و THF (٢ ملليلتر)، ويسخن محلول التفاعل مع إعادة تكثيف البخار لمدة ٧ ساعات. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف ethyl acetate ومحلول sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة الناتجة، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex^{TM} NH؛ مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate)، تنقى مرة أخرى بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام ethyl acetate-methanol) ثم تنقى بواسطة تحليل LC-MS. بعد تركيز الجزء المستهدف، يضاف ethyl acetate ومحلول sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٠.٦٩ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 446 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 2.87 (dt, J = 13.6, 8.0 Hz, 1H), 3.12 (ddd, J = 13.6, 8.0, 2.4 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.20 (ddd, J = 11.2, 8.0, 2.4 Hz, 1H), 4.36 (dt, J = 11.2, 8.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H),

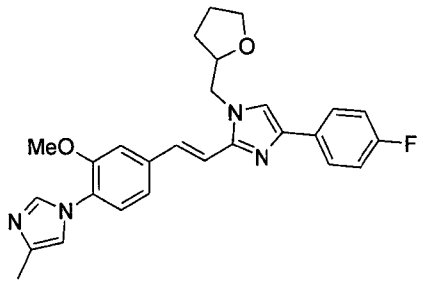
7.07-7.13 (m, 2H), 7.15 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.18-7.26 (m, 3H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.65 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H).

مثال ٩٣

تخليق

4-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl] vinyl}-1-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-1H-imidazole

[الصيغة ١١٥]



نحصل على ١٤ مجم من مركب العنوان من 5-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-imidazole (٥٠ مجم) وtetrahydro furfuryl bromide (٠٠٠٣ ملليلتر) بنفس الطريقة كما في المثال ٢. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.58-1.67 (m, 1H), 1.75-1.96 (m, 2H), 2.01-2.10 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 3.75-3.89 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.06-4.26 (m, 3H), 6.93 (brs, 1H), 6.98 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (brs, 1H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.69 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.71 (brs, 1H), 7.78 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 2H).

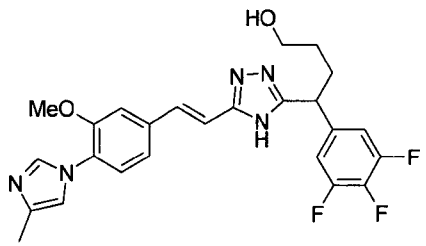
مثال ٩٤

تخليق

4-{5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4H-[1,2,4] triazol-3-yl}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)butan-1-ol

[الصيغة ١١٦]

٢٨٧



تخليق

4-{5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4H-[1,2,4] triazol-3-yl}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)butyl acetate

يقلب عند ١٢٠°مئوية لمدة ساعة واحدة محلول من 5-chloro-2-(3,4,5-trifluoro phenyl)pentanoic acid N'-{(E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] acryloyl}hydrazide (٢.٨٤ جم) في phosphorus oxychloride (٥ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز تحت ضغط مخفض. يضاف ammonium acetate (٥.٧٢ جم) إلى محلول من المادة المتخلفة في acetic acid (٥ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند ١٥٠°مئوية لمدة ١٢ ساعة. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. بعدئذ، يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة على magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate:heptane = ١:١ <- ethyl acetate <- methanol:ethyl acetate = ١:٥) لنحصل على ٤٠٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 526 [M^+ + H].

تخليق

4-{5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4H-[1,2,4] triazol-3-yl}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)butan-1-ol

يضاف potassium carbonate (٢١٠ مجم) إلى محلول من 4-{5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-4-(3,4,5-trifluorophenyl)butyl acetate (٤٠٠ مجم) في methanol (٣ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات. يضاف ethyl acetate ومحلول ملحي إلى

محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة على magnesium sulfate لامائي وتركز تحت ضغط مخفض لنحصل على ٣٢٥ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

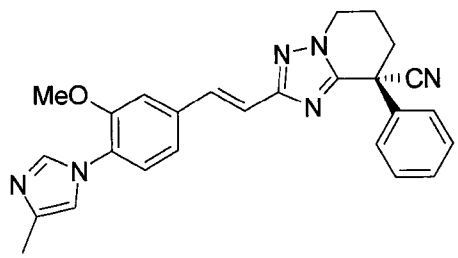
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.54-1.66 (m, 2H), 2.04-2.14 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.33-2.43 (m, 1H), 3.67-3.72 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.14 (dd, J = 8.4, 6.8 Hz, 1H), 6.93 (brs, 1H), 6.98-7.04 (m, 3H), 7.13 (brd, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (brs, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.72 (brs, 1H).

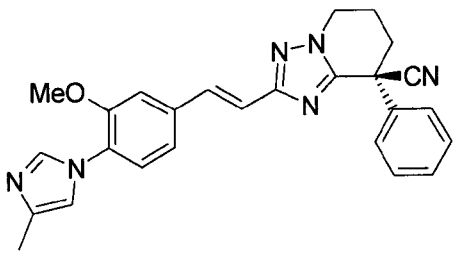
المثالان ٩٥ و٩٦

تخليق

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonitrile and (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonitrile

[الصيغة ١١٧]





تخليق

(E)-N-(3-cyano-2-oxo-3-phenylpiperidin-1-yl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]acrylamide

يضاف hydrazine (١.٢ جم) إلى محلول من ethyl 5-chloro-2-cyano-2-phenyl pentanoate (CAS No. 52370-87-3، ١ جم) في ethanol (٥ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. ترشح الطبقة العضوية الناتجة خلال هلام silica، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض لنحصل على منتج خام من 5-chloro-2-cyano-2-phenylpentanoic acid hydrazide.

يضاف BOPCl (١.٤٣ جم) إلى محلول من (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid (٩٧٣ مجم) و IPEA (١.٩٧ ملليلتر) في methylene chloride (١٠ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف بالتنقيط محلول من المنتج الخام الناتج مسبقا من 5-chloro-2-cyano-2-phenylpentanoic acid hydrazide في methylene chloride (٥ ملليلتر) إلى المحلول، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate <- ethyl acetate: methanol = ١:٤) لنحصل على ٣٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 456 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.96-2.16 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.37-2.46 (m, 1H), 2.64-2.74 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.83-3.88 (m, 2H), 6.48 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.84 (brs, 1H), 6.93 (brs, 1H), 6.95 (brd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35-7.42 (m, 1H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.68 (brs, 1H), 9.42 (brs, 1H).

تخليق

2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonitrile

يقلب عند ١٢٠°مئوية لمدة ساعة واحدة محلول من (E)-N-(3-cyano-2-oxo-3-phenyl piperidin-1-yl)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] acrylamide (٣٠٠ مجم) في phosphorus oxychloride (٢ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف ammonium acetate (١.٥٢ جم) إلى محلول من المادة المتخلفة في acetic acid (٢ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند ١٥٠°مئوية لمدة ٣ ساعات. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة

العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: heptane: ethyl acetate = ١:١ -> ethylacetate -> methanol :ethyl acetate = ١:٤) لنحصل على ٥٨ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 437 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.12-2.24 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.30-2.42 (m, 1H), 2.45-2.53 (m, 1H), 2.68-2.76 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.30-4.38 (m, 2H), 6.92 (brs, 1H), 7.07 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.38-7.45 (m, 3H), 7.58 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.74 (brs, 1H).

تخليق

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonitrile and (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonitrile

ينفصل 2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonitrile كراسيمات ناتجة عن تكرار الطريقة أعلاه (٨٢ مجم) بواسطة CHIRALPAK™ IA المصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) لنحصل على مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٤ دقيقة وتدوير بصري موجب (٢٠ مجم، >٩٩٪ إنانتيومرية زائدة) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٧ دقيقة وتدوير بصري سالب (٢٤ مجم، >٩٩٪ إنانتيومرية زائدة).

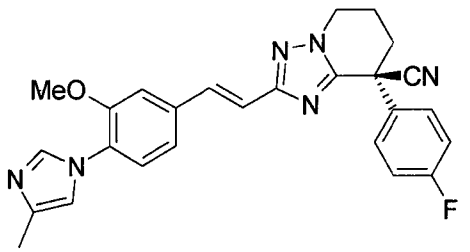
المثالان ٩٧ و٩٨

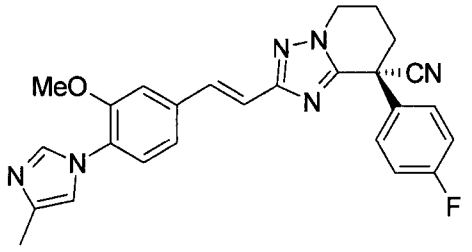
تخليق

(-)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonitrile and (+)-8-(4-

fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonitrile

[الصيغة ١١٨]





تخليق

(E)-N-[3-cyano-3-(4-fluorophenyl)-2-oxopiperidin-1-yl]-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylamide

يضاف hydrazine (٣٤٠ مجم) إلى محلول من ethyl 5-chloro-2-cyano-2-(4-fluoro phenyl)pentanoate (٣٠٠ مجم) في ethanol (٣ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤٠ دقيقة. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. ترشح الطبقة العضوية الناتجة خلال هلام silica، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض لنحصل على منتج خام من 5-chloro-2-cyano-2-(4-fluorophenyl)pentanoic acid hydrazide.

يضاف BOPCl (٢٧٠ مجم) إلى محلول من (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid (٢٧٤ مجم) وIPEA (٠.٣٧ ملليلتر) في methylene chloride (٤ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يضاف بالتنقيط محلول من المنتج الخام الناتج مسبقا من 5-chloro-2-cyano-2-(4-fluorophenyl)pentanoic acid hydrazide في methylene chloride (١ ملليلتر) إلى المحلول، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٨ ساعات. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate:

heptane = ١:١ <- ethyl acetate <- ethyl acetate :methanol = ١:٤) لنحصل على ٧٤ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 474 [M^+ + H].

تخليق

(-)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl] vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonitrile and (+)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonitrile

يقلب (E)-N-[3-cyano-3-(4-fluorophenyl)- عند ١٢٠°مئوية لمدة ١٢ ساعة محلول من 2-oxopiperidin-1-yl]-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] acrylamide (٧٤ مجم) في phosphorus oxychloride (٣ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف ammonium acetate (٣٦١ مجم) إلى محلول من المادة المتخلفة في acetic acid (٣ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند ١٥٠°مئوية لمدة ٣ ساعات. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate <- ethyl acetate :methanol = ١:٩) لنحصل على ٢٩ مجم من راسيمات من مركب العنوان. تنفصل الراسيمات الناتجة عن تكرار الخطوة أعلاه (٥٤ مجم) بواسطة CHIRALPAK™ AD-H مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم، طور متحرك: ethanol) لنحصل على مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٥ دقيقة وتدوير بصري سالب (١٦ مجم، >٩٩٪ إنانتيومرية زائدة) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٢ دقيقة وتدوير بصري موجب (١٢ مجم، >٩٩٪ إنانتيومرية زائدة).

تكون القيم المميزة من (-)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-carbonitrile كما يلي.

ESI-MS; m/z 455 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.13-2.20 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.32-2.48 (m, 2H), 2.67-2.74 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.27-4.40 (m, 2H), 6.91 (brs, 1H), 7.05 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.8, 4.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

تكون القيم المميزة من (+)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonitrile كما يلي.

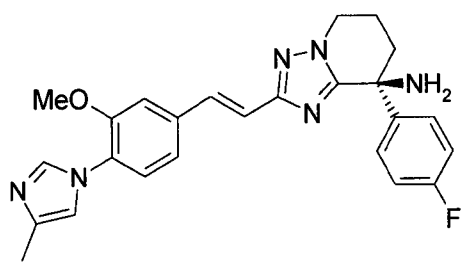
ESI-MS; m/z 455 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.13-2.20 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.32-2.48 (m, 2H), 2.67-2.74 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.27-4.40 (m, 2H), 6.91 (brs, 1H), 7.05 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.8, 4.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

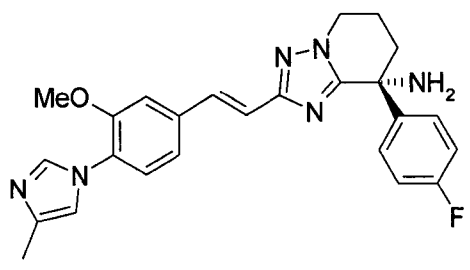
المثالان ٩٩ و١٠٠

تخليق

(+)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ylamine and (-)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ylamine

[الصيغة ١١٩]





تخليق

8-azido-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

يضاف methanesulfonic acid (٠.٣ ملليلتر) إلى محلول من 8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol المخلق بواسطة طريقة المثالين ٧٠ و ٧١ (٤٥ مجم) وsodium azide (٦٦ مجم) في TFA (١ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٦ ساعة. يخفف محلول التفاعل مع ethyl acetate. يضاف المحلول إلى ماء sodium bicarbonate مشبع، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة على magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate:heptane = ١:١ <- ethyl acetate) لنحصل على ٢٨ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 471 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.94-2.04 (m, 1H), 2.17-2.29 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.20-4.33 (m, 2H), 6.92 (brs, 1H), 7.10 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 0.8 Hz, 1H).

تخليق

(+)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ylamine and (-)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ylamine

يضاف indium (٦٤ مجم) إلى محلول من 8-azido-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo [1,5-a]pyridine (٢٦ مجم) وhydrochloric acid مركز (٠.٠٩ ملليلتر) في THF (١ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يضاف

ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة على magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate) لنحصل على ١٠ مجم من راسيمات من مركب العنوان. تنفصل الراسيمات الناتجة (١٠ مجم) بواسطة CHIRALPAK™ IA المصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: hexane :ethanol = ١:١) لنحصل على مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٧ دقيقة وتدوير بصري موجب (٢.٤ مجم، >٩٩٪ إنانتيومرية زائدة) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٣ دقيقة وتدوير بصري سالب (٢.٤ مجم، >٩٩٪ إنانتيومرية زائدة).

إن القيم المميزة من (+)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl amine كما يلي.

ESI-MS; m/z 445 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.83-1.96 (m, 1H), 2.02-2.11 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.30-2.38 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.14-4.21 (m, 1H), 4.26-4.35 (m, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.00 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.16 (brd, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (brs, 1H), 7.20-7.25 (m, 3H), 7.55 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.71 (brs, 1H).

إن القيم المميزة من (-)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl amine كما يلي.

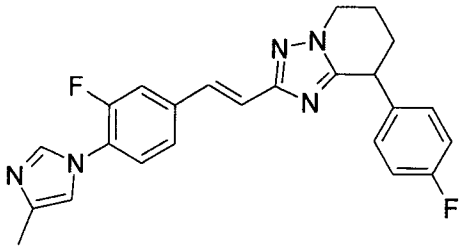
ESI-MS; m/z 445 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.83-1.96 (m, 1H), 2.02-2.11 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.30-2.38 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.14-4.21 (m, 1H), 4.26-4.35 (m, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.00 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.16 (brd, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (brs, 1H), 7.20-7.25 (m, 3H), 7.55 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.71 (brs, 1H).

مثال ١٠١

تخليق

2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

[الصيغة ١٢٠]



نحصل على ١٠٨ مجم من مركب العنوان من 5-chloro-2-(4-fluorophenyl)pentanoic acid hydrazide (٥٠٠ مجم) و (E)-3-[3-fluoro-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] acrylic acid (٥٠٢ مجم) بنفس الطريقة كما في المثالين ٦١ و٦٢. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

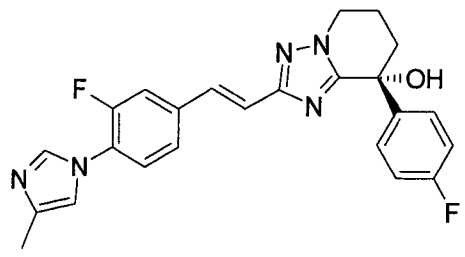
ESI-MS; m/z 418 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.99-2.14 (m, 2H), 2.15-2.25 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.30-2.40 (m, 1H), 4.25-4.36 (m, 3H), 6.96 (brs, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.30-7.37 (m, 3H), 7.46 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.72 (brs, 1H).

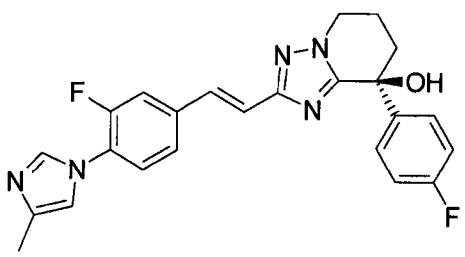
المثالان ١٠٢ و١٠٣

تخليق

(-)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol and (+)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol

[الصيغة ١٢١]





يضاف Sodium hydride (يحتوي على زيت معدني عند ٤٠٪، ٢٠ مجم) إلى محلول من 2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluoro phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine (١٠٠ مجم) في DMF (٢ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة بينما تضخ فقاعات غاز أوكسجين. يضاف Ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنفصل ٣٧ مجم راسيمات المنتج الخام الناتجة من مركب العنوان بواسطة CHIRALPAK™ IA مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٤ دقيقة ودوران بصري سالب (٢٥ مجم، إنانتيومرية زائدة >٩٩٪) والمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٣٧ دقيقة ودوران بصري موجب (١٩ مجم، إنانتيومرية زائدة >٩٩٪).

تكون القيم المميزة للمركب (-)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol كما يلي.

ESI-MS; m/z 434 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.92-2.05 (m, 1H), 2.16-2.24 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.30-2.38 (m, 2H), 4.20-4.31 (m, 2H), 4.56 (brs, 1H), 6.94 (brs, 1H), 7.02 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (brd, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 4H), 7.42 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.74 (brs, 1H).

تكون القيم المميزة للمركب (+)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol كما يلي.

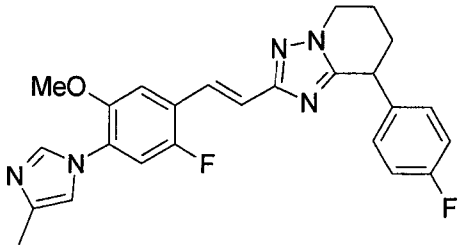
ESI-MS; m/z 434 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.92-2.05 (m, 1H), 2.16-2.24 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.30-2.38 (m, 2H), 4.20-4.31 (m, 2H), 4.56 (brs, 1H), 6.94 (brs, 1H), 7.02 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (brd, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 4H), 7.42 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.74 (brs, 1H).

مثال ١٠٤

تخليق

2-{(E)-2-[2-fluoro-5-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

[الصيغة ١٢٢]



نحصل على ٩٢ مجم من مركب العنوان من 5-chloro-2-(4-fluorophenyl)pentanoic acid hydrazide (٥٢٥ مجم) و (E)-3-[2-fluoro-5-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid (٥٩١ مجم) بنفس الطريقة كما في المثالين ٦٨ و٦٩. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

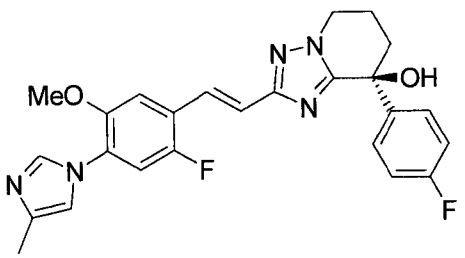
ESI-MS; m/z 448 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.99-2.14 (m, 2H), 2.15-2.25 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.31-2.40 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.25-4.37 (m, 3H), 6.90 (brs, 1H), 6.99 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.72 (brs, 1H).

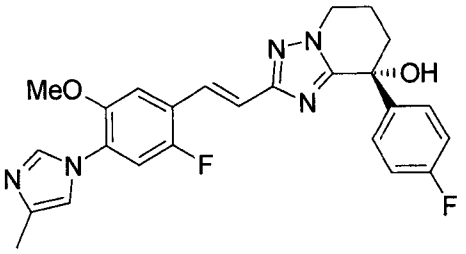
المثالان ١٠٥ و١٠٦

تخليق

(+)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol and (-)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol

[الصيغة ١٢٣]





يضاف Sodium hydride (يحتوي على زيت معدني عند ٤٠٪، ١٧ مجم) إلى محلول من 2-{(E)-2-[2-fluoro-5-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine (٩٠ مجم) في DMF (٢ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة بينما تضخ فقاعات غاز أوكسجين. يضاف Ethyl acetate و ammonium chloride مائي مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنفصل راسيمات المنتج الخام الناتجة من مركب العنوان بواسطة CHIRALPAK™ AD-H مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك hexane: ethanol = ١:١) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١١ دقيقة ودوران بصري موجب (٣٠ مجم، إنانتيومرية زائدة >٩٩٪) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٢ دقيقة ودوران بصري سالب (٢٥ مجم، إنانتيومرية زائدة >٩٩٪).

إن القيم المميزة للمركب (+)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol كما يلي.

ESI-MS; m/z 464 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.94-2.04 (m, 1H), 2.15-2.23 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.30-2.45 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.20-4.33 (m, 2H), 6.87 (brs, 1H), 6.95 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.73 (brs, 1H).

إن القيم المميزة للمركب (-)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol كما يلي.

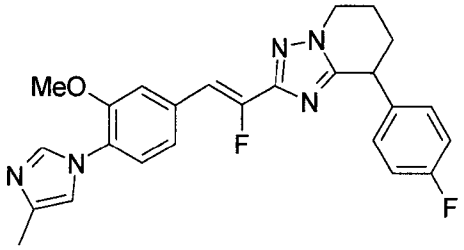
ESI-MS; m/z 464 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.94-2.04 (m, 1H), 2.15-2.23 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.30-2.45 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.20-4.33 (m, 2H), 6.87 (brs, 1H), 6.95 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.73 (brs, 1H).

مثال ١٠٧

تخليق

2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

[الصيغة ١٢٤]



نحصل على ١٠٠ مجم من مركب العنوان من 5-chloro-2-(4-fluorophenyl)pentanoic acid hydrazide (٦٨٣ مجم) و (Z)-2-fluoro-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid (٧٧٠ مجم) بنفس الطريقة كما في المثالين ٥٧ و٥٨. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 448 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.00-2.15 (m, 2H), 2.16-2.26 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.31-2.41 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.29-4.37 (m, 3H), 6.71 (d, J = 38.4 Hz, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.03 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 2H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.33 (brs, 1H), 7.70 (brs, 1H).

