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

[11] رقم البراءة : ٢٠٨٦
[45] تاريخ المنح : ١٤٢٩/٠٩/٠٨ هـ
الموافـــق: ٢٠٠٨/٠٩/٠٨م

[12] براءة اختراع

[72] اسم المخترع: برادلي تيجاردين، بيفينج زيونج، سونجا ستراه-بلينت، هونابا جاياكومار، بيتـر آي. دوسـا، كونراد فيشتينجير، مارتين كاسبير، جيـرج ليهمـان، روبرت ام. جونيس، ديفد جيه. يونيت

[73] مالك البراءة : ارينا فارماسيوتيكالز، أنك.
عنوانه: ٦١٦٦ نانسي ريدج درايف، سان دياجو، كاليفورنيا ٩٢١٢١، امريكا
جنسيته: امريكية

[74] الوكيل: سليمان ابراهيم العمار

[21] رقم الطلب: ٠٥٢٦٠٣٥٧.

[22] تاريخ الإيداع : ١٤٢٦/١٠/١٤ هـ
الموافق : ٢٠٠٥/١١/١٦ م

[30] بيانات الأسبقية:
٢٠٠٤/١١/١٩م امريكا [US] ٢٠٠٤٦٢٩٧٧٤

[51] التصنيف الدولي(IPC[8]):
A61K 00/00, C07D 231/00

المراجع:

[56]

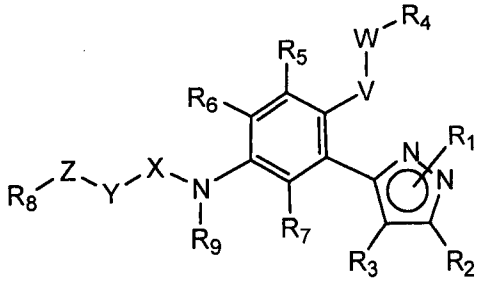
براءة أمريكية	٤٤٠٩٢٣١	١٩٨٣/١٠/١١م
طلب دولي	٢٠٠٤٠٥٨٧٢٢	٢٠٠٤/٠٧/١٥م

اسم الفاحص: ماجد غرم الله الغامدي

[54] اسم الاختراع: مشتقات ٣-فينيل-بيرازول كمعدلات لمستقبل سيروتينين 5-HT_{2A} مفيدة في عـــلاج الاضطرابات المتعلقة بـــــه

3-PHENYL-PYRAZOLE DERIVATIVES AS MODULATORS OF THE 5-HT_{2A} SEROTONIN RECEPTOR USEFUL FOR THE TREATMENT OF DISORDERS RELATED THERETO

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي ببعض مشتقات 3-phenyl-pyrazole لها الصـيغة (Ia) وتركيباتهـا الصيدلانية والتي تعدل نشاط مستقبل 5-serotonin HT_{2A}.



(Ia)

يتم استخدام مركبات وتركيبات صيدلانية من تلك المشتقات في طرق مفيدة في علاج تكتل الصفائح الدموية platelet aggreagation و مرض الشريان التاجي coronary artery disease و احتشاء عضلة القلب myocardial infarction و نوبة فقر الدم المؤقتة transient ischemic attack و الذبحة angina والسكتة الدماغية stroke والتليف الأذيني atrial fibrillation وتقليل مخاطر تكون الجلطة الدموية reducing the risk of blood clot formation والربو asthma أو أعراضه symptoms والهياج agitation أو أعراضه behavioral symptoms واضطرابات السلوك disorders والذهان الناتج عن تناول العقاقير drug induced psychosis والذهان المثير excitative psychosis ومتلازمة جل دي لا توريت Gilles de la Tourette's syndrome والاضطراب الهوسي manic disorder والذهان psychosis العضوي organic أو NOS والاضطراب الذهاني psychotic disorder والذهان psychosis

والفصام العقلي schizophrenia الحاد acute schizophrenia والفصام العقلي schizophrenia المزمن chronic schizophrenia والفصام العقلي NOS schizophrenia وما يصاحبه من اضطرابات واضطرابات النوم sleep disorders والاضطرابات المتعلقة بمرض السكر diabetic-related disorders وإعتلال بيضاء الدماغ متعدد البؤرات progressive multifocal leukoencephalopathy وما شابه ذلك.يتعلق الاختراع الحالي أيضاً بطرق لعلاج اضطرابات سببها مستقبل serotonin $5\text{-}HT_{2A}$ بالاشتراك مع عوامل صيدلانية تعطى منفصلة أو مع بعضها

عدد عناصر الحماية (٥٠) ، عدد الأشكال (١٢)

مشتقات ٣-فينيل-بيرازول كمعدلات لمستقبل سيروتينين $5\text{-}HT_{2A}$ مفيدة في علاج الاضطرابات المتعلقة به

3-PHENYL-PYRAZOLE DERIVATIVES AS MODULATORS OF THE $5\text{-}HT_{2A}$ SEROTONIN RECEPTOR USEFUL FOR THE TREATMENT OF DISORDERS RELATED THERETO

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي ببعض مشتقات 3-phenyl-pyrazole لها الصيغة (Ia) وتركيباتها الصيدلانية والتي تعدل نشاط مستقبل serotonin . ويتم استخدام المركبات وتركيباتها الصيدلانية في طرق مفيدة في علاج تكتل الصفائح الدموية platelet aggreagation ومرض الشريان التاجي coronary artery disease واحتشاء عضلة القلب myocardial infarction ونوبات فقر الدم المؤقتة والذبحة angina والسكتة الدماغية stroke والتليف الأذيني atrial fibrillation وتقليل مخاطر تكون الجلطات الدموية والربو asthma أو أعراضه symptoms والهياج agitation أو أعراضه symptoms والاضطرابات السلوكية behavioral disorders والذهان psychosis الناتج عن العقاقير والذهان psychosis المثير excitative psychosis ومتلازمة Gilles de la Tourette's والاضطراب الهوسي manic disorder والذهان psychosis العضوي organic أو NOS والاضطراب الذهاني psychotic disorder والذهان psychosis والفصام العقلي schizophrenia الحاد acute schizophrenia والفصام العقلي schizophrenia المزمن chronic schizophrenia والفصام العقلي NOS schizophrenia والاضطرابات ذات الصلة واضطرابات النوم sleep disorders والاضطرابات المتعلقة بمرض السكر diabetic-related disorders وإعتلال بيضاء الدماغ متعدد البؤرات progressive multifocal leukoencephalopathy وما شابه ذلك.

ويتعلق أيضاً الاختراع الحالي بطرق لعلاج اضطرابات بسبب مستقبل serotonin 5-HT_{2A} بالاشتراك مع عوامل صيدلانية تعطى منفصلة أو مع بعضها.

مستقبلات مقرنة ببروتين G:

تشارك المستقبلات المقترنة ببروتين G في صيغة بنائية عامة. وتتضمن كل تلك المستقبلات سبع متواليات بين ٢٢ و٢٤ حمض أميني غير أليف للماء hydrophobic amino acids والتي تشكل سبع لفات حلزونية على شكل ألفا، كل منها يمتد على طول الغشاء. ويتم ربط اللفات الحلزونية عبر الأغشية بواسطة جدائل amino acids ذات حلقة أكبر بين اللفة الحلزونية عبر الغشاء، الرابعة والخامسة على الجانب الخارجي للخلية بالنسبة للغشاء. تربط حلقة أكبر أخرى تتكون أساساً من amino acids أليفة للماء اللفات الحلزونية عبر الغشاء الخامسة والسادسة على الجانب الداخلي للخلية في الغشاء. يقع طرف carboxy للمستقبل داخل الخلية مع طرف amino في الحيز خارج الخلية. يعتقد أن الحلقة التي تربط اللفات الحلزونية الخامسة والسادسة، إلى جانب طرف carboxy ، تتفاعل مع البروتين G. وحالياً تمثل Gq وGs وGi وGo بروتينات G تم تحديدها.

في ظل ظروف فسيولوجية physiological، تتواجد مستقبلات مقترنة ببروتين G في غشاء الخلية في حالة توازن بين حالتين مختلفتين أو في أشكال: حالة "غير نشطة inactive " وحالة "نشطة active ". ويكون المستقبل في الحالة غير النشطة غير قادر على الارتباط مع مسار التحول الجيني داخل الخلية لإنتاج استجابة بيولوجية biological. يسمح تحول شكل المستقبل إلى الحالة النشطة بالارتباط بمسار التحول الجيني وينتج الاستجابة البيولوجية biological response.

يمكن تثبيت المستقبل في حالة نشطة بواسطة مركب ترابطي داخلي المنشأ أو مركب ترابطي مضاد خارجي المنشأ. توفر الاكتشافات الأخيرة مثل، وليس على سبيل الحصر، التعديلات على متوالية الحمض الأميني للمستقبل، وسيلة بخلاف المركبات الترابطية لتثبيت شكل الحالة النشطة. ويعني ذلك التثبيت الفعال للمستقبل في حالة نشطة بمحاكاة تأثير مركب ترابطي يرتبط بالمستقبل. ويشار للتثبيت بمثل الوسيلة غير المعتمدة على مركب ترابطي باسم "تنشيط مستقبل أساسي".

مستقبلات serotonin :-

تعتبر مستقبلات serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) فئة هامة من المستقبلات المقرنة ببروتين G. ويعتقد أن serotonin يلعب دوراً في عملية تتعلق بالذاكرة والتحصيل والنوم وتنظيم الحرارة والمزاج والنشاط الحركي والألم والسلوك الجنسي والعدواني والشهية وتنظيم الضمور العصبي والإيقاعات البيولوجية. وليس من المستغرب، أن يرتبط serotonin بحالات فسيولوجية مرضية مثل القلق anxiety والاكتئاب depression واضطرابات الوسواس القهري obsessive compulsive disorders والفصام العقلي schizophrenia والانتحار suicide والانطواء autism والصداع النصفي migraine والقيء vomiting وإدمان الكحول alcoholism واضطرابات ضمور الأعصاب neurodegenerative disorders . بالنسبة لطرق العلاج المقاومة للذهان التي تركز على مستقبلات serotonin ، يمكن بشكل عام تقسيم أنواع الأدوية إلى فئتين، الأولى "نمطية" والثانية "غير نمطية". وكلتاهما ذات آثار مضادة للذهان، ولكن النمطية أيضاً لها آثار جانبية متعلقة بالحركة المصاحبة (متلازمات هرمية إضافية، على سبيل المثال مص الشفاة وإخراج اللسان والحركات اللا إرادية وغيرها). ويعتقد أن تلك الآثار الجانبية تكون مصاحبة لمركبات تتفاعل مع مستقبلات أخرى، مثل مستقبل dopamine D2 البشري في

مسار أسود مخطط. وبالتالي، يفضل العلاج غير النمطي. ويتم اعتبار عقار Haloperidol من النوع النمطي المضاد للذهان ويعتبر عقار clozapine من النوع غير النمطي المضاد للذهان.

يتم تقسيم مستقبلات serotonin إلى سبع عائلات فرعية، يشار إليها بالتعبيرات من 5-HT1 إلى 5-HT7، ويتم تقسيم تلك العائلات الفرعية أيضاً إلى أنواع ثانوية. على سبيل المثال، يتم تقسيم العائلة الفرعية 5-HT2 إلى ثلاثة أنواع ثانوية مستقبلة وهي: 5-HT_{2A} و5-HT_{2B} و5-HT_{2C}. وتم لأول مرة عزل مستقبل 5-HT_{2C} البشري واستنساخه في العام ١٩٨٧، وتم لأول مرة عزل مستقبل 5-HT_{2A} واستنساخه في العام ١٩٩٠. ويعتقد أن هذين المستقبلين هما موضع تأثير عقاقير الهلوسة. وبشكل إضافي، فإن مضادات مستقبلات 5-HT_{2A} و5-HT_{2C} يعتقد أنها مفيدة في علاج الاكتئاب depression والقلق anxiety والذهان psychosis واضطرابات الأكل eating disorders .

تصف براءة الاختراع الأمريكية رقم ٤٩٨٥٣٥٢ عملية عزل ومواصفات والتعبير الوراثي عن نسيلة cDNA وظيفية مشفرة لمستقبل 5-HT_{1C} بشري كامل (حالياً يعرف بمستقبل 5-HT_{2C}). تصنف براءة الاختراع الأمريكية رقم ٥٦٦١٠٢٤ ورقم ٦٥٤١٢٠٩ عملية عزل ومواصفات والتعبير الوراثي عن نسيلة cDNA وظيفية مشفرة لمستقبل 5-HT_{2A}.

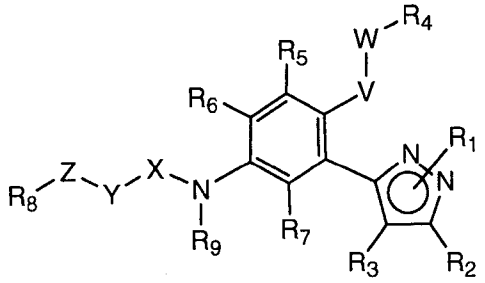
وقد تم إدراج الطفرات في الأشكال داخلية المنشأ لمستقبلات 5-HT_{2A} في جرذ ومستقبلات 5-HT_{2C} في جرذ للوصول إلى تنشيط أساسي لتلك المستقبلات

(5-HT_{2A}: Casey, C. *et al.* (1996) *Society for Neuroscience Abstracts*, 22:699.10, hereinafter "Casey"; 5-HT_{2C}: Herrick-Davis, K., and Teitler, M. (1996) *Society for Neuroscience Abstracts*, 22:699.18, hereinafter "Herrick-Davis 1"; *and* Herrick-Davis, K. *et al.* (1997) *J. Neurochemistry* 69(3): 1138, hereinafter "Herrick-Davis-2").

ويصف Casey تحول وحدات بنائية cysteine عند الموضع ٣٢٢ في مستقبل $5\text{-}HT_{2A}$ في جرذ إلى lysine (C322K)، وglutamine (C322Q) وarginine (C322R) والتي تؤدي بشكل متكرر إلى تنشيط أساسي. ويصف Herrick-Davis1 وHerrick-Davis2 تحولات الوحدات البنائية للسيرين عند الموضع ٣١٢ في مستقبل $5\text{-}HT_{2C}$ في جرذ إلى phenylalanine (S312F) lysine (S312K)، والتي تؤدي بشكل متكرر إلى تنشيط أساسي.

وصف عام للاختراع

يتضمن أحد مظاهر الاختراع الحالي بعض مشتقات 3-phenyl-pyrazole كما هو موضح في الصيغة (Ia):



(Ia)

أو أملاح أو hydrate أو ذوابات مقبولة صيدلانياً من ذلك؛

حيث:-

- V هي O أو S أو S(=O) أو $S(=O)_2$ أو NR_{10}؛
- W هي alkylene $C_{1\text{-}4}$ به استبدال اختياري بعدد من الاستبدالات يتراوح من ١ إلى ٨ يتم اختيارها كل على حدة من المجموعة المكونة من alkyl $C_{1\text{-}3}$ وalkoxy $C_{1\text{-}4}$ وcarboxy وcyano وhaloalkyl $C_{1\text{-}3}$ وhalogen وoxo ؛ أو W لا تكون موجودة.
- X هي C(=O) أو O(=S) أو لا تكون موجودة؛

- Y هي O أو NR_{11} أو لا تكون موجودة؛

- Z هي C_{1-4} alkylene ، أو C_{3-6} cycloalkylene ، بكل منها استبدال اختياري بعدد من الاستبدالات يتراوح من ١ إلى ٨ يتم اختيارها كل على حدة من المجموعة المكونة من C_{1-3} alkyl وC_{1-4} alkoxy و carboxy و cyano وC_{1-3} haloalkyl و halogen و hydroxyl و oxo ؛ أو Z لا تكون موجودة؛

- R_1 يتم اختيارها من المجموعة المكونة من H وC_{1-6} alkyl وC_{2-6} alkenyl وC_{2-6} alkynyl وC_{3-7} cycloalkyl ؛

- R_2 يتم اختيارها من المجموعة المكونة من :

C_{1-6} acyl, C_{1-6} acyloxy, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarboxamide, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkylsulfonamide, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylureyl, amino, C_{1-6} alkylamino, C_{2-8} dialkylamino, carbo-C_{1-6}-alkoxy, carboxamide, carboxy, cyano, C_{3-7} cycloalkyl, C_{2-8} dialkylcarboxamide, C_{2-8} dialkylsulfonamide, halogen, C_{1-6} haloalkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} haloalkylsulfinyl, C_{1-6} haloalkylsulfonyl, C_{1-6} haloalkylthio, hydroxyl, thiol, nitro and sulfonamide;

- R_3 يتم اختيارها من المجموعة المكونة من :

H و C_{2-6} alkenyl وC_{1-6} alkyl وC_{1-6} alkylcarboxamide وC_{2-6} alkynyl وC_{1-6} alkylsulfonamide و carbo- C_{1-6} -alkoxy و carboxamide و carboxy و cyano وC_{3-7} cycloalkyl وC_{2-8} dialkylcarboxamide و halogen و heteroaryl و phenyl ؛ وحيث أن كل من C_{2-6} alkenyl وC_{1-6} alkyl وC_{2-6} alkynyl وC_{1-6} alkylsulfonamide وC_{3-7} cycloalkyl و heteroaryl ومجموعات phenyl بها استبدال اختياري بعدد من الاستبدال من (١) إلى (٥) المذكورة يتم اختيارها كل على حدة من المجموعة المكونة من :

acyl C_{1-5} و alkoxy C_{1-5} و alkenyl C_{2-6} و alkoxy C_{1-4} و alkyl C_{1-8} و C_{1-6} alkylamino و dialkylamino C_{2-8} و alkylcarboxamide C_{1-4} و alkynyl C_{2-6} و C_{1-4} alkylsulfonamide و alkylsulfinyl C_{1-4} و alkylsulfonyl C_{1-4} و alkylthio C_{1-4} و C_{1-4} alkylureyl و amino و carbo C_{1-6} - alkoxy و carboxamide و carboxy و cyano و cycloalkyl C_{3-6} و

dialkylcarboxamide C_{2-6} و halogen و haloalkoxy C_{1-4} و haloalkyl C_{1-4} و haloalkylsulfinyl C_{1-4} و haloalkylsulfonyl C_{1-4} و haloalkylthio C_{1-4} و hydroxyl و nitro و sulfonamide ؛

- R_4 هي مجموعة ثنائية الحلقات غير متجانسة أو مجموعة حلقية غير متجانسة أو heteroaryl بكل منها استبدال اختياري يتم اختياره كل على حدة من المجموعة المكونة من :

acyl C_{1-6} و acyloxy C_{1-12} و alkenyl C_{2-6} و alkoxy C_{1-4} و alkoxycarbonylamino C_{1-6} و alkyl C_{1-6} و alkylamino C_{1-6} و dialkylamino C_{2-8} و alkylcarboxamide C_{1-4} و C_{2-6} alkylsulfonamide C_{1-4} و alkylsulfinyl C_{1-4} و alkylsulfonyl C_{1-4} و C_{1-4} alkylureyl C_{1-4} و alkylthio و amino و carbo C_{1-6} - alkoxy و carboxamide و carboxy و cycloalkyl C_{3-6} و cycloalkylcarbonyl C_{3-7} و dialkylcarboxamide C_{2-6} و cyano و formyl و halogen و haloalkoxy C_{1-4} و haloalkyl C_{1-4} و haloalkylsulfinyl C_{1-4} و haloalkylsulfonyl C_{1-4} و haloalkylthio C_{1-4} و hydroxyl و nitro و phenyl و sulfonamide ، حيث يكون بكل من مجموعات acyl C_{1-5} و acyloxy C_{1-5} و alkoxy C_{1-4} و alkyl C_{1-6} و C_{1-4} alkylcarboxamide و amino و carbo C_{1-6} - alkoxy و heteroaryl على حدة استبدال