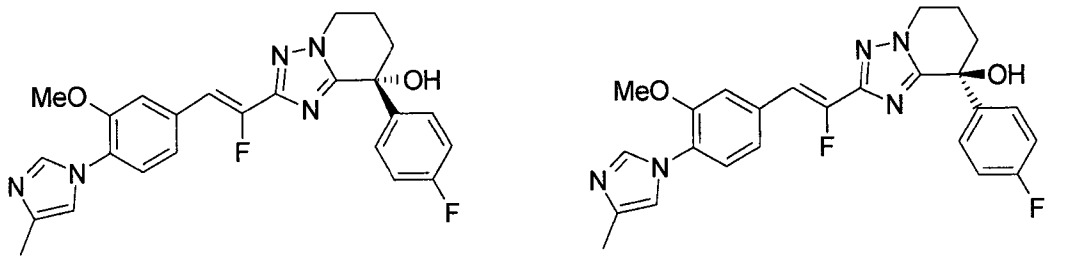
المثالان ١٠٨ و١٠٩

تخليق

(-)-2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol and (+)-2-{(Z)-

1-fluoro-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol

[الصيغة ١٢٥]



يضاف Sodium hydride (يحتوي على زيت معدني عند ٤٠٪، ١٨ مجم) إلى محلول من 2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine (٩٨ مجم) في DMF (٢ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة بينما تضخ فقاعات مع غاز أوكسجين. يضاف Ethyl acetate و ammonium chloride مائي مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنفصل راسيمات المنتج الخام الناتجة من مركب العنوان بواسطة CHIRALPAK™ AD-H مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: hexane :ethanol = ١:١) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٩ دقائق ودوران بصري سالب (٢٢ مجم، إنانتيومرية زائدة >٩٩٪) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٠ دقائق ودوران بصري موجب (١٩ مجم، إنانتيومرية زائدة >٩٩٪).

تكون القيم المميزة للمركب (-)-2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol كما يلي.

ESI-MS; m/z 464 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.96-2.07 (m, 1H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.32-2.48 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.23-4.33 (m, 2H), 6.62 (d, J = 38.4 Hz, 1H), 6.87 (brs, 1H), 7.00 (dd, J = 18.0, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (brs, 1H), 7.33 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

تكون القيم المميـــزة للمركـــب (+)-2-{(Z)-1-fluoro-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol كما يلي.

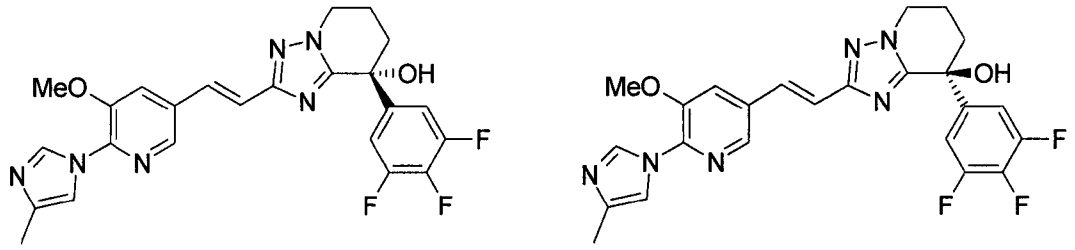
ESI-MS; m/z 464 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.96-2.07 (m, 1H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.32-2.48 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.23-4.33 (m, 2H), 6.62 (d, J = 38.4 Hz, 1H), 6.87 (brs, 1H), 7.00 (dd, J = 18.0, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (brs, 1H), 7.33 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

المثالان ١١٠ و١١١

تخليق

(-)-2-{(E)-2-[5-methoxy-6-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)pyridin-3-yl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol and (+)-2-{(E)-2-[5-methoxy-6-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)pyridin-3-yl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol

[الصيغة ١٢٦]



يضاف Sodium hydride (يحتوي على زيت معدني عند ٤٠٪، ٤ مجم) إلى محلول من 2-{(E)-2-[5-methoxy-6-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)pyridin-3-yl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine (٢١ مجـــم) مخلـــق بواسطة طريقة المثالين ٥٩ و٦٠ في DMF (٢ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجـــة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة بينما تضخ فقاعات مع غاز أوكسجين. يضاف Ethyl acetate و ammonium chloride مائي مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضـــغط مخفـــض. تنفصل الراسيمات المنتجة الخام الناتجة من مركب العنوان بواسطة CHIRALPAK™ AD-

H مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طـور متحـرك: hexane:ethanol = ١:١) لإنتاج المركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٧ دقائق ودوران بصري سالب (٣.٧ مجم، إنانيتومرية زائدة >٩٩٪) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٠ دقائق ودوران بصري موجب (٣.٢ مجم، إنانتيومرية زائدة >٩٩٪).

تكون القيم المميزة للمركـب (-)-2-{(E)-2-[5-methoxy-6-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)pyridin-3-yl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo [1,5-a]pyridin-8-ol كما يلي.

ESI-MS; m/z 483 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.01-2.16 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.30-2.39 (m, 1H), 2.40-2.53 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.19-4.28 (m, 1H), 4.29-4.36 (m, 1H), 7.00-7.05 (m, 3H), 7.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 7.46 (brs, 1H), 8.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.28 (brs, 1H).

تكون القيم المميزة للمركـب (+)-2-{(E)-2-[5-methoxy-6-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)pyridin-3-yl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo [1,5-a]pyridin-8-ol كما يلي.

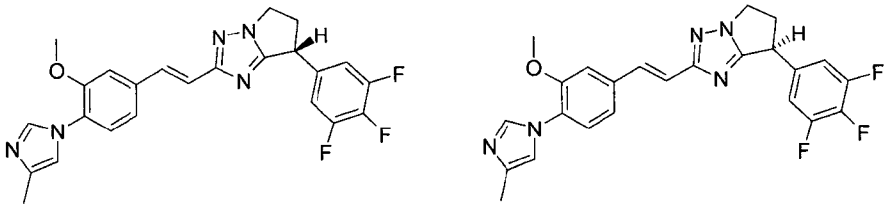
ESI-MS; m/z 483 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.01-2.16 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.30-2.39 (m, 1H), 2.40-2.53 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.19-4.28 (m, 1H), 4.29-4.36 (m, 1H), 7.00-7.05 (m, 3H), 7.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 7.46 (brs, 1H), 8.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.28 (brs, 1H).

المثالان ١١٢ و١١٣

تخليق

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-7-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazole and (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-7-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazole

[الصيغة ١٢٧]



تخليق 4-chloro-2-(3,4,5-trifluorophenyl)butyric acid

يضاف محلول ٢.٦٦ جزيئي جرامي من butyl lithium في hexane (٢٠ ملليلتر) إلى محلول من 3,4,5-trifluorophenylacetic acid (٥ جم) في THF (١٥٠ ملليلتر) في جو نيتروجين عند -٧٨°مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند -٧٨°مئوية لمدة ٢٠ دقيقة. يقلب محلول التفاعل إضافيا عند صفر°مئوية لمدة ساعة واحدة. ثم، يضاف عند صفر°مئوية 1-bromo-2-chloroethane (٢.٢ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٤ ساعة. يضاف Ethyl acetate و hydrochloric acid ١ عياري إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول sodium chloride مشبع. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٤.٥٤ من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.13-2.22 (m, 1H), 2.45-2.54 (m, 1H), 3.36 (ddd, J = 11.6, 8.4, 4.8 Hz, 1H), 3.58 (ddd, J = 11.6, 6.4, 5.2 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 6.94-7.02 (m, 2H).

تخليق tert-butyl N'-[4-chloro-2-(3,4,5-trifluorophenyl)butyryl]hydrazinecarboxylate

يضاف oxalyl chloride (٠.٦٣ ملليلتر) وDMF (نقطة واحدة) إلى محلول من 4-chloro-2-(3,4,5-trifluorophenyl)butyric acid (١.١٧ جم) في methylene chloride (٣٠ ملليلتر) عند صفر°مئوية، يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض لإنتاج 4-chloro-2-(3,4,5-trifluorophenyl)butyryl chloride. يضاف محلول من 4-chloro-2-(3,4,5-trifluorophenyl)butyryl chloride في THF (٥ ملليلتر) إلى محلول من tert-butyl carbazate (٦٠٠ مجم) و triethylamine (٣.١ ملليلتر) في THF (٢٠ ملليلتر) عند صفر°مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يضاف محلول التفاعل إلى محلول

sodium bicarbonate مشبع، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تجفف المادة المستخلصة الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ١.٣٥ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 389 [M^+ + Na]

تخليق

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-7-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazole and (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-7-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazole

يضاف محلول من hydrogen chloride ٤ عياري في ethyl acetate (٢٠ ملليلتر) إلى tert-butyl N'-[4-chloro-2-(3,4,5-trifluorophenyl)butyryl]hydrazinecarboxylate (١.٣٥ جم). يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة ثم يركز تحت ضغط مخفض لإنتاج 4-chloro-2-(3,4,5-trifluorophenyl)butyric acid hydrazide hydrochloride (١.١٨ جم). يضاف محلول من 4-chloro-2-(3,4,5-trifluorophenyl)butyric acid hydrazide hydrochloride (٥٥٢ مجم) و triethylamine (٠.٩٥ ملليلتر) في ethanol (١٠ ملليلتر) إلى محلول من ethyl (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]acrylimidate dihydrochloride (٥٠٠ مجم) و triethylamine (١ ملليلتر) في ethanol (١٠ ملليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند ٨٠°مئوية لمدة ٢١ ساعة. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف محلول sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة الناتجة، ثم يستخلص مع chloroform. تجفف المادة المستخلصة الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ١٣١ مجم من مركب العنوان كراسيمات. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 452 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 2.61-2.72 (m, 1H), 3.22-3.32 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.17-4.27 (m, 1H), 4.30-4.48 (m, 1H), 4.41 (t,

J = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.94-7.02 (m, 2H), 7.08 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.58 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H).

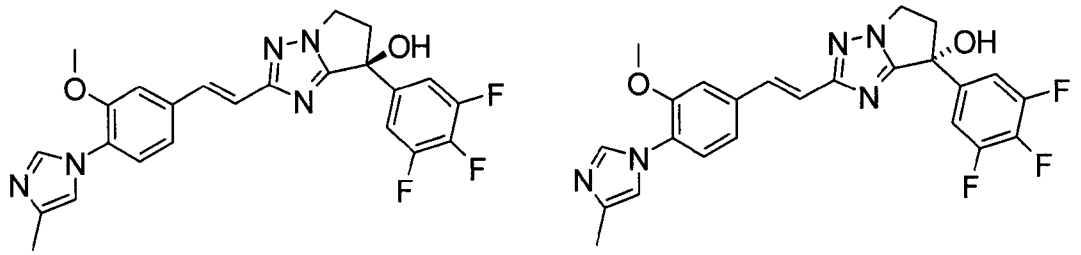
ينفصل مركب العنوان كراسيمات الناتجة أعلاه (١٣١ مجم) بواسطة CHIRALPAK™ IA مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٣ دقيقة ودوران بصري موجب (٥٢ مجم) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٣٢ دقيقة ودوران بصري سالب (٥٥ مجم).

المثالان ١١٤ و١١٥

تخليق

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-7-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol and (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-7-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol

[الصيغة ١٢٨]



يضاف Sodium hydride (يحتوي على زيت معدني عند ٤٠٪، ٩ مجم) إلى محلول من المركب النشط بصريا الناتج في المثالين ١١٢ و١١٣ مع زمن استبقاء ٢٣ دقيقة ودوران بصري موجب، 2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methylimidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-7-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazole (٥٠ مجم) في DMF (٢ ملليلتر) عند درجة حرارة الغرفة. يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة بينما تضخ فقاعات مع غاز أوكسجين ويقلب إضافيا عند درجة حرارة الغرفة في جو أوكسجين لمدة ساعة واحدة. يضاف محلول sodium thiosulfate إلى محلول التفاعل، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة الناتجة مع محلول sodium chloride مشبع. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تركز

تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate، ثم نظام ethyl acetate-methanol) لإنتاج ٣٢ مجم من مركب العنوان كراسيمات. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 468 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.25 (s, 3H), 2.86-2.95 (m, 1H), 3.05-3.13 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.22-4.30 (m, 1H), 4.36-4.44 (m, 1H), 6.81-6.85 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.95 (brs, 1H), 7.05 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.43 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 0.8 Hz, 1H).

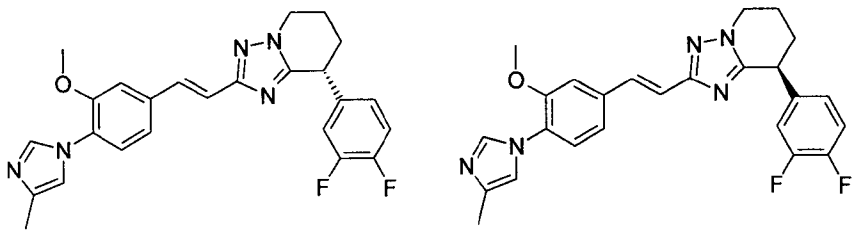
ينفصل مركب العنوان كراسيمات الناتجة أعلاه (٣٢ مجم) بواسطة CHIRALCEL™ OJ-H مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: hexane: ethanol = ١:٤) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢١ دقيقة ودوران بصري موجب (١٤ مجم) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٣٢ دقيقة ودوران بصري سالب (١٤ مجم).

المثالان ١١٦ و١١٧

تخليق

(+)-8-(3,4-difluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and (-)-8-(3,4-difluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

[الصيغة ١٢٩]



تخليق 1-amino-3-(3,4-difluorophenyl)piperidin-2-one

يضاف Sodium hydride (يحتوي على زيت معدني عند ٤٠٪، ٠.٤٨ جم) إلى محلول من methyl (3,4-difluorophenyl)acetate (CAS #210530-71-5، ٢.٠٤ جم) في DMF

(٣٠ ملليلتر) عند صفر°مئوية، يقلب محلول التفاعل لمدة ١٠ دقائق. يضاف 1-chloro-3-iodopropane (١.٣ ملليلتر) إلى محلول التفاعل عند صفر°مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يضاف محلول ammonium chloride مشبع إلى محلول التفاعل، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة الناتجة مع محلول sodium chloride مشبع. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. يضاف Hydrazine monohydrate (٥.٥ جم) إلى محلول من المادة المتخلفة الناتجة في ethanol (٥٠ ملليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند ٨٠°مئوية لمدة سبع ساعات. يترك خليط التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف محلول sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة، ثم يستخلص مع chloroform. تجفف المادة المستخلصة الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate، ثم نظام ethyl acetate-methanol) لإنتاج ١.٤٢ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 227 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.84-2.06 (m, 3H), 2.10-2.21 (m, 1H), 3.53-3.71 (m, 3H), 4.59 (brs, 2H), 6.89-6.95 (m, 1H), 6.97-7.05 (m, 1H), 7.06-7.26 (m, 1H).

تخليق

(E)-N-[3-(3,4-difluorophenyl)-2-oxopiperidin-1-yl]-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylamide

يضاف IPEA (١.٥ ملليلتر)، 1-amino-3-(3,4-difluorophenyl)piperidin-2-one (٤٢٠ مجم) وBOPCl (٠.٥٣ جم) إلى محلول من (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid (٤٥٠ مجم) في methylene chloride (١٥ ملليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ثلاث ساعات. يضاف ماء إلى محلول التفاعل، ثم يستخلص مع chloroform. تغسل المادة المستخلصة الناتجة مع محلول sodium chloride مشبع. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام

heptane-ethyl acetate، ثم نظام ethyl acetate-methanol) لإنتاج ٥٧٢ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 467 [M^+ + H].

تخليق

(+)-8-(3,4-difluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and (-)-8-(3,4-difluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

يسخن مع إعادة تكثيف البخار لمدة ساعة واحدة محلول من (E)-N-[3-(3,4-difluoro phenyl)-2-oxopiperidin-1-yl]-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]acrylamide (٥٧٢ مجم) في phosphorus oxychloride (٨ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف Acetic acid (٥ ملليلتر) و ammonium acetate (٤.٧ جم) إلى المادة المتخلفة الناتجة، ويقلب محلول التفاعل عند ١٥٠° لمدة ساعتين. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف محلول sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة الناتجة، ثم يستخلص مع chloroform. تجفف المادة المستخلصة الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٣٧٣ مجم من مركب العنوان كراسيمات. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 448 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.93-2.27 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.32-2.42 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.25-4.33 (m, 3H), 6.87-6.94 (m, 2H), 6.95-7.02 (m, 1H), 7.06 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.11-7.18 (m, 3H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.51 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 0.8 Hz, 1H).

ينفصل مركب العنوان كراسيمات (١٦ مجم) بواسطة CHIRALPAK™ IA مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٧ دقيقة ودوران بصري موجب

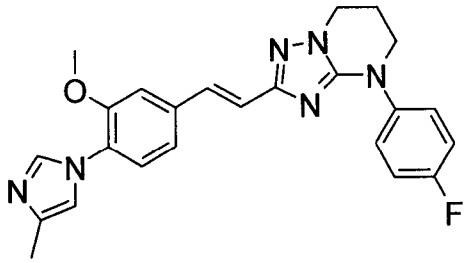
(٧.٦ مجم) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٣ دقيقة ودوران بصري سالب (٧.٧ مجم).

مثال ١١٨

تخليق

4-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-4,5,6,7-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine

[الصيغة ١٣٠]



تخليق 3-(4-fluorophenylamino)propan-1-ol

يضاف 4-fluoroaniline (٣.٨٢ جم) و lithium tetrafluoroborate (٣.٣٢ جم) إلى محلول من oxetane (١ جم) في acetonitrile (٢٠ ملليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٦٤ ساعة. يضاف محلول sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، ثم يستخلص مع chloroform. تجفف المادة المستخلصة الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٢.٣٧ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 170 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.88 (tt, J = 6.4, 6.0 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 6.55-6.62 (m, 2H), 6.86-6.93 (m, 2H).

تخليق 1-amino-3-(4-fluorophenyl)tetrahydropyrimidin-2-one

يضاف Thionyl chloride (٥.٣ ملليلتر) إلى محلول من 3-(4-fluorophenylamino) propan-1-ol (٢.٣٧ جم) في toluene (٣٠ ملليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند ٦٠°مئوية لمدة خمس ساعات. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف ثلج ومحلول sodium bicarbonate مشبع

إلى المادة المتخلفة، ثم يستخلص مع ethyl acetate (١٠٠ ملليلتر). يضاف Heptane (١٠٠ ملليلتر) إلى المادة المستخلصة الناتجة، وينقى المحلول بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: heptane: ethyl acetate = ١:١) لإنتاج (3-chloropropyl)-(4-fluoro phenyl)amine. يضاف Triethylamine (٥.٤ ملليلتر) و phenyl chlorocarbonate (١.٩ ملليلتر) إلى محلول من (3-chloropropyl)-(4-fluoro phenyl)amine (٢.٤٠ جم) في THF (٤٠ ملليلتر) عند صفر°مئوية، يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يضاف ماء إلى محلول التفاعل، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تجفف المادة المستخلصة الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج phenyl (3-chloropropyl)-(4-fluoro phenyl)carbamate (٣.٩٣ جم). يضاف Hydrazine monohydrate (٠.٤٠ ملليلتر) إلى محلول من phenyl (3-chloropropyl)-(4-fluorophenyl)carbamate (٥٠٠ مجم) في ethanol (١٠ ملليلتر) عند درجة حرارة الغرفة. يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة، يقلب عند ٦٠°مئوية لمدة ساعة واحدة ويسخن مع إعادة تكثيف البخار لمدة سبع ساعات. يضاف Hydrazine monohydrate (٠.٤٠ ملليلتر) إلى محلول التفاعل، ويسخن محلول التفاعل مع إعادة تكثيف البخار لمدة ١٣ ساعة. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف محلول sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة، ثم يستخلص مع chloroform. تجفف المادة المستخلصة الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate، ثم نظام ethyl acetate-methanol) لإنتاج ٢٦٥ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 210 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.15 (tt, J = 6.4, 5.6 Hz, 2H), 3.58-3.67 (m, 4H), 4.31 (brs, 2H), 6.98-7.05 (m, 2H), 7.18-7.24 (m, 2H).

تخليق

(E)-N-[3-(4-fluorophenyl)-2-oxotetrahydropyrimidin-1-yl]-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylamide

يضاف IPEA (٠.٥١ ملليلتر)، (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methylimidazol-1-yl) phenyl]acrylic acid (١٥٠ مجم) وBOPCl (٠.١٨ جم) إلى محلول من 1-amino-3-(4-fluorophenyl)tetrahydropyrimidin-2-one (١٣٢ مجم) في methylene chloride (٥ ملليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٣ ساعة. يضاف ماء إلى محلول التفاعل، ثم يستخلص مع chloroform. تغسل المادة المستخلصة الناتجة مع محلول sodium bicarbonate مشبع. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate، ثم ethyl acetate-methanol) لإنتاج ٢٦١ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 450 [M^+ + H].

تخليق

4-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-4,5,6,7-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine

يسخن مع إعادة تكثيف البخار لمدة ساعة واحدة محلول من (E)-N-[3-(4-fluoro phenyl)-2-oxotetrahydropyrimidin-1-yl]-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] acrylamide (٢٦١ مجم) في phosphorus oxychloride (٣ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف Acetic acid (٢ ملليلتر) و ammonium acetate (٢.٢ جم) إلى المادة المتخلفة الناتجة، ويقلب محلول التفاعل عند ١٥٠°مئوية لمدة ساعتين. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف محلول sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة الناتجة، ثم يستخلص مع chloroform. تجفف المادة المستخلصة الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ١٧٩ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

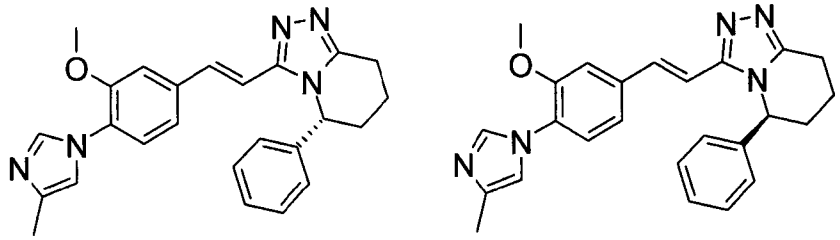
ESI-MS; m/z 431 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 2.37 (tt, J = 6.4, 5.6 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.23 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.92 (brs, 1H), 6.95 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.07-7.18 (m, 4H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 16.4 Hz, 1H) 7.47-7.54 (m, 2H), 7.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

المثالان ١١٩ و١٢٠

تخليق

(+)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine and (-)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo [4,3-a]pyridine

[الصيغة ١٣١]



تخليق

4-{5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}[1,3,4] oxadiazol-2-yl}-1-phenylbuten-1-one

يضاف IPEA (٢.٥ ملليلتر) إلى معلق من (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid hydrazide (٥٠٠ مجم) في methylene chloride (١٢ ملليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق. يضاف 4-benzoylbutyric acid (٣٣٤ مجم) و BOPCl (٤٤٢ مجم) إلى محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة أربع ساعات. يضاف محلول sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، ثم يستخلص مع chloroform. تجفف المادة المستخلصة الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض لإنتاج N'-{(E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acryloyl}hydrazide 5-oxo-5-phenylpentanoic acid (٦٩٢ مجم). يضاف Imidazole

(٤٩٤ مجم)، carbon tetrabromide (٢.٣٦ جم) و triphenylphosphine (٥٥٩ مجم) إلى معلق من 5-oxo-5-phenylpentanoic acid N'-{(E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] acryloyl}hydrazide (٦٣٤ مجم) في methylene chloride (١٥ ملليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض، وتنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate، ثم نظام ethyl acetate-methanol) لإنتاج ٥١٥ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 429 [M^+ + H].

تخليق

(+)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine and (-)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo [4,3-a]pyridine

يضاف Sodium borohydride (٩٦ مجم) إلى محلول من 4-{5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-1-phenylbuten-1-one (٥١٥ مجم) في methanol (١٠ ملليلتر) عند صفر°مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض. يضاف محلول sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تغسل المادة المستخلصة الناتجة مع محلول sodium chloride مشبع. تجفف الطبقة العضوية فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. يضاف Triethylamine (٠.٤٣ ملليلتر) و methanesulfonic acid chloride (٠.١٢ ملليلتر) إلى محلول من المادة المتخلفة الناتجة في methylene chloride (١٠ ملليلتر) عند صفر°مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. يضاف Ethyl acetate إلى محلول التفاعل، ويغسل محلول التفاعل بالتعاقب مع محلول sodium bicarbonate مشبع ومحلول sodium chloride مشبع. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. يضاف Sodium azide (١٣٤ مجم) إلى محلول من المادة المتخلفة الناتجة في

DMF (١٠ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، تنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول sodium chloride مشبع، تجفف فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. يضاف Triphenylphosphine (٤٠٥ مجم) إلى محلول مختلط من المادة المتخلفة في THF (١٠ ملليلتر) وماء (٠.٥ ملليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند ٦٠°مئوية لمدة ساعة واحدة. يضاف ماء (٠.٥ ملليلتر) إلى محلول التفاعل، ثم يقلب محلول التفاعل عند ٦٠°مئوية لمدة ٤ ساعات ونصف. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف THF و toluene إلى المادة المتخلفة، ويركز المحلول مرة أخرى تحت ضغط مخفض. يسخن مع إعادة تكثيف البخار لمدة ساعة واحدة محلول من المادة المتخلفة في acetic acid (٥ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف محلول sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة، ثم يستخلص مع chloroform. تجفف المادة المستخلصة الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate، ثم نظام ethyl acetate-methanol) لإنتاج ٢٧٠ مجم من مركب العنوان كراسيمات. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 412 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.83-1.95 (m, 2H), 2.07-2.18 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.34-2.45 (m, 1H), 3.00-3.12 (m, 1H), 3.15-3.24 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 5.40 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.83-6.88 (m, 2H), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30-7.41 (m, 3H), 7.54 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H).

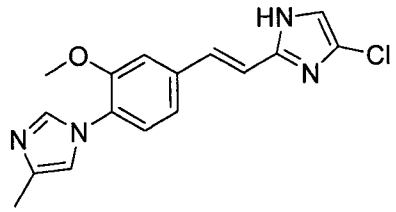
ينفصل مركب العنوان كراسيمات (١٢ مجم) بواسطة CHIRALCEL™ OD-H مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٥ دقيقة ودوران بصري موجب (٤.٦ مجم) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٠ دقيقة ودوران بصري سالب (٤.٧ مجم).

مثال ١٢١

تخليق

4-chloro-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-imidazole

[الصيغة ١٣٢]



تخليق

(E)-N-cyanomethyl-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] acrylamide

يضاف بالتعاقب EDC (٤.٤٨ جم)، HOBT (٣.١٤ جم) وIPEA (٦.٧٦ ملليلتر) إلى محلول من (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid (٢ جم) و aminoacetonitrile hydrochloride (١.٠٨ جم) في DMF (٢٥ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة خمس ساعات. يضاف Ethyl acetate وماء إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي ثم تجفف فوق sodium sulfate لامائي وترشح خلال طبقة هلام silica (Chromatorex NH). تركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض. تعاد بلورة المادة المتخلفة (نظام heptane-ethyl acetate-methanol) لإنتاج ١.٢٤ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ (ppm): 2.24 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 6.66 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.40 (m, 2H), 7.63 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H).

تخليق

4-chloro-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-imidazole

يضاف Carbon tetrachloride (٠.٣٢٦ ملليلتر) إلى محلول من (E)-N-cyanomethyl-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylamide (٤٠٠ مجم) وtriphenylphosphine (٨٨٨ مجم) في acetonitrile (٢٠ ملليلتر)، ويقلب خليط التفاعل عند ٤٥°مئوية لمدة ١٢ ساعة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض. يضاف Ethyl acetate وماء sodium bicarbonat مشبع إلى المادة المتخلفة الناتجة، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة بالتعاقب مع ماء ومحلول ملحي، تجفف فوق sodium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate)لإنتاج ٧٦ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

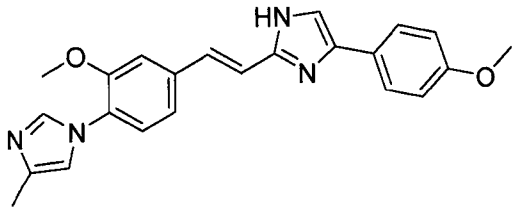
ESI-MS; m/z 315 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.89 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.98-7.01 (m, 3H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H).

مثال ١٢٢

تخليق

4-(4-methoxyphenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-imidazole

[الصيغة ١٣٣]



تخليق

(E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-N-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]acrylamide

يضاف بالتعاقب EDC (٢٢٣ مجم)، HOBT (١٥٧ مجم) وIPEA (٠.٣٣٧ ملليلتر) إلى محلول من (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid (١٠٠ مجم) و2-amino-1-(4-methoxyphenyl)ethanone hydrochloride (CAS No. 3883-94-1، ١١٧ مجم) في DMF (٣ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند

درجة حرارة الغرفة لمدة ثلاث ساعات. يضاف Ethyl acetate وماء إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي ثم تجفف فوق sodium sulfate وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate) لإنتاج ١٠٤.٧ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.77 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 5.2, 2.8 Hz, 2H), 7.16-7.27 (m, 3H), 7.65 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 5.2, 2.8 Hz, 1H).

تخليق

4-(4-methoxyphenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-1H-imidazole

يضاف Ammonium acetate (٣٧٩ مجم) إلى محلول من (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-N-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]acrylamide (١٠٠ مجم) في acetic acid (٣ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند ١٢٠°مئوية لمدة ١٢ ساعة. يركز محلول التفاعل. يضاف Ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة الناتجة، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق sodium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate: 2-propanol = ١:٢٠) لإنتاج ١٥ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

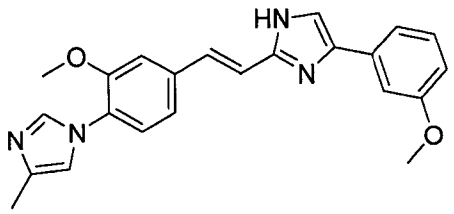
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.90-7.03 (m, 6H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.69 (m, 2H).

مثال ١٢٣

تخليق

4-(3-methoxyphenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-1H-imidazole

[الصيغة ١٣٤]



نحصل على ٦ مجم من مركب العنوان من (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methylimidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid و 2-amino-1-(3-methoxyphenyl)ethanone hydrochloride (CAS No. 24037-72-7، ١١٧ مجم) بنفس الطريقة كما في مثال ١٢٢. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

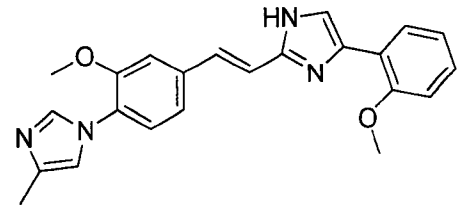
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.82 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.05-7.09 (m, 3H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.33 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.71 (s, 1H).

مثال ١٢٤

تخليق

4-(2-methoxyphenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-1H-imidazole

[الصيغة ١٣٥]



نحصل على ٢٣.٨ مجم من مركب العنوان من (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid و 2-amino-1-(2-methoxyphenyl) ethanone hydrochloride (CAS No. 34589-97-4، ١١٧ مجم) بنفس الطريقة كما في مثال ١٢٢. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

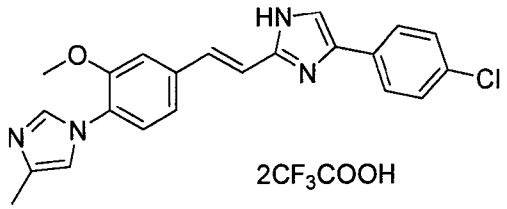
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.91 (s, 1H), 6.99-7.12 (m, 5H), 7.19-7.31 (m, 4H), 7.59 (s, 1H), 7.71 (s, 1H).

مثال ١٢٥

تخليق

4-(4-chlorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-1H-imidazole ditrifluoroacetate

[الصيغة ١٣٦]



نحصل على المنتج الخام من مركب العنوان من (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid (١٥٠ مجـــم) و 2-amino-1-(4-chlorophenyl) ethanone hydrochloride (CAS No. 5467-71-0، ١٤٤ مجم) بنفس الطريقة كما في مثال ٣٣. ينقى المنتج الخام بواسطة تحليل LC-MS لإنتاج ٣.٥ مجم من مركب العنوان. تكـــون القيم المميزة للمركب كما يلي.

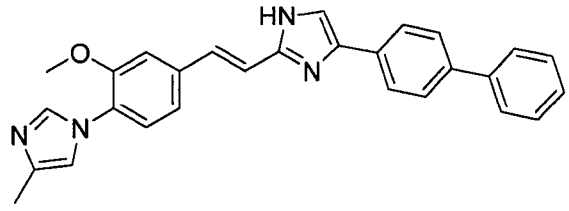
ESI-MS; m/z 391 [M^+ + H], ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ (ppm): 2.44 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 7.30 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 2H), 7.75-7.81 (m, 4H), 7.97 (s, 1H), 9.18 (s, 1H).

مثال ١٢٦

تخليق

4-(4-biphenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-imidazole

[الصيغة ١٣٧]



نحصل على ٦.٦ مجم من مركب العنوان مـــن (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid (١٥٠ مجـــم) و 2-amino-1-(4-biphenyl)ethanone

hydrochloride (CAS No. 71350-68-0، ١٧٣ مجم) بنفس الطريقة كما في مثال ٣٣. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

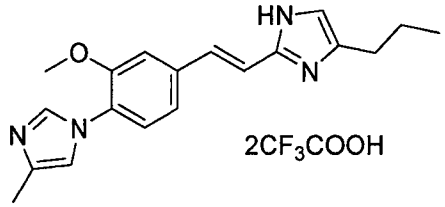
ESI-MS; m/z 433 [M^+ + H].

مثال ١٢٧

تخليق

4-(4-propyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-1H-imidazole ditrifluoroacetate

[الصيغة ١٣٨]



نحصل على المنتج الخام من مركب العنوان من (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid (١٥٠ مجم) و 1-aminopentan-2-one hydrochloride (CAS No. 41172-98-9، ٨٨.٢ مجم) بنفس الطريقة كما في مثال ٣٣. ينقى المنتج الخام بواسطة تحليل LC-MS لإنتاج ١.٧ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

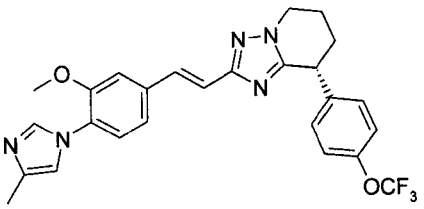
ESI-MS; m/z 323 [M^+ + H].

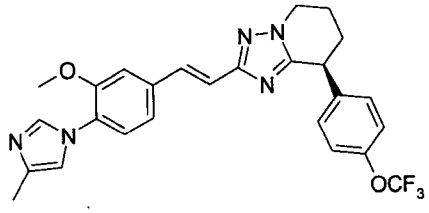
المثالان ١٢٨ و ١٢٩

تخليق

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-trifluoromethoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-trifluoromethoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

[الصيغة ١٣٩]





نحصل على راسيمات من مركب العنوان من (5-chloro-2-(4-trifluoromethoxyphenyl) pentanoic acid (١.١ جم) بنفس الطريقة كما في المثالين ٥١ و٥٢. تنفصل الراسيمات الناتجة بواسطة CHIRALPAK™ AD-H مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٧.٧ دقيقة ودوران بصري موجب (٩.٢ مجم، إنانتيومرية زائدة >٩٩٪) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٢.٩ دقيقة ودوران بصري سالب (٩.١ مجم، إنانتيومرية زائدة >٩٩٪).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٧.٧ دقيقة كما يلي.

ESI-MS; m/z 496 [M^+ + H], ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.02-2.21 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.33-2.39 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.27-4.37 (m, 3H), 6.90 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.12-7.22 (m, 7H), 7.50 (d, J = 16.0 Hz, 1H) 7.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٢.٩ دقيقة كما يلي.

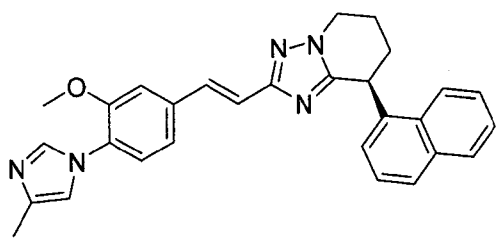
ESI-MS; m/z 496 [M^+ + H], ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.02-2.21 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.33-2.39 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.27-4.37 (m, 3H), 6.90 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.12-7.22 (m, 7H), 7.50 (d, J = 16.0 Hz, 1H) 7.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H).

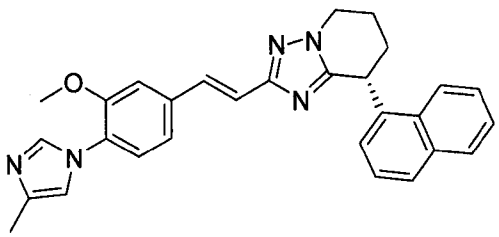
المثالان ١٣٠ و١٣١

تخليق

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-naphthalen-1-yl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-naphthalen-1-yl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

[الصيغة ١٤٠]





تخليق

5-chloro-2-naphthalen-1-ylpentanoic acid N'-{(E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acryloylhydrazide

يضاف IPEA (٦.٠٥ ملليلتر) و BOPCl (٢.٧٨ جم) إلى محلول من 5-chloro-2-naphthalen-1-ylpentanoic acid (٢.٤ جم) مخلق طبقا للطريقة الموصوفة في Tetrahedron Letters, 2003, vol.44, p.365 و (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]acrylic acid hydrazide dihydrochloride (٢.٤ جم) في methylene chloride (٥٠ ملليلتر)، ويقلب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٢ ساعة. يضاف Ethyl acetate و hydrochloric acid ١ عياري إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل بالتعاقب الطبقة العضوية الناتجة مع محلول sodium hydroxide ١ عياري ومحلول ملحي، تجفف فوق sodium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate: methanol = ١:٢٠) ثم تتصلب مع tert-butyl methyl ether. بعد ذلك، تجمع المادة الصلبة بالترشيح لإنتاج ٢.٢ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.72-1.81 (m, 1H), 1.84-1.93 (m, 1H), 2.14-2.22 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.43-2.50 (m, 1H), 3.46-3.57 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43-7.60 (m, 5H), 7.70 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.60 (brs, 1H), 8.73 (brs, 1H).

تخليق

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-naphthalen-1-yl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and (-)-2-{(E)-2-[3-

methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-naphthalen-1-yl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

يقلب عند ١٢٠°مئوية لمدة أربع ساعات محلول من 5-chloro-2-naphthalen-1-ylpentanoic acid N'-{(E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] acryloylhydrazide (٢.٢ جم) في phosphorus oxychloride (١٥ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز تحت ضغط مخفض. يضاف Ammonium acetate (٦.٧٩ جم) إلى محلول من المادة المتخلفة في acetic acid (٥ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند ١٥٠°مئوية لمدة ١٥ ساعة. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. ثم، يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate إلى محلول التفاعل، تنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: heptane:ethyl acetate = ٣:١) لإنتاج راسيمات من مركب العنوان. تنفصل الراسيمات الناتجة بواسطة CHIRALPAK™ IA مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٨.٦ دقيقة ودوران بصري موجب (٥٥.٨ مجم، إنانتيومرية زائدة >٩٩٪) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٠.٨ دقيقة ودوران بصري سالب (٥١.٤ مجم، إنانتيومرية زائدة >٩٩٪).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٨.٦ دقيقة كما يلي.

ESI-MS; m/z 462 [M^+ + H], ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.04-2.28 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.40-2.47 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.24-4.31 (m, 1H), 4.38-4.40 (m, 1H), 5.20 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.09 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49-7.57 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٠.٨ دقيقة كما يلي.

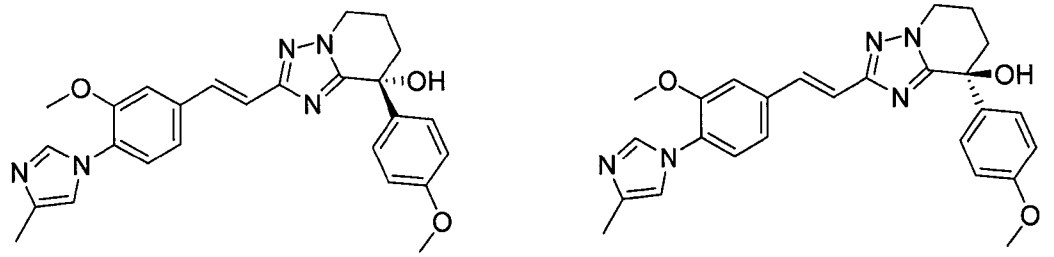
ESI-MS; m/z 462 [M^+ + H], ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.04-2.28 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.40-2.47 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.24-4.31 (m, 1H), 4.38-4.40 (m, 1H), 5.20 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.09 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49-7.57 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

المثالان ١٣٢ و١٣٣

تخليق

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol and (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol

[الصيغة ١٤١]



نحصل على راسيمات من مركب العنوان (٨٣.٨ مجم) من 2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine (١٢٠ مجم) بنفس الطريقة كما في المثالين ٧٠ و ٧١. تنفصل الراسيمات بواسطة CHIRALPAK™ AD-H مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٨.٧ دقيقة ودوران بصري سالب (٢٤.٥ مجم؛ إنانتيومرية زائدة >٩٩٪) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٠.٧ دقيقة ودوران بصري موجب (١٨.٨ مجم، إنانتيومرية زائدة >٩٩٪).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٨.٧ دقيقة كما يلي.

ESI-MS; m/z 458 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.95-2.00 (m, 1H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.28-2.36 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.22-4.27 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.00 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٠.٧ دقيقة كما يلي.

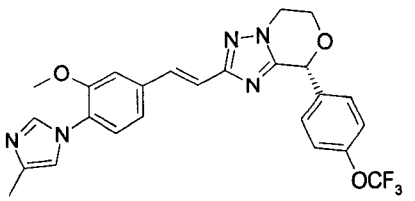
ESI-MS; m/z 458 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.95-2.00 (m, 1H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.28-2.36 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.22-4.27 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.00 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H).

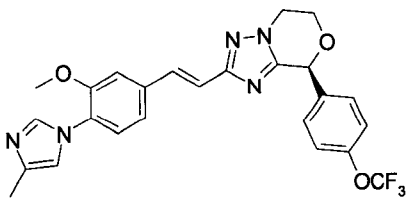
المثالان ١٣٤ و١٣٥

تخليق

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-trifluoromethoxyphenyl)-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine and (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-trifluoromethoxyphenyl)-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine

[الصيغة ١٤٢]





تخليق

tert-butyl N'-[2-(2-chloroethoxy)-2-(4-trifluoromethoxyphenyl)acetyl] hydrazinecarboxylate

نحصل على مركب العنوان (٤.٨٤ جم) من 4-(trifluoromethoxy)benzaldehyde (٥.٣ جم) بنفس الطريقة كما في المثالين ٧٧ و٧٨. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.45 (s, 9H), 3.68-2.71 (m, 2H), 3.80-3.83 (m, 2H), 4.94 (s, 1H), 6.38 (brs, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.40 (brs, 1H).