اختياري بمجموعات استبدال يتم اختيارها من المجموعة المكونة مـــن alkyl C_{1-6} و acyl C_{1-5} و alkoxy C_{1-4} و alkylamino C_{1-6} و dialkylamino C_{2-8} و alkylcarboxamide C_{1-4} و alkylsulfonyl amino و carbo- C_{1-6} - alkoxy و carboxamide و carboxy و cyano ؛ و cycloalkyl C_{3-6} و halogen و haloalkoxy C_{1-4} و haloalkyl C_{1-4} و hydroxyl و phenyl ؛

- R_5 و R_6 و R_7 كل على حدة يتم اختيارها من المجموعـــة المكونـــة مـــن H و acyl C_{1-6} و alkenyl C_{2-6} و acyloxy C_{1-6} و alkoxy C_{1-6} و alkyl C_{1-6} و alkylcarboxamide و alkynyl C_{2-6} و alkylsulfonamide C_{1-6} و alkylsulfinyl C_{1-6} و alkylsulfonyl C_{1-6} و alkylthio C_{1-6} و alkylureyl C_{1-6} و amino و carbo - alkoxy C_{1-6} و carboxamide و alkylamino C_{1-8} و dialkylamino C_{2-8} و cycloalkyl C_{3-7} و cyano و carboxy و dialkylcarboxamide C_{2-8} و dialkylsulfonamide و halogen و haloalkoxy C_{1-6} و haloalkyl C_{1-6} و haloalkylsulfinyl و haloalkylsulfonyl C_{1-6} و haloalkylthio C_{1-6} ومجموعة حلقية غير متجانسة و hydroxyl و thiol و nitro و phenoxy و phenyl ؛

- R_8 هـــي alkyl C_{1-8} أو alkenyl C_{2-6} أو aryl أو cycloalkyl C_{3-7} أو heteroaryl بكل منها استبدال اختياري بعدد من الاستبدالات يتم اختيارهـــا كـــل علـــى حـــدة مـــن المجموعة المكونة مـــن H و acyl C_{1-6} و acyloxy C_{1-6} و alkenyl C_{2-6} و alkoxy C_{1-6} و alkyl C_{1-6} و alkylcarboxamide C_{1-6} و alkynyl C_{2-6} و alkylsulfonamide C_{1-6} و alkylsulfinyl C_{1-6} و alkylsulfonyl C_{1-6} و alkylthio C_{1-6} و alkylureyl C_{1-6} و amino و alkylamino C_{1-6} و dialkylamino C_{2-8} و alkylimino C_{1-6} و carbo - alkoxy C_{1-6} و carboxamide و carboxy و cyano و cycloalkyl C_{3-7} و C_{2-8}

haloalkoxy C_{1-6} و halogen و dialkylsulfonamide C_{2-8} و dialkylcarboxamide C_{1-6} و haloalkylsulfonyl C_{1-6} و haloalkylsulfinyl C_{1-6} و haloalkyl haloalkylthio ومجموعة حلقية غير متجانسة و hydroxyl و thiol و nitro و phenoxy و phenyl ، أو تشكل مجموعتا استبدال متجاورتان مع مجموعة aryl أو heteroaryl المذكورة cycloalkyl C_{5-7} يشتمل اختياريا على ذرة oxygen أو ذرتين وبه استبدال اختياري بـ F أو Cl أو Br؛ وحيث يكون بكل من المجموعات المذكورة alkenyl C_{2-6} و C_{2-8} و alkylimino C_{1-6} و alkylamino C_{1-6} و alkynyl C_{2-6} و alkyl C_{1-6} dialkylamino والمجموعة الحلقية غير المتجانسة و phenyl استبدال اختياري بعدد من الاستبدالات من ١ إلى ٥ يتم اختيارها كل على حدة المجموعة المكونة من C_{1-6} و alkyl C_{1-6} و alkoxy C_{1-6} و alkenyl C_{2-6} و acyloxy C_{1-6} و acyl alkylsulfinyl C_{1-6} و alkylsulfonamide C_{1-6} و alkynyl C_{2-6} و alkylcarboxamide C_{1-6} و amino و alkylureyl C_{1-6} و alkylthio C_{1-6} و alkylsulfonyl carboxamide و alkoxy C_{1-6} – carbo و dialkylamino C_{2-8} و alkylamino C_{2-8} و dialkylcarboxamide C_{2-8} و cycloalkyl C_{3-7} و cyano و carboxy C_{1-6} و haloalkyl C_{1-6} و haloalkoxy C_{1-6} و halogen و dialkylsulfonamide hydroxyl و haloalkylthio C_{1-6} و haloalkylsulfonyl C_{1-6} و haloalkylsulfinyl و thiol و nitro ، و

- R_9 و R_{10} و R_{11} كل على حدة يتم اختيارها من H أو alkyl C_{1-8} ؛

بشرط أن لا يكون المركب :

N-[4-oxiranylmethoxy-3-(2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-acetamide

يتضمن أحد مظاهر الاختراع الحالي تركيبات صيدلانية تشتمل على مركب طبقاً للاختراع الحالي ومادة حاملة carrier مقبولة صيدلانياً.

يشتمل الاختراع الحالي في أحد مظاهره على طرق لتعديل نشاط مستقبل $5HT_{2A}$ serotonin بتلامس المستقبل مع مركب طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة أو تركيبة صيدلانية.

يتضمن الاختراع الحالي في أحد مظاهره طرقاً لعلاج اضطراب بسبب $5\text{-}HT_{2A}$ في شخص، وتشتمل الطرق المذكورة على إعطاء الشخص المذكور الذي هو في حاجة لذلك كمية فعالة صيدلانيا من مركب طبقاً لأي من النماذج التي تم وصفها هنا أو تركيبة صيدلانية منه.

ويشتمل الاختراع الحالي في أحد مظاهره على طرق لعلاج تكتل الصفائح لدى شخص ما، وتتضمن إعطاء الشخص المذكور المحتاج لذلك مقداراً فعالاً علاجياً من مركب طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة أو تركيبة صيدلانية منه. يجب إدراك أن علاج تكتل الصفائح الدموية platelet aggreagation يشير إلى أي تقليل في تكتل الصفائح مما يؤدي إلى تخفيف الحالة المرضية المصاحبة لتكتل الصفائح.

ويتضمن الاختراع الحالي في أحد مظاهره طرقاً لعلاج حالة واحدة أو أكثر مصاحبة لتكتل الصفائح الدموية platelet aggreagation في شخص في شخص، وتشتمل الطرق المذكورة على إعطاء الشخص المذكور الذي هو في حاجة لذلك كمية فعالة صيدلانيا من مركب طبقاً لأي من النماذج التي تم وصفها هنا أو تركيبة صيدلانية منه.

ويشتمل الاختراع الحالي في أحد مظاهره على طرق لعلاج حالة مرضية مختارة من المجموعة التي تتكون من مرض الشرايين التاجية واحتشاء عضلة القلب myocardial infarction والسكتة الدماغية stroke بسبب قلة الدم الموضعية العابرة والذبحة angina والسكتة الدماغية stroke

والتليف الأذيني atrial fibrillation لدى شخص ما، تتضمن إعطاء الشخص المذكور المحتاج لذلك مقداراً فعالاً علاجياً من مركب طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة أو تركيبة صيدلانية.

ويشتمل الاختراع الحالي في أحد مظاهره على طرق لتقليل مخاطر تكوين جلطة دموية في جراحات تقويم الأوعية أو تحويل الشريان التاجي لشخص ما، تتضمن إعطاء الشخص المذكور المحتاج لذلك مقداراً فعالاً علاجياً من مركب طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة أو تركيبة صيدلانية.

ويشتمل الاختراع الحالي ف أحد مظاهره على طرق لتقليل مخاطر تكوين جلطة دموية لدى شخص يعاني من التليف الأذيني atrial fibrillation ، تتضمن إعطاء الشخص المذكور المحتاج لذلك مقداراً فعالاً علاجياً من مركب طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة أو تركيبة صيدلانية.

ويشتمل الاختراع الحالي في أحد مظاهره على طرق لعلاج الربو asthma لدى شخص ما، تتضمن إعطاء الشخص المذكور المحتاج لذلك مقداراً فعالاً علاجياً من مركب طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة أو تركيبة صيدلانية.

ويشتمل الاختراع الحالي في أحد مظاهره على طرق لعلاج أعراض الربو asthma لدى شخص ما، تتضمن إعطاء الشخص المذكور المحتاج لذلك مقداراً فعالاً علاجياً من مركب طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة أو تركيبة صيدلانية.

ويشتمل الاختراع الحالي في أحد مظاهره على طرق لعلاج الهياج agitation أو أعراضه symptoms لدى شخص ما، تتضمن إعطاء الشخص المذكور المحتاج لذلك مقداراً فعالاً علاجياً

من مركب طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة أو تركيبة صيدلانية. وفي بعض النماذج، يكون الشخص المذكور عبارة عن شخص كبير السن سليم الإدراك.

ويشتمل الاختراع الحالي في أحد مظاهره على طرق لعلاج الهياج agitation أو أعراضه symptoms لدى شخص ما يعاني من العته dementia ، تتضمن إعطاء الشخص المذكور المحتاج لذلك مقدار فعال علاجياً من مضاد المستقبل D2 ومركب طبقاً لأي من النماذج التي يتم وصفها في هذه الوثيقة أو تركيبة صيدلانية. وفي بعض النماذج، يكون مضاد المستقبل D2 dopamine عبارة عن Haloperidol . وفي بعض النماذج، يكون العته dementia بسبب ضمور الجهاز العصبي. وفي بعض النماذج، يكون العته dementia بسبب مرض الزهايمر Alzheimers disease أو Lewy Body أو مرض Parkinson's disease أو مرض Huntington's disease . وفي بعض النماذج، يكون العته dementia بسبب الأمراض التي تؤثر على الأوعية الدموية. وفي بعض النماذج، يكون العته dementia بسبب السكتة الدماغية stroke أو عته متعدد الاحتشاء multi-infarct dementia .

ويشتمل الاختراع الحالي في أحد مظاهره على طرق لعلاج شخص يعاني من حالة مرضية واحدة على الأقل يتم اختيارها من المجموعة المكونة الاضطرابات السلوك behavioral disorders والذهان psychosis الناتج عن العقاقير والذهان psychosis المثير excitative psychosis ومتلازمة Gilles de la Tourette's والاضطراب الهوسي manic disorder والذهان psychosis العضوي organic أو NOS والاضطراب الذهاني psychotic disorder والذهان psychosis والفصام العقلي الحاد acute schizophrenia والفصام العقلي المزمن chronic schizophrenia والفصام العقلي NOS schizophrenia ، تتضمن إعطاء الشخص المذكور المحتاج لذلك مقدار فعال علاجياً من مضاد المستقبل D2 ومركب طبقاً لأي من النماذج التي يتم

وصفها في هذه الوثيقة أو تركيبة صيدلانية. وفي بعض النماذج، يكون مضاد المستقبل D2 dopamine عبارة عن Haloperidol .

ويشتمل الاختراع الحالي في أحد مظاهره على طرق لعلاج شخص يعاني من الأنانية التلقائية في مرحلة الطفولة أو رقص هنتجتون أو الغثيان nausea والقيئ من العلاج الكيماوي chemotherapy أو أجسام مضادة تستخدم في العلاج الكيماوي chemotherapeutic antibodies ، تتضمن إعطاء الشخص المذكور المحتاج لذلك مقدار فعال علاجياً من مضاد المستقبل D2 ومركب طبقاً لأي من النماذج التي يتم وصفها في هذه الوثيقة أو تركيبة صيدلانية. وفي بعض النماذج، يكون مضاد المستقبل D2 dopamine عبارة عن Haloperidol .

ويشتمل الاختراع الحالي في أحد مظاهره على طرق لعلاج الفصام العقلي schizophrenia لدى شخص ما، تتضمن إعطاء الشخص المذكور المحتاج لذلك مقدار فعال علاجياً من مضاد المستقبل D2 ومركب طبقاً لأي من النماذج التي يتم وصفها في هذه الوثيقة أو تركيبة صيدلانية. وفي بعض النماذج، يكون مضاد المستقبل D2 dopamine عبارة عن Haloperidol .

ويشتمل الاختراع الحالي في أحد مظاهره على طرق لعلاج الأعراض السالبة للفصام العقلي الناتجة عن إعطاء Haloperidol إلى شخص يعاني من الفصام العقلي schizophrenia المذكور، وتتضمن إعطاء الشخص المذكور المحتاج لذلك مقدار فعال علاجياً من مركب طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة أو تركيبة صيدلانية. وفي بعض النماذج، يتم إعطاء Haloperidol والمركب أو التركيبة الصيدلانية في صور جرعات منفصلة. وفي بعض النماذج، يتم إعطاء Haloperidol والمركب أو التركيبة الصيدلانية في صورة جرعة واحدة.

ويشتمل الاختراع الحالي في أحد مظاهره على طرق لعلاج اضطرابات النوم sleep disorders لدى شخص ما، تتضمن إعطاء الشخص المذكور المحتاج لذلك مقداراً فعالاً علاجياً من مركب

طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة أو تركيبة صيدلانية. وفي بعض النماذج، تكون اضطرابات النوم sleep disorders عبارة عن خلل في وظيفة النوم. وفي بعض النماذج، يتم اختيار اضطرابات النوم sleep disorders من المجموعة التي تتكون من الأرق النفسي الفسيولوجي وعدم إدراك حالة النوم والأرق الغامض السبب ومتلازمة عسر التنفس الساد مؤقتاً أثناء النوم والمتلازمة المركزية لعسر التنفس مؤقتاً أثناء النوم والمتلازمة المركزية لنقص التهوية السنخية والاضطرابات الدورية لحركة الأطراف ومتلازمة الساق المتعبة والنوم غير الملائم صحياً واضطراب النوم sleep disorder بسبب الوسط المحيط والأرق الناجم عن الارتفاعات ومتلازمة تضبيط مواعيد النوم ومتلازمة النوم غير الكافِ والاضطرابات الناتجة عن الحد من التقلّب أثناء النوم والاضطرابات المرتبطة ببدء النوم والمتلازمة الناتجة عن الأكل أو الشرب ليلاً واضطرابات النوم sleep disorders الناتجة عن الاعتماد على منوم واضطرابات النوم sleep disorders الناتجة عن الاعتماد على منشط واضطرابات النوم sleep disorders الناتجة عن الاعتماد على الكحول واضطراب النوم sleep disorder الناتج عن السموم والمتلازمة الناتجة عن التغير في الزمن بسبب السفر (فارق التوقيت) واضطراب النوم sleep disorder بسبب التغير في نوبات العمل ومتلازمة مرحلة النوم المتأخرة ومتلازمة مرحلة النوم المبكرة والاضطراب الناتج عن البقاء بدون نوم لمدة ٢٤ ساعة. وفي بعض النماذج، يكون اضطراب النوم sleep disorder عبارة عن اضطراب غير سوي للنوم. وفي بعض النماذج، يتم اختيار اضطرابات النوم sleep disorders غير السوية من المجموعة التي تتكون من اضطرابات الإيقاظ الارتباكية واضطرابات المشي أثناء النوم والذعر أثناء النوم واضطراب الحركة النظمية واضطرابات بدء النوم واضطرابات التحدث أثناء النوم وتقلصات الساق ليلاً. في بعض النماذج، يتم ارتباط النوم باضطرابات طبية أو نفسية. وفي بعض النماذج، يتم اختيار الاضطراب الطبي أو النفسي من المجموعة التي تتكون من الذهان psychosis والاضطرابات

المزاجية واضطرابات القلق anxiety واضطرابات الذعر وإدمان الكحول alcoholism واضطرابات ضمور المخ والعته dementia ومرض Parkinson's disease والأرق العائلي المميت fatal familial insomnia والصرع المرتبط بالنوم sleep-related epilepsy وحدوث نشاط كهربائي صرعي أثناء النوم واضطرابات الصداع المرتبطة بالنوم ومرض النوم Sleeping sickness وقلة الدم الموضعية بالقلب ليلاً Nocturnal cardiac ischemia ومرض الانسداد الرئوي المزمن Chronic obstructive pulmonary disease والربو asthma المرتبط بالنوم والترجيع المعدي والمرئي المرتبط بالنوم ومرض قرحة المعدة Peptic ulcer disease ومتلازمة التليف الالتهابي Fibrositis syndrome والتهاب المفاصل العظمي Osteoarthritis والتهاب المفاصل الروماتويدي Rheumatoid arthritis وألم العضلات الناتج عن التليف واضطراب نوم ما بعد الجراحة.

ويشتمل الاختراع الحالي في أحد مظاهره بطرق لعلاج الاضطراب المرتبط بمرض السكر لدى شخص ما، يتضمن إعطاء الشخص المذكور المحتاج لذلك مقداراً فعالاً علاجياً من مركب طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة أو تركيبة صيدلانية. وفي بعض النماذج، يكون الاضطراب المرتبط بالسكر عبارةعن اعتلال الأعصاب الطرفية بسبب مرض السكر. وفي بعض النماذج، يكون الاضطراب المرتبط بالسكر عبارة عن اعتلال كلوي بسبب من السكر. وفي بعض النماذج، يكون الاضطراب المرتبط بالسكر عبارة عن اعتلال الشبكية بسبب مرض السكر.

يشتمل الاختراع الحالي في أحد مظاهرة على طرق لعلاج إعتلال بيضاء الدماغ متعدد البؤرات progressive multifocal leukoencephalopathy لدى شخص ما، تتضمن إعطاء الشخص المحتاج لذلك كمية فعالة علاجياً من مركب طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة، أو

تركيبة صيدلانية منها. وفي بعض النماذج، يكون الشخص المحتاج لذلك مصاباً باضطراب تكاثر الخلايا الليمفاوية. وفي بعض النماذج، يكون الشخص المحتاج لذلك مصاباً بالسرطان. وفي بعض النماذج، يكون الشخص المحتاج لذلك معرضاً لأمراض مناعية. وفي بعض النماذج، يكون الشخص المحتاج لذلك مصاباً بـ HIV. وفي بعض النماذج يكون للشخص المصاب بـ HIV، عدد خلايا CD4+ ≤ ٢٠٠/مم^{٣}. وفي بعض النماذج يعاني الشخص المصاب بـ HIV من مضاعفات متعلقة بـ AIDS (ARC) .

وفي بعض النماذج يعاني الشخص المصاب بـ HIV من مرض AIDS . وفي بعض النماذج، يخضع الشخص المحتاج لذلك لعلاج كابت للمناعة. وفي بعض النماذج، يخضع الشخص المحتاج لذلك لعلاج كابت للمناعة بعد عملية زرع أعضاء.

يشتمل الاختراع الحالي في أحد مظاهرة على طرق لعلاج الضغط المرتفع لدى شخص ما، تتضمن إعطاء الشخص المحتاج لذلك كمية فعالة علاجياً من مركب طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة، أو تركيبة صيدلانية منها.

يشتمل الاختراع الحالي في أحد مظاهرة على طرق لعلاج الضغط المرتفع لعلاج الألم treatment of pain لدى شخص ما، تتضمن إعطاء الشخص المحتاج لذلك كمية فعالة علاجياً من مركب طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة، أو تركيبة صيدلانية منها.

ويشتمل الاختراع الحالي في أحد مظاهره على عمليات لتحضير تركيبة تتضمن مزج مركب طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة ومادة حاملة carrier مقبولة صيدلانياً.