تخليق

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-trifluoromethoxyphenyl)-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine and (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-trifluoromethoxyphenyl)-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine

يضاف محلول من hydrochloric acid ٤ عياري في ethyl acetate (٥ ملليلتر) إلى tert-butyl N'-[2-(2-chloro ethoxy)-2-(4-trifluoro methoxy phenyl) acetyl] hydrazine carboxylate (٤٣٨ مجم). يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين ثم يركز تحت ضغط مخفض. يضاف Triethylamine (٠.٥ ملليلتر) إلى محلول من المادة المتخلفة الناتجة في ethanol (٥ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة خمسة دقائق. يضاف بالتنقيط محلول من ethyl (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]acrylimidate dihydrochloride (٢٩٠ مجم) و triethylamine (٠.٦١٣ ملليلتر) في ethanol (٥ ملليلتر) إلى المحلول، يقلب محلول التفاعل عند ٨٠°مئوية لمدة ١٢ ساعة. يعاد دوران محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف Ethyl acetate وماء إلى المادة المتخلفة الناتجة، تنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع ماء sodium bicarbonate مشبع ومحلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: heptane: ethyl acetate = ٣:١) ثم تنقى بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: ethyl acetate: methanol = ١:٢٠) لإنتاج راسيمات من مركب العنوان. تنفصل الراسيمات الناتجة بواسطة CHIRALPAK^{TM} AD-H مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٠.٤ دقيقة ودوران بصري موجب (٦٨.٥

مجم، إنانتيومرية زائدة >٩٩٪) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٥.٢ دقيقة ودوران بصري سالب (٧٠.٩ مجم، إنانتيومرية زائدة >٩٩٪).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٨.٧ دقيقة كما يلي.

ESI-MS; m/z 498 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.14-4.20 (m, 1H), 4.29-4.41 (m, 3H), 5.94 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.06 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 3H), 7.51-7.56 (m, 3H), 7.69 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٥.٢ دقيقة كما يلي.

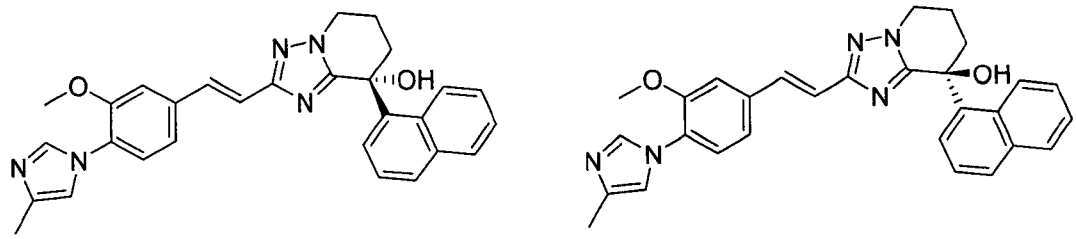
ESI-MS; m/z 498 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.14-4.20 (m, 1H), 4.29-4.41 (m, 3H), 5.94 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.06 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 3H), 7.51-7.56 (m, 3H), 7.69 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

المثالان ١٣٦ و١٣٧

تخليق

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-naphthalen-1-yl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol and (+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-naphthalen-1-yl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol

[الصيغة ١٤٣]



نحصل على راسيمات من مركب العنوان (١٥٤ مجم) من 2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-naphthalen-1-yl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine (١٢٤ مجم) بنفس الطريقة كما في المثالين ٧٠ و ٧١. تنفصل الراسيمات بواسطة CHIRALCEL^{TM} OD-H مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: hexane :ethanol = ٢:٨) لإنتاج مركب العنوان

النشط بصريا مع زمن استبقاء ١١.٢ دقيقة ودوران بصري سالب (٢.٥ مجم؛ إنانتيومرية زائدة >٩٩٪) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٤ دقيقة ودوران بصري موجب (٢.٤ مجم؛ إنانتيومرية زائدة >٩٩٪).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١١.٢ دقيقة كما يلي.

ESI-MS; m/z 478 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.95-2.00 (m, 1H), 1.90-2.03 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.35-2.40 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.33-4.38 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30-7.46 (m, 5H), 7.70 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (brs, 1H).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٤ دقيقة كما يلي.

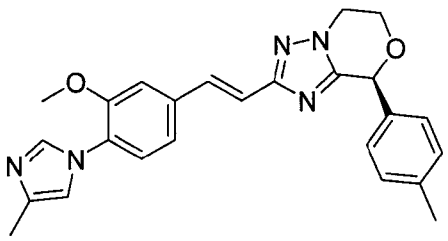
ESI-MS; m/z 478 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.95-2.00 (m, 1H), 1.90-2.03 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.35-2.40 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.33-4.38 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30-7.46 (m, 5H), 7.70 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (brs, 1H).

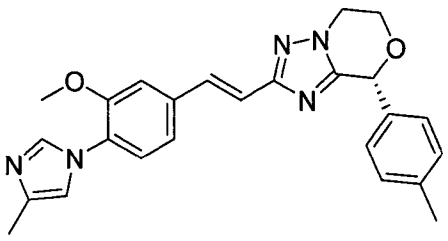
المثالان ١٣٨ و١٣٩

تخليق

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-p-tolyl-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine and (+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-p-tolyl-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine

[الصيغة ١٤٤]





نحصل على راسيمات من مركب العنوان (٦٥.٥ مجم) من 4-methylbenzaldehyde (٤ جم) بنفس الطريقة كما في المثالين ٧٧ و٧٨. تنفصل الراسيمات بواسطة CHIRALCEL™ OJ-H مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٦.٥ دقيقة ودوران بصري سالب (٢٦.٣ مجم) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٨.٦ دقيقة ودوران بصري موجب (٢٦.٨ مجم).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٦.٥ دقيقة كما يلي.

ESI-MS; m/z 428 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.09-4.15 (m, 1H), 4.26-4.39 (m, 3H), 5.90 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.07 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٨.٦ دقيقة كما يلي.

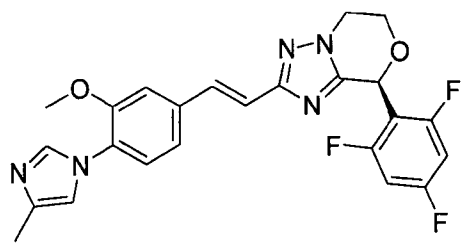
ESI-MS; m/z 428 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.09-4.15 (m, 1H), 4.26-4.39 (m, 3H), 5.90 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.07 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H).

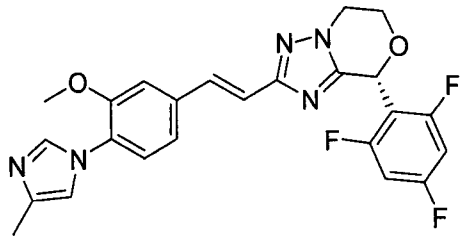
المثالان ١٤٠ و١٤١

تخليق

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(2,4,6-trifluorophenyl)-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine and (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(2,4,6-trifluorophenyl)-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine

[الصيغة ١٤٥]





نحصل على راسيمات من مركب العنوان (١٧٩.٦ مجم) من 2,4,6-trifluoro benzaldehyde (٣ جم) بنفس الطريقة كما في المثالين ٧٧ و٧٨. تنفصل الراسيمات بواسطة CHIRALPAK™ AD-H مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٤.٤ دقيقة ودوران بصري سالب (٣٠.٤ مجم) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٥.٨ دقيقة ودوران بصري موجب (٣٢.٣ مجم).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٤.٤ دقيقة كما يلي.

ESI-MS; m/z 468 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.10-4.19 (m, 1H), 4.28-4.32 (m, 1H), 4.38-4.45 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 6.72 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٥.٨ دقيقة كما يلي.

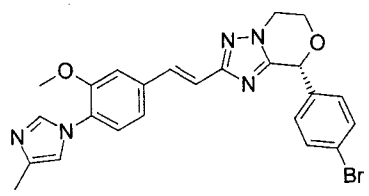
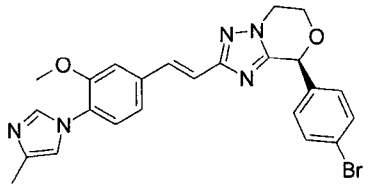
ESI-MS; m/z 468 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.10-4.19 (m, 1H), 4.28-4.32 (m, 1H), 4.38-4.45 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 6.72 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

المثالان ١٤٢ و١٤٣

تخليق

(+)-8-(4-bromophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]vinyl}-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine and (-)-8-(4-bromophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine

[الصيغة ١٤٦]

نحصل على راسيمات من مركب العنوان (٣٥٢.٢ مجم) من 4-bromobenzaldehyde (٦ جم) بنفس الطريقة كما في المثالين ٧٧ و٧٨. تنفصل الراسيمات بواسطة CHIRALPAK™ AD-H مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٠.٩ دقيقة ودوران بصري موجب (٦.٢ مجم) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٥.٧ دقيقة ودوران بصري سالب (٤.٨ جم).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٠.٩ دقيقة كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.13-4.19 (m, 1H), 4.29-4.38 (m, 3H), 5.89 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.06 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٥.٧ دقيقة كما يلي.

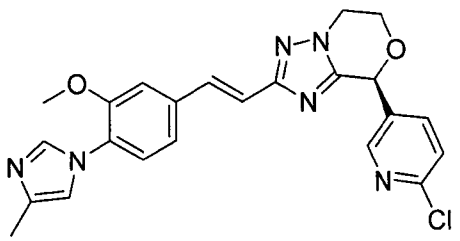
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.13-4.19 (m, 1H), 4.29-4.38 (m, 3H), 5.89 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.06 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H).

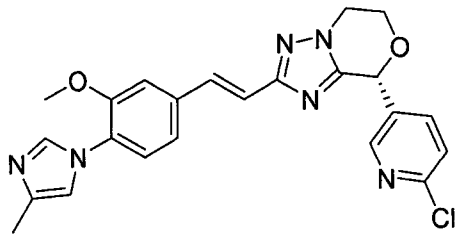
المثالان ١٤٤ و١٤٥

تخليق

(+)-8-(6-chloropyridin-3-yl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine and (-)-8-(6-chloropyridin-3-yl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine

[الصيغة ١٤٧]





تخليق 5-[bis-(2-chloroethoxy)methyl]-2-chloropyridine

يضاف p-Toluenesulfonic acid monohydrate (٢٦٨ مجم) إلى محلول من 6-chloro pyridine-3-carboxyaldehyde (٢ جم) و 2-chloroethanol (٩.٤٥ ملليلتر) في toluene (١٠٠ ملليلتر)، ويسخن محلول التفاعل مع إعادة تكثيف البخار لمدة ١٥ ساعة باستخدام أنبوب إعادة تكثيف البخار Dean-Stark. يعاد دوران محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة، ثم يتبخر المذيب من محلول التفاعل تحت ضغط مخفض. يضاف Ethyl acetate ومحلول sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة الناتجة، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي ثم تجفف فوق magnesium sulfate لامائي وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: heptane : ethyl acetate = ١٠:١) لإنتاج ٣.٠٧ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.68 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 5.75 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.8 Hz, 1H).

تخليق (2-chloroethoxy)-(6-chloropyridin-3-yl)acetonitrile

يضاف Trimethylsilyl cyanide (١.٨٨ ملليلتر) و tetracyanoethylene (٢٤٠ مجم) إلى محلول من 5-[bis-(2-chloroethoxy)methyl]-2-chloropyridine (٢.٦٧ جم) في acetonitrile (٥٠ ملليلتر)، ويسخن محلول التفاعل مع إعادة تكثيف البخار لمدة خمس ساعات. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة، ويتبخر المذيب تحت ضغط مخفض. يضاف Ethyl acetate إلى المادة المتخلفة الناتجة. تغسل الطبقة العضوية مع محلول ملحي ثم تجفف فوق magnesium sulfate لامائي وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة:

Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: heptane : ethyl acetate = ٨:١) لإنتاج ٢.٠٤ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة لمركب العنوان كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 3.72 (dd, J = 5.6, 5.2 Hz, 2H), 3.90 (dt, J = 10.4, 5.6 Hz, 1H), 4.09 (dt, J = 10.4, 5.2 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

تخليق (2-chloroethoxy)-(6-chloropyridin-3-yl)acetic acid

يضاف محلول hydrochloric acid ٥ عياري (٥ ملليلتر) إلى محلول من (2-chloroethoxy)-(6-chloropyridin-3-yl)acetonitrile (١.٣ جم) في THF (٥ ملليلتر)، ويقلب خليط التفاعل عند ١٣٠°مئوية لمدة ساعتين باستخدام مفاعل ميكروويف. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. ثم، يضاف محلول sodium hydroxide ٥ عياري (١٠ ملليلتر) و diethyl ether إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة المائية. يضاف محلول hydrochloric acid ٥ عياري (٥ ملليلتر) إلى الطبقة المائية الناتجة لتصنيع محلول التفاعل مرة أخرى طبيعية، ثم يستخلص مع methylene chloride مرتين. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق sodium sulfate لامائي وتركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٥٦٥.١ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة لمركب العنوان كما يلي.

ESI-MS; m/z 250 [M^+ + H].

تخليق

tert-butyl N'-[2-(2-chloroethoxy)-2-(6-chloropyridin-3-yl)acetyl] hydrazine carboxylate

يضاف بالتعاقب HOBT (٦٨١ مجم)، IPEA (١.٩٨ ملليلتر) وEDC (٩٦٦ مجم) إلى محلول من (2-chloroethoxy)-(6-chloropyridin-3-yl)acetic acid (٦٣٠ مجم) و tert-butyl carbazate (٤٠٠ مجم) في DMF (١٥ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ثلاث ساعات. يضاف Ethyl acetate وماء إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق sodium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: heptane : ethyl acetate = ١:٢) لإنتاج ٦٦٦ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة لمركب العنوان كما يلي.

ESI-MS; m/z 386 [M^+ + H].

تخليق

(+)-8-(6-chloropyridin-3-yl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine and (-)-8-(6-chloropyridin-3-yl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine

يضاف محلول من hydrochloric acid ٤ عياري في ethyl acetate (١٠ ملليلتر) إلى tert-butyl N'-[2-(2-chloroethoxy)-2-(6-chloropyridin-3-yl)acetyl]hydrazine carboxylate (٦٦٦ مجم). يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين ثم يركز تحت ضغط مخفض. يضاف Triethylamine (١.٠٣ ملليلتر) إلى محلول من المادة المتخلفة الناتجة في ethanol (١٥ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة خمس دقائق. يضاف بالتنقيط محلول من ethyl (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] acrylimidate dihydrochloride (٥٣٠ مجم) و triethylamine (١.٠٣ ملليلتر) في ethanol (١٥ ملليلتر) إلى المحلول، ويقلب محلول التفاعل عند ٨٠°مئوية لمدة ١٢ ساعة. يعاد دوران محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف Ethyl acetate وماء إلى المادة المتخلفة الناتجة، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة بالتعاقب مع ماء sodium bicarbonate مشبع ومحلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate) ثم تنقى بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: ethyl acetate: methanol = ١:٢٠) لإنتاج راسيمات من مركب العنوان. تنفصل الراسيمات الناتجة بواسطة CHIRALPAK™ AD-H مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٥.٥ دقيقة ودوران بصري موجب (١٠.٥ مجم) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٢.٣ دقيقة ودوران بصري سالب (٨.٢ مجم).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٥.٥ دقيقة كما يلي.

ESI-MS; m/z 449 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.17-4.24 (m, 1H), 4.31-4.44 (m, 3H), 5.94 (s, 1H), 6.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٢.٣ دقيقة كما يلي.

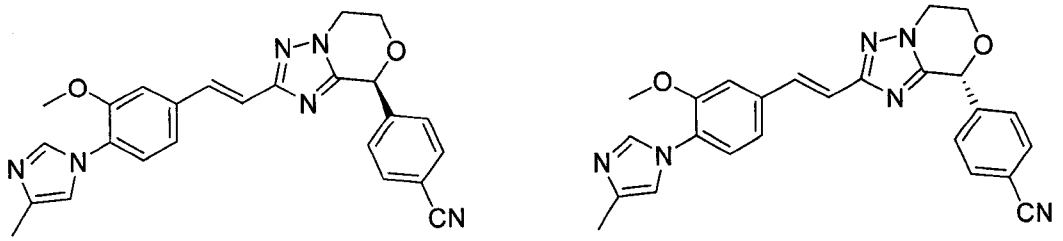
ESI-MS; m/z 449 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.17-4.24 (m, 1H), 4.31-4.44 (m, 3H), 5.94 (s, 1H), 6.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

المثالان ١٤٦ و١٤٧

تخليق

(+)-4-(2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-8-yl)benzonitrile and (-)-4-(2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-8-yl)benzonitrile

[الصيغة ١٤٨]



يضاف Zinc cyanide (٢٦.٢ مجم) و tetrakistriphenylphosphine palladium (١١.٧ مجم) إلى محلول من 8-(4-bromophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine (١٠٠ مجم) في DMF (١ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند ١٣٠°مئوية لمدة ٣٠ دقيقة باستخدام مفاعل ميكروويف. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. ثم،

يضاف ماء و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: ethyl acetate) لإنتاج راسيمات من مركب العنوان (٢٢.٥ مجم). تنفصل الراسيمات الناتجة بواسطة CHIRALPAK™ IA مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١١.٥ دقيقة ودوران بصري موجب (١٠.١ مجم) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٦.١ دقيقة ودوران بصري سالب (٩.٤ مجم).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١١.٥ دقيقة كما يلي.

ESI-MS; m/z 439 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.17-4.24 (m, 1H), 4.31-4.40 (m, 3H), 5.96 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.05 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.15-7.17 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.66-7.73 (m, 5H).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٦.١ دقيقة كما يلي.

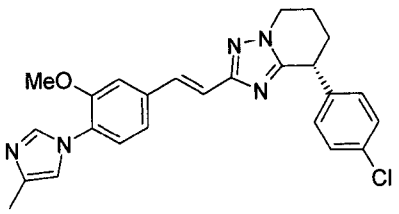
ESI-MS; m/z 439 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.17-4.24 (m, 1H), 4.31-4.40 (m, 3H), 5.96 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.05 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.15-7.17 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.66-7.73 (m, 5H).

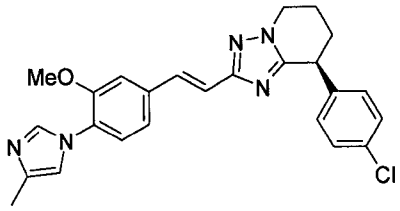
المثالان ١٤٨ و١٤٩

تخليق

(+)-8-(4-chlorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and (-)-8-(4-chlorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

[الصيغة ١٤٩]





تخليق 5-chloro-2-(4-chlorophenyl)pentanoic acid

يقلب عند -٧٨°مئوية لمدة ٢٠ دقيقة محلول من 4-chlorophenylacetic acid (١ جم) في THF (٣٠ ملليلتر). يضاف n-Butyl lithium (محلول ٢.٦٦ جزيئي جرامي في hexane، ٤.٤١ ملليلتر) إلى محلول التفاعل، ويقلب محلول التفاعل عند -٧٨°مئوية لمدة ساعة واحدة. بعد ذلك، يقلب محلول التفاعل عند صفر°مئوية لمدة ساعة واحدة، يضاف 1-bromo-3-chloropropane (٠.٦٣٨ ملليلتر) إلى محلول التفاعل، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٨ ساعة. بعد ذلك، يضاف ethyl acetate و hydrochloric acid مائي ١ عياري إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي وتركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ١.٥٥ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.62-2.00 (m, 3H), 2.14-2.32 (m, 1H), 3.46-3.59 (m, 3H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

تخليق

5-chloro-2-(4-chlorophenyl)pentanoic acid N'-{(E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acryloyl}hydrazide

يضاف IPEA (٦.٠٢ ملليلتر) و BOPCl (١.٧٩ جم) إلى محلول من 5-chloro-2-(4-chlorophenyl)pentanoic acid (١.٥٥ جم) و (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid hydrazide hydrochloride (٢.٠٣ جم) في methylene chloride (٨٠ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يضاف Dichloromethane وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٤.٦٧ جم من مركب العنوان في حالة غير مصفاة. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 501 [M^+ + H].

تخليق

2-[4-chloro-1-(4-chlorophenyl)butyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-[1,3,4]oxadiazole

يقلب عند ١٢٠°مئوية لمدة ٣ ساعات ونصف محلول من 5-chloro-2-(4-chloro phenyl)pentanoic acid N'-{(E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl] acryloyl}hydrazide (٤.٦٧ جم) في phosphorus oxychloride (١٥ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز تحت ضغط مخفض. يضاف Ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة الناتجة، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي وتركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: heptane: ethyl acetate) لإنتاج ١.٩٠ جم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 483 [M^+ + H].

تخليق

(+)-8-(4-chlorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and

(-)-8-(4-chlorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

يقلب عند ١٥٠°مئوية لمدة ثلاث ساعات محلول من 2-[4-chloro-1-(4-chloro phenyl)butyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-[1,3,4]oxadiazole (١.٩ جم) و ammonium acetate (٩.٠٦ جم) في acetic acid (١٢ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة، ثم يتبخر acetic acid من محلول التفاعل تحت ضغط مخفض. يضاف Ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة الناتجة، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: heptane: ethyl acetate = ١:١ <- ethyl acetate <- ethyl acetate: methanol = ١:٩)

لإنتاج ٦٥٤ مجم من راسيمات من مركب العنوان. تنفصل الراسيمات الناتجة (٢٠٠ مجم) بواسطة CHIRALPAK™ IA مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: hexane: THF = ٧:٣) لإنتاج منتج منقى خام (٦١.١ مجم) من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٠ دقائق ودوران بصري موجب ومنتج منقى خام من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٥ دقيقة ودوران بصري سالب. إن المنتج المنقى الخام من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٥ دقيقة ينقى إضافيا بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: ethyl acetate <- ethyl acetate :methanol = ١:٩) لإنتاج ٣٤.٥ مجم من مركب العنوان النشط بصريا مع دوران بصري سالب.

تكون القيم المميزة للمركب (-)-8-(4-chlorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a] pyridine كما يلي.