ويتمثل أحد مظاهر الاختراع الحالي في استخدام مركب لإنتاج دواء للاستعمال في علاج اضطراب disorder بسبب $5HT_{2A}$.

ويتمثل أحد مظاهر الاختراع الحالي في استخدام مركب لإنتاج دواء للاستعمال في علاج اضطراب disorder بسبب $5HT_{2A}$، حيث يكون الاضطراب disorder عبارة عن تكتل للصفائح الدموية.

ويتمثل أحد مظاهر الاختراع الحالي في استخدام مركب لإنتاج دواء للاستعمال في علاج اضطراب بسبب $5HT_{2A}$، حيث يتم اختيار الاضطراب disorder من المجموعة التي تتكون من مرض الشرايين التاجية واحتشاء عضلة القلب myocardial infarction والسكتة الدماغية stroke بسبب قلة الدم الموضعية العابرة والذبحة angina والسكتة الدماغية stroke والتليف الأذيني atrial fibrillation .

ويتمثل أحد مظاهر الاختراع الحالي في استخدام مركب لإنتاج دواء للاستعمال في علاج اضطراب بسبب $5HT_{2A}$، حيث يكون الاضطراب disorder عبارة عن تكوين لجلطة دموية لدى شخص خاضع لجراحات تقويم للأوعية أو تحويل للشريان التاجي .

ويتمثل أحد مظاهر الاختراع الحالي في استخدام مركب لإنتاج دواء للاستعمال في علاج اضطراب بسبب $5HT_{2A}$، حيث يكون الاضطراب عبارة عن تكوين لجلطة دموية لدى شخص يعاني من التليف الأذيني atrial fibrillation .

ويتمثل أحد مظاهر الاختراع الحالي في استخدام مركب لإنتاج دواء للاستعمال في علاج الاضطراب النوم sleep disorder ، مثل ما تم الكشف عنه منها.

ويتمثل أحد مظاهر الاختراع الحالي في استخدام مركب لإنتاج دواء للاستعمال في علاج اضطراب النوم sleep disorder .

ويتمثل أحد مظاهر الاختراع الحالي في استخدام مركب لإنتاج دواء للاستعمال في علاج اضطراب النوم sleep disorder غير السوي.

ويتمثل أحد مظاهر الاختراع الحالي في استخدام مركب لإنتاج دواء للاستعمال في علاج اضطراب متعلق بمرض السكر diabetic-related disorder.

ويتمثل أحد مظاهر الاختراع الحالي في استخدام مركب لإنتاج دواء للاستعمال في علاج اضطراب بسبب $5HT_{2A}$، حيث يكون الاضطراب عبارة عن ربو الاضطراب النوم sleep disorder .

ويتمثل أحد مظاهر الاختراع الحالي في استخدام مركب لإنتاج دواء للاستعمال في علاج اضطراب بسبب $5HT_{2A}$، حيث يكون الاضطراب عبارة عن أعراض للربو asthma .

ويتمثل أحد مظاهر الاختراع الحالي في استخدام مركب لإنتاج دواء للاستعمال في علاج اضطراب بسبب $5HT_{2A}$، حيث يكون الاضطراب عبارة عن اضطراب أو أعراض له لدى شخص ما. وفي بعض النماذج، يكون الشخص المذكور عبارة عن شخص كبير السن سليم الإدراك.

ويتمثل أحد مظاهر الاختراع الحالي في استخدام مركب لإنتاج دواء للاستعمال في علاج اضطراب بسبب $5HT_{2A}$، حيث يكون الاضطراب المذكور عبارة عن الهياج agitation أو أعراضه symptoms لدى شخص يعاني من العته dementia . وفي بعض النماذج، يكون العته dementia بسبب ضمور الجهاز العصبي. وفي بعض النماذج، يكون العته dementia بسبب مرض الزهايمر Alzheimers disease أو Lewy Body أو مرض Parkinson's disease أو مرض Huntington's disease . وفي بعض النماذج، يكون العته dementia بسبب الأمراض التي

تؤثر على الأوعية الدموية. وفي بعض النماذج، يكون العته dementia بسبب السكتة الدماغية stroke أو عته متعدد الاحتشاء multi-infarct dementia .

ويتمثل أحد مظاهر الاختراع الحالي في استخدام مركب لإنتاج دواء للاستعمال في علاج اضطراب بسبب $5HT_{2A}$، يتضمن أيضاً مضاد مستقبل dopamine D2 حيث يتم اختيار الاضطراب من المجموعة التي تتكون من الاضطرابات السلوك behavioral disorders ية والذهان psychosis الناتج عن العقاقير والذهان psychosis التهيجي ومتلازمة Gilles de la Tourette's والاضطراب الهوسي manic disorder والذهان psychosis العضوي organic أو NOS والاضطراب الذهاني psychotic disorder والذهان psychosis والفصام العقلي schizophrenia الحاد acute schizophrenia والفصام العقلي schizophrenia المزمن chronic schizophrenia والفصام العقلي NOS schizophrenia . وفي بعض النماذج، يكون مضاد المستقبل dopamine D2 عبارة عن Haloperidol .

ويتمثل أحد مظاهر الاختراع الحالي في استخدام مركب لإنتاج دواء للاستعمال في علاج اضطراب بسبب $5HT_{2A}$، يتضمن أيضاً مضاد المستقبل dopamine D2 حيث يكون الاضطراب عبارة عن أنانية تلقائية تنشأ في مرحلة الطفولة أو رقص Huntington's chorea أو الغثيان nausea والقيء vomiting من العلاج الكيماوي chemotherapy أو أجسام مضادة تستخدم في العلاج الكيماوي chemotherapeutic antibodies . وفي بعض النماذج، يكون مضاد المستقبل dopamine D2 عبارة عن Haloperidol .

ويتمثل أحد مظاهر الاختراع الحالي في استخدام مركب لإنتاج دواء للاستعمال في علاج اضطراب بسبب $5HT_{2A}$، يتضمن أيضاً مضاد المستقبل dopamine D2 حيث يكون الاضطراب

عبارة عن فصام عقلي. وفي بعض النماذج، يكون مضاد المستقبل D2 dopamine عبارة عن Haloperidol .

ويتمثل أحد مظاهر الاختراع الحالي في استخدام مركب لإنتاج دواء للاستعمال في علاج اضطراب بسبب $5HT_{2A}$، حيث يكون الاضطراب عبارة عن تسكين للعرض أو الأعراض السالبة للفصام العقلي بسبب إعطاء Haloperidol .

ويتمثل أحد مظاهر الاختراع الحالي في استخدام مركب لإنتاج دواء للاستعمال في علاج اضطراب بسبب $5HT_{2A}$، حيث يتم إعطاء Haloperidol والمركب أو التركيبة الصيدلانية في صور جرعات منفصلة separate dosage forms.

ويتمثل أحد مظاهر الاختراع الحالي في استخدام مركب لإنتاج دواء للاستعمال في علاج اضطراب بسبب $5HT_{2A}$، حيث يتم إعطاء Haloperidol والمركب أو التركيبة الصيدلانية في صورة جرعة واحدة single dosage form.

ويتمثل أحد مظاهر الاختراع الحالي في استخدام مركب لإنتاج دواء للاستعمال في علاج اضطراب بسبب $5\text{-}HT_{2A}$، حيث يكون الاضطراب هو إعتلال بيضاء الدماغ متعدد البؤرات progressive multifocal leukoencephalopathy.

ويتمثل أحد مظاهر الاختراع الحالي في استخدام مركب لإنتاج دواء للاستعمال في علاج ارتفاع الضغط hypertension .

ويتمثل أحد مظاهر الاختراع الحالي في استخدام مركب لإنتاج دواء للاستعمال في علاج الألم treatment of pain .

ويتمثل الاختراع الحالي في أحد مظاهره في مركبات طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة للاستخدام في طريقة لعلاج الجسم البشري أو الحيواني بواسطة علاج بالعقاقير.

ويتمثل الاختراع الحالي في أحد مظاهره في مركبات طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة للاستخدام في طريقة لعلاج اضطراب ناتج عن $5HT_{2A}$، مثلما يتم وصف ذلك في هذه الوثيقة، في الجسم البشري أو الحيواني بالعلاج بالعقاقير.

ويتمثل الاختراع الحالي في أحد مظاهره في مركبات طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة للاستخدام في طريقة لعلاج اضطرابات النوم sleep disorders ، مثلما يتم وصف ذلك في هذه الوثيقة، في الجسم البشري أو الحيواني بالعلاج بالعقاقير.

ويتمثل الاختراع الحالي في أحد مظاهره في مركبات طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة للاستخدام في طريقة لعلاج تكتل الصفائح الدموية platelet aggreagation في الجسم البشري أو الحيواني بالعلاج بالعقاقير.

ويتمثل الاختراع الحالي في أحد مظاهرة في مركبات طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة للاستخدام في طريقة لعلاج إحدى الحالات المتعددة المصاحبة لتكتل الصفائح الدموية platelet aggreagation في الجسم البشري أو الحيواني بالعلاج بالعقاقير.

ويتمثل الاختراع الحالي في أحد مظاهرة في مركبات طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة للاستخدام في طريقة لعلاج إعتلال بيضاء الدماغ متعدد البؤرات progressive multifocal leukoencephalopathy المتقدم في الجسم البشري أو الحيواني بالعلاج بالعقاقير.

ويتمثل الاختراع الحالي في أحد مظاهرة في مركبات طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة للاستخدام في طريقة لعلاج ارتفاع الضغط hypertension في الجسم البشري أو الحيواني بالعلاج بالعقاقير.

ويتمثل الاختراع الحالي في أحد مظاهرة في مركبات طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة للاستخدام في طريقة لعلاج الألم treatment of pain في الجسم البشري أو الحيواني بالعلاج بالعقاقير.

سوف تتضح كل تلك المظاهر وغيرها طبقاً للاختراع الذي تم الكشف عنه هنا في هذه الوثيقة بمزيد من التفصيل كلما استمر الكشف عن براءة الاختراع.

<u>شرح مختصر للرسومات</u>

شكل رقم (١): عبارة عن مخطط تخليقي عام لتحضير مركبات وسيطة للاختراع الحالي. ويبين شكل (١) عموما طريقة إقران بين pyrazole boronic acid و aryl triflate ، ويجب إدراك أنه يمكن استخدام طرق إقران مماثلة معروفة في هذا المجال، ويمكن استخدام halide ، مثل I أو Br أو Cl بدلا من triflate .

شكل رقم (٢): يبين المخطط التخليقي العام لتحضير المركبات الوسيطة طبقاً للاختراع الحالي، حيث "V" تكون oxygen . ويبين شكل (١) عموما طريقة إقران بين pyrazole boronic acid وhalide phenyl باستخدام طرق إقران معروفة في هذا المجال، مثل إقران Suzuki ، وما شابه ذلك. ويبين أيضاً شكل (٢) استخدام مجموعات حامية متعامدة للـ oxygen (V=O) وnitrogen . وبعد تفاعل الإقران يتم نزع مجموعة phenol الحامية ويمكن إدخال مجموعات مختلفة من

$W\text{-}R_4$ -. وبالتالي يمكن تحليل مجموعة alkyl amide الحامية بالماء لتوفير الأمين الوسيط amine intermediate طبقاً للاختراع.

شكل رقم (٣): يبين المخطط التخليقي العام لتحضير المركبات الوسيطة طبقاً للاختراع الحالي. وتبين طريقة الإقران العامة بين pyrazol-3-yl-boronic acid به استبدال في الموضع ٢ و aryl triflate ، يجب إدراك أنه يمكن استخدام طرق إقران مماثلة معروفة في هذا المجال، ويمكن استخدام halide مثل I أو Br أو Cl بدلا من triflate .

شكل رقم (٤) يبين المخطط التخليقي العام لتحضير المركبات الوسيطة طبقاً للاختراع الحالي. يبين شكل (٤) تفاعل عام لمركبات hydrazines مع مركبات chromen-4-ones بها استبدال لتحضير بعض مركبات 2-(pyrazol-3-yl)-phenols. ويبين شكل (٤) أيضاً تفاعلات الألكلة alkylation العامة لإدخال مجموعة $W\text{-}R_4$.

شكل رقم (٥): يبين المخطط التخليقي العام لتحضير المركبات الوسيطة طبقاً للاختراع الحالي. يوضح شكل رقم (٥) طرقاً عامة لإدخال مجموعة مختلفة من halogens على مركبات الاختراع. يجب إدراك أنه يمكن إجراء تفاعل الهلجنة halogenation reaction المذكور فيما بعد في التخليق، على سبيل المثال كخطوة أخيرة.

شكل رقم (٦): يبين المخطط التخليقي العام لتحضير المركبات الوسيطة طبقاً للاختراع الحالي. يبين شكل (٦) تفاعلات عامة مثل ألكلة alkylation وتفاعلات تشبه Mitsunobu ، لإدخال مجموعة $W\text{-}R_4$.

شكل رقم (٧): يبين المخطط التخليقي العام لتحضير المركبات الوسيطة طبقاً للاختراع الحالي. يبين شكل رقم (٧) تفاعلات الإقران العامة لمركب الأنيلين الوسيط aniline intermediate مع

أنواع مختلفة من أليفات الإلكترونات electrophils مثل carboxylic acids, acyl halides, isocyanates, isothiocyanates, haloformates وما شابه ذلك.

شكل رقم (٨): عبارة عن المخطط التخليقي العام لتحضير مركبات وسيطة ومركبات طبقاً للاختراع.

شكل رقم (٩): عبارة عن التفاعل العام لتحضير مركبات diaryl amines ومركبات heteroaryl – aryl أمين. يوضح شكل (٩) إقران مركب الأنيلين الوسيط aniline intermediate مع heteroaryl – halo أو aryl – halo للحصول على مركبات diaryl amines و heteroaryl طبقاً للاختراع الحالي.

شكل رقم (١٠): يبين المخطط التخليقي العام لتحضير المركبات الوسيطة طبقاً للاختراع الحالي، حيث يتم إدخال مجموعة $W\text{-}R_4$ في الخطوة (الخطوات) الأخيرة. ويبين شكل رقم (١٠) التفاعلات العامة، مثل الألكلة alkylation وتفاعل تشبه Mitsunobu ، لإدخال مجموعة $W\text{-}R_4$.

شكل رقم (١١): يبين المخطط التخليقي العام لتحضير المركبات الوسيطة طبقاً للاختراع الحالي، حيث V هي S أو NR_{10} ويتم إدخال المجموعة $W\text{-}R_4$ في الخطوة (الخطوات) الأخيرة. ويبين شكل رقم (١١) التفاعلات العامة، مثل تفاعلات الألكلة alkylation لإدخال مجموعة $W\text{-}R_4$ حيث V هي S أو NR_{10}.

شكل رقم (١٢): يبين المخطط التخليقي العام لتحضير المركبات الوسيطة طبقاً للاختراع الحالي، حيث V هي $S(O)$ أو $S(O)_2$.

الوصف التفصيلي

تعريفات:

تتبنى النشرة العلمية التي تهتم بالمستقبلات عدداً من التعبيرات تشير إلى مركبات ترابطية ذات تأثيرات على المستقبلات. وللتوضيح وأغراض الإتساق، سيتم استخدام التعريفات التالية خلال الوثيقة الحالية.

يعني التعبير "عوامل مساعدة" أجزاء تتفاعل مع المستقبل وتنشطه، مثل مستقبل $5\text{-}HT_{2A}$، وتبدأ خواص الاستجابة الفسيولوجية أو الدوائية للمستقبل. على سبيل المثال، عندما تنشط الأجزاء استجابة داخل الخلية عند الربط مع المستقبل أو تعزز ربط GTP مع الأغشية.

يعني التعبير "أجسام مضادة" أجزاء ترتبط بشكل تنافسي بمستقبل عند نفس الموضع كعوامل مساعدة (على سبيل المثال، مادة ترابطية داخلية المنشأ)، ولكنها لا تنشط الاستجابة داخل الخلية والتي تبدأ بواسطة الصورة الفعالة للمستقبل، وبالتالي يمكن أن تثبط الاستجابات داخل الخلية بواسطة عوامل مساعدة أو عوامل مساعدة جزئية. لا تقلل الأجسام المضادة استجابة خط الأساس داخل الخلية في غياب العامل المساعد أو العامل المساعد الجزئي.

المجموعة أو الجزء أو الشق الكيميائي:

يشير التعبير "alkyl $C_{1\text{-}6}$ " إلى شق alkyl $C_{1\text{-}6}$ يتصل carbonyl حيث يحمل alkyl نفس التعريف السابق الذي تم وصفه هنا في هذه الوثيقة، وتحتوي بعض الأمثلة وليس على سبيل الحصر على :

acetyl, propionyl, *n*-butanoyl, *iso*-butanoyl, *sec*-butanoyl, *t*-butanoyl (i.e., pivaloyl), pentanoyl وما شابه ذلك.

يشير التعبير "acyloxy C_{1-12} " إلى شق aryl يتصل بذرة oxygen حيث يكون للـ acyl نفس التعريف الذي سبق وصفه هنا، بعض النماذج تكون عندما يكون acyloxy عبارة عن C_{1-11} acyloxy ، بعض النماذج تكون عندما يكون acyloxy عبارة عن acyloxy C_{1-10} ، بعض النماذج تكون عندما يكون acyloxy عبارة عن acyloxy C_{1-18} ، بعض النماذج تكون عندما يكون acyloxy عبارة عن acyloxy C_{1-6} ، بعض النماذج تكون عندما يكون acyloxy عبارة عن C_{1-5} acyloxy ، بعض النماذج تكون عندما يكون acyloxy عبارة عن acyloxy C_{1-4} ، بعض النماذج تكون عندما يكون acyloxy عبارة عن acyloxy C_{10-12} ، بعض النماذج تكون عندما يكون acyloxy عبارة عن acyloxy C_{8-10} ، وتحتوي بعض الأمثلة، وليس على سبيل الحصر، :

acetyloxy, propionyloxy, butanoyloxy, *iso*-butanoyloxy, *sec*-butanoyloxy, *t*-butanoyloxy, pentanoyloxy, hexanoyloxy, heptanoyloxy, octanoyloxy, nonanoyloxy, decanoyloxy, undecanoyloxy, dodecanoyloxy, tridecanoyloxy

وما شابه ذلك.

يشير التعبير "alkenyl C_{2-6} " إلى شق يحتوي على عدد من ذرات الكربون يتراوح من ٢ إلى ٦، حيث توجد رابطة مزدوجة كربون - كربون واحدة على الأقل، وتشتمل بعض النماذج على عدد يتراوح من ٢ إلى ٤ ذرات كربون ، وبعض النماذج يشتمل على عدد يتراوح من ٢ إلى ٣ ذرات كربون ، وبعض النماذج يحتوي على ذرتين من الكربون . ويتم تضمين كل من E isomer و Z isomer داخل التعبير "alkenyl". علاوة على ذلك، يحتوي التعبير "alkenyl "

على di- and tri-alkenyls . وبناء على ذلك، إذا وجدت أكثر من رابطة مزدوجة واحدة فإن الروابط كلها يمكن أن تكون E أو Z أو مخاليط من E وZ. وتحتوي أمثلة alkenyl على :

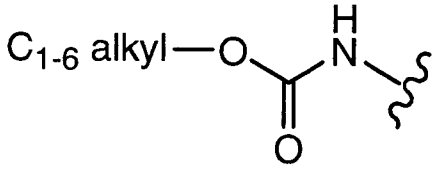
vinyl, allyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexanyl, 2,4-hexadienyl

٥ وما شابه ذلك.