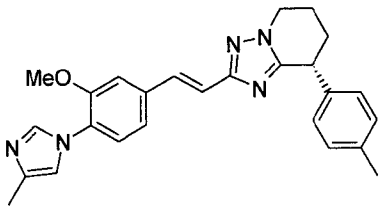
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.97-2.24 (m, 3H), 2.28-2.40 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 4.23-4.34 (m, 3H), 6.90 (brs, 1H), 7.05 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.21 (brd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 0.8 Hz, 1H).

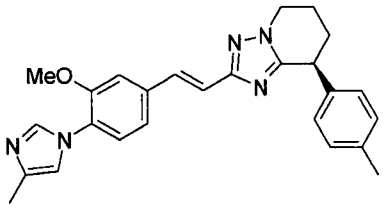
المثالان ١٥٠ و ١٥١

تخليق

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo [1,5-a]pyridine

[الصيغة ١٥٠]





تخليق 5-chloro-2-p-tolylpentanoic acid

يقلب عند -٧٨°مئوية لمدة ٣٠ دقيقة محلول من p-tolylacetic acid (١ جم) في THF (٣٠ ملليلتر). يضاف n-Butyl lithium (محلول ٢.٦٦ جزيئي جرامي في hexane، ٥.٠١ ملليلتر) إلى المحلول، ويقلب محلول التفاعل عند -٧٨°مئوية لمدة ثلاث ساعات. بعد ذلك، يقلب محلول التفاعل عند صفر°مئوية لمدة ٣٠ دقيقة، يضاف 1-bromo-3-chloropropane (٠.٧٢٥ ملليلتر) إلى محلول التفاعل، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٤ ساعة. بعد ذلك، يضاف ethyl acetate و hydrochloric acid مائي ١ عياري إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي وتركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ١.٥٣ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة المقابلة للقيم المسجلة هي (CAS #2856-76-0).

تخليق tert-butyl N'-(5-chloro-2-p-tolylpentanoyl)hydrazinecarboxylate

يضاف IPEA (٤.٠٤ ملليلتر)، HOBt (١.٨٢ جم) وEDC (٢.٥٩ جم) إلى محلول من 5-chloro-2-p-tolylpentanoic acid (١.٥٣ جم) و tert-butyl carbazate (١.٠٧ جم) في DMF (٢٥ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يضاف Ethyl acetate وماء إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ١.٧٧ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.42 (s, 9H), 1.55-2.06 (m, 3H), 2.11-2.45 (m, 4H), 3.36-3.56 (m, 3H), 6.69 (brs, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.94 (brs, 1H).

تخليق

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo [1,5-a]pyridine

يضاف محلول من hydrochloric acid ٤ عياري في ethyl acetate (١٠ ملليلتر) إلى tert-butyl N'-(5-chloro-2-p-tolylpentanoyl)hydrazinecarboxylate (٦٠٠ مجم)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض لإنتاج المنتج الخام من 5-chloro-2-p-tolylpentanoic acid hydrazide hydrochloride. يضاف محلول من ethyl (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] acrylimidate hydrochloride (٢.٠٣ جم) و triethylamine (١ ملليلتر) في ethanol (٨ ملليلتر) إلى محلول من المنتج الخام الناتج من 5-chloro-2-p-tolylpentanoic acid hydrazide hydrochloride و triethylamine (٠.٨٧ ملليلتر) في ethanol (٨ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند ٨٠°مئوية في جو نيتروجين لمدة ١٩ ساعة ونصف. يبرد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة، ثم يتبخر المذيب من محلول التفاعل تحت ضغط مخفض. يضاف Ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة الناتجة، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: heptane: ethyl acetate = ١:١ <- ethyl acetate <- ethyl acetate :ethyl acetate = methanol ١:٩) وتنقى إضافيا بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام سليكا (مذيب التصفية: ethyl acetate <- ethyl acetate :ethyl acetate = methanol ١:٩) لإنتاج ٢٢١ مجم من راسيمات مركب العنوان. تنفصل الراسيمات (١٠٠ مجم) بواسطة CHIRALPAK™ AD-H مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: hexane: ethanol = ١:١) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٧ دقيقة ودوران بصري موجب (٤٨.٦ مجم) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٣ دقيقة ودوران بصري سالب (٤٨ مجم).

تكون القيم المميزة للمركب (+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]vinyl}-8-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.00-2.40 (m, 10H), 3.85 (s, 3H), 4.21-4.35 (m, 3H), 6.91 (brs, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.10-7.18 (m, 4H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H).

تكون القيم المميزة للمركب (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]vinyl}-8-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine كما يلي.

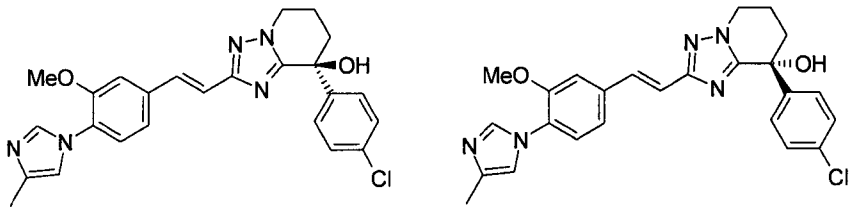
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.00-2.40 (m, 10H), 3.85 (s, 3H), 4.21-4.35 (m, 3H), 6.91 (brs, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.10-7.18 (m, 4H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H).

المثالان ١٥٢ و١٥٣

تخليق

(+)-8-(4-chlorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol and (-)-8-(4-chlorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol

[الصيغة ١٥١]



يضاف Sodium hydride (يحتوي على زيت معدني عند ٤٠٪، ٣٦ مجم) إلى محلول من 8-(4-chlorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine مخلق بواسطة طريقة المثال ١٤٨ و١٤٩ (٢٠٠ مجم) في DMF (٢ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ ساعات ونصف تحت فقاعات أوكسجين. يضاف Sodium thiosulfate pentahydride إلى محلول التفاعل، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لعدة ساعات. يضاف Ethyl acetate ومحلول ammonium chloride مشبع إلى محلول التفاعل، تنفصل الطبقة العضوية. تجفف الطبقة العضوية الناتجة فوق magnesium sulfate لامائي وتركز تحت ضغط مخفض لإنتاج مركب العنوان كراسيمات. تنفصل الراسيمات بواسطة CHIRALPAK^{TM} IA مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: hexane: ethanol = ١:١) لإنتاج منتج منقى خام من مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٤ دقيقة ودوران بصري موجب ومنتج منقى خام من

مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٩ دقيقة ودوران بصري سالب. تنقى إضافيا المنتجات المنقاة الخام المعينة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: ethyl acetate <- ethyl acetate :methanol = ١:٩) لإنتاج ٥١.٤ مجم من مركب العنوان النشط بصريا مع دوران بصري موجب و٤٩.٨ مجم من مركب العنوان النشط بصريا مع دوران بصري سالب.

تكون القيم المميزة للمركب (+)-8-(4-chlorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.93-2.06 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 2.24-2.48 (m, 5H), 3.78 (s, 3H), 4.16-4.35 (m, 2H), 6.86-6.93 (m, 2H), 6.99 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.34 (m, 4H), 7.42 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H).

تكون القيم المميزة للمركب (-)-8-(4-chlorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol كما يلي.

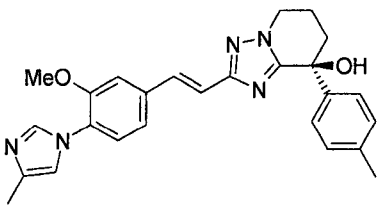
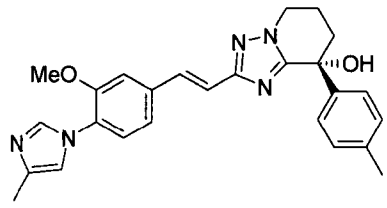
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.93-2.06 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 2.24-2.48 (m, 5H), 3.78 (s, 3H), 4.16-4.35 (m, 2H), 6.86-6.93 (m, 2H), 6.99 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.34 (m, 4H), 7.42 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H).

المثالان ١٥٤ و١٥٥

تخليق

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol and (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol

[الصيغة ١٥٢]

نحصل على مركب العنوان كرايسيمي من 2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine (١٢١ مجم) بنفس الطريقة كما في المثالين ١٥٢ و١٥٣. تنفصل الراسيمات بواسطة CHIRALPAK™ AD-H مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٨ دقيقة ودوران بصري سالب (٣٤.٢ مجم؛ إنانتيومرية زائدة >٩٩٪) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٠ دقيقة ودوران بصري موجب (٣٦.٦ مجم).

تكون القيم المميزة للمركب (+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.91-2.05 (m, 1H), 2.16-2.40 (m, 9H), 3.81 (s, 3H), 4.24 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 6.88 (brs, 1H), 6.98-7.23 (m, 8H), 7.47 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

تكون القيم المميزة للمركب (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol كما يلي.

ESI-MS; m/z 442 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.91-2.05 (m, 1H), 2.16-2.40 (m, 9H), 3.81 (s, 3H), 4.24 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 6.88 (brs, 1H), 6.98-7.23 (m, 8H), 7.47 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

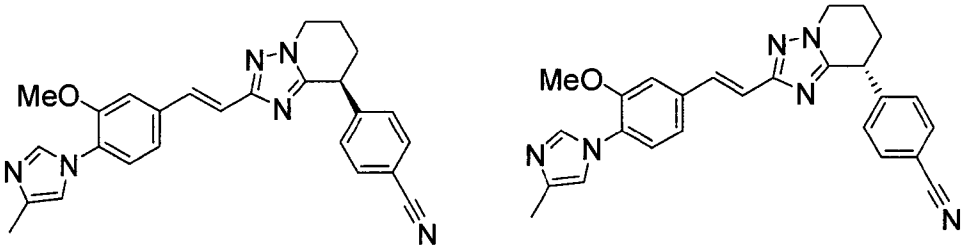
المثالان ١٥٦ و١٥٧

تخليق

(+)-4-{2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl}benzonitrile and (-)-4-{2-{(E)-2-[3-

methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4] triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl}benzonitrile

[الصيغة ١٥٣]



نحصل على ٣٥٧.٤ مجم من راسيمات من مركب العنوان من 4-cyanophenylacetic acid (١ جم) بنفس الطريقة كما في المثالين ١٥٠ و١٥١. تنفصل الراسيمات الناتجة (١٥٤ مجم) بواسطة CHIRALPAK™ IB مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: hexane: ethanol = ١:١) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٧ دقيقة ودوران بصري سالب (٨١.٣ مجم؛ إنانتيومرية زائدة >٩٩٪) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٤١ دقيقة ودوران بصري سالب (٧٦.٥ مجم؛ إنانتيومرية زائدة ٩٣٪).

تكون القيم المميزة للمركب (+)-4-{2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl}benzonitrile كما يلي.

ESI-MS; m/z 437 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.97-2.34 (m, 6H), 2.35-2.47 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.30 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.38 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.91 (brs, 1H), 7.05 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (brs, 1H).

تكون القيم المميزة للمركب (-)-4-{2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl}benzonitrile كما يلي.

ESI-MS; m/z 437 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.97-2.34 (m, 6H), 2.35-2.47 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.30 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.38 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.91

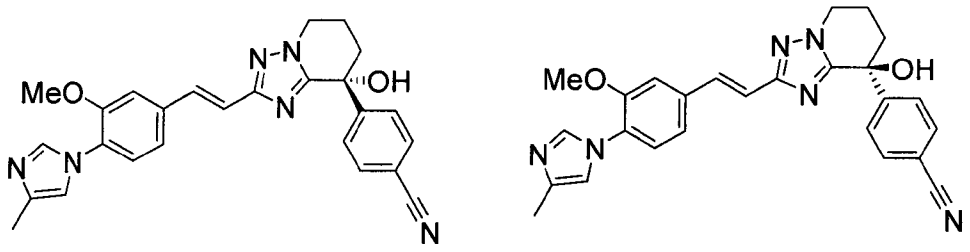
(brs, 1H), 7.05 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (brs, 1H).

المثالان ١٥٨ و١٥٩

تخليق

(+)-4-{8-hydroxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl}benzonitrile and (-)-4-{8-hydroxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl}benzonitril

[الصيغة ١٥٤]



نحصل على مركب العنوان كراسيمات من 4-{2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl} benzonitrile (٢٠٣.٤ مجم) بنفس الطريقة كما في المثالين ١٥٢ و١٥٣. تنفصل الراسيمات بواسطة CHIRALPAK™ IA مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: hexane :ethanol = ١:١) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٤ دقيقة ودوران بصري سالب (٧٥.١ مجم؛ إنانتيومرية زائدة >٩٩٪) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٢ دقيقة ودوران بصري موجب (٧٢.٥ مجم؛ إنانتيومرية زائدة >٩٩٪).

تكون القيم المميزة للمركب (+)-4-{8-hydroxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl} benzonitrile كما يلي.

ESI-MS; m/z 453 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.96-2.23 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.31-2.44 (m, 1H), 2.47-2.64 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.17-4.39 (m, 2H), 6.79 (d,

J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (brs, 1H), 6.93 (brs, 1H), 6.96 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (brs, 1H).

تكون القيم المميزة للمركب (-)-4-{8-hydroxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl} benzonitrile كما يلي.

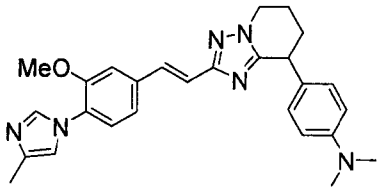
ESI-MS; m/z 453 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.96-2.23 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.31-2.44 (m, 1H), 2.47-2.64 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.17-4.39 (m, 2H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (brs, 1H), 6.93 (brs, 1H), 6.96 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (brs, 1H).

مثال ١٦٠

تخليق

{4-{2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl}phenyl}dimethylamine

[الصيغة ١٥٥]



تخليق methyl (4-dimethylaminophenyl)acetate

يضاف Iodomethane (٠.٣٨٢ ملليلتر) و potassium carbonate (٨٤٨ مجم) إلى محلول من (4-dimethylaminophenyl)acetic acid (١ جم) في DMF (١٠ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٧١ ساعة. بعد ذلك، يضاف ethyl acetate وماء إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ٤٦٨ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.92 (s, 6H), 3.52 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

تخليق methyl 5-chloro-2-(4-dimethylaminophenyl)pentanoate

يقلب عند −٣٠°مئوية لمدة ٣٠ دقيقة محلول من diisopropylamine (٠.٣٩١ ملليلتر) في THF (١٠ ملليلتر). يضاف n-Butyl lithium (محلول ٢.٦٦ جزيئي جرامي في hexane، ١ ملليلتر) إلى المحلول، يقلب محلول التفاعل لمدة ساعة واحدة. بعد ذلك، يقلب محلول التفاعل عند −٧٨°مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. ثم، يضاف بالتنقيط محلول من (4-methyl dimethylaminophenyl) acetate (٤٦٨ مجم) في THF (٥ ملليلتر) إلى المحلول، ويقلب محلول التفاعل عند نفس درجة الحرارة لمدة ساعتين. يضاف إلى محلول التفاعل 1-bromo-3-chloropropane عند −٧٨°مئوية، ويقلب محلول التفاعل لمدة ساعة واحدة. ثم، يقلب محلول التفاعل لمدة ٤٢ ساعة بينما تتدرج درجة حرارة المحلول إلى درجة حرارة الغرفة. بعد ذلك، يضاف ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: heptane+ethyl acetate) لإنتاج ١٧٤.٧ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 270 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.62-1.81 (m, 2H), 1.83-1.98 (m, 1H), 2.09-2.22 (m, 1H), 2.93 (s, 6H), 3.42-3.56 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

تخليق 5-chloro-2-(4-dimethylaminophenyl)pentanoic acid

يضاف محلول sodium hydroxide ٥ عياري (٠.٥ ملليلتر) إلى محلول من methyl 5-chloro-2-(4-dimethylaminophenyl)pentanoate (١٧٥ مجم) في methanol (٢ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٣ ساعة ونصف. بعد ذلك، يضاف hydrochloric acid مائي ١ عياري (٢.٥ ملليلتر) إلى محلول التفاعل، ويركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض لإنتاج ٣١٧ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 256 [M^+ + H].

تخليق

tert-butyl N'-[5-chloro-2-(4-dimethylaminophenyl)pentanoyl]hydrazinecarboxylate

يضاف IPEA (٠.٥٥٥ ملليلتر)، HOBt (١٧٥ مجم) وEDC (٢٤٩ مجم) إلى محلول من 5-chloro-2-(4-dimethylaminophenyl)pentanoic acid (٣١٧ مجم) و tert-butyl carbazate (١٠٣ مجم) في DMF (٢.٥ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة خمس ساعات. يضاف Ethyl acetate وماء إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: heptane+ethyl acetate) لإنتاج ١٠٦.٩ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 370 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.44 (s, 9H), 1.58-1.84 (m, 2H), 1.87-2.00 (m, 1H), 2.20-2.33 (m, 1H), 2.94 (s, 6H), 3.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.43-3.57 (m, 2H), 6.42 (brs, 1H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.24 (brs, 1H).

تخليق

{4-{2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl}phenyl}dimethylamine

يضاف محلول من hydrochloric acid ٤ عياري في ethyl acetate (٢.٦٤ ملليلتر) إلى tert-butyl N'-[5-chloro-2-(4-dimethylaminophenyl)pentanoyl]hydrazinecarboxylate (١٠٦.٩ مجم)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة أربع ساعات. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض لإنتاج 5-chloro-2-(4-dimethylaminophenyl) pentanoic acid hydrazide hydrochloride. يضاف محلول من ethyl (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylimidate hydrochloride (٧٧.٦ مجم) و triethylamine (٠.١٦ ملليلتر) في ethanol (١.٢٥ ملليلتر) إلى محلول من 5-chloro-2-(4-dimethylaminophenyl) pentanoic acid hydrazide hydrochloride الناتج و triethylamine (٠.٢٩١ ملليلتر) في ethanol (١.٢٥ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند ٨٠°مئوية في جو نيتروجين لمدة ٢٢ ساعة. يبرد محلول التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة،

ثم يتبخر المذيب من محلول التفاعل تحت ضغط مخفض. يضاف Ethyl acetate وماء sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة الناتجة، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول ملحي، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: heptane: ethyl acetate = ١:١ -> ethyl acetate -> ethyl acetate: methanol = ١:٩) وتنقى إضافيا بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: ethyl acetate -> ethyl acetate: methanol = ١:٩) لإنتاج ٢٦.٦ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

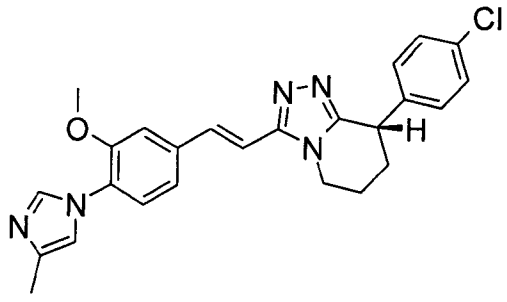
ESI-MS; m/z 455 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.70-2.36 (m, 7H), 2.93 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 4.18-4.34 (m, 3H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (brs, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.70 (brs, 1H).

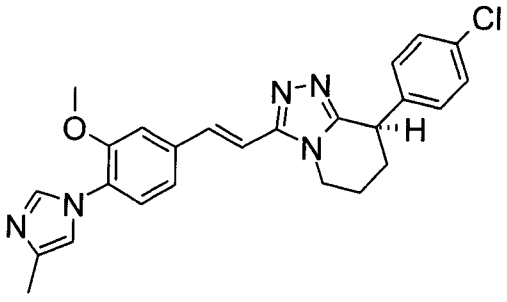
المثالان ١٦١ و١٦٢

تخليق

(S)-8-(4-chlorophenyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine and (R)-8-(4-chlorophenyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

[الصيغة ١٥٦]





تخليق

2-[4-chloro-1-(4-chlorophenyl)butyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}[1,3,4]oxadiazole

يضاف IPEA (٢.٥ ملليلتر)، 5-chloro-2-(4-chlorophenyl)pentanoic acid (٤٣٠ مجم) و BOPCl (٠.٤٤ جم) إلى معلق من (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methylimidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid hydrazide dihydrochloride (٥٠٠ مجم) في methylene chloride (١٥ ملليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٤ ساعة. يضاف ماء إلى محلول التفاعل، ثم يستخلص مع chloroform. تغسل المادة المستخلصة الناتجة مع محلول sodium chloride مشبع، تجفف فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. يسخن مع إعادة تكثيف البخار لمدة خمس ساعات محلول من المادة المتخلفة في phosphorus oxychloride (٤ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف محلول sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة الناتجة، ثم يستخلص مع chloroform. تجفف المادة المستخلصة الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٣٦٦ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 483 [M^+ + H].

تخليق

(S)-8-(4-chlorophenyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine and (R)-8-(4-chlorophenyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

يضاف Sodium azide (٠.١٥ جم) إلى محلول من 2-[4-chloro-1-(4-chlorophenyl) butyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}[1,3,4] oxadiazole (٣٦٦ مجم) في DMSO (١٠ ملليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند ٧٠°مئوية لمدة ست ساعات. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. ثم، يضاف ethyl acetate ومحلول sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل،

وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول sodium chloride مشبع، تجفف فوق magnesium sulfate وتركز تحت ضغط مخفض. يضاف Triphenylphosphine (٠.٣٠ جم) إلى محلول مخلط من المادة المتخلفة الناتجة في THF (١٠ ملليلتر) وماء (٠.٥ ملليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند ٦٠°مئوية لمدة ثلاث ساعات. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف THF و toluene إلى المادة المتخلفة، ويركز المحلول مرة أخرى تحت ضغط مخفض. يقلب عند ١٥٠°مئوية لمدة ساعة واحدة ونصف محلول من المادة المتخلفة الناتجة في acetic acid (٥ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف محلول sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة الناتجة، ثم يستخلص مع chloroform. تجفف المادة المستخلصة الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate، ثم نظام ethyl acetate-methanol) لإنتاج ٢٤٠ مجم من مركب العنوان كراسيمات. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 446 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.97-2.12 (m, 2H), 2.13-2.23 (m, 1H), 2.28-2.37 (m, 1H), 2.31 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.08-4.18 (m, 2H), 4.40 (dd, J = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 1.2, 1.2 Hz, 1H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.21-7.33 (m, 4H), 7.74 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H).