ويشير التعبير "alkoxy C_{1-6} " كما هو مستخدم هنا في هذه الوثيقة إلى شق alkyl ، كما تم تحديد ذلك هنا في هذه الوثيقة، يتصل مباشرة بذرة oxygen . وتحتوي أمثلة ذلك على :

methoxy, ethoxy, *n*-propoxy, *iso*-propoxy, *n*-butoxy, *t*-butoxy, *iso*-butoxy, *sec*-butoxy وما شابه ذلك.

١٠ يشير التعبير "alkoxycarbonylamino C_{1-6} " إلى المجموعة الممثلة بالصيغة.



حيث يكون لمجموعة alkyl C_{1-6} نفس التعريف المذكور هنا. تحتوي أمثلة alkoxycarbonylamino C_{1-6} على :

methoxycarbonylamino و ethoxycarbonylamino و isopropoxycarbonylamino .

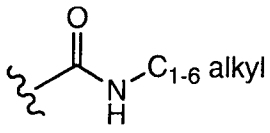
١٥ ويشير التعبير "alkyl C_{1-8} " إلى شق كربوني مستقيم أو متفرع يحتوي على عدد من ذرات الكربون يتراوح من ١ إلى ٨ وفي بعض النماذج من ١ إلى ٦ وفي البعض الآخر من ١ إلى ٤

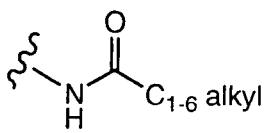
وفي البعض منها ٣ ذرات كربون وفي بعض النماذج يتراوح عدد ذرات الكربون من ١ إلـــى ٢. وتحتوي أمثلة alkyl ، ولكن ليس على سبيل الحصر على :

methyl, ethyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *iso*-butyl, *t*-butyl, pentyl, *iso*-pentyl, *t*-pentyl, *neo*-pentyl, 1-methylbutyl [i.e., $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$], 2-methylbutyl [i.e., $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$], *n*-hexyl

وما شابه ذلك.

يشير التعبير "carboxamide alkyl C_{1-6} و" أو "carboxamide alkyl C_{1-6} " إلى مجموعة C_{1-6} alkyl فردية متصلة بذرة nitrogen لمجموعة أميد، حيث يحمل alkyl نفس التعريف المذكور هنا في هذه الوثيقة. ويمكن تمثيل carboxamide alkyl C_{1-6} و بما يلي:-





وتحتوي أمثلة ذلك ليس على سبيل الحصر على :

N-methylcarboxamide, *N*-ethylcarboxamide, *N*-*n*-propylcarboxamide, *N*- *iso*-propylcarboxamide, *N*-*n*-butylcarboxamide, *N*-*sec*-butylcarboxamide, *N*- *iso*-butylcarboxamide, *N*-*t*-butylcarboxamide

وما شابه ذلك.

يشير التعبير "alkylene C_{1-4} " إلى مجموعة كربوني ة مستقيمة ثنائية التكافؤ C_{1-4} تحتوي علـــى عدد من ذرات الكربون يتراوح من ١ إلى ٤ ويكون هناك في بعض النمـــاذج مـــن ١ إلـــى ٣

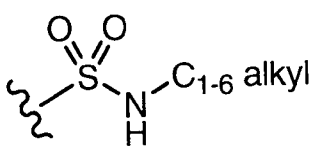
ذرات كربون وفي بعضها من ١ إلى ٢. وفي بعض النماذج يشير التعبير alkylene ، على سبيل المثال، إلى $-CH_2-$ و$-CH_2CH_2-$ و$-CH_2CH_2CH_2-$ وما شابه ذلك.

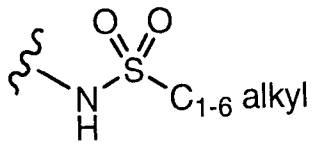
يشير التعبير "alkylsulfinyl C_{1-6} " إلى شق alkyl C_{1-6} يتصل بشق sulfoxide له الصيغة:- $-S(O)-$ حيث يكون لشق alkyl نفس التعريف كما تم وصف ذلك هنا في هذه الوثيقة. وتحتوي الأمثلة، ولكن ليس على سبيل الحصر، على :

methylsulfinyl, ethylsulfinyl, *n*-propylsulfinyl, *iso*-propylsulfinyl, *n*-butylsulfinyl, *sec*-butylsulfinyl, *iso*-butylsulfinyl, *t*-butylsulfinyl

وما شابه ذلك.

يشير التعبير "alkylsulfonamide C_{1-6} " إلى المجموعات:-





حيث تحمل المجموعة alkyl C_{1-6} نفس التعريف الذي سبق وصفه هنا في هذه الوثيقة.

يشير التعبير "alkylsulfonyl C_{1-6} " إلى شق alkyl C_{1-6} يتصل بشق sulfone له الصيغة - $-S(O)_2-$ حيث يحمل شق alkyl نفس التعريف الذي سبق وصفه هنا في هذه الوثيقة. وتحتوي أمثلة ذلك ولكن ليس على سبيل الحصر، على :

methylsulfonyl, ethylsulfonyl, *n*-propylsulfonyl, *iso*-propylsulfonyl, *n*-butylsulfonyl, *sec*-butylsulfonyl, *iso*-butylsulfonyl, *t*-butylsulfonyl,

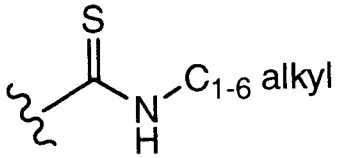
وما شابه ذلك.

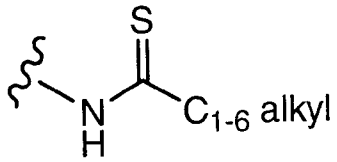
يشير التعبير "alkylthio C_{1-6} " إلى شق alkyl C_{1-6} يتصل بشق sulfide له الصيغة -S- حيث يحمل شق alkyl نفس التعريف الذي سبق وصفه هنا في هذه الوثيقة. وتحتوي أمثلة ذلك ولكن ليس على سبيل الحصر على :

methylsulfanyl (i.e., CH_3S-), ethylsulfanyl, *n*-propylsulfanyl, *iso*-propylsulfanyl, *n*-butylsulfanyl, *sec*-butylsulfanyl, *iso*-butylsulfanyl, *t*-butylsulfanyl

وما شابه ذلك.

يشير التعبير "carboxamide alkylthio C_{1-4} " إلى thioamide له الصيغ البنائية التالية:-





حيث تحمل المجموعة alkyl C_{1-4} نفس التعريف الذي سبق وصفه هنا في هذه الوثيقة.

يشير التعبير "alkylureyl C_{1-6} " إلى المجموعة التي لها الصيغة: -NC(O)N-، حيث يكون هناك استبدال على واحدة من ذرتي nitrogen بمجموعات alkyl C_{1-6} متشابهة أو مختلفة ويحمل alkyl نفس التعريف الذي سبق وصفه هنا. وتحتوي أمثلة alkylureyl ، ولكن ليس على سبيل الحصر على:

$CH_3NHC(O)NH$- و $NH_2C(O)NCH_3$- و $(CH_3)_2NC(O)NH$- و $(CH_3)_2NC(O)NH$- و $(CH_3)_2NC(O)NCH_3$- و $CH_3CH_2NHC(O)NH$- و $CH_3CH_2NHC(O)NCH_3$، وما شابه ذلك.

يشير التعبير "alkynyl C_{2-6} " إلى شق يحتوي على عدد من ذرات الكربون يتراوح من ٢ إلى ٦ ورابطة ثلاثية كربون - كربون واحدة على الأقل، وفي بعض النماذج يتراوح عدد ذرات الكربون من ٢ إلى ٤ وفي بعضها من ٢ إلى ٣ وفي البعض منها يبلغ عدد ذرات الكربون ٢.

وتحتوي أمثلة alkynyl ، ولكن ليس على سبيل الحصر، على :

ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butynyl, 2-butynyl, 3-butynyl, 1-pentynyl, 2-pentynyl, 3-pentynyl, 4-pentynyl, 1-hexynyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 4-hexynyl, 5-hexynyl

وما شابه ذلك. ويحتوي التعبير "alkynyl " على مركبات داي - وتراي - ين.

يشير التعبير "amino " إلى المجموعة NH2-.

يشير التعبير "alkylamino C_{1-6} " إلى شق alkyl واحد يتصل بشق amino حيث يحمل شق alkyl نفس التعريف الذي سبق وصفه هنا في هذه الوثيقة. وتحتوي بعض الأمثلة ولكن ليس على سبيل الحصر على :

methylamino, ethylamino, *n*-propylamino, *iso*-propylamino, *n*-butylamino, *sec*-butylamino, *iso*-butylamino, *t*-butylamino

وما شابه ذلك. وتتمثل بعض النماذج في "alkylamino C_{1-2} ".

يشير التعبير "aryl " إلى شق حلقة عطرية يحتوي على عدد من ذرات الكربون يتراوح من ٦ إلى ١٠ ذرات كربون في الحلقة. وتحتوي أمثلة ذلك على phenyl و naphthyl .

يشير التعبير "alkyl aryl" إلى alkylene C_1-C_4 ، مثل $-CH_2-$ و$-CH_2CH_2-$ وما شابه ذلك، والذي يكون به استبدال أيضاً بمجموعة aryl . وتحتوي أمثلة "alkyl aryl" على benzyl وphenethylene وما شابه ذلك.

يشير التعبير "carboxamide aryl" إلى مجموعة aryl فردية متصلة بذرة nitrogen في مجموعة amide ، حيث يحمل aryl نفس التعريف الذي سبق وصفه هنا. ومن أمثلة ذلك هناك N– carboxamide phenyl .

يشير التعبير "aryl يوريل" إلى مجموعة -NC(O)N- حيث يكون هناك استبدال على ذرة nitrogen واحدة بمجموعة aryl .

يشير التعبير "benzyl " إلى المجموعة $-CH_2C_6H_5$-.

يشير التعبير "ثنائي الحلقات" إلى مجموعتي cycloalkyl C_{4-7} تشارك بذرتي كربون في الحلقة وبالتالي تشكل إما حلقة مدمجة أو مجسرة. وتحتوي أمثلة المجموعات ثنائية الحلقات، ولكن ليس على سبيل الحصر، على:

bicyclo[1.1.1]pentyl, bicyclo[2.1.1]hexyl, bicyclo[2.2.1]heptyl, bicyclo[2.2.2]octyl, bicyclo[3.1.1]heptyl, bicyclo[3.2.1]octyl,

وما شابه ذلك..

يشير التعبير "alkoxy -C_{1-6} – carbo" إلى alkyl ester of a carboxylic acid C_{1-6}، حيث تحمل مجموعة alkyl نفس التعريف السابق هنا. وتحتوي أمثلة ذلك ولكن ليس على سبيل الحصر على:

carbomethoxy, carboethoxy, carbopropoxy, carboisopropoxy, carbobutoxy, carbo-*sec*-butoxy, carbo-*iso*-butoxy, carbo-*t*-butoxy, carbo-n-pentoxy, carbo-*iso*-pentoxy, carbo-*t*-pentoxy, carbo-*neo*-pentoxy, carbo-n-hexyloxy

وما شابه ذلك.

ويشير التعبير "carboxamide " إلى المجموعة $CONH_2$-.

ويشير التعبير "carboxy " أو "carboxyl " إلى المجموعة CO_2H-، ويشير أيضاً إلى مجموعة carboxylic acid .

يشير التعبير "cyano " إلى المجموعة CN-.

يشير التعبير "cycloalkenyl C_{4-7} " إلى شق حلقة غير عطرية تحتوي على عدد من ذرات الكربون يتراوح من ٤ إلى ٧ في الحلقة ورابطة مزدوجة واحدة على الأقل، وفي بعض النماذج يتراوح عدد ذرات الكربون من ٤ إلى ٦ وفي البعض الآخر يتراوح من ٤ إلى ٥ وفي بعضها يبلغ عدد ذرات الكربون ٤ ذرات في الحلقة. وتحتوي أمثلة ذلك على :

cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl وما شابه ذلك.

يشير التعبير "cycloalkyl C_{3-7} " إلى شق حلقي مشبع يحتوي على عدد من ذرات الكربون يتراوح من ٣ إلى ٧، وفي بعض النماذج يتراوح العدد من ٣ إلى ٦ وفي بعضها الآخر يتراوح من ٣ إلى ٥ وفي البعض منها يتراوح العدد من ٥ إلى ٧ وفي بعضها يتراوح من ٣ إلى ٤ ذرات كربون في الحلقة. وتحتوي أمثلة ذلك على :

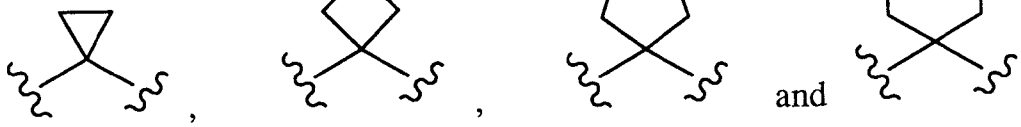
cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl وما شابه ذلك.

يشير التعبير "C_{3-7} cycloalkylcarbonyl " إلى مجموعة C_{3-7} cycloalkyl كما تم وصف ذلك هنا، مربوطة بكربون مجموعة carbonyl [أي –C(=O)–]. تحتوي أمثلة C_{3-7} cycloalkylcarbonyl ولكن ليس على سبيل الحصر، على :

cyclopropylcarbonyl, cyclobutylcarbonyl, cyclopentylcarbonyl وما شابه ذلك.

يشير التعبير "C_{3-6} cycloalkylene " إلى شق cycloalkyl ثنائي التكافؤ، حيث يكون cycloalkyl كما تم تعريفه هنا، يحتوي على عدد من ذرات الكربون يتراوح من ٣ إلى ٦؛ وتحتوي بعض النماذج من ٣ إلى ٥ ذرات كربون وبعضها يحتوي من ٣ إلى ٤. وفي بعض النماذج، يكون لمجموعة C_{3-6} cycloalkyl مجموعتي ربط على نفس ذرة الكربون بالحلقة، على سبيل المثال:

1,1-cyclopropyl



and

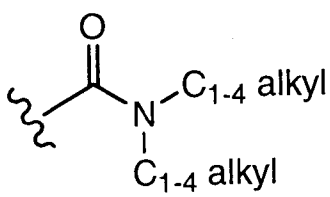
وفي بعض النماذج يكون لمجموعة C_{3-6} cycloalkylene مجموعتي ربط على ذرات كربون مختلفة. يجب إدراك أنه عندما تكون مجموعتي C_{3-6} cycloalkylene على ذرات كربون مختلفة يمكن أن يكونا سيس أو ترانس أو مخاليط من ذلك بالنسبة لبعضهما البعض.

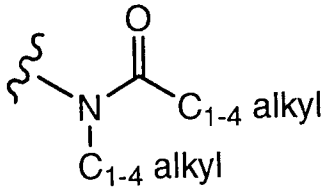
يشير التعبير "C_{2-8} dialkylamino " إلى amino به استبدال بشقين C_{1-4} alkyl متشابهين أو مختلفين حيث يحمل شق alkyl نفس التعريف الذي سبق وصفه هنا. وتحتوي بعض أمثلة ذلك ولكن ليس على سبيل الحصر على :

dimethylamino, methylethylamino, diethylamino, methylpropylamino, methylisopropylamino, ethylpropylamino, ethylisopropylamino, dipropylamino, propylisopropylamino

وما شابه ذلك. وتتمثل بعض النماذج في "dialkylamino C_{2-4} ".

يشير التعبير "dialkylcarboxamido C_{2-8}" و" أو "dialkylcarboxamido C_{2-8} " إلى شقى alkyl متشابهين أو مختلفين، يتصلان بمجموعة amide، حيث يحمل alkyl نفس التعريف الذي سبق وصفه هنا. يمكن تمثيل dialkylcarboxamide C_{2-8} بالمجموعات التالية:-



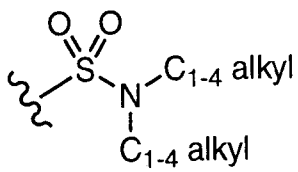


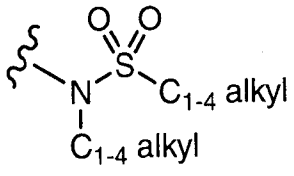
حيث يحمل التعبير C_{1-4} نفس التعريف الذي وصفه سابقاً. وتحتوي أمثلة dialkylcarboxamide ولكن ليس على سبيل الحصر على :

, *N*,*N*-dimethylcarboxamide, *N*-methyl-*N*-ethylcarboxamide, *N*,*N*-diethylcarboxamide, *N*-methyl-*N*-isopropylcarboxamide

وما شابه ذلك.

يشير التعبير "dialkylsulfonamide C_{2-8} " إلى واحدة من المجموعات الموضحة التالية:-





حيث يحمل التعبير C_{1-4} نفس التعريف الذي تم وصفه سابقاً، على سبيل المثال وليس الحصر، methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl وما شابه ذلك.

يشير التعبير "dialkylthiocarboxamido C_{2-8}" و" أو "dialkylthiocarbox-amide C_{2-8} " إلى شقى alkyl متشابهين أو مختلفين يتصلان بمجموعة thioamide ، حيث يحمل alkyl نفس التعريف الذي تم وصفه سابقاً هنا. يمكن تمثيل dialkylthiocarboxamido C_{2-8} و أو C_{2-8} dialkylthiocarboxamido بالمجموعات التالية:-

وتحتوي أمثلة dialkylthiocarboxamido ولكن ليس على سبيل الحصر على :

N,*N*-dimethylthiocarboxamide, *N*-methyl-*N*-ethylthiocarboxamide وما شابه ذلك.

يشير التعبير "formyl " إلى المجموعة CHO-.

يشير التعبير "haloalkoxy C_{1-6} " إلى haloalkyl C_{1-6} ، كما تم تعريف ذلك هنا، والذي يتصل مباشرة بذرة oxygen . وتحتوي أمثلة ذلك، ولكن ليس على سبيل الحصر، على :

difluoromethoxy, trifluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, pentafluoroethoxy وما شابه ذلك.

يشير التعبير "haloalkyl C_{1-6} " إلى مجموعة alkyl C_{1-6} ، كالتي تم تعريفها هنا، حيث يكون aryl استبدال halogen واحد وحتى وضع الاستبدالات الكاملة ويمكن تمثيل haloalkyl C_{1-6} به استبدالات كاملة بالصيغة C_nL2_{n+1} حيث L هي halogen و"n" هي ١ أو ٢ أو ٣ أو ٤؛

حيث يتواجد أكثر من halogen واحد متشابه أو مختلفة ويتم اختيارها من المجموعة المكونة من F وCl وBr وI ويفضل F. تحتوي أمثلة مجموعات haloalkyl C_{1-4} ، ولكن ليس على سبيل الحصر على :

fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chlorodifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, pentafluoroethyl

وما شابه ذلك.

يشير التعبير "carboxamide alkyl C_{1-6}" إلى مجموعة carboxamide alkyl ، كما تم تحديدها هنا، حيث يكون بمجموعة alkyl استبدال halogen وحتى وضع الاستبدالات الكاملة الممثل بالصيغة L_nL_{2n+1} حيث L تكون halogen وn هي ١ أو ٢ أو ٣ أو ٤. عند تواجد أكثر من halogen يمكن أن تكون متشابهة أو مختلفة ويتم اختيارها من المجموعة المكونة من F وCl وBr وI ويفضل F.

يشير التعبير "haloalkylsulfinyl C_{1-6}" إلى شق haloalkyl يتصل بمجموعة sulfoxide لها الصيغة: -S(O)- حيث يحمل شق haloalkyl نفس التعريف السابق وصفه هنا. وتحتوي أمثلة ذلك وليس على سبيل الحصر، على :

trifluoromethylsulfinyl, 2,2,2-trifluoroethylsulfinyl, 2,2-difluoroethylsulfinyl وما شابه ذلك.

يشير التعبير "haloalkylsulfonyl C_{1-6}" إلى شق haloalkyl يتصل بمجموعة sulfone لها الصيغة: $-S(O)_2-$ حيث يحمل شق haloalkyl نفس التعرف السابق وصفه هنا. وتحتوي أمثلة ذلك وليس على سبيل الحصر، على :

trifluoromethylsulfonyl, 2,2,2-trifluoroethylsulfonyl, 2,2-difluoroethylsulfonyl وما شابه ذلك.

يشير التعبير "haloalkylthio C_{1-6} " إلى شق haloalkyl يتصل مباشرة بذرة كبريت حيث يحمل haloalkyl نفس التعريف الذي سبق وصفه هنا. وتحتوي أمثلة ذلك ولكن ليس على سبيل لاحصر على تراي فلورو methyl ثيو (أي CF_3S-، يشار إليه أيضاً باسم trifluoromethylsulfanyl وما شابه ذلك. يشير التعبير "halogen " أو "halo " إلى مجموعة fluoro, chloro, bromo or iodo.

يشير التعبير "heteroaryl " إلى نظام حلقي عطري يمكن أن يكون أحادي الحلقة أو يتكون من حلقتين مندمجتين أو ثلاث حلقات مندمجة حيث يكون هناك استبدال على ذرة كربون واحدة بذرة غير متجانسة يتم اختيارها ولكن ليس على سبيل الحصر، من المجموعة المكونة من O و S وN حيث يمكن أن يكون لـ N استبدال اختياري بـ H أو acyl C_{1-4} أو alkyl C_{1-4} . وتحتوي أمثلة مجموعات heteroaryl ولكن ليس على سبيل الحصر، على :

pyridyl, benzofuranyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, triazinyl, quinolinyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, 1*H*-benzimidazolyl, isoquinolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl

وما شابه ذلك. وفي بعض النماذج تكون الذرة غير المتجانسة هي O و S وNH، وتحتوي أمثلة ذلك ولكن ليس على سبيل الحصر، على pyrrolyl و indolyl وما شابه ذلك. وتحتوي أمثلة أخرى ولكن ليس على سبيل الحصر، على تلك الموضحة في الجدولين (١) و(٢) وما شابه ذلك.

يشير التعبير "مجموعة ثنائية الحلقات غير متجانسة" إلى حلقة ثنائية غير عطرية، كما تم وصف ذلك هنا، حيث يتم استبدال ذرة كربون واحدة أو ذرتين أو ثلاثة بالحلقة بذرة غير متجانسة من المجموعة المحتوية على، وليس على سبيل المثال الحصر، على O و S و S(=O) و $S(=O)_2$ و NH، حيث يمكن استبدال ذرة الكربون بشكل اختياري ويمكن استبدال ذرة كربون واحدة أو ذرتين أو ثلاثة بالحلقة بـ oxo أو ثيو oxo وبالتالي فإنها تكون معاً مجموعة carbonyl أو thiocarbonyl وتحتوي أمثلة المجموعة ثنائية الحلقات غير المتجانسة، ولكن ليس على سبيل المثال الحصر على

2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl, 7-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl ، وما شابه ذلك.

يشير التعبير "مجموعة حلقية غير متجانسة" على حلقة كربون غير عطرية (أي C_{3-7} cycloalkyl أو C_{4-7} cycloalkenyl كما تم تعريفها هنا في هذه الوثيقة) حيث يكون هناك استبدال على ذرة أو ذرتين أو ثلاث ذرات كربون بالحلقة بذرة غير متجانسة يتم اختيارها ولكن ليس على سبيل الحصر من المجموعة المكونة من O و S و S(=O) و $S(=O)_2$ و NH، حيث يمكن أن يكون بـ N استبدال اختياري كما تم وصف ذلك هنا، في بعض النماذج، يتم بشكل اختياري استبدال nitrogen بـ C_{1-4} acyl أو C_{1-4} alkyl ، ويكون بذرات الكربون بالحلقة استبدال اختياري بمجموعة oxo أو thiooxo تشكل بالتالي مجموعة carbonyl أو ثيو carbonyl . وتكون المجموعة الحلقية غير المتجانسة عبارة عن حلقة تحتوي على ٣ أو ٤ أو ٥ أو ٦ أو ٧ ذرات. وتحتوي أمثلة المجموعة الحلقية غير المتجانسة ولكن ليس على سبيل الحصر على :

aziridin-1-yl, aziridin-2-yl, azetidin-1-yl, azetidin-2-yl, azetidin-3-yl, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, morpholin-2-yl, morpholin-3-yl,

morpholin-4-yl, piperzin-1-yl, piperzin-2-yl, piperzin-3-yl, piperzin-4-yl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, [1,3]-dioxolan-2-yl, thiomorpholin-4-yl, [1,4]oxazepan-4-yl, 1,1-dioxo-1λ^6-thiomorpholin-4-yl, azepan-1-yl, azepan-2-yl, azepan-3-yl, azepan-4-yl

٥ وما شابه ذلك.

يشير التعبير "hydroxyl " إلى المجموعة OH-.

يشير التعبير "nitro " إلى المجموعة NO_2-.

كما هو مستخدم هنا يشير التعبير "oxo " إلى الاستبدال O=، وبالتالي عند استبدال ذرة الكربون بمجموعة oxo فإن المجموعة الجديدة الناتجة من الكربون وoxo معاً تكون عبارة عن ١٠ مجموعة carbonyl .

يشير التعبير "phenoxy " إلى المجموعة C_6H_5O-.

يشير التعبير "phenyl " إلى المجموعة $C6H_5$.

يشير التعبير "sulfonic acid" إلى المجموعة SO_3H-.

يشير التعبير "thiol " إلى المجموعة SH-.

١٥ يعني التعبير "تركيبة" مادة تشتمل على مركبين أو مكونين على الأقل، على سبيل المثال وليس الحصر، تكون التركيبة الصيدلانية عبارة عن تركيبة تشتمل على مركب الاختراع الحالي ومادة حاملة carrier مقبولة صيدلانياً.

يعني التعبير "تلامس أو ملامسة" وضع الأجزاء المشار إليها معاً، سواء في نظام معملي أو نظام في الكائن الحي. وبالتالي، فإن عملية "ملامسة" مستقبل 5-HT_{2A} مع مركب الاختراع تحتوي على إعطاء مركب الاختراع الحالي لحالة مرضية، يفضل من البشر، تحمل مستقبل 5-HT_{2A}، إلى جانب، على سبيل المثال، إدخال مركب الاختراع إلى عينة تحتوي على مستحضر خلوي أو أكثر نقاء يحتوي على مستقبل 5-HT_{2A}.

يشير التعبير "في حاجة إلى علاج" كما هو مستخدم هنا في هذه الوثيقة إلى قرار يتخذه القائم بالعناية بالمريض (على سبيل المثال طبيب، ممرضة، أخصائي تمريض، وغيرهم، في حالة البشر، والطبيب البيطري في حالة الحيوانات، بما في ذلك كل أنواع الكائنات الحية ما عدا الإنسان) مفاده أن الفرد أو الحيوان يحتاج أو يستفيد من العلاج. ويتم اتخاذ القرار بناء على عدد من العوامل تعتمد على خبرة القائم بالعناية بالمريض، ولكن التي تحتوي على معرفة أن الشخص أو الحيوان يكون مريضاً، أو سوف يمرض، نتيجة لمرض أو حالة أو اضطراب يمكن علاجها بمركبات الاختراع الحالي. وبشكل عام، يشير التعبير "في حاجة إلى الوقاية" إلى قرار أتخذ بواسطة القائم بالعناية مفاده أن الشخص سوف يمرض. وبناء على ذلك يتم استخدام مركبات الاختراع بطريقة وقائية أو للحماية، أو أن مركبات الاختراع الحالي يتم استخدامها لتخفيف أو تثبيط أو تسكين المرض أو الحالة أو الاضطراب.

يشير التعبير "حالة" كما هو مستخدم هنا أي حيوان، بما في ذلك الثدييات، ويفضل الفئران والجرذان والقوارض الأخرى والأرانب والكلاب والقطط والخنزير والماشية والأغنام والخيول والرئيسيات، ومن المفضل أكثر الإنسان.

يعني التعبير "يثبط" أو "مثبط"، في علاقة مع التعبير "استجابة" أن الاستجابة سوف تقل أو تتلاشى في وجود مركب على عكس ما يتم في غياب ذلك المركب.

يعني التعبير "مساعدات عكسية" أجزاء تربط الشكل داخلي المنشأ للمستقبل أو يعني الصورة المنشطة بنائياً للمستقبل، والتي تثبط استجابة خط الأساس داخل الخلية التي تبدأ بالصورة الفعالة للمستقبل والتي تقل عن مستوى خط الأساس العادي للنشاط والذي يلاحظ في عدم وجود العوامل المساعدة أو العوامل المساعدة الجزئية، أو تقلل ربط GTP بالأغشية. ومن المفضل، أن يتم تثبيط استجابة خط الأساس داخل الخلية في وجود العامل المساعد العكسي بحوالي ٣٠٪ ومن المفضل أكثر بنسبة ٥٠٪ على الأقل والأكثر تفضيلاً أقل من ٧٥٪ مقارنة باستجابة خط الأساس في غياب العامل المساعد العكسي.

وكما هو مستخدم هنا، يعني التعبير "يعدل" أو "معدل" الإشارة إلى زيادة أو نقص في كمية ونوعية الاستجابة أو تأثير النشاط الخاص أو الوظيفة أو الجزئ.

يعني التعبير تركيبة صيدلانية تركيبة تشتمل على مكون فعال واحد على الأقل، بما في ذلك وليس على سبيل الحصر، الأملاح والذوابات وhydrate الخاصة بمركبات الصيغة (Ia)؛ حيث تكون التركيبة قادرة على إحداث نتائج خاصة وفعالة في الثدييات (على سبيل المثال وليس الحصر، الإنسان). وسوف يفهم ويدرك ذوو الخبرة العادية في هذا المجال التقنيات الملائمة لتحديد ما إذا كان للمكون الفعال النتيجة الفعالة المطلوبة بناء على متطلبات الحالة.

ويشير التعبير "كمية فعالة علاجياً" كما هو مستخدم هنا في هذه الوثيقة إلى كمية المكون الفعال أو العامل الصيدلاني الذي يحدث الاستجابة البيولوجية أو الطبية في النسيج أو النظام أو الحيوان أو الحالة أو الإنسان قيد البحث بواسطة الباحث أو الطبيب البيطري أو الطبيب المعالج أو أي معالج إكلينيكي آخر، والتي تتضمن واحدة مما يلي:-

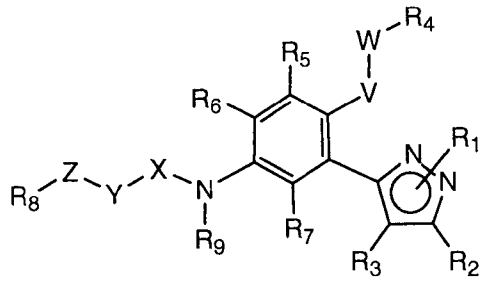
(١) الوقاية من المرض؛ على سبيل المثال الوقاية من مرض أو حالة أو اضطراب في شخص مستعد للإصابة بمرض أو حالة أو اضطراب ولكنه لم يعاني بعد ولم يظهر عليه المرض أو أعراضه symptoms thereof.

(٢) تثبيط المرض، على سبيل المثال، تثبيط مرض أو حالة أو اضطراب في شخص يعاني من أو يظهر عليه المرض أو الحالة أو الاضطراب أو أعراضه symptoms (أي إيقاف أي تطور للمرض و/أو أعراضه symptoms thereof)، و

(٣) تخفيف المرض، على سبيل المثال تخفيف مرض أو حالة أو اضطراب في شخص يعاني من أو يظهر عليه المرض أو الحالة أو الاضطراب أو أعراضه symptoms (أي مقاومة المرض و/أو أعراضه symptoms thereof).

مركبات الاختراع:

يتضمن الاختراع الحالي في أحد مظاهره بعض مشتقات 3-phenyl-pyrazole كما هو موضح في الصيغة (Ia):

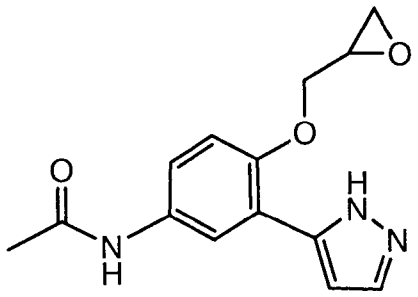


(Ia)

أو ملح أو hydrate أو ذوابة solvate من ذلك مقبولة صيدلانياً، حيث يكون لكل من R_1 وR_2 وR_3

وR_4 وR_5 وR_6 وR_7 وR_8 وR_9 و V و W و X و Y و Z نفس التعريفات السابقة في هذه الوثيقة سابقاً ولاحقاً بشرط ألا يكون المركب:

N-[4-oxiranylmethoxy-3-(2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-acetamide



في بعض النماذج يتعلق الاختراع الحالي بمركبات لها الصيغة (Ia)، كما تم وصف ذلك هنا، أو ملح أو hydrate أو ذوابة solvate أو N-oxide منها مقبول صيدلانياً.

في بعض النماذج يتعلق الاختراع الحالي بمركبات حيث تحتوي مجموعة R_4 على N-oxide .

في بعض النماذج يتعلق الاختراع الحالي ببعض مشتقات 3-phenyl-pyrazole كما هو موضح في الصيغة (Ia):

أو ملح مقبول صيدلانياً من ذلك؛

حيث:-

- V هي O أو S أو S(=O) أو $S(=O)_2$ أو NR_{10}؛
- W هي alkylene C_{1-4} به استبدال اختياري بعدد من الاستبدالات يتراوح من ١ إلى ٨ يتم اختيارها كل على حدة من المجموعة المكونة من alkyl C_{1-3} و alkoxy C_{1-4} و carboxy و cyano و haloalkyl C_{1-3} و halogen و oxo ؛ أو W لا تكون موجودة.

- X هي C(=O) أو O(=S) أو لا تكون موجودة؛
- Y هي O أو NR_{11} أو لا تكون موجودة؛
- Z هي alkylene C_{1-4} بها استبدال اختياري بعدد من الاستبدالات يتراوح من ١ إلى ٨ يتم اختيارها كل على حدة من المجموعة المكونة من alkyl C_{1-3} و alkoxy C_{1-4} و carboxy و cyano و haloalkyl C_{1-3} و halogen و hydroxyl و oxo ؛ أو Z لا تكون موجودة؛
- R_1 يتم اختيارها من المجموعة المكونة من H و alkyl C_{1-6} و alkenyl C_{2-6} و alkynyl ؛ cycloalkyl C_{3-7}
- R_2 يتم اختيارها من المجموعة المكونة من H و acyl C_{1-6} و acyloxy C_{1-6} و alkenyl C_{2-6} و alkoxy C_{1-6} و alkyl C_{1-6} و alkylcarboxamide C_{1-6} و C_{2-6} alkylsulfonamide C_{1-6} و alkylsulfinyl C_{1-6} و alkylsulfonyl C_{1-6} و alkynyl dialkylamino C_{2-8} و alkylamino C_{1-6} و amino و alkylureyl C_{1-6} و alkylthio cycloalkyl C_{3-7} و cyano و carboxy و carboxamide و alkoxy C_{1-6} – carbo و C_{1-6} و halogen و dialkylsulfonamide C_{2-8} و dialkylcarboxamide C_{2-8} و haloalkylsulfonyl C_{1-6} و haloalkylsulfinyl C_{1-6} و haloalkyl C_{1-6} و haloalkoxy ، sulfonamide و nitro و thiol و hydroxyl و haloalkylthio C_{1-6} و
- R_3 يتم اختيارها من المجموعة المكونة من H و alkenyl C_{2-6} و alkyl C_{1-6} و C_{1-6} alkylcarboxamide و alkynyl C_{2-6} و alkylsulfonamide C_{1-6} و carbo – C_{1-6} – و alkoxy و carboxamide و carboxy و cyano و cycloalkyl C_{3-7} و C_{2-8}

C_{2-6} من كل أن وحيث ؛ phenyl و heteroaryl و halogen و dialkylcarboxamide alkenyl المذكور و C_{1-6} alkyl و C_{2-6} alkynyl و C_{1-6} alkylsulfonamide و C_{3-7} cycloalkyl و heteroaryl ومجموعات phenyl بها استبدال اختياري بعدد من الاستبدال من (١) إلى (٥) المذكورة يتم اختيارها كل على حدة من المجموعة المكونة من C_{1-5} acyl و C_{1-5} alkoxy و C_{2-6} alkenyl و C_{1-4} alkoxy و C_{1-8} alkyl و C_{1-6} alkylamino و C_{2-8} dialkylamino و C_{1-4} alkylcarboxamide و C_{2-6} alkynyl و C_{1-} alkylsulfonamide 4 و C_{1-4} alkylsulfinyl و C_{1-4} alkylsulfonyl و C_{1-4} alkylthio و C_{1-4} alkylureyl و C_{1-4} amino و carbo C_{1-6}- و alkoxy - carboxamide و carboxy و cyano و C_{3-6} cycloalkyl و C_{2-6} dialkylcarboxamide و C_{1-4} halogen و haloalkoxy و C_{1-4} haloalkyl و C_{1-4} haloalkylsulfinyl و C_{1-4} haloalkylsulfonyl و C_{1-4} haloalkylthio و C_{1-4} hydroxyl و nitro و sulfonamide ؛

- R_4 هي مجموعة حلقية غير متجانسة أو heteroaryl بكل منها استبدال اختياري يتم اختياره كل على حدة من المجموعة المكونة من C_{1-6} acyl و C_{1-12} acyloxy و C_{2-6} alkenyl و C_{1-4} alkoxy و C_{1-6} alkyl و C_{1-6} alkylamino و C_{2-8} dialkylamino و C_{1-4} alkylcarboxamide و C_{2-6} alkynyl و C_{1-4} alkylsulfonamide و C_{1-4} alkylsulfinyl و C_{1-4} alkylsulfonyl و C_{1-4} alkylthio و C_{1-4} alkylureyl و C_{1-4} amino و carbo C_{1-6}- و alkoxy - carboxamide و carboxy و cyano و C_{3-6} cycloalkyl و C_{2-6} dialkylcarboxamide و C_{1-4} halogen و haloalkoxy و C_{1-4} haloalkyl و C_{1-4} haloalkylsulfinyl و C_{1-4} haloalkylsulfonyl و C_{1-4} haloalkylthio و C_{1-4} hydroxyl و nitro و phenyl و sulfonamide ، حيث يكون بكل من مجموعات C_{1-5} acyl و C_{1-6} acyloxy و C_{1-4} alkylcarboxamide و carbo C_{1-6}- و alkoxy- على حدة

استبدال اختياري بمجموعات استبدال يتم اختيارها من المجموعة المكونة من alkyl C_{1-6} و acyl C_{1-5} و alkoxy C_{1-4} و alkylamino C_{1-6} و dialkylamino C_{2-8} و C_{1-4} alkylcarboxamide و alkylsulfonyl C_{1-4} و amino و carbo- alkoxy $-C_{1-6}$ و carboxamide و carboxy و cyano و cycloalkyl C_{3-6} و halogen و C_{1-4} haloalkoxy و haloalkyl C_{1-4} و hydroxyl و phenyl ؛