ينفصل مركب العنوان كراسيمات (١٣ مجم) بواسطة CHIRALPAK™ IB مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١١ دقيقة (٥.٢ مجم) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٥ دقيقة (٥.٣ مجم).

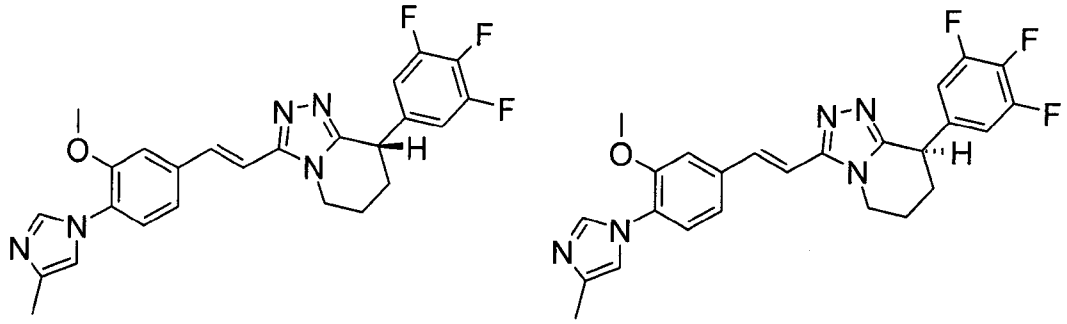
المثالان ١٦٣ و١٦٤

تخليق

(+)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine and (-)-3-{(E)-2-[3-

methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

[الصيغة ١٥٧]



نحصل على ٤٨٩ مجم من مركب العنوان كرايسيمي من (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid hydrazide dihydrochloride (١ جم) و 5-chloro-2-(3,4,5-trifluorophenyl)pentanoic acid (٠.٩٣ جم) بنفس الطريقة كما في المثالين ١٦١ و١٦٢. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 466 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.95-2.25 (m, 3H), 2.28-2.39 (m, 1H), 2.31 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.06-4.20 (m, 2H), 4.35 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 6.83-6.90 (m, 2H), 6.88 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 1.2, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.72-7.75 (m, 1H), 7.75 (d, J = 16.4 Hz, 1H).

ينفصل مركب العنوان كراسيمات (١٠ مجم) بواسطة IB CHIRALPAK™ مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٩ دقيقة ودوران بصري موجب (٤.٥ مجم) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٤ دقيقة ودوران بصري سالب (٤.٦ مجم).

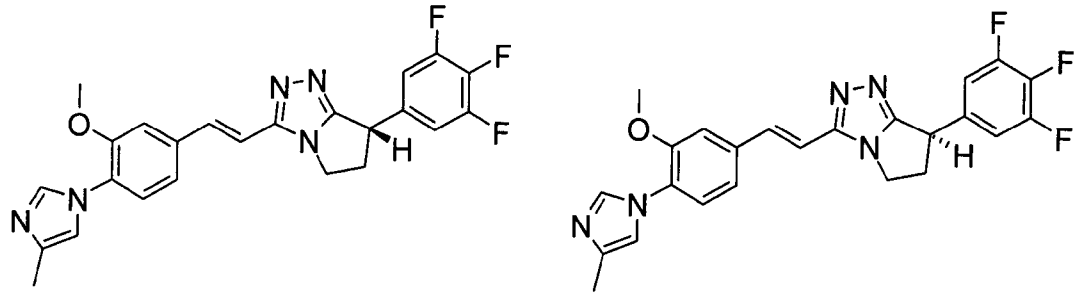
المثالان ١٦٥ و١٦٦

تخليق

(+)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-7-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]triazole and (-)-3-{(E)-2-[3-

methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-7-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]triazole

[الصيغة ١٥٨]



تخليق

4-chloro-2-(3,4,5-trifluorophenyl)butyric acid N'-{(E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acryloyl}hydrazide

يضاف oxalyl chloride (٠.٣٩ ملليلتر) وDMF (نقطة واحدة) إلى محلول من 4-chloro-2-(3,4,5-trifluorophenyl)butyric acid (٧٣٠ مجم) في methylene chloride (٢٠ ملليلتر) عند صفر°مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض لإنتاج 4-chloro-2-(3,4,5-trifluorophenyl) butyric acid chloride. يضاف Triethylamine (٤.١ ملليلتر)، methylene chloride (٢٠ ملليلتر) وDMF (٥ ملليلتر) إلى معلق من (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] acrylic acid hydrazide dihydrochloride (١ جم) في THF (٢٥ ملليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق. يضاف محلول من 4-chloro-2-(3,4,5-trifluorophenyl)butyric acid chloride الناتج أعلاه في THF (٥ ملليلتر) إلى محلول التفاعل عند صفر°مئوية، يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يضاف محلول التفاعل إلى محلول sodium bicarbonate مشبع، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تجفف المادة المستخلصة الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام ethyl acetate-methanol) لإنتاج مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 507 [M^+ + H].

تخليق

2-[3-chloro-1-(3,4,5-trifluorophenyl)propyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}[1,3,4]oxadiazole

يسخن مع إعادة تكثيف البخار لمدة خمس ساعات محلول من 4-chloro-2-(3,4,5-trifluorophenyl)butyric acid N'-{(E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]acryloyl}hydrazide الناتج أعلاه في phosphorus oxychloride (٨ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف محلول sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة الناتجة، ثم يستخلص مع chloroform. تجفف المادة المستخلصة الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 489 [M^+ + H].

تخليق

(S)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-7-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]triazole and (R)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-7-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]triazole

يضاف Sodium azide (٠.٢٧ جم) إلى محلول من 2-[3-chloro-1-(3,4,5-trifluoro phenyl)propyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]vinyl} [1,3,4]oxadiazole الناتج أعلاه في DMSO (١٥ ملليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند ٧٠°مئوية لمدة تسع ساعات. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. ثم، يضاف ethyl acetate ومحلول sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول sodium chloride مشبع، تجفف فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. تغسل المادة الصلبة الناتجة مع مذيب مخلط من diethyl ether و heptane. يضاف Triphenylphosphine (٠.٣٦ جم) إلى محلول مخلط من المادة الصلبة الناتجة في THF

(١٠ ملليلتر) وماء (٠.٥ ملليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند ٦٠°مئوية لمدة ثلاث ساعات. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف THF و toluene إلى المادة المتخلفة، ويركز المحلول مرة أخرى تحت ضغط مخفض. يقلب عند ١٥٠°مئوية لمدة خمس ساعات محلول من المادة المتخلفة الناتجة في acetic acid (٥ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف محلول sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة الناتجة، ثم يستخلص مع chloroform. تجفف المادة المستخلصة الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate، ثم نظام ethyl acetate-methanol) لإنتاج ١٦٦ مجم من مركب العنوان كراسيمات. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 452 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.31 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.75-2.86 (m, 1H), 3.29-3.38 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.18-4.26 (m, 1H), 4.27-4.35 (m, 1H), 4.50 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 1.2, 1.2 Hz, 1H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.09 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.33 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

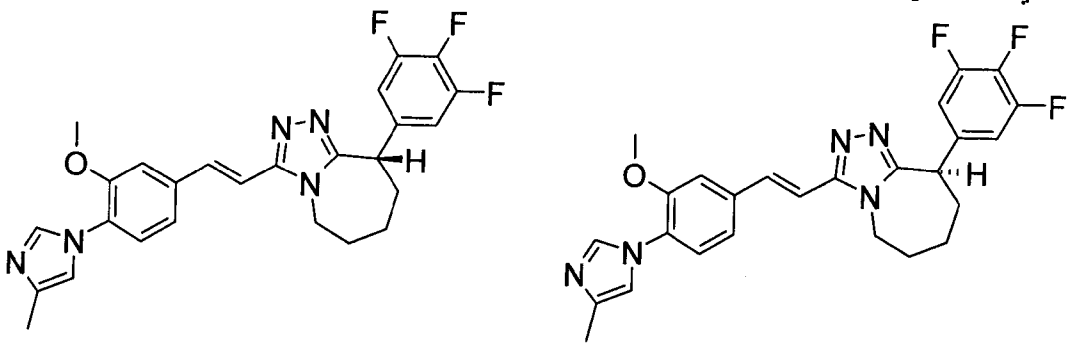
ينفصل مركب العنوان كراسيمات (١٢ مجم) بواسطة CHIRALPAK™ IB مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢١ دقيقة ودوران بصري موجب (٥.٤ مجم) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٦ دقيقة ودوران بصري سالب (٥.٥ مجم).

المثالان ١٦٧ و١٦٨

تخليق

(S)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-9-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepine and (R)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-9-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepine

[الصيغة ١٥٩]



تخليق

2-[5-chloro-1-(3,4,5-trifluorophenyl)pentyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}[1,3,4]oxadiazole

يضاف محلول من hydrogen chloride ٤ عياري في ethyl acetate (٣٠ ملليلتر) إلى tert-butyl N'-[6-chloro-2-(3,4,5-trifluorophenyl)hexanoyl]hydrazinecarboxylate مخلق طبقا للطريقة الموصوفة في المثالين ١١٢ و١١٣ (ESI-MS؛ m/z ٤١٧ [M^++Na]، ٢.٠٨ جم). يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة ثم يركز تحت ضغط مخفض لإنتاج 6-chloro-2-(3,4,5-trifluorophenyl)hexanoic acid hydrazide hydrochloride (١.٨١ جم). يضاف IPEA (١.٥ ملليلتر)، (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methylimidazol-1-yl) phenyl]acrylic acid (٤٥٠ مجم) وBOPCl (٠.٥٣ جم) إلى محلول من 6-chloro-2-(3,4,5-trifluorophenyl)hexanoic acid hydrazide hydrochloride (٦١٢ مجم) في methylene chloride (١٥ ملليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ثلاث ساعات. يضاف ماء إلى محلول التفاعل، ثم يستخلص مع chloroform. تغسل المادة المستخلصة الناتجة مع محلول sodium chloride مشبع، تجفف فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. يسخن مع إعادة تكثيف البخار لمدة ثلاث ساعات محلول من المادة المتخلفة الناتجة في phosphorus oxychloride (٨ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف محلول sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة الناتجة، ثم يستخلص مع ethyl acetate. تجفف المادة المستخلصة الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام

silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٤٣٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 517 [M^+ + H].

تخليق

(S)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-9-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepine and (R)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-9-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepine

يضاف Sodium azid (٠.١٦ جم) إلى محلول من 2-[5-chloro-1-(3,4,5-trifluoro phenyl)pentyl]-5-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]vinyl} [1,3,4]oxadiazole (٤٣٠ مجم) في DMF (١٠ ملليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند ٧٠°مئوية لمدة ست ساعات. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. ثم، يضاف ethyl acetate ومحلول sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول sodium chloride مشبع، تجفف فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. يضاف Triphenylphosphine (٠.٣٣ جم) إلى محلول مخلط من المادة المتخلفة الناتجة في THF (١٠ ملليلتر) وماء (٠.٥ ملليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند ٦٠°مئوية لمدة ساعتين. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف THF و toluene إلى المادة المتخلفة، ويركز المحلول مرة أخرى تحت ضغط مخفض. يقلب عند ١٥٠°مئوية لمدة ١٨ ساعة محلول من المادة المتخلفة الناتجة في acetic acid (٥ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف محلول sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة الناتجة، ثم يستخلص مع chloroform. تجفف المادة المستخلصة الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate، ثم نظام ethyl acetate-methanol) لإنتاج ١٦٨ مجم من مركب العنوان كراسيمات التي تكون خليط مع منتجات ثانوية. ينفصل مركب العنوان الناتج

كراسيمات (٣٠ مجم) بواسطة CHIRALPAK™ IB مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: hexane :ethanol = ١:٤) ثم بواسطة CHIRALPAK™ IA مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: hexane :ethanol = ١:١) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٠ دقيقة (٤ جم) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٣ دقيقة (٣.٤ مجم). تكون القيم المميزة للمركبات كما يلي.

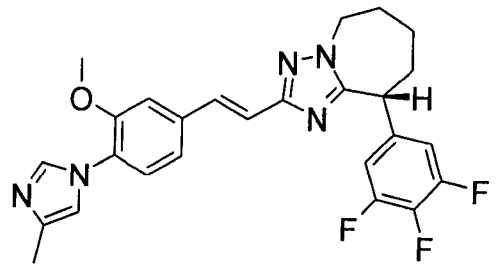
ESI-MS; m/z 480 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.81-2.15 (m, 5H), 2.23-2.35 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 3.87-3.98 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.03-4.13 (m, 1H), 4.49 (brd, J = 8.0 Hz, 1H), 6.78-6.87 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.74 (brs, 1H), 7.77 (d, J = 16.0 Hz, 1H).

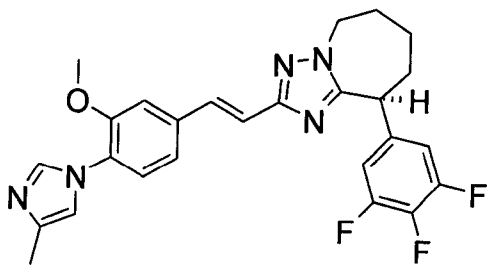
المثالان ١٦٩ و١٧٠

تخليق

(+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-9-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepine and (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-9-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepine

[الصيغة ١٦٠]





يضاف محلول من 6-chloro-2-(3,4,5-trifluorophenyl)hexanoic acid hydrazide hydrochloride (٥١١ مجم) و triethylamine (٠.٦٥ ملليلتر) في ethanol (٧ ملليلتر) إلى محلول من ethyl (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acryl imidate dihydrochloride (٤٢٥ مجم) و triethylamine (١ ملليلتر) في ethanol (٧ ملليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند ٨٠°مئوية لمدة ٢٤ ساعة. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف

Dioxane (١٥ ملليلتر) وIPEA (٢ ملليلتر) إلى المادة المتخلفة الناتجة، ويقلب محلول التفاعل عند ١١٠°مئوية لمدة ٤٤ ساعة. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف ماء إلى المادة المتخلفة الناتجة، ثم يستخلص مع chloroform. تجفف المادة المستخلصة الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. يضاف Sodium hydride (يحتوي على زيت معدني عند ٤٠٪، ٤٨ مجم) إلى محلول من المادة المتخلفة الناتجة في THF (٢٠ ملليلتر) في جو نيتروجين عند صفر°مئوية، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة خمس ساعات. يضاف Sodium hydride (يحتوي على زيت معدني عند ٤٠٪، ١٠٠ مجم) إلى محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ثلاث ساعات. يضاف محلول ammonium chloride إلى محلول التفاعل عند صفر°مئوية، ثم يستخلص مع chloroform. تجفف المادة المستخلصة الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate، ثم نظام ethyl acetate-methanol) لإنتاج ٦٣ مجم من مركب العنوان كراسيمات التي تكون خليط مع منتجات ثانوية. ينفصل مركب العنوان الناتج كراسيمات (٦٣ مجم) بواسطة CHIRALPAK™ IB مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: hexane :ethanol = ١:٤) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٢ دقيقة ودوران بصري موجب (١٢ مجم) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٤١ دقيقة ودوران بصري سالب (١٣ مجم). تكون القيم المميزة للمركبات كما يلي.

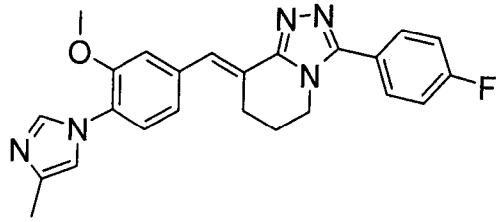
ESI-MS; m/z 480 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.84-1.98 (m, 4H), 2.05-2.12 (m, 1H), 2.16-2.27 (m, 1H), 2.29 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.18-4.26 (m, 1H), 4.28-4.41 (m, 2H), 6.75-6.84 (m, 2H), 6.89-6.93 (m, 1H), 7.01 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H).

مثال ١٧١

تخليق

3-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

[الصيغة ١٦١]



تخليق

2-{4-chloro-1-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}butyl}-5-(4-fluorophenyl)[1,3,4]oxadiazole

يضاف IPEA (١.٢ ملليلتر)، EDC (٠.٨٩ جم) وHOBT (٠.٦٢ جم) إلى معلق من 5-chloro-2-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene} valeric acid trifluoroacetic acid salt (١.٣٠ جم) و 4-fluorobenzhydrazide (٠.٣٧ جم) في DMF (٢٥ ملليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. يضاف محلول sodium bicarbonate مشبع و ethyl acetate إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية مع محلول sodium chloride مشبع، تجفف فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. يسخن مع إعادة تكثيف البخار لمدة ثلاث ساعات محلول من المادة المتخلفة الناتجة في phosphorus oxychloride (٦ ملليلتر). يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف محلول sodium bicarbonate مشبع إلى المادة المتخلفة الناتجة، ثم يستخلص مع chloroform. تجفف المادة المستخلصة الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٣٧٦ مجم من مركب العنوان. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 453 $[M^+ + H]$.

تخليق

3-(4-fluorophenyl)-8-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine

يضاف Sodium azide (٠.١٥ جم) إلى محلول من 2-{4-chloro-1-{1-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-(E)-methylidene}butyl}-5-(4-fluorophenyl)[1,3,4]oxadiazole (٣٦٦ مجم) في DMSO (١٠ ملليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند ٧٠°مئوية لمدة ست ساعات. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. ثم، يضاف ethyl acetate ومحلول sodium bicarbonate مشبع إلى محلول التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع محلول sodium chloride مشبع، تجفف فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. يضاف Triphenylphosphine (٠.٣٣ جم) إلى محلول مخلط من المادة المتخلفة الناتجة في THF (١٠ ملليلتر) وماء (٠.٥ ملليلتر) عند درجة حرارة الغرفة، ويقلب محلول التفاعل عند ٦٠°مئوية لمدة ثلاث ساعات. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف THF و toluene إلى المادة المتخلفة، ويركز المحلول مرة أخرى تحت ضغط مخفض. يقلب المحلول الناتج في acetic acid (٥ ملليلتر) عند ١٥٠°مئوية لمدة ساعة واحدة ونصف. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويركز تحت ضغط مخفض. يضاف sodium bicarbonate إلى المادة المتخلفة الناتجة، ثم يستخلص مع chloroform. تجفف المادة المستخلصة الناتجة فوق magnesium sulfate ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate، ثم نظام ethyl acetate-methanol)، يتصلب مع ethyl acetate و hexane وينفصل بالترشيح لإنتاج ١٨٨ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

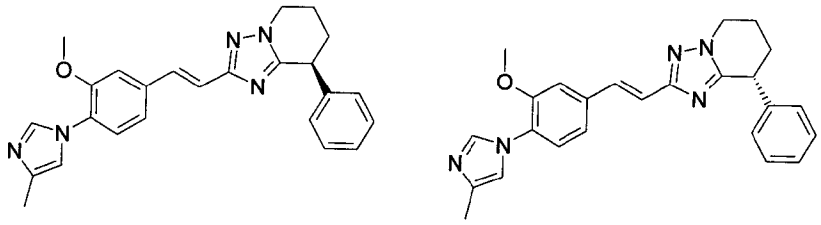
ESI-MS; m/z 416 [M^+ + H]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.05-2.13 (m, 2H), 2.31 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.96-3.02 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.10-4.16 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.06-7.12 (m, 2H), 7.18-7.29 (m, 3H), 7.68-7.75 (m, 3H), 7.97 (brs, 1H).

المثالان ١٧٢ و١٧٣

تخليق

(-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and (+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo [1,5-a]pyridine

[الصيغة ١٦٢]



تخليق 5-chloro-2-phenylpentanoic acid hydrazide

يضاف محلول من methyl phenylacetate (٢ جم) في DMF (٥ ملليلتر) إلى محلول من sodium hydride (يحتوي على زيت معدني عند ٤٠٪، ٥٩٠ مجم) في DMF (٢٠ ملليلتر) تحت تبريد بالثلج. يقلب محلول التفاعل لمدة ١٠ دقائق، يقلب إضافيا عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة ثم يبرد بالثلج مرة أخرى. يضاف محلول من 1-chloro-3-iodopropane (٢.٩٩ جم) في DMF (٥ ملليلتر) إلى خليط التفاعل، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يضاف ماء و ethyl acetate إلى خليط التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع sodium chloride مائي مشبع، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض لإنتاج منتج خام من methyl 5-chloro-2-phenylpentanoate. يضاف Hydrazine monohydrate (٨ ملليلتر) إلى محلول من methyl 5-chloro-2-phenylpentanoate الخام الناتج (٣.٢٧٩ جم) في ethanol (٢٠ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض. يضاف ماء sodium bicarbonate مشبع و ethyl acetate إلى المادة المتخلفة، وتغسل الطبقة العضوية الناتجة مع sodium chloride مائي مشبع، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٧٣٠ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.60-2.45 (m, 6H), 3.45-3.59 (m, 2H), 4.53 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H), 8.10 (brs, 1H).

تخليق

(R)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and (S)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo [1,5-a]pyridine

نحصل على ٣٢ مجم من راسيمات من مركب العنوان من ethyl (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylimidate dihydrochloride (٢٥٠ مجم) و5-chloro-2-phenylpentanoic acid hydrazide (٢٠٦ مجم) بنفس الطريقة كما في المثالين ١٥٠ و١٥١. تنفصل الراسيمات الناتجة بواسطة CHIRALPAK^{TM} AD-H مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol، معدل التدفق: ١٠ ملليلتر/ دقيقة) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢١ دقيقة ودوران بصري سالب (١١ مجم) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٥ دقيقة ودوران بصري موجب (١٢ مجم).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢١ دقيقة كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.06-2.12 (m, 2H), 2.16-2.24 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.33-2.40 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.21-4.37 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 7.07 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.13-7.15 (m, 3H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.52 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٥ دقيقة كما يلي.

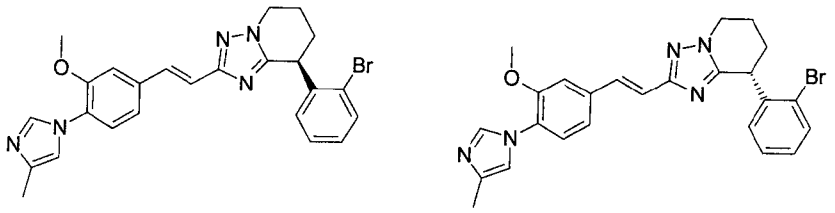
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.06-2.12 (m, 2H), 2.16-2.24 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.33-2.40 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.21-4.37 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 7.07 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.13-7.15 (m, 3H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.52 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H).

المثالان ١٧٤ و١٧٥

تخليق

(-)-8-(2-bromophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and (+)-8-(2-bromophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

[الصيغة ١٦٣]



تخليق 1-amino-3-(2-bromophenyl)piperidin-2-one

يضاف محلول من methyl 2-bromophenylacetate (٢ جم) في DMF (٥ ملليلتر) إلى معلق من sodium hydride (يحتوي على زيت معدني عند ٤٠٪، ٣٨٤ مجم) في DMF (٢٠ ملليلتر) تحت تبريد بالثلج. يقلب محلول التفاعل لمدة ١٠ دقائق، يقلب إضافيا عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة ثم يبرد بالثلج مرة أخرى. يضاف محلول من 1-chloro-3-iodopropane (١.٩٦ جم) في DMF (٥ ملليلتر) إلى خليط التفاعل، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يضاف ماء و ethyl acetate إلى خليط التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع sodium chloride مائي مشبع، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض لإنتاج المنتج الخام من methyl 2-(2-bromophenyl)-5-chloropentanoate. يضاف Hydrazine monohydrate (٤ ملليلتر) إلى محلول من methyl 2-(2-bromophenyl)-5-chloropentanoate الخام الناتج (٢.٨٩٥ جم) في ethanol (٢٠ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ثلاث ساعات. يضاف Hydrazine monohydrate إضافي (٨ ملليلتر) إلى محلول التفاعل، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة يومين. يركز محلول التفاعل تحت ضغط مخفض. يضاف ماء sodium bicarbonate مشبع و ethyl acetate إلى المادة المتخلفة، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع sodium chloride مائي مشبع، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض لإنتاج ١.٥٠٤ جم من مركب العنوان المنقى الخام. تكون القيمة المميزة للمركب كما يلي.

ESI-MS; m/z 269, 271 [M^+ + H].

تخليق

(E)-N-[3-(2-bromophenyl)-2-oxopiperidin-1-yl]-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylamide

يضاف BOPCl (١.٤٨ جم) إلى معلق من (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid (١ جم)، 1-amino-3-(2-bromophenyl)piperidin-2-one (١.٢٦ جم) و TEA (١.١ ملليلتر) في DMF (٢٠ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ثلاث ساعات. يضاف ماء و ethyl acetate إلى خليط التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع sodium chloride مائي مشبع، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمود هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام ethyl acetate-methanol) لإنتاج ١.١٣٠ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.00-2.15 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 3.63-3.68 (m, 1H), 3.76-3.78 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.80-3.84 (m, 1H), 4.22-4.26 (m, 1H), 6.50 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.84-6.91 (m, 3H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.42 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 10.49 (s, 1H).

تخليق

(R)-8-(2-bromophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine and (S)-8-(2-bromophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

يسخن مع إعادة تكثيف البخار لمدة ساعة واحدة محلول من (E)-N-[3-(2-bromophenyl)-2-oxopiperidin-1-yl]-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylamide (١.١٣٠ جم) في phosphorus oxychloride (٧ ملليلتر). يترك خليط التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز تحت ضغط مخفض. يضاف Acetic acid (٧

ملليلتر) و ammonium acetate (٦ جم) إلى المادة المتخلفة، يقلب محلول التفاعل عند ١٥٠°مئوية لمدة ساعة واحدة. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز تحت ضغط مخفض. يضاف ماء sodium bicarbonate مشبع و ethyl acetate إلى المادة المتخلفة، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع sodium chloride مائي مشبع، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٦٦٣ مجم من راسيمات من مركب العنوان. تنفصل الراسيمات الناتجة (٥٥ مجم) بواسطة CHIRALPAK™ AD-H مصنع بواسطة Daicel Chemical Industries, Ltd. (٢ سم × ٢٥ سم؛ طور متحرك: ethanol، معدل التدفق: ١٠ ملليلتر/ دقيقة) لإنتاج مركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٨ دقيقة ودوران بصري سالب (٢٠ مجم) ومركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٤ دقيقة ودوران بصري موجب (٢٠ مجم).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ١٨ دقيقة كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.03-2.20 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.35-2.42 (m, 1H), 3.70-3.75 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.25-4.35 (m, 2H), 4.76 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.86 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.08 (d, J = 16.4, 0.8 Hz, 1H), 7.13-7.17 (m, 3H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26-7.27 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 0.8 Hz, 1H).

تكون القيم المميزة لمركب العنوان النشط بصريا مع زمن استبقاء ٢٤ دقيقة كما يلي.

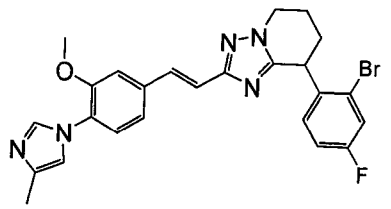
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.03-2.20 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.35-2.42 (m, 1H), 3.70-3.75 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.25-4.35 (m, 2H), 4.76 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.86 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.08 (d, J = 16.4, 0.8 Hz, 1H), 7.13-7.17 (m, 3H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26-7.27 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 7.6 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 0.8 Hz, 1H).

مثال ١٧٦

تخليق

8-(2-bromo-4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

[الصيغة ١٦٤]



تخليق 1-amino-3-(2-bromo-4-fluorophenyl)piperidin-2-one

يضاف بالتنقيط Thionyl chloride (٦ ملليلتر) إلى محلول من 2-bromo-4-fluorophenylacetic acid (٥ جم) في methanol (٥٠ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. يركز خليط التفاعل تحت ضغط مخفض، ثم تذاب المادة المتخلفة في ethyl acetate. يرشح المحلول خلال طبقة هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH)، وتركز المادة المرشحة تحت ضغط مخفض لإنتاج methyl 2-bromo-4-fluorophenylacetate (٥.٥٣ جم). يضاف محلول من methyl 2-bromo-4-fluorophenylacetate (٢ جم) في DMF (٥ ملليلتر) إلى معلق من sodium hydride (يحتوي على زيت معدني عند ٤٠٪، ٣٥٦ مجم) في DMF (٢٠ ملليلتر) تحت تبريد بالثلج. يقلب محلول التفاعل لمدة ١٠ دقائق، يقلب إضافيا عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة ثم يبرد بالثلج مرة أخرى. يضاف محلول من 1-chloro-3-iodopropane (١.٨٢ جم) في DMF (٥ ملليلتر) إلى خليط التفاعل، يقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ثلاث ساعات. يضاف ماء و ethyl acetate إلى خليط التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع sodium chloride مائي مشبع، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. يضاف Hydrazine mono hydrate (٨ ملليلتر) إلى محلول من methyl 5-chloro-2-(2-bromo-4-fluoro)phenyl pentanoate المنقى الخام الناتج (٢.٧٥ جم) في ethanol (٢٠ ملليلتر)، ويسخن محلول التفاعل مع إعادة تكثيف البخار لمدة ٣ ساعات ونصف. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز تحت ضغط مخفض. يضاف ماء sodium bicarbonate و ethyl acetate إلى المادة المتخلفة، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع sodium chloride مائي مشبع، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت

ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مذيب التصفية: نظام ethyl acetate-methanol) لإنتاج ١.١٥٧ جم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.92-2.00 (m, 2H), 2.11-2.18 (m, 1H), 3.57-3.62 (m, 1H), 3.65-3.72 (m, 1H), 4.03-4.06 (m, 1H), 4.60 (brs, 2H), 6.98-7.02 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 8.4, 6.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H).

تخليق

(E)-N-[3-(2-bromo-4-fluorophenyl)-2-oxopiperidin-1-yl]-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylamide

يضاف BOPCl (١.٤٨ جم) إلى معلق من (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylic acid (١ جم)، 1-amino-3-(2-bromo-4-fluorophenyl) piperidin-2-one (١.١٥ جم) وTEA (١.١ ملليلتر) في DMF (٢٠ ملليلتر)، ويقلب محلول التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يضاف ماء وethyl acetate إلى خليط التفاعل، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع sodium chloride مائي مشبع، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام ethyl acetate-methanol) لإنتاج ٩٥٣ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.02-2.10 (m, 3H), 2.18-2.25 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.64-3.69 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.83-3.89 (m, 1H), 4.18-4.21 (m, 1H), 6.46 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.87-6.92 (m, 3H), 7.00-7.05 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.73 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 10.29 (s, 1H).

تخليق

8-(2-bromo-4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

يسخن مع إعادة تكثيف البخار لمدة ساعة واحدة محلول من (E)-N-[3-(2-bromo-4-fluorophenyl)-2-oxopiperidin-1-yl]-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)

phenyl]acrylamide (٩٥٣ مجم) في phosphorus oxychloride (٧ ملليلتر). يترك خليط التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز تحت ضغط مخفض. يضاف Acetic acid (٧ ملليلتر) و ammonium acetate (٦ جم) إلى المادة المتخلفة، ويقلب محلول التفاعل عند ١٥٠°مئوية لمدة ساعة واحدة. يترك محلول التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم يركز تحت ضغط مخفض. يضاف ماء sodium bicarbonate مشبع و ethyl acetate إلى المادة المتخلفة، وتنفصل الطبقة العضوية. تغسل الطبقة العضوية الناتجة مع sodium chloride مائي مشبع، تجفف فوق magnesium sulfate لامائي ثم تركز تحت ضغط مخفض. تنقى المادة المتخلفة الناتجة بواسطة تحليل كروماتوجرافي عمودي هلام silica (مادة حاملة: Chromatorex NH؛ مذيب التصفية: نظام heptane-ethyl acetate) لإنتاج ٥٥٩ مجم من مركب العنوان. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

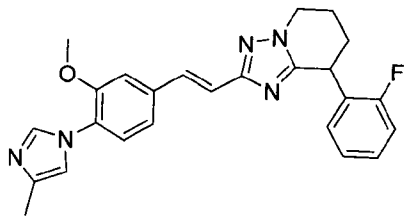
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.98-2.20 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.35-2.42 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.28-4.31 (m, 2H), 4.71 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.4 Hz, 5.6 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 6.96-7.01 (m, 1H), 7.07 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

مثال ١٧٧

تخليق

8-(2-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

[الصيغة ١٦٥]



نحصل على مركب العنوان (٤٦٨ مجم) من (E)-N-[3-(2-fluorophenyl)-2-oxo piperidin-1-yl]-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylamide (٧٦١ مجم) و 2-fluorophenylacetic acid كمادة بادئة بنفس الطريقة كما في مثال ١٧٦.

تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

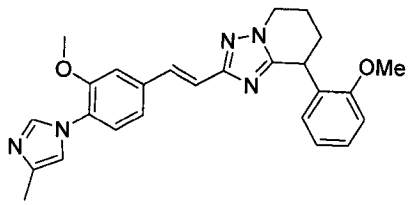
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.03-2.24 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.33-2.39 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.27-4.30 (m, 2H), 4.58-4.61 (m, 1H), 6.91-6.92 (m, 1H), 6.93-6.98 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 5H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.51 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

مثال ١٧٨

تخليق

2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(2-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

[الصيغة ١٦٦]



نحصل على مركب العنوان (٣٧١ مجم) من (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-N-[3-(2-methoxyphenyl)-2-oxopiperidin-1-yl] acrylamide (٦٢٩ مجم) و 2-methoxyphenylacetic acid كمادة بادئة بنفس الطريقة كما في مثال ١٧٦. تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

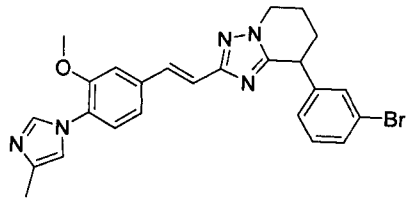
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.00-2.29 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.22-4.32 (m, 2H), 4.66 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 7.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.87-6.92 (m, 3H), 7.07 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.51 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

مثال ١٧٩

تخليق

8-(3-bromophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

[الصيغة ١٦٧]



نحصل على مركب العنـــوان (٩٣٥ مجـــم) مـــن (E)-N-[3-(3-bromophenyl)-2-oxo piperidin-1-yl]-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]acrylamide (١.٧٣١ جم) و 3-bromophenylacetic acid كمادة بادئة بنفس الطريقة كما في مثال ١٧٦.

تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

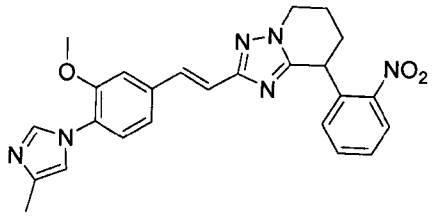
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.00-2.24 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.34-2.40 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.27-4.33 (m, 3H), 6.91-6.92 (m, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.30 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.52 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

مثال ١٨٠

تخليق

2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(2-nitro phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

[الصيغة ١٦٨]



نحصل على مركب العنوان (٩٢٠ مجـــم) مـــن (E)-3-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-N-[3-(2-nitrophenyl)-2-oxopiperidin-1-yl] acrylamide (١.٢٧٩ جم) و 2-nitrophenylacetic acid كمادة بادئة بنفس الطريقة كما في مثـــال ١٧٦.

تكون القيم المميزة للمركب كما يلي.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.13-2.32 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.55-2.61 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.31-4.35 (m, 2H), 4.92-4.95 (m, 1H), 6.91-6.92 (m, 1H), 7.04 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.12-7.14 (m, 3H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H).

مثال اختبار ١

تقدير كمي لأجل Aβ peptide في مزرعة خلايا عصبية من مخ جنين حيوان قارض

أجرى المخترعون الحاليون الاختبارات التالية من أجل إظهار فائدة المركب من الصيغة العامة I للاختراع الحالي.

(١) مزرعة خلايا عصبية أولية من حيوان قارض

تحضر مزارع خلايا عصبية أولية من القشرات المخية من حيوان قارض Wistar في اليوم ١٨ لتكوين الجنين (Charles River Japan, Yokohama, Japan). تزال الأجنة بصورة خالية من التلوث من حيوانة قارضة حامل تحت تخدير ether. يفصل المخ من الجنين، يغمس في وسط L-15 مبرد بثلج، على سبيل المثال:

(Invitrogen Corp. Cat #11415-064, Carlsbad, CA, USA, or SIGMA L1518).

تجمع القشرة المخية تحت مجهر تجسيم مجهري من المخ المفصول. تخضع أجزاء القشرة المخية المجمعة للمعالجة مع enzyme في محلول enzyme يحتوي على trypsin ٠.٢٥٪، (Invitrogen Corp., Cat #15050-065, Carlsbad, CA, USA) و DNase ٠.٠٠١٪، (Sigma D5025, St. Louis. MO, USA) عند ٣٧°مئوية لمدة ٣٠ دقيقة للسماح بتشتيت الخلايا. ينتهي تفاعل enzyme بإضافة نفس الحجم من مصل خيل خامد. بعد الطرد المركزي عند ١٥٠٠ دورة في الدقيقة لمدة ٥ دقائق، تزال المادة الطافية ويضاف ٥-١٠ ملليلتر من الوسط إلى كرية الخلية الناتجة. يستخدم Neurobasal medium™ (Invitrogen Corp.Cat # 21103-049, Carlsbad, CA, USA) مدعم مع مادة إضافية B27 ٢٪ (Invitrogen Corp.Cat # 17504-44, Carlsbad, CA, USA)، 2-mercaptoethanol ٢٥ ميكروجزيئي جرامي (2-ME, WAKO Cat # 139-06861, Osaka, Japan)، L-glutamine ٠.٥ مللي جزيئي جرامي، (Invitrogen Corp., Cat # 25030-081, Carlsbad, CA, USA)، ومضادات حيوية- مضادات فطريات (Invitrogen Corp., Cat # 15240-062, Carlsbad, CA, USA) كوسط المزرعة (Neurobasal/B27/2-ME). عند تقييم المركب، يستخدم الوسط بنفس التركيب مع عدم إضافة 2-ME وحده (Neurobasal/B27). تسحق كرية الخلية بالسحب البسيط بواسطة ماصة. تزال كرية الخلية المتبقية بالترشيح خلال شبكة نيلون ٤٠ ميكرومتر (Cell Strainer, Cat #35-2340, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA) وينتج معلق خلية عصبية. يخفف معلق الخلية العصبية مع الوسط ويوضع عندئذ

في أطباق بحجم ١٠٠ ميكرولتر/ عين للحصول على كثافة خلية أولية ٥ × ١٠^٥خلية/ سم^٢ في طبق مزرعة polystyrene من ٩٦ عين مغطى مسبقا مع poly-L or D-lysine (Falcon Cat # 35-3075, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA)) مغطى مع poly-L-lysine بنفس الطريقة المبينة أدناه، أو بيئات خلية BIOCOAT™ في طبق من ٩٦ عين لزراعة خلية مغطى مع poly-D-lysine، (Cat # 35-6461, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA). تجرى التغطية مع poly-L-lysine كما يلي. يحضر محلول poly-L-lysine (SIGMA P2636, St. Louis, MO, USA) عند ١٠٠ ميكروجرام/ ملليلتر بصورة خالية من الميكروبات مع مثبت أس هيدروجيني borate buffer ٠.١٥ جزيئي جرامي (أس هيدروجيني ٨.٥). يضاف المحلول إلى طبق مزرعة polystyrene بها ٩٦ عين عند ١٠٠ ميكرولتر/ عين ويحضن عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة أو أكثر، أو عند ٤°مئوية طوال الليل أو لمدة أطول من ذلك. يغسل طبق مزرعة polyester مغطى به ٩٦ عين ٤ مرات أو أكثر مع ماء معقم، ويجفف عندئذ أو يشطف مع، على سبيل المثال، PBS معقم أو وسط معقم، ويستخدم لزراعة الخلايا في أطباق. تزرع الخلايا في أطباق لمدة يوم واحد في حضانة بها جو ٥٪ CO_2-٩٥٪ هواء عند ٣٧°مئوية. ثم تستبدل عندئذ الكمية الكلية للوسط مع وسط Neurobasal™/B27/2-ME حديث التحضير، وتزرع الخلايا عندئذ لمدة ٣ أيام إضافية.

إضافة المركب

يضاف العقار لطبق المزرعة في اليوم ٤ للمزرعة كما يلي. تزال الكمية الكلية للوسط من عين المزرعة، ويضاف وسط ١٨٠ ميكرولتر/ عين من Neurobasal لا يحتوي على 2-ME ويحتوي على ٢٪ B-27 (Neurobasal/B27) أيضا. يخفف محلول dimethyl sulfoxide (هنا لاحقا DMSO) لمركب الاختبار مع Neurobasal/B27 بحيث يكون تركيزه ١٠ أضعاف التركيز النهائي المطلوب. تضاف مادة تخفيف عند ٢٠ ميكرولتر/ عين وتخلط جيدا مع الوسط. يكون تركيز DMSO النهائي ١٪ أو أقل. يضاف DMSO فقط إلى المجموعة المقارنة.

أخذ العينات

تزرع الخلايا لمدة ٣ أيام بعد الإضافة للمركب، وتجمع الكمية الكلية للوسط. يستخدم الوسط الناتج كعينة ELISA. العينة بدون أي تخفيف من أجل قياس Aβx-42 ELISA،

وتخفف إلى ٥ أضعاف مع مادة التخفيف المتوافرة مع مجموعة ELISA لقياس ELISA Aβx-40.

تقييم حياة الخلية

يتم تقييم حياة الخلية باختبار MTT طبقا للإجراء التالي. يضاف وسط مسبق تدفئته بتركيز ١٠٠ ميكرولتر/ عين إلى العيون بعد جمع الوسط. بالإضافة إلى ذلك، يضاف محلول من ٨ مجم/ ملليلتر MTT (SIGMA M2128, St. Louis, MO, USA) مذاب في (Dulbecco's phosphate buffered Saline, SIGMA D8537, ST. Louis, MO, D-PBS(-) USA) عند ٨ ميكرولتر/ عين إلى العيون، ويحضن هذا في حضانة بها ٥٪ CO2- ٩٥٪ هواء عند ٣٧°مئوية لمدة ٢٠ دقيقة. يضاف مثبت أس هيدروجيني إذابة MTT إلى هذا عند ١٠٠ ميكرولتر/ عين، تذاب بلورات formazan MTT جيدا في حضانة بها ٥٪ CO_2- ٩٥٪ هواء عند٣٧°مئوية، ويقاس الامتصاص عند ٥٥٠ نانومتر. يحضر مثبت أس هيدروجيني إذابة MTT كما يلي. يذاب ١٠٠ جم من SDS (sodium dodecyl sulfate)، sodium lauryl sulfate (WAKO 191-07145, Osaka, Japan)) في محلول محتلط من ٢٥٠ ملليلتر يخلط مع ٢٥٠ ملليلتر من N,N'-dimethylformamide مع ٢٥٠ ملليلتر ماء مقصر. يضاف ٣٥٠ ميكرولتر من كل من HCl مركز وacetic acid مركز أيضا إلى المحلول للسماح بوصول الأس الهيدروجيني النهائي إلى حوالي ٤.٧.