- R_5 و R_6 و R_7 كل على حدة يتم اختيارها من المجموعة المكونة من H و acyl C_{1-6} و C_{1-} acyloxy 6 و alkenyl C_{2-6} و alkoxy C_{1-6} و alkyl C_{1-6} و alkylcarboxamide C_{1-6} و alkylsulfonamide C_{1-6} و alkylsulfinyl C_{1-6} و alkylsulfonyl C_{1-6} و alkynyl C_{2-6} و alkylthio C_{1-6} و alkylureyl C_{1-6} و amino و alkylamino C_{1-6} و C_{2-8} carbo - alkoxy C_{1-6} و carboxamide و carboxy و cyano و dialkylamino و cycloalkyl C_{3-7} و dialkylcarboxamide C_{2-8} و dialkylsulfonamide C_{2-8} و halogen و haloalkoxy C_{1-6} و haloalkyl C_{1-6} و haloalkylsulfinyl C_{1-6} و C_{1-6} haloalkylsulfonyl و haloalkylthio C_{1-6} ومجموعة حلقية غير متجانسة و hydroxyl و nitro و thiol و phenoxy و phenyl ؛

- R_8 هي alkyl C_{1-8} أو alkenyl C_{2-6} أو aryl أو heteroaryl بكل منها استبدال اختياري بعدد من الاستبدالات يتم اختيارها كل على حدة من المجموعة المكونة من H و acyl C_{1-6} و acyloxy C_{1-6} و alkenyl C_{2-6} و alkoxy C_{1-6} و alkyl C_{1-6} و alkylcarboxamide و alkynyl C_{2-6} و alkylsulfonamide C_{1-6} و alkylsulfinyl C_{1-6} و alkylsulfonyl C_{1-6} و alkylthio C_{1-6} و alkylureyl C_{1-6} و amino و C_{1-6} alkylamino و dialkylamino C_{2-8} و alkylimino C_{1-6} و carbo - alkoxy C_{1-6}

dialkylcarboxamide C_{2-8} و cycloalkyl C_{3-7} و cyano و carboxy و carboxamide و

C_{1-6} و haloalkyl C_{1-6} و haloalkoxy C_{1-6} و halogen و dialkylsulfonamide C_{2-8} و

ومجموعة حلقية haloalkylthio C_{1-6} و haloalkylsulfonyl C_{1-6} و haloalkylsulfinyl

غير متجانسة و hydroxyl و thiol و nitro و phenoxy و phenyl ، و alkylimino ، أو

تشكل مجموعتا استبدال متجاورتان مع مجموعة aryl أو heteroaryl المذكورة C_{5-7} ٥

cycloalkyl يشتمل اختياريا على ذرة oxygen أو ذرتين وبه استبدال اختياري بـ F

أو Cl أو Br؛ وحيث يكون بكل من المجموعات المذكورة alkenyl C_{2-6} و alkyl C_{1-6}

و alkynyl C_{2-6} و alkylamino C_{1-6} و alkylimino C_{1-6} و dialkylamino C_{2-8}

والمجموعة الحلقية غير المتجانسة و phenyl استبدال اختياري بعدد من الاستبدالات

من ١ إلى ٥ يتم اختيارها كل على حدة المجموعة المكونة من acyl C_{1-6} و C_{1-6} ١٠

acyloxy و alkenyl C_{2-6} و alkoxy C_{1-6} و alkyl C_{1-6} و alkylcarboxamide C_{1-6} و C_{2-}

alkynyl 6 و alkylsulfonamide C_{1-6} و alkylsulfinyl C_{1-6} و alkylsulfonyl C_{1-6}

و alkylthio C_{1-6} و alkylureyl C_{1-6} و amino و alkylamino C_{1-6} و C_{2-8}

dialkylamino و carbo – alkoxy C_{1-6} و carboxamide و carboxy و cyano و C_{3-7}

cycloalkyl ١٥ و dialkylcarboxamide C_{2-8} و dialkylsulfonamide C_{2-8} و halogen

و haloalkoxy C_{1-6} و haloalkyl C_{1-6} و haloalkylsulfinyl C_{1-6}

و haloalkylsulfonyl C_{1-6} و haloalkylthio C_{1-6} و hydroxyl و thiol و nitro ، و

- R_9 و R_{10} و R_{11} كل على حدة يتم اختيارها من H أو alkyl C_{1-8} ؛

بشرط أن لا يكون المركب N-[4-oxiranylmethoxy-3-(2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-acetamide .

ويجب إدراك أن بعض مظاهر الاختراع، والتي لأغراض التوضيح تم وصفها في نماذج مفضلة، يمكن أيضاً توفيرها في توليفة مع نموذج فردي. وعلى العكس من ذلك، يمكن أيضاً توفير مظاهر متنوعة للاختراع الحالي والتي لأغراض الإيجاز تم وصفها في سياق نموذج فردي، بشكل مفضل أو في توليفة فرعية مناسبة. كل توليفات النماذج المتعلقة بالمجموعات الكيميائية الممثلة بالمتغيرات (على سبيل المثال R_1 وR_2 وR_3 وR_4 و X و Y و Z وغير ذلك) والمحتواة ضمن الصيغ الكيميائية العامة التي تم وصفها هنا [مثل (Ia) و(Ic) و(Ie) وغيرها] يتضمنها الاختراع الحالي بشكل خاص بمجرد وصفها بوضوح، إلى الحد الذي تتضمن فيه تلك التوليفات مركبات تعطى مركبات ثابتة (أي مركبات يمكن عزلها ووصفها واختيارها للوقوف على نشاطها الحيوي). بالإضافة إلى ذلك، فإن كل التوليفات الفرعية للمجموعات الكيميائية المدرجة في النماذج طبقاً لتلك المتغيرات، إلى جانب كل التوليفات الفرعية للاستخدامات ودواعي الاستعمال الطبي كما تم وصف ذلك هنا، يتم أيضاً تضمينها داخل الاختراع الحالي بمجرد الكشف بوضوح عن أي مجموعة فرعية من المجموعات الكيميائية والمجموعة الفرعية للاستخدامات ودواعي الاستعمال هنا في هذه الوثيقة.

كما هو مستخدم هنا يشير التعبير "به استبدال" إلى أن ذرة hydrogen واحدة على الأقل من المجموعة الكيميائية يتم استبدالها ببديل أو مجموعة استبدال غير hydrogen . يمكن أن يكون البديل أو مجموعة الاستبدال غير hydrogen أحادية أو ثنائية التكافؤ. عندما يكون البديل أو مجموعة الاستبدال ثنائية التكافؤ، يجب إدراك أن تلك المجموعة يكون بها استبدال آخر بأي بديل أو مجموعة استبدال أخرى. عندما يكون هناك "استبدال فرعي" في مجموعة كيميائية طبقاً لهذه الوثيقة، يمكن أن يصل عدد الاستبدالات بها إلى التكافؤ الكامل، على سبيل المثال، يمكن أن يكون بمجموعة methyl عدد من الاستبدالات يبلغ ١ أو ٢ أو ٣ ويمكن أن يكون بمجموعة methylene استبدال بمجموعة استبدال واحدة أو مجموعتين ويمكن أن يكون بمجموعة phenyl

استبدال بعدد من الاستبدالات يبلغ ١ أو ٢ أو ٣ أو ٤ أو ٥ ويمكن أن يكون بمجموعة naphthyl عدد من الاستبدالات يبلغ ١ أو ٢ أو ٣ أو ٤ أو ٥ أو ٦ أو ٧ وما شابه ذلك. وبالمثل يشير التعبير "به استبدال بمجموعة استبدال واحدة أو أكثر إلى الاستبدال على مجموعة بواسطة مجموعة استبدال واحدة وحتى عدد كلي من مجموعات الاستبدال تسمح به طبيعة المجموعة. وأيضاً عندما يكون بمجموعة استبدال بمجموعة استبدال واحدة أو أكثر فإن تلك المجموعات يمكن أن تكون مماثلة أو مختلفة.

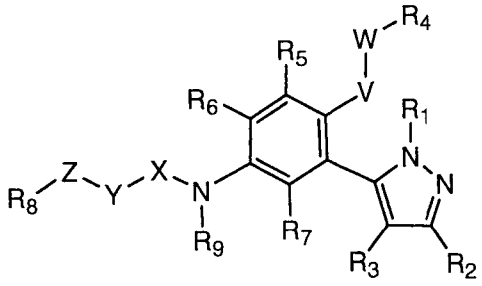
ويمكن أن تحتوي أيضاً مركبات الاختراع على أشكال صنوية، مثل الأشكال الصنوية كيتو - إينول وما شابه ذلك. يمكن أن تكون الأشكال الصنوية في حالة توازن أو معاق فراغياً في نموذج واحد بعمل استبدال مناسب. ومن المعروف أن أشكالاً صنوية مختلفة تكون ضمن مجال مركبات الاختراع الحالي.

يمكن أن تحتوي أيضاً مركبات الاختراع الحالي على نظائر ذرات تحدث في المركبات الوسيطة و/أو المركبات النهائية. وتحتوي النظائر على تلك الذرات لها نفس العدد الذري ولكنها تختلف في العدد الكتلي. على سبيل المثال، تحتوي نظائر hydrogen على deuterium و tritium.

ومن المعروف والذي يجب إدراكه أن مركبات الاختراع الحالي يمكن أن يكون لها مركز chiral واحد أو أكثر، وبالتالي يمكن أن تتواجد مركبات الاختراع في صورة متشاكلات و/أو مزدوجات تجاسم diastereomers . ومن المفهوم أن الاختراع يمتد ليغطي ويتضمن كل تلك المتشاكلات ومزدوجات التجاسم ومخاليط منها، بما في ذلك ولكن ليس على سبيل الحصر، الراسيمات. وبناء على ذلك، تتعلق بعض نماذج الاختراع الحالي بمركبات الاختراع الحالي والتي تعد متشاكلات R. بالإضافة إلى ذلك، تتعلق بعض نماذج الاختراع الحالي بمركبات الاختراع الحالي والتي تعد متشاكلات S. في الأمثلة التي تتواجد فيها أكثر من مركز كيرال واحد، تحتوي بعض نماذج

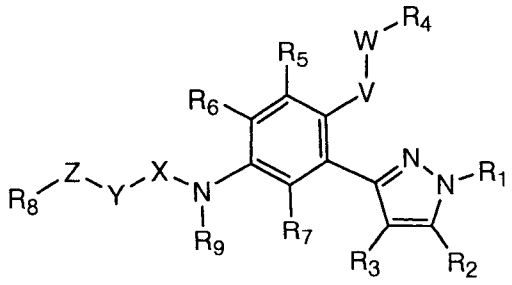
الاختراع الحالي مركبات عبارة عن متشاكلات R^5 أو SR. وفي نماذج أخرى، تتمثل مركبات من الاختراع الحالي في متشاكلات RR أو SS. ومن المعروف أن مركبات الاختراع الحالي يتم إعدادها لتمثل كل المتشاكلات الفردية ومخاليط منها، ما لم يتم ذكر أو توضيح خلاف ذلك.

تتضمن بعض نماذج الاختراع الحالي مشتقات 3-phenyl-pyrazole معينة كما هو موضح في الصيغة (Ic) التالية:-



(Ic)

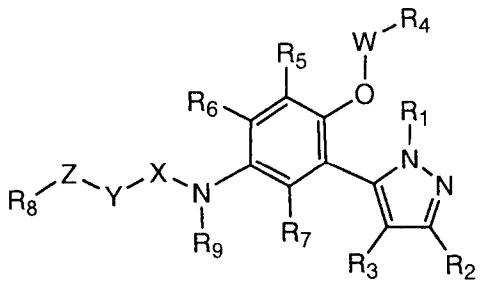
تشتمل بعض نماذج الاختراع الحالي على بعض مشتقات 3-phenyl-pyrazole كما هو موضح في الصيغة (Ie):



(Ie)

في بعض النماذج، V تكون O.

تشتمل بعض نماذج الاختراع الحالي على بعض مشتقات 3-phenyl-pyrazole كما هو موضح في الصيغة (Ig):



(**Ig**)

حيث أن كل متغير في الصيغة (Ig) يكون له نفس المعنى كما تم وصف ذلك هنا سابقاً و لاحقاً.

في بعض النماذج، W هي C_{1-4} alkylene به استبدال اختياري بـــ oxo .

في بعض النمـــاذج، W هـــي $-CH_2-$ أو $-CH_2CH_2-$ أو $-CH_2C(=O)-$ أو $-CH_2CH_2CH_2-$ أو $-C(CH_3)_2C(=O)-$ أو $-CH_2CH(CH_3)-$ أو $-CH(CH_3)CH_2-$ أو $-C(CH_3)_2CH_2-$ أو $-CH_2C(CH_3)_2-$.

في بعض النماذج، W هي $-CH_2-$ أو $-CH_2CH_2-$ أو $-CH_2C(=O)-$ أو $-CH_2CH_2CH_2-$.

في بعض النماذج، W هي $-CH_2CH_2-$.

في بعض النماذج، W غير موجودة.

في بعض النماذج، X هي

في بعض النماذج، X غير موجودة.

في بعض النماذج، Y هي NH أو O أو غير موجودة.

في بعض النماذج، Y هي NH أو غير موجودة.

في بعض النماذج، Y هي NH .أو O أو غير موجودة.

في بعض النماذج، Y هي O.

في بعض النماذج، Y غير موجودة.

في بعض النماذج، Z هي alkylene C_{1-4} أو cycloalkylene C_{3-6} به استبدال اختياري بعدد من مجموعات الاستبدال يتراوح من ١ إلى ٤ يتم اختيارها من المجموعة المكونة من alkyl C_{1-3} و halogen و oxo .

في بعض النماذج، Z غير موجودة أو هي $-CH_2-$ أو $-CH(OH)-$ أو $-CF_2-$ أو $-C(CH_3)_2-$ أو 1,1-cyclopropyl أو $-CH_2CH_2-$ أو $-CH_2CH_2CH_2-$ أو $-CH(CH_3)-$ أو $-C(=O)-$.

في بعض النماذج، Z غير موجودة $-CH_2-$ أو $-CH(OH)-$.

في بعض النماذج، Z غير موجودة أو $-CH_2-$.

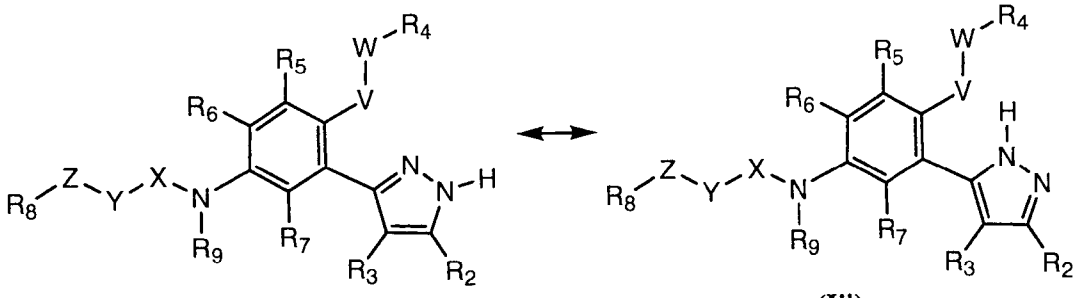
في بعض النماذج، Z غير موجودة.

في بعض النماذج، R_1 هي alkyl C_{1-6} .

في بعض النماذج، R_1 هي $-CH_3-$.

في بعض النماذج، R_1 هي H.

يجب إدراك أنه عندما تكون R_1 عبارة عن H تكون المركبات الصنوية لها ممكنة. ومن المعروف جداً في هذا المجال أن مركبات pyrazoles يمكن تواجدها في صور صنوية مختلفة. ويتم فيما يلي توضيح إثنتين من تلك الصور الصنوية tautomeric forms .



(Ii) (Ii')

يجب أيضاً إدراك أن الصور الصنوية tautomeric forms يمكن أن يكون لها تسميات منـــاظرة لكل مركب صنوي ممثل، على سبيل المثال، يمكن تمثيل مجموعات pyrazol-3-yl في الصيغة (Ii) والصيغة (Ii') بالأســـماء الكيميائيـــة العامـــة1*H*-pyrazol-3-yl و 2*H*-pyrazol-3-yl علـــى الترتيب. وبالتالي، فإن الاختراع الحالي يحتوي على كل المركبات الصنوية والتسميات المميـــزة المختلفة.

في بعض النماذج، R_2 هي H.

في بعض النماذج، R_3 هي H أو halogen .

في بعض النماذج، R_3 هي H أو F أو Cl أو Br.

في بعض النماذج، R_3 هي H أو Cl أو Br.

في بعض النماذج، R_3 هي H.

في بعض النماذج، R_4 هي مجموعة أخرى بخلاف مجموعة oxiranyl .

في بعض النماذج، R_4 هي مجموعة ثنائية الحلقات غير متجانسة أو حلقية غير متجانسة أوريـــل غير متجانسة بكل منها استبدال اختياري بعد من مجموعـــات الاســـتبدال يـــتم اختيارهـــا مـــن المجموعة المكونة من :

C_{1-6} acyl, C_{1-12} acyloxy, C_{2-6} alkenyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-6} alkoxycarbonylamino, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylamino, C_{2-8} dialkylamino, C_{1-4} alkylcarboxamide, C_{2-6} alkynyl, C_{1-4} alkylsulfonamide, C_{1-4} alkylsulfinyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylureyl, amino, carbo-C_{1-6}-alkoxy, carboxamide, carboxy, cyano, C_{3-6} cycloalkyl, C_{2-6} dialkylcarboxamide, formyl, halogen, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkylsulfinyl, C_{1-4} haloalkylsulfonyl, C_{1-4} haloalkylthio, heteroaryl, hydroxyl, nitro, phenyl and sulfonamide

حيث يكون بكل من مجموعات C_{1-5} acyl وC_{1-5} acyloxy وC_{1-4} alkoxy وC_{1-6} alkyl وC_{1-4} alkylcarboxamide وamino وcarbo- C_{1-6} - alkoxy وheteroaryl على حدة استبدال اختياري بمجموعات استبدال يتم اختيارها من المجموعة المكونة من C_{1-5} acyl وC_{1-6} alkyl وC_{1-4} alkoxy وC_{1-6} alkylamino وC_{2-8} dialkylamino وC_{1-4} alkylcarboxamide وC_{1-4} alkylsulfonyl وamino وcarbo- C_{1-6} - alkoxy وcarboxamide وcarboxy وcyano ؛ وC_{3-6} cycloalkyl وhalogen وC_{1-4} haloalkoxy وC_{1-4} haloalkyl وhydroxyl وphenyl

في بعض النماذج، R_4 هي مجموعة ثنائية الحلقات غير متجانسة أو حلقية غير متجانسة أوريل غير متجانسة بكل منها استبدال اختياري بعد من مجموعات الاستبدال يتم اختيارها من المجموعة المكونة من :

C_{1-6} acyl وC_{1-12} acyloxy وC_{1-6} alkoxycarbonylamino وC_{1-6} alkyl وC_{1-6} alkylamino وC_{2-8} dialkylamino وC_{1-4} alkylcarboxamide وC_{1-4} alkylsulfonamide وC_{1-4} alkylsulfonyl وC_{1-4} alkylureyl وamino وcarbo- C_{1-6} - alkoxy وcarboxamide وcarboxy وcyano وC_{3-6} cycloalkyl وC_{2-6} dialkylcarboxamide وformyl وhalogen

haloalkoxy C_{1-4} ومجموعة حلقية غير متجانسة وhydroxyl وphenyl ، حيث يكون بكل من مجموعات acyl C_{1-5} وacyloxy C_{1-5} وalkoxy C_{1-4} وalkyl C_{1-6} وalkylcarboxamide وamino وcarbo – C_{1-6} – alkoxy وheteroaryl على حدة استبدال اختياري بمجموعات استبدال يتم اختيارها من المجموعة المكونة من alkyl C_{1-6} وacyl C_{1-5} وalkoxy C_{1-4} وalkylamino C_{1-6} وdialkylamino C_{2-8} وalkylcarboxamide C_{1-4} وalkylsulfonyl وamino وcarbo – C_{1-6} – alkoxy وcarboxamide وcarboxy وcyano و cycloalkyl C_{3-6} وhalogen وhaloalkoxy C_{1-4} وhaloalkyl C_{1-4} وhydroxyl وphenyl ؛

في بعض النماذج، R_4 هي مجموعة ثنائية الحلقات غير متجانسة أو حلقية غير متجانسة أوريل غير متجانسة بكل منها استبدال اختياري بعد من مجموعات الاستبدال يتم اختيارها من المجموعة المكونة من :

acyl C_{1-6} وacyloxy C_{1-12} وalkoxycarbonylamino C_{1-6} و alkoxy C_{1-4} وalkyl C_{1-6} وC_{1-} alkylcarboxamide $_4$ وalkylsulfonamide C_{1-4} وalkylsulfonyl C_{1-4} وalkylureyl C_{1-4} وamino وcarbo – C_{1-6} – alkoxy وcarboxamide وcarboxy وdialkylcarboxamide C_{2-6} وformyl وhalogen وhaloalkoxy C_{1-4} ومجموعة حلقية غير متجانسة وhydroxyl وphenyl ، حيث يكون بكل من مجموعات acyl C_{1-5} وacyloxy C_{1-5} وalkoxy C_{1-4} وC_{1-6} alkyl وalkylcarboxamide C_{1-4} وamino وcarbo – C_{1-6} – alkoxy وheteroaryl على حدة استبدال اختياري بمجموعات استبدال يتم اختيارها من المجموعة المكونة من alkyl C_{1-6} و carbo – C_{1-6} – alkoxy وcarboxamide وcarboxy وphenyl ؛

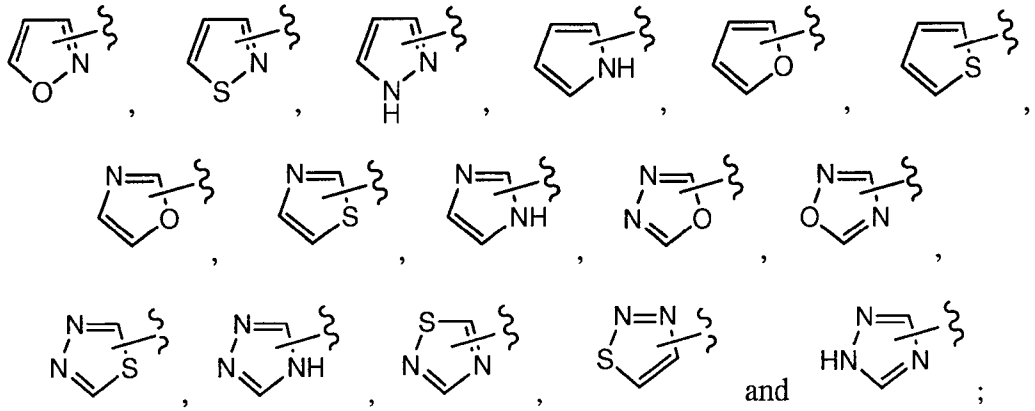
في بعض النماذج، R_4 هي مجموعة حلقية غير متجانسة heteroaryl بكل منها استبدال اختياري بعد من مجموعات الاستبدال يتم اختيارها من المجموعة المكونة من : acyl C_{1-6} وC_{1-12}

C_{1-4} و dialkylamino C_{2-8} و alkylamino C_{1-6} و alkyl C_{1-6} و alkoxy C_{1-4} و acyloxy
- C_{1-6}- carbo و amino و alkylureyl C_{1-4} و alkylsulfonyl C_{1-4} و alkylcarboxamide
C_{1-4} و halogen و cycloalkyl C_{3-6} و cyano و carboxy و carboxamide و alkoxy
C_{1-5} و acyl C_{1-5} ، حيث يكون بكل من مجموعات hydroxyl و haloalkyl C_{1-4} و haloalkoxy
heteroaryl و alkoxy - C_{1-6}- carbo و alkylcarboxamide C_{1-4} و alkyl C_{1-6} و acyloxy
على حدة استبدال اختياري بمجموعات استبدال يتم اختيارها من المجموعة المكونة من C_{1-5}
alkylcarboxamide C_{1-4} و dialkylamino C_{2-8} و alkylamino C_{1-6} و alkoxy C_{1-4} و acyl
carboxy و carboxamide و alkoxy - C_{1-6}- carbo و amino و alkylsulfonyl C_{1-4} و
hydroxyl و haloalkyl C_{1-4} و haloalkoxy C_{1-4} و halogen و cycloalkyl C_{3-6} و cyano
و phenyl ؛

في بعض النماذج، R_4 هي مجموعة حلقية غير متجانسة أوريل غير متجانسة بكل منها استبدال اختياري بعد من مجموعات الاستبدال يتم اختيارها من المجموعة المكونة من : acyl C_{1-6} و C_{1-} alkylureyl C_{1-4} و alkylcarboxamide C_{1-4} و alkyl C_{1-6} و alkoxy C_{1-4} و acyloxy 12
و amino و carbo - C_{1-6}- و alkoxy و carboxy و hydroxyl ، حيث يكون بكل من مجموعات
alkoxy - C_{1-6}- carbo و alkylcarboxamide C_{1-4} و alkyl C_{1-6} و acyloxy C_{1-5} و acyl C_{1-5}
على حدة استبدال اختياري بمجموعات استبدال يتم اختيارها من المجموعة المكونة من carbo
- C_{1-6}- alkoxy و carboxy و phenyl ؛

في بعض النماذج، يكون heteroaryl عبارة عن heteroaryl من ٥ ذرات، على سبيل المثال heteroaryl من ٥ ذرات كما هو موضح في جدول (١):

جدول رقم (١)

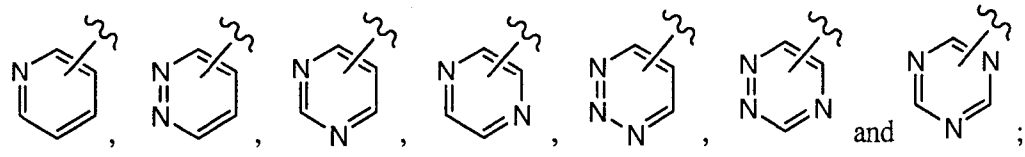


حيث يتم ربط heteroaryl ذو الخمس ذرات في أي موضع متاح في الحلقة، على سبيل المثال، يمكن ربط حلقة imidazole يل علـى واحـدة مـن ذرات nitrogen بالحلقـة (أي مجموعـة imidazol-1-yl) أو عند واحدة من ذرات الكربون بالحلقة (أي مجموعة :

٥ .(imidazol-2-yl, imidazol-4-yl or imiadazol-5-yl)

وفي بعض النماذج، تكون R_1 عبارة عن heteroaryl به ٦ ذرات في الحلقة، على سبيل المثال، heteroaryl به ٦ ذرات كالموضح في جدول ٢:

جدول رقم (٢)



حيث تربط مجموعة heteroaryl بأي ذرة كربون بالحلقة.

١٠ في بعض النماذج، يتم اختيار R_4 من المجموعة المكونة من :

pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, pyridinyl, azetidinyl, thiomorpholinyl 2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptyl, [1,4]oxazepanyl, 1,1-dioxo-1λ^6-thiomorpholinyl, azepanyl, and 3-oxo-piperazinyl, aza-bicyclo[2.2.1]heptyl, and imidazolyl

بكل منها استبدال اختياري بمجموعات استبدال يتم اختيارها كل على حدة من المجموعة المكونة من acyl C_{1-6} و acyloxy C_{1-12} و alkoxy C_{1-4} و alkoxycarbonylamino C_{1-6} و alkyl C_{1-6} و alkylcarboxamide C_{1-4} و alkylsulfonamide C_{1-4} و alkylsulfonyl C_{1-4} و alkylureyl C_{1-4} و amino و carbo – C_{1-6} – alkoxy و carboxamide و carboxy و dialkylcarboxamide C_{2-6} و formyl و halogen و haloalkyl C_{1-4} و heteroaryl و hydroxyl و phenyl ، حيث يكون بكل من مجموعات acyl C_{1-5} و acyloxy C_{1-4} و alkoxy C_{1-6} و alkyl C_{1-4} و alkylcarboxamide و amino و carbo – C_{1-6} – alkoxy و heteroaryl على حدة استبدال اختياري بمجموعات استبدال يتم اختيارها من المجموعة المكونة من alkyl C_{1-6} و carbo – C_{1-6} – alkoxy و carboxy و phenyl ؛

في بعض النماذج، يتم اختيار R_4 من المجموعة المكونة من :

pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, pyridinyl, azetidinyl, thiomorpholinyl, 2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptyl, [1,4]oxazepanyl, 1,1-dioxo-1λ^6-thiomorpholinyl, azepanyl, 3-oxo-piperazinyl, 7-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl, and imidazolyl

بكل منها استبدال اختياري بمجموعات استبدال يتم اختيارها كل على حدة من المجموعة المكونة من: CH_3 و C(=O)O t-butyl و C(=O)OEt و C(=O)OH و NHC(=O)O t-butyl و OH و

و $C(=O)NHCH_2C(=O)OH$ و $NHC(=O)CH_2C(=O)OCH_3$ و $C(=O)NHCH_2C(=O)OCH_3$

و $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ و $C(=O)OCH_3$ و $NHC(=O)CH_2C(=O)OH$

و $CH_2C(=O)OH$ و OCH_3 و $CH_2C(=O)OCH_2CH_3$ و $OC(=O)CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$

- $C(=O)OCH_2$ و $C(=O)CH_3$ و $CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ و $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$

و phenyl و F و $C(=O)CH_2CH_2C(=O)OH$ و $C(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ و phenyl

و $C(=O)NH_2$ و phenyl - CH_2 و phenyl - OCH_2 و $S(=O)_2CH_3$ و $CH_2C(=O)OCH_3$

3-methyl- و $-CF_3$ و $NHS(=O)_2CH_3$ و $C(=O)N(CH_3)_2$ و $NHC(=O)CH_3$ و $-NH_2$ و CHO

.[1,2,4]oxadiazol-5-yl, and $CH(CH_3)_2$

في بعض النماذج، يتم اختيار R_4 من المجموعة المكونة من :

pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, piperidin-1-yl, piperidin-4-yl, piperidin-3-yl, morpholin-4-yl, piperazin-1-yl, pyridin-3-yl, pyridin-2-yl, pyridin-4-yl, azetidin-1-yl, thiomorpholin-4-yl, morpholin-2-yl, 2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl, [1,4]oxazepan-4-yl, 1,1-dioxo-$1\lambda^6$-thiomorpholin-4-yl, piperidin-2-yl, azepan-1-yl, pyrrolidin-3-yl, 3-oxo-piperazin-1-yl, 7-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl, and imidazol-1-yl

بكل منها استبدال اختياري بمجموعات استبدال يتم اختيارها من المجموعة المكونة من CH_3 و

و OH و $NHC(=O)O-$ t-butyl و $C(=O)OEt$ و $C(=O)OH$ و $C(=O)O-$ t-butyl

و $C(=O)NHCH_2C(=O)OH$ و $NHC(=O)CH_2C(=O)OCH_3$ و $C(=O)NHCH_2C(=O)OCH_3$

و $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ و $C(=O)OCH_3$ و $NHC(=O)CH_2C(=O)OH$

و $CH_2C(=O)OH$ و OCH_3 و $CH_2C(=O)OCH_2CH_3$ و $OC(=O)CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$

- phenyl و $C(=O)CH_3$ و $CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ و $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$

و F و $C(=O)CH_2CH_2C(=O)OH$ و $C(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ و $C(=O)OCH_2$

و CH_2- phenyl و OCH_2- phenyl و $S(=O)_2CH_3$ و $CH_2C(=O)OCH_3$ و phenyl

-CF3 و NHS(=O)2CH3 و $C(=O)N(CH_3)_2$ و $NHC(=O)CH_3$ و $-NH_2$ و CHO و $C(=O)NH_2$

و 3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl و $CH(CH_3)2$.

وفي بعض النماذج يتم اختيار R_4 من المجموعة المكونة من :

pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, pyridinyl, azetidinyl, thiomorpholinyl and 2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptyl

بها استبدال اختياري بمجموعة استبدالات يتم اختيارها كل على حدة من المجموعة المكونة من C_{1-5} acyl و C_{1-5} acyloxy و C_{1-4} alkoxy و C_{1-6} alkyl و C_{1-4} alkylcarboxamide و C_{1-4} alkylureyl و amino و carbo- C_{1-6} - alkoxy و carboxy و hydroxyl ؛ حيث يكون بكل من C_{1-5} acyl و C_{1-5} acyloxy و C_{1-8} alkyl و C_{1-4} alkylcarboxamide و carbo- C_{1-6} - alkoxy استبدال اختياري بمجموعة carbo- C_{1-6} - alkoxy و carboxy و phenyl .

وفي بعض النماذج يتم اختيار R_8 من المجموعة المكونة من :

pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, pyridinyl, azetidinyl, thiomorpholinyl and 2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptyl

بها استبدال اختياري بمجموعة استبدالات يتم اختيارها كل على حدة من المجموعة المكونة من CH_3 و $C(=O)O-$ t-butyl و $C(=O)OH$ و $C(=O)OEt$ و $NHC(=O)O-$ t-butyl و OH و $C(=O)NHCH_2C(=O)OCH_3$ و $NHC(=O)CH_2C(=O)OCH_3$ و $C(=O)NHCH_2C(=O)OH$ و $NHC(=O)CH_2C(=O)OH$ و $C(=O)OCH_3$ و $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ و $OC(=O)CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ و $CH_2C(=O)OCH_2CH_3$ و OCH_3 و $CH_2C(=O)OH$ و $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ و $CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ و $C(=O)CH_3$ و phenyl - $C(=O)OCH_2$.

في بعض النماذج، يتم اختيار R_4 من المجموعة المكونة من :

pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, piperidin-1-yl, piperidin-4-yl, piperidin-3-yl, morpholin-4-yl, piperazin-1-yl, pyridin-3-yl, pyridin-2-yl, pyridin-4-yl, azetidin-1-yl, thiomorpholin-4-yl and 2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptyl

بكل منها استبدال اختياري بمجموعات استبدال يتم اختيارها من المجموعة المكونة من CH_3 و $C(=O)O$ t-butyl و $C(=O)OH$ و $C(=O)OEt$ و $NHC(=O)O-$ t-butyl و OH و $C(=O)NHCH_2C(=O)OCH_3$ و $NHC(=O)CH_2C(=O)OCH_3$ و $C(=O)NHCH_2C(=O)OH$ و $NHC(=O)CH_2C(=O)OH$ و $C(=O)OCH_3$ و $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ و $OC(=O)CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ و $CH_2C(=O)OCH_2CH_3$ و OCH_3 و $CH_2C(=O)OH$ و $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ و $CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ و $C(=O)CH_3$ و phenyl - $C(=O)OCH_2$.

في بعض النماذج، يتم اختيار R_4 من المجموعة المكونة من :

morpholin-4-yl, piperazin-1-yl, and 7-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl ، ويكون piperazin-1-yl استبدال إما بـــ $C(=O)CH_3$ أو $C(=O)NH_3$.

وفي بعض النماذج، تكون R_4 عبارة عن :
4-acetyl-piperazin-1-yl, morpholin-4-yl, piperidin-4-yl or pyrrolidin-1-yl.

في بعض النماذج، R_5 و R_6 و R_7 جميعاً هي H.

في بعض النماذج، R_5 هي H.

في بعض النماذج، R_6 هي H.

في بعض النماذج، R_6 هي H.

في بعض النمـــاذج، R_8 هـــي alkyl C_{1-8} أو alkenyl C_{2-6} أو aryl أو cycloalkyl C_{3-7} أو heteroaryl بكل منها استبدال اختياري بعدد من الاستبدالات يتم اختيارها من كل على حدة من المجموعـــة المكونـــة مـــن acyl C_{1-6} و alkoxy C_{1-6} و alkyl C_{1-6} و alkylsulfonyl C_{1-6} وamino و alkylamino C_{1-6} و dialkylamino C_{2-8} وcarbo alkoxy $-C_{1-6}-$ وcarboxamide وcarboxy وcyano و cycloalkyl C_{3-7} وhalogen و haloalkoxy C_{1-6} و haloalkyl C_{1-6} ومجموعة حلقية غير متجانسة وhydroxyl وnitro وphenyl ، أو تشـــكل مجموعتان متجاورتان مع aryl أو heteroaryl cycloalkyl C_{5-7} يشتمل بشكل اختياري على ذرة أو ذرتين oxygen وبه استبدال اختياري بـــ F.

في بعض النماذج، R_8 هي alkyl C_{1-8} أو alkenyl C_{2-6} أو aryl أو heteroaryl بكـــل منهـــا استبدال اختياري بعدد من الاستبدالات يتم اختيارها من كل على حدة من المجموعة المكونة من acyl C_{1-6} و alkoxy C_{1-6} و alkyl C_{1-6} و alkylsulfonyl C_{1-6} وamino و C_{1-6}

alkylamino و dialkylamino C_{2-8} و alkylamino C_{1-6} و alkoxy $-C_{1-6}-$ carbo و carboxamide و carboxy و cyano و cycloalkyl C_{3-7} و halogen و haloalkoxy C_{1-6} و haloalkyl C_{1-6} ومجموعة حلقية غير متجانسة و hydroxyl و nitro و phenyl ، أو تشكل مجموعتان متجاورتان مع aryl أو heteroaryl cycloalkyl C_{5-7} يشتمل بشكل اختياري على ذرة أو ذرتين oxygen وبه استبدال اختياري بـ F.

في بعض النماذج، R_8 هي alkyl C_{1-8} و alkenyl C_{2-6} أو aryl أو cycloalkyl C_{3-7} أو heteroaryl بكل منها استبدال اختياري بعدد من الاستبدالات يتم اختيارها من كل على حدة من المجموعة المكونة من acyl C_{1-6} و alkoxy C_{1-6} و alkyl C_{1-6} و cyano و halogen و haloalkoxy C_{1-6} و haloalkyl C_{1-6} و hydroxyl ، أو تشكل مجموعتان متجاورتان مع aryl أو heteroaryl cycloalkyl C_{5-7} يشتمل بشكل اختياري على ذرة أو ذرتين oxygen وبه استبدال اختياري بـ F.

في بعض النماذج، R_8 هي alkyl C_{1-8} و alkenyl C_{2-6} أو aryl أو heteroaryl بكل منها استبدال اختياري بعدد من الاستبدالات يتم اختيارها من كل على حدة من المجموعة المكونة من acyl C_{1-6} و alkoxy C_{1-6} و alkyl C_{1-6} و halogen و haloalkyl C_{1-6} و hydroxyl ، أو تشكل مجموعتان متجاورتان مع aryl أو heteroaryl cycloalkyl C_{5-7} يشتمل بشكل اختياري على ذرة أو ذرتين oxygen وبه استبدال اختياري بـ F.

في بعض النماذج، R_8 هي alkyl C_{1-8} أو alkenyl C_{2-6} أو aryl أو cycloalkyl C_{3-7} أو heteroaryl بكل منها استبدال اختياري بمجموعات استبدال يتم اختيارها كل على حدة من المجموعة المكونة من $C(=O)CH_3$ و OCH_3 و CH_3 و F و Cl و Br و CF_3 و hydroxyl و

OCF_3 و CN، أو تشكل مجموعتان متجاورتـــان مـــع aryl أو heteroaryl cycloalkyl C_{5-7} يشتمل بشكل اختياري على ذرة أو ذرتين oxygen وبه استبدال اختياري بـــ F.