عند القياس، تسجل العيون بدون زراعة أي خلايا محتوية فقط على الوسط ومحلول MTT كعيون قيمة أساسية (bkg). تطبق على التوالي القيم المقاسة على الصيغة التالية بما في ذلك طرح قيم bkg منها. وتحسب النسبة مقابل المجموعة المقارنة (مجموعة بدون معالجة مع عقاقير، CTRL) (٪ من CTRL)، لمقارنة وتقييم حياة الخلية.

$$\% \text{ of CTRL} = (A550_sample - A550_bkg) / (A550_CTRL - A550_bkg) \times 100$$

A500_sample: الامتصاص عند ٥٥٠ نانومتر لعين العينة، A550_bkg: الامتصاص عند ٥٥٠ نانومتر لعين القيمة الأساسية، A550_CTRL: الامتصاص عند ٥٥٠ نانومتر لعين المجموعة المقارنة).

Aβ ELISA

بالنسبة لاختبار Aβ ELISA، تستخدم مجموعة اختبار مادة نشوانية بيتا ELISA Kit (Wako (# 290-62601 (٤٢) آدمية/ فأرية ومجموعة اختبار مادة نشوانية بيتا ELISA Kit

Wako (# 294-62501) (٤٠) آدمية/ فأرية من Wako Pure Chemical Industries, Ltd., أو مجموعة اختبار (١-٤٢) مادة نشوانية بيتا آدمية (رقم ٢٧٧١١) ومجموعة اختبار (١-٤٠) مادة نشوانية بيتا آدمية (رقم ٢٧٧١٣) Immuno-Biological Laboratories, Co., Ltd. (IBL Co., Ltd.). تجرى الطرق حسب وصفها في البروتوكولات بناءا على توصيات الصانع (الطرق الموصوفة في الوثيقة المرفقة)، ما عدا أن منحنى معايرة Aβ يتولد بإستخدام peptide مادة نشوانية بيتا ١-٤٢، من حيوان قارض وpeptide مادة نشوانية بيتا ١-٤٠، من حيوان قارض ([Aβ40]#171593, [Aβ42] #171596, Calbiochem). إن النتائج المبينة في جدول ١ كنسبة مئوية لتركيز Aβ في وسط المجموعة المقارنة (٪ من CTRL).

تظهر نتائج القياس في الجداول ١ إلى ٣ كنسبة مئوية لتركيز Aβ في وسط المجموعة المقارنة (٪ من CTRL).

[جدول ١]

مركب الاختبار	تأثير خفض إنتاج Aβ42 بقيمة IC50 (نانوجزيئي جرامي)
مثال ١	٤٥
مثال ٤	٧٦
مثال ٥	١٨
مثال ٦	٦٠
مثال ٧	٦٧
مثال ٩	٨٣
مثال ١٠	١٣٠
مثال ١٣	١٧٠
مثال ١٥	١٨٠
مثال ١٧	٥٨
مثال ١٨	١٧٠
مثال ٢١	٤١
مثال ٢٢	١٧٠
مثال ٢٣	٦٠
مثال ٣١	٣٣

مثال ٣٢	٦٢

[جدول ٢]

مركب الاختبار	تأثير خفض إنتاج Aβ42 بقيمة IC50 (نانوجزيئي جرامي)
مثال ٣٦	٣٤
مثال ٤٥	٨٥
مثال ٤٩	٦٣
مثال ٥٢	١٤
مثال ٥٤	١٤
مثال ٥٨	٣٩
مثال ٦٠	٤٠
مثال ٦٢	٢٣
مثال ٦٤	٢٨
مثال ٦٦	٢٠
مثال ٦٩	٧٤
مثال ٧٥	٤٥
مثال ٧٧	٨٣

[جدول ٣]

مركب الاختبار	تأثير خفض إنتاج Aβ42 بقيمة IC50 (نانوجزيئي جرامي)
مثال ١١٣	٣٢
مثال ١٢٩	١٧
مثال ١٣٠	١٣
مثال ١٣٥	٤٣
مثال ١٣٦	٢٤
مثال ١٣٨	٤٧
مثال ١٤٣	٢٢
مثال ١٤٩	٢١
مثال ١٥١	١٦

مثال ١٥٣	٣١
مثال ١٥٥	٣٩
مثال ١٧٢	١١
مثال ١٧٤	٢٣

من نتائج الجداول ١ إلى ٣، يتأكد أن المركب من الاختراع الحالي له تأثير لخفض إنتاج Aβ42.

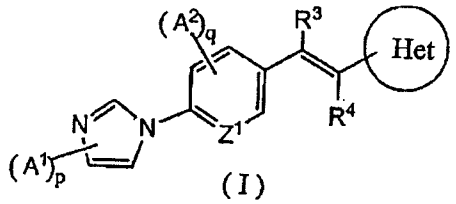
إن المركب من الصيغة العامة (I) أو ملح مقبول دوائياً منه طبقا للاختراع الحالي له تأثير لتقليل إنتاج Aβ42. طبقا لذلك، فإن الاختراع الحالي يمكن أن يوفر عامل مانع أو

- علاجي لمرض تحلل عصبي يسببه Aβ مثل مرض Alzheimer وعرض Down.

إن المركب من الصيغة العامة (I) من الاختراع الحالي له تأثير لتقليل إنتاج Aβ40 وAβ42، ويكون ذلك مفيد كعامل مانع أو علاجي لمرض تحلل عصبي يسببه Aβ مثل مرض Alzheimer وعرض Down.

عناصر الحماية

١ ١- مركب (compound) متمثل في الصيغة (I):



(I)

٢

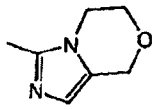
٣ أو ملح (salt) مقبول فارماكولوجيا منه، حيث يكون R^3 وR^4 متماثلين أو مختلفين وكل منهما

٤ يمثل بديلا مختارا من مجموعة البديل A3، يكون Z^1 هو CH أو ذرة nitrogen، يكون A^1

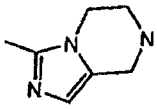
٥ هو بديل مختار من مجموعة البديل A1، يكون A^2 هو بديل مختار من مجموعة البديل A2،

٦ يكون p هو صفر أو ١ إلى ٣، يكون q هو صفر أو ١ إلى ٣، ويكون Het هو مجموعة

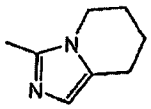
٧ heterocyclic متمثلة في الصيغة (II-1)، (II-2)، (II-3)، (II-4)، (II-5)، (II-6) أو (II-7):



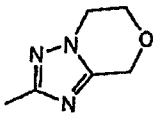
II-1



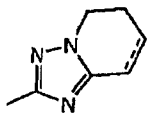
II-2



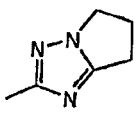
II-3



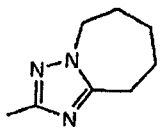
II-4



II-5



II-6



II-7

٨

٩ (حيث ⎓ يمثل رابطة فردية (single bond) أو رابطة ثنائية (double bond))

١٠ التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A4.

١١ مجموعة البديل A1: (١) ذرة hydrogen، (٢) ذرة halogen، (٣) مجموعة

١٢ C3-8 cycloalkyl، (٤) مجموعة C2-6 alkenyl، (٥) مجموعة C2-6 alkynyl و(٦)

١٣ مجموعة C1-6 alkyl (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkyl مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من

١٤ ذرات halogen).

١٥ مجموعة البديل A2: (١) ذرة hydrogen، (٢) ذرة halogen، (٣) مجموعة hydroxyl،

١٦ (٤) مجموعة cyano، (٦) مجموعة C1-6 alkoxy (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkoxy

١٧ مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من مجموعة C1-6 alkyl، مجموعة

١٨ C2-6 alkenyl، مجموعة C2-6 alkynyl ومجموعة C3-8 cycloalkyl)، (٧) مجموعة

١٩ C3-8 alkenyloxy، و(٨) مجموعة C2-6 alkynyloxy.

مجموعة البديل A3: (١) ذرة hydrogen، (٢) مجموعة C1-6 alkyl أو (٣) مجموعة C1-6 alkoxy، أو (٤) ذرة halogen).

مجموعة البديل A4: (١) ذرة hydrogen، (٢) ذرة halogen، (٣) مجموعة hydroxyl، (٤) مجموعة cyano، (٥) مجموعة C3-8 cycloalkyl، (٦) مجموعة C2-6 alkenyl، (٧) مجموعة C2-6 alkynyl، (٨) مجموعة C1-6 alkyl التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5، (٩) مجموعة C1-6 alkoxy التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5، (١٠) مجموعة amino التي قد تستبدل مع بديل واحد أو بديلين مختارين من مجموعة البديل A5، (١١) مجموعة carbamoyl التي قد تستبدل مع بديل واحد أو بديلين مختارين من مجموعة البديل A5، (١٢) مجموعة phenyl، pyridinyl أو naphthyl التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من مجموعة البديل A5، (١٣) مجموعة carboxyl و(١٤) مجموعة C1-6 alkoxycarbonyl.

مجموعة البديل A5: (١) ذرة hydrogen، (٢) ذرة halogen، (٣) مجموعة hydroxyl، (٤) مجموعة cyano، (٥) مجموعة nitro، (٦) مجموعة C1-6 alkyl (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkyl مع ١ إلى ٣ ذرات halogen)، (٧) مجموعة C1-6 alkoxy (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkoxy مع ١ إلى ٣ ذرات halogen)، (٨) مجموعة amino التي قد تستبدل مع مجموعة واحدة أو مجموعتين C1-6 alkyl و(٩) مجموعة phenyl (حيث قد تستبدل مجموعة C1-6 alkyl مع ١ إلى ٣ ذرات halogen).

٢- المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول دوائياً منه طبقا لعنصر الحماية ١، حيث يكون A^1 هو مجموعة C1-6 alkyl ويكون p هو ١.

٣- المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول دوائياً منه طبقا لأي واحد من عناصر الحماية من ١ إلى ٢، حيث يكون Z^1 هو ذرة nitrogen.

٤- المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول دوائياً منه طبقا لأي واحد من عناصر الحماية من ١ إلى ٢، حيث يكون Z^1 هو CH.

٥- المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول دوائياً منه طبقا لأي واحد من عناصر الحماية من ١ إلى ٤، حيث يختار A^2 من المجموعة المتكونة من (١) ذرة hydrogen، (٢) ذرة halogen، (٣) مجموعة cyano و(٤) مجموعة C1-6 alkoxy.

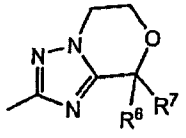
٦- المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول دوائياً منه طبقا لأي واحد من عناصر الحماية من ١ إلى ٥، حيث يكون A^2 هو مجموعة C1-6 alkoxy ويكون q هو ١.

٧- المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول دوائياً منه طبقا لأي واحد من عناصر الحماية من ١ إلى ٦، حيث يكون R^3 وR^4 هما hydrogen.

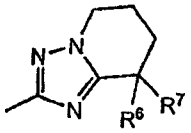
٨- المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول دوائياً منه طبقا لأي واحد من عناصر الحماية من ١ إلى ٧، حيث يكون Het هو مجموعة heterocyclic متمثلة في الصيغة (II-1)، (II-2)، (II-3)، (II-4) أو (II-5) كما تحدد في عنصر الحماية ١.

٩- المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول دوائياً منه طبقا لعنصر الحماية ٨، حيث يكون Het هو مجموعة heterocyclic متمثلة في الصيغة (II-4) أو (II-5) كما تحدد في عنصر الحماية ١.

١٠- المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول دوائياً منه طبقا لعنصر الحماية ٩، حيث يكون Het هو مجموعة heterocyclic متمثلة في الصيغة (III-1) أو (III-2):



III-1



III-2

حيث يمثل R^6 مجموعة phenyl، مجموعة pyridinyl أو مجموعة naphthyl التي قد تستبدل مع ١ إلى ٣ بدائل مختارة من المجموعة المتكونة من (١) ذرة hydrogen، (٢) ذرة halogen، (٣) مجموعة cyano، (٤) مجموعة Cl-6 alkoxy (حيث قد تستبدل مجموعة Cl-6 alkoxy مع واحد إلى ثلاث ذرات halogen)، (٥) مجموعة Cl-6 alkyl (حيث قد تستبدل مجموعة Cl-6 alkyl مع ١ إلى ٣ ذرات halogen)، و(٦) مجموعة amino التي قد تستبدل مع مجموعة واحدة أو مجموعتين Cl-6 alkyl، ويكون R^7 هو بديل مختار من مجموعة البديل A4.

١١- المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول دوائياً منه طبقا لعنصر الحماية ١٠، حيث يمثل R^7 مجموعة بديل مختارة من المجموعة المتكونة من (١) ذرة hydrogen، (٢) ذرة halogen، (٣) مجموعة hydroxyl، (٤) مجموعة cyano، (٥) مجموعة Cl-6 alkyl، (٦) مجموعة C2-6 alkenyl، (٧) مجموعة C2-6 alkynyl، (٨) مجموعة Cl-6 alkoxy و(٩) مجموعة amino التي قد تستبدل مع مجموعة واحدة أو مجموعتين Cl-6 alkyl.

١٢- المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول دوائياً منه طبقا لعنصر الحماية ٩، حيث يكون Het هو مجموعة heterocyclic متمثلة في الصيغة (II-5) كما تحدد في عنصر الحماية ١.

١٣- المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول دوائياً منه طبقا لعنصر الحماية ١، حيث يختار المركب (compound) من المركبات (compounds) التالية:

(1) 1-(4-fluorophenyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl)phenyl] vinyl}-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-one,

(2) 1-(4-fluorophenyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-IH-imidazol-l-yl)phenyl] vinyl}-7-methyl-6,7-dihydro-5H-imidazo[1,5-a]pyrazin-8-one,

(3) 1-(4-fluorophenyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl)phenyl] vinyl}-5,6-dihydroimidazo[5,1-c][1,4]oxazin-8-one,

(4) 1-(4-fluorophenyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl)phenyl] vinyl}-5,6-dihydro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazine,

(5) 1-(4-fluorophenyl)-3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl)phenyl] vinyl}-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrazine,

(6) 3-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl)phenyl]vinyl}-l-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridine,

(7) (+)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7, 8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(8) (-)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(9) (+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(10) (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(11) (+)-5-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(12) (-)-5-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(13) (+)-2-{(Z)-l-fluoro-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)- 5,6,7,8-tetrahydro [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(14) (-)-2-{(Z)-l-fluoro-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(15) (+)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-methyl-lH-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(16) (-)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-methyl-lH-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[l,5-a]pyridine,

(17) (+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-1-yl)pheny1]vinyl}-8-(2,4,6-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(18) (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(2,4,6-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(19) 7-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol,

(20) (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(21) (+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(22) (+)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8- (3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(23) (-)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(24) (-)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(25) (+)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[l,5-a]pyridin-8-ol,

(26) (+)-8-fluoro-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-y1)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(27) (-)-8-fluoro-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(28) 8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]vinyl}-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(29) (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(30) (+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(31) (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine,

(32) (+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine,

(33) (-)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl]vinyl}-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(34) (+)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-l-yl) phenyl]vinyl}-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(35) (-)-8-(4-fluorophenyl)-8-methoxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(36) (+)-8-(4-fluorophenyl)-8-methoxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(37) (-)-8-methoxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(38) (+)-8-methoxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(39) (-)-8-methoxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(40) (+)-8-methoxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl) phenyl] vinyl}-8-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(41) 7-(4-fluorophenyl)-7-methoxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H -imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazole,

(42) (+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine- 8-carbonitrile,

(43) (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl)phenyl]vinyl}-8-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonitrile,

(44) (-)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-IH-imidazol-1-yl) phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonitrile,

(45) (+)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-IH-imidazol-l-yl) phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonitrile,

(46) (+)-8-(4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl) phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[l,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ylamine,

(47) (-)-8-(4-fluorophenyl)-2-{{E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl) phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ylamine,

(48) 2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluoro phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[l,5-a]pyridine,

(49) (-)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-methyl-lH-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluoro phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

٧٩ ٨٠ ٨١ ٨٢ ٨٣ ٨٤ ٨٥ ٨٦ ٨٧ ٨٨ ٨٩ ٩٠ ٩١ ٩٢ ٩٣ ٩٤ ٩٥ ٩٦ ٩٧ ٩٨ ٩٩ ١٠٠ ١٠١ ١٠٢ ١٠٣ ١٠٤

(50) (+)-2-{(E)-2-[3-fluoro-4-(4-methyl-lH-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluoro phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(51) 2-{(E)-2-[2-fluoro-5-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-l-yl)pheny1]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[l,5-a]pyridine,

(52) (+)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(53) (-)-2-{(E)-2-[2-fluoro-5-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(54) 2-{(Z)-l-fluoro-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl)pheny1]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(55) (-)-2-{(Z)-l-fluoro-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(56) (+)-2-{(Z)-l-fluoro-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(57) (-)-2-{(E)-2-[5-methoxy-6-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl)pyridin-3-y1]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(58) (+)-2-{(E)-2-[5-methoxy-6-(4-methyl-1H-imidazol-l-yl)pyridin-3-yl]vinyl}-8-(3,4,5-trifluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(59) (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl)phenyl]vinyl}-7-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazole,

(60) (+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl)phenyl]vinyl}-7-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazole,

(61) (+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl)phenyl]vinyl}-7-(3,4,5-trifluoro phenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol,

(62) (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl)phenyl]vinyl}-7-(3,4,5-trifluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol,

(63) (+)-8-(3,4-difluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl) phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[l,5-a]pyridine,

(64) (-)-8-(3,4-difluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl) phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(65) (+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-trifluoromethoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(66) (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-trifluoro methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(67) (+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl)phenyl]vinyl}-8-naphthalen-l-yl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

(68) (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl)phenyl]vinyl}-8-naphthalen-l-yl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

(69) (+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[l,5-a]pyridin-8-ol,

(70) (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[l,5-a]pyridin-8-ol,

(71) (+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-trifluoromethoxyphenyl)-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine,

(72) (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(4-trifluoromethoxyphenyl)-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine,

(73) (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-IH-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-naphthalen-l-yl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(74) (+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-naphthalen-l-yl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol,

(75) (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl)phenyl]vinyl}-8-p-tolyl-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine,

(76) (+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-p-tolyl-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine, ١٥٧ ١٥٨

(77) (+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(2,4,6-trifluorophenyl)-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine, ١٥٩ ١٦٠

(78) (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(2,4,6-trifluorophenyl)-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine, ١٦١ ١٦٢

(79) (+)-8-(4-bromophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-IH-imidazol-1-yl) phenyl]vinyl}-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine, ١٦٣ ١٦٤

(80) (-)-8-(4-bromophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-1-yl) phenyl]vinyl}-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine, ١٦٥ ١٦٦

(81) (+)-8-(6-chloropyridin-3-yl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-1-yl) phenyl]vinyl}-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine, ١٦٧ ١٦٨

(82) (-)-8-(6-chloropyridin-3-yl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-1-yl) phenyl]vinyl}-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazine, ١٦٩ ١٧٠

(83) (+)-4-(2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-8-yl)benzonitrile, ١٧١ ١٧٢

(84) (-)-4-(2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[5,1-c][1,4]oxazin-8-yl)benzonitrile, ١٧٣ ١٧٤

(85) (+)-8-(4-chlorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[l,5-a]pyridine, ١٧٥ ١٧٦

(86) (-)-8-(4-chlorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-1-yl) phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine, ١٧٧ ١٧٨

(87) (+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine, ١٧٩ ١٨٠

(88) (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl)phenyl]viny1}-8-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine, ١٨١ ١٨٢

(89) (+)-8-(4-chlorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl) ١٨٣
phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin -8-ol, ١٨٤
(90) (-)-8-(4-chlorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l- ١٨٥
yl)phenyl] vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol, ١٨٦
(91) (+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl)phenyl]vinyl}-8-p-tolyl- ١٨٧
5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-ol, ١٨٨
(92) (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-p-tolyl- ١٨٩
5,6,7,8-tetrahydro[l,2,4]triazolo[l,5-a]pyridin-8-ol, ١٩٠
(93) (+)-4-{2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl)phenyl]vinyl}- ١٩١
5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl}benzonitrile, ١٩٢
(94) (-)-4-{2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl)phenyl]vinyl}- ١٩٣
5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl}benzonitrile, ١٩٤
(95) (+)-4-{8-hydroxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl)phenyl] ١٩٥
vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl}benzonitrile, ١٩٦
(96) (-)-4-{8-hydroxy-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl)phenyl] ١٩٧
vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl}benzonitrile, ١٩٨
(97) {4-{2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8- ١٩٩
tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-8-yl}phenyl}dimethylamine, ٢٠٠
(98) (+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl)phenyl]vinyl}-9-(3,4,5- ٢٠١
trifluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepine, ٢٠٢
(99) (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-9-(3,4,5- ٢٠٣
trifluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepine, ٢٠٤
(100) (-)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl)phenyl]vinyl}-8- ٢٠٥
phenyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine, ٢٠٦
(101) (+)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl)phenyl]vinyl}-8- ٢٠٧
phenyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine, ٢٠٨

(102) (-)-8-(2-bromophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl) phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

(103) (+)-8-(2-bromophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-1-yl) phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

(104) 8-(2-bromo-4-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(105) 8-(2-fluorophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-1-yl)phenyl] vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(106) 2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(2-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine,

(107) 8-(3-bromophenyl)-2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-l-yl)phenyl] vinyl}-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

و

(108) 2-{(E)-2-[3-methoxy-4-(4-methyl-lH-imidazol-1-yl)phenyl]vinyl}-8-(2-nitro phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine.

١٤- دواء (medicine) يشتمل على المركب (compound) أو الملح (salt) المقبول دوائياً منه طبقاً لأي واحد من عناصر الحماية ١ إلى ١٣ كمقوم نشط (active ingredient).

١٥- الدواء (medicine) طبقا لعنصر الحماية ١٤ لمنع أو علاج مرض تسببه مادة نشوانية-β (amyloid-β).

١٦- الدواء (medicine) طبقا لعنصر الحماية ١٥، حيث يكون المرض الذي تسببه مادة نشوانية-β (amyloid-β) هو مرض Alzheimer، العته، عرض Down أو الداء النشواني.