في بعض النماذج، R_8 هي alkyl C_{1-8} أو alkenyl C_{2-6} أو aryl أو heteroaryl بكـــل منهـــا استبدال اختياري بمجموعات استبدال يتم اختيارها كل على حدة من المجموعـــة المكونـــة مـــن $C(=O)CH_3$ و OCH_3 و CH_3 و F و Cl و Br و CF_3 وhydroxyl أو تشـــــكل مجموعتـــــان متجاورتان مع aryl أو heteroaryl cycloalkyl C_{5-7} يشتمل بشكل اختياري علـــى ذرة أو ذرتين oxygen وبه استبدال اختياري بـــ F.

في بعض النماذج، R_8 يتم اختيارها من المجموعة المكونة من :

methyl, *iso*-propyl, *iso*-butyl, *n*-propyl, *n*-butyl, 2-methyl-propenyl, 3-methyl-butyl, phenyl, napthalenyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, pyridinyl, benzoimidazolyl, benzooxazolyl, benzothiazolyl, thienyl, furanyl, benzothienyl, thiazolyl, isoxazolyl, and pyridin-4-yl

بكل منها استبدال اختياري بمجموعات استبدال يتم اختيارها كل على حدة من المجموعة المكونة مـــــن $C(=O)CH_3$ و OCH_3 و CH_3 و F و Cl و Br و CF_3 وhydroxyl و OCF_3 و CN، أو تشكل مجموعتان متجاورتان مع phenyl مجموعـــة cycloalkyl C_5 تشـــتمل علـــى ذرتـــي oxygen وبها استبدال اختياري بـــ F.

في بعض النماذج، R_8 يتم اختيارها من المجموعة المكونة من :

methyl, *iso*-propyl, *iso*-butyl, *n*-propyl, *n*-butyl, 2-methyl-propenyl, phenyl, pyridinyl, benzoimidazolyl, benzooxazolyl and benzothiazolyl

بكل منها استبدال اختياري بمجموعات استبدال يتم اختيارها كل على حدة من المجموعة المكونة من $C(=O)CH_3$ و OCH_3 و CH_3 و F و Cl و Br و CF_3 و hydroxyl ، أو تشكل مجموعتان متجاورتان مع phenyl مجموعة C_5 cycloalkyl تشتمل على ذرتي oxygen وبها استبدال اختياري بـ F.

٥ وفي بعض النماذج، R_8 يتم اختيارها من المجموعة المكونة من :

methyl, *iso*-propyl, *iso*-butyl, *n*-propyl, *n*-butyl, 2-methyl-propenyl, phenyl, naphthalen-1-yl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, 1*H*-benzoimidazol-2-yl, benzooxazol-2-yl, benzothiazol-2-yl, thiophen-2-yl, furan-2-yl, benzothiophen-2-yl, thiazol-2-yl, isoxazol-3-yl, and pyridin-4-yl

١٠ بكل منها استبدال اختياري بمجموعات استبدال يتم اختيارها كل على حدة من المجموعة المكونة من $C(=O)CH_3$ و OCH_3 و CH_3 و F و Cl و Br و CF_3 و hydroxyl و OCF_3 و CN، أو تشكل مجموعتان متجاورتان مع phenyl مجموعة C_5 cycloalkyl تشتمل على ذرتي oxygen وبها استبدال اختياري بـ F.

وفي بعض النماذج، R_8 يتم اختيارها من المجموعة المكونة من :

١٥ methyl, *iso*-propyl, *iso*-butyl, *n*-propyl, *n*-butyl, 2-methyl-propenyl, phenyl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, 1*H*-benzoimidazol-2-yl, benzooxazol-2-yl and benzothiazol-2-yl

بكل منها استبدال اختياري بمجموعات استبدال يتم اختيارها كل على حدة من المجموعة المكونة من $C(=O)CH_3$ و OCH_3 و CH_3 و F و Cl و Br و CF_3 و hydroxyl أو تشكل

مجموعتان متجاورتان مع phenyl مجموعة C_5 cycloalkyl تشتمل على ذرتي oxygen وبها استبدال اختياري بـ F.

وفي بعض النماذج، يتم اختيار R_8 من المجموعة المكونة من :

4-chloro-phenyl, 2,4-difluoro-phenyl, 4-fluoro-phenyl, 3-chloro-phenyl, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl, 4-hydroxy-phenyl, 4-chloro-2-hydroxy-phenyl, phenyl, 3-fluoro-phenyl, 2-fluoro-phenyl, 2-chloro-phenyl, 4-bromo-phenyl, 4-methoxy-phenyl, 4-trifluoromethyl-phenyl, 3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl, 2-fluoro-5-methyl-phenyl, 3-methoxy-phenyl, 3-acetyl-phenyl, 4-methyl-phenyl, 3-trifluoromethyl-phenyl, 3,5-difluoro-phenyl, 2,4-dichloro-phenyl, 4-chloro-2-trifluoromethyl-phenyl, 3,4-difluoro-phenyl, 2,5-difluoro-phenyl, 2,6-difluoro-phenyl, naphthalen-1-yl, 4-trifluoromethoxy-phenyl, 3-cyano-phenyl, 2-trifluoromethoxy-phenyl, 4-chloro-2-fluoro-phenyl, 2,3-difluoro-phenyl, 2,4,5-trifluoro-phenyl, 2,3,4-trifluoro-phenyl, 3,4-dichloro-phenyl, 4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl, 5-fluoro-2-trifluoromethyl-phenyl, 2-trifluoromethyl-phenyl, 3-methyl-phenyl, 2-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl, 4-chloro-3-fluoro-phenyl, 3-fluoro-4-methyl-phenyl, 4-fluoro-3-methyl-phenyl, 3-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl, 3-chloro-4-fluoro-phenyl, 2,6-dichloro-phenyl, 4-cyano-phenyl, and 2,5-dichloro-phenyl.

وفي بعض النماذج، يتم اختيار R_8 من المجموعة المكونة من :

4-chloro-phenyl, 2,4-difluoro-phenyl, 4-fluoro-phenyl, 3-chloro-phenyl, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl, 4-hydroxy-phenyl, 4-chloro-2-hydroxy-phenyl, phenyl, 3-fluoro-phenyl, 2-fluoro-phenyl, 2-chloro-phenyl, 4-bromo-phenyl, 4-methoxy-phenyl,

4-trifluoromethyl-phenyl, 3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl, 2-fluoro-5-methyl-phenyl, 3-methoxy-phenyl, 3-acetyl-phenyl, 4-methyl-phenyl, 3-trifluoromethyl-phenyl, 3,5-difluoro-phenyl, 2,4-dichloro-phenyl, 4-chloro-2-trifluoromethyl-phenyl, 3,4-difluoro-phenyl, 2,5-difluoro-phenyl, 2,6-difluoro-phenyl, naphthalen-1-yl, 4-trifluoromethoxy-phenyl, 3-cyano-phenyl, 2-trifluoromethoxy-phenyl, 4-chloro-2-fluoro-phenyl, 2,3-difluoro-phenyl, 2,4,5-trifluoro-phenyl, 2,3,4-trifluoro-phenyl, 3,4-dichloro-phenyl, 4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl, 5-fluoro-2-trifluoromethyl-phenyl, 2-trifluoromethyl-phenyl, 3-methyl-phenyl, 2-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl, 4-chloro-3-fluoro-phenyl, 3-fluoro-4-methyl-phenyl, 4-fluoro-3-methyl-phenyl, 3-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl, 3-chloro-4-fluoro-phenyl, 2,6-dichloro-phenyl, 4-cyano-phenyl, 2,5-dichloro-phenyl, and benzo[1,3]dioxol-5-yl.

وفي بعض النماذج، يتم اختيار R_8 من المجموعة المكونة من :

4-chloro-phenyl, 2,4-difluoro-phenyl, 4-fluoro-phenyl, 3-chloro-phenyl, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl, 4-hydroxy-phenyl, 4-chloro-2-hydroxy-phenyl, phenyl, 3-fluoro-phenyl, 2-fluoro-phenyl, 2-chloro-phenyl, 4-bromo-phenyl, 4-methoxy-phenyl, 4-trifluoromethyl-phenyl, 3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl, 2-fluoro-5-methyl-phenyl, 3-methoxy-phenyl, 3-acetyl-phenyl, 4-methyl-phenyl and 3-trifluoromethyl-phenyl.

وفي بعض النماذج، يتم اختيار R_8 من المجموعة المكونة من :

methyl, *iso*-propyl, *iso*-butyl, *n*-propyl, *n*-butyl, 2-methyl-propenyl, 3-methyl-butyl, cyclopropyl, cyclobutyl, and cyclopentyl.

وفي بعض النماذج، يتم اختيار R_8 من المجموعة المكونة من :

methyl, *iso*-propyl, *iso*-butyl, *n*-propyl, *n*-butyl, and 2-methyl-propenyl.

في بعض النماذج، R_8 هي heteroaryl من ٥ ذرات يتم اختياره من المجموعة المدرجة في جدول رقم (١).

في بعض النماذج، R_8 هي heteroaryl من ٦ ذرات يتم اختياره من المجموعة المدرجة في جدول رقم (٢).

في بعض النماذج، يتم اختيار R_8 من المجموعة المكونة من :

pyridin-3-yl, 6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl, 3-hydroxy-pyridin-2-yl, 6-methyl-pyridin-3-yl, 6-hydroxy-pyridin-3-yl, 1*H*-benzoimidazol-2-yl, benzooxazol-2-yl, benzothiazol-2-yl, thiophen-2-yl, furan-2-yl, 5-chloro-thiophen-2-yl, benzothiophen-2-yl, thiazol-2-yl, 5-methyl-isoxazol-3-yl, and pyridin-4-yl.

في بعض النماذج، يتم اختيار R_8 من المجموعة المكونة من :

pyridin-3-yl, 6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl, 3-hydroxy-pyridin-2-yl, 6-methyl-pyridin-3-yl, 6-hydroxy-pyridin-3-yl, 1*H*-benzoimidazol-2-yl, benzooxazol-2-yl and benzothiazol-2-yl.

في بعض النماذج، R_9 هي H.

في بعض النماذج، R_9 هي alkyl C_{1-8} .

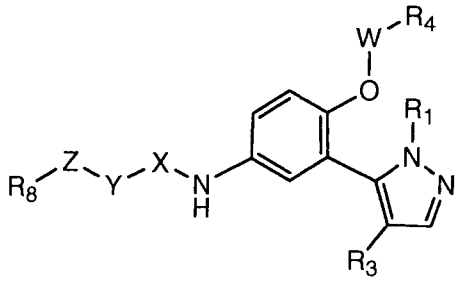
في بعض النماذج، R_{10} هي H.

في بعض النماذج، R_{10} هي alkyl C_{1-8} .

في بعض النماذج، R_{11} هي H.

في بعض النماذج، R_{11} هي alkyl C_{1-8} .

٥ تشتمل بعض نماذج الاختراع الحالي على مشتقات 3-phenyl-pyrazole معينة كما هو موضح في الصيغة (Ik):-



(Ik)

أو ملح منها مقبول صيدلانياً؛

حيث:-

١٠ • W هـــــــي $-CH_2-$ أو $-CH_2CH_2-$ أو $-CH_2C(=O)-$ أو $-CH_2CH_2CH_2-$ أو $-C(CH_3)_2C(=O)-$ أو $-CH_2CH(CH_3)-$ أو $-CH(CH_3)CH_2-$ أو $-C(CH_3)_2CH_2-$ أو $-CH_2C(CH_3)_2-$؛ أو W لا تكون موجودة؛

• X هي C(=O) أو غير موجودة؛

• Y هي NH أو O أو غير موجودة؛

- Z غيـــر موجـــودة أو هـــي1,1-cyclopropyl أو $-CH_2-$ أو $-CH(OH)-$ أو $-CF_2-$ أو $-C(CH_3)_2-$ أو $-CH_2CH_2-$ أو $-CH_2CH_2CH_2-$ أو $-CH(CH_3)-$ أو $-C(=O)-$ ؛

- R_1 هي C_{1-6} alkyl ؛

- R_3 هي H أو halogen ؛

- R_4 هي مجموعة ثنائية الحلقات غير متجانسة أو مجموعة حلقيـــة غيـــر متجانســـة أو heteroaryl بكل منها استبدال اختياري يتم اختياره كل على حدة من المجموعة المكونـــة مـــــن C_{1-6} acyl و C_{1-12} acyloxy و C_{1-4} alkoxy و C_{1-6} alkoxycarbonylamino و C_{1-4} alkylcarboxamide و C_{1-4} alkylsulfonamide و C_{1-4} alkylsulfonyl و C_{1-4} alkyl و alkylureyl و amino و carbo– C_{1-6}– alkoxy و carboxamide و carboxy و C_{2-6} dialkylcarboxamide و formyl و halogen و haloalkyl C_{1-4} و heteroaryl و hydroxyl و phenyl ، حيث يكون بكل من مجموعات C_{1-5} acyl و C_{1-4} acyloxy و alkoxy – C_{1-6}– carbo و amino و C_{1-4} alkylcarboxamide و C_{1-6} alkyl و heteroaryl على حدة استبدال اختياري بمجموعات استبدال يتم اختيارها من المجموعـــة المكونة من C_{1-6} alkyl و carbo– C_{1-6} – alkoxy و carboxy و phenyl ؛

- R_8 هـــــي C_{1-8} alkyl و C_{2-6} alkenyl أو aryl أو C_{3-7} cycloalkyl أو heteroaryl بكل منها استبدال اختياري بعدد من الاستبدالات يتم اختيارها من كـــل علـــى حـــدة مـــن المجموعة المكونة من C_{1-6} acyl و C_{1-6} alkoxy و C_{1-6} alkyl و C_{1-6} alkylsulfonyl و amino و C_{1-6} alkylamino و C_{2-8} dialkylamino و C_{1-6} alkylamino و carbo و alkoxy – C_{1-6}– carboxamide و carboxy و cyano و C_{3-7} cycloalkyl و halogen و C_{1-6} haloalkoxy و C_{1-6} haloalkyl ومجموعة حلقية غيـــر متجانســـة و hydroxyl

و nitro و phenyl ، أو تشكل مجموعتان متجاورتان مع aryl أو heteroaryl C_{5-7} cycloalkyl يشتمل بشكل اختياري على ذرة أو ذرتين oxygen وبه استبدال اختياري بـ F.

تشتمل بعض نماذج الاختراع الحالي على مشتقات 3-phenyl-pyrazole معينة كما هو موضح في الصيغة (Ik)، فيما سبق، أو ملح منها مقبول صيدلانياً؛

حيث:-

- W هي $-CH_2-$ أو $-CH_2CH_2-$ أو $-CH_2C(=O)-$ أو $-CH_2CH_2CH_2-$ أو $-CH_2CH(CH_3)-$ أو $-CH(CH_3)CH_2-$ أو $-C(CH_3)_2CH_2-$ أو $-C(CH_3)_2C(=O)-$؛ أو W لا تكون موجودة؛
- X هي C(=O) أو غير موجودة؛
- Y هي NH أو O أو غير موجودة؛
- Z هي $-CH_2-$ أو $-CH(OH)-$ أو غير موجودة؛
- R_1 هي C_{1-6} alkyl ؛
- R_3 هي H أو halogen ؛
- R_4 هي مجموعة حلقية غير متجانسة أو heteroaryl بكل منها استبدال اختياري يتم اختياره كل على حدة من المجموعة المكونة من C_{1-6} acyl وC_{1-12} acyloxy وC_{1-4} alkylcarboxamide وC_{1-4} alkylsulfonyl وC_{1-4} alkylureyl و amino و carbo- C_{1-6} - وC_{1-4} dialkylamino وC_{2-8} alkylamino وC_{1-6} alkyl وC_{1-8} alkoxy و

alkoxy و carboxamide و carboxy و cyano و cycloalkyl C_{3-6} و halogen و C_{1-4} haloalkoxy و haloalkyl C_{1-4} و hydroxyl ، حيث يكون بكل من مجموعات acyl C_{1-5} و acyloxy C_{1-5} و alkyl C_{1-8}

و alkylcarboxamide C_{1-4} و carbo $-C_{1-6}-$ alkoxy على حدة استبدال اختياري بمجموعات استبدال يتم اختيارها من المجموعة المكونة من acyl C_{1-5} و alkoxy C_{1-4} و alkylamino C_{1-6} و dialkylamino C_{2-8} و alkylcarboxamide C_{1-4} و carbo $-C_{1-6}-$ alkoxy و carboxamide و carboxy و cyano و alkylsulfonyl و amino و cycloalkyl C_{3-6} و halogen و haloalkoxy C_{1-4} و haloalkyl C_{1-4} و hydroxyl و phenyl ؛

- R_8 هي alkyl C_{1-8} أو alkenyl C_{2-6} أو aryl أو heteroaryl بكل منها استبدال اختياري بعدد من الاستبدالات يتم اختيارها من كل على حدة من المجموعة المكونة من acyl C_{1-6} و alkoxy C_{1-6} و alkyl C_{1-6} و alkylsulfonyl C_{1-6} و amino و C_{1-6} alkylamino و dialkylamino C_{2-8} و alkylamino C_{1-6} و carbo $-C_{1-6}-$ alkoxy و carboxamide و carboxy و cyano و cycloalkyl C_{3-7} و halogen و C_{1-6} haloalkoxy و haloalkyl C_{1-6} ومجموعة حلقية غير متجانسة و hydroxyl و nitro و phenyl ، أو تشكل مجموعتان متجاورتان مع aryl أو heteroaryl cycloalkyl C_{5-7} يشتمل بشكل اختياري على ذرة أو ذرتين oxygen وبه استبدال اختياري بـ F.

تشتمل بعض نماذج الاختراع الحالي على مشتقات 3-phenyl-pyrazole معينة كما هو موضح في الصيغة (Ik)، فيما سبق، أو ملح منها مقبول صيدلانياً،

حيث:-

- W هـــــي $-CH_2-$ أو $-CH_2CH_2-$ أو $-CH_2C(=O)-$ أو $-CH_2CH_2CH_2-$ أو $-C(CH_3)_2C(=O)-$ أو $-CH_2CH(CH_3)-$ أو $-CH(CH_3)CH_2-$ أو $-C(CH_3)_2CH_2-$ أو $-CH_2C(CH_3)_2-$؛ أو W لا تكون موجودة؛

- X هي C(=O) أو غير موجودة؛

- Y هي NH أو O أو غير موجودة؛

- Z غير موجـــودة أو هـــي 1,1-cyclopropyl أو $-CH_2-$ أو $-CH(OH)-$ أو $-CF_2-$ أو $-C(CH_3)_2-$ أو $-CH_2CH_2-$ أو $-CH_2CH_2CH_2-$ أو $-CH(CH_3)-$ أو $-C(=O)-$ ؛

- R_1 هي C_{1-6} alkyl ؛

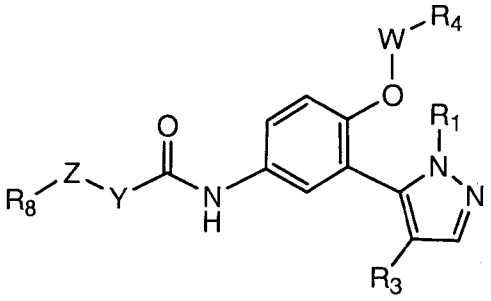
- R_3 هي H أو halogen ؛

- R_4 هي مجموعة ثنائية الحلقات غير متجانسة أو مجموعة حلقيـــة غيـــر متجانســـة أو heteroaryl بكل منها استبدال اختياري يتم اختياره كل على حدة من المجموعة المكونـــة مـــــن C_{1-6} acyl وC_{1-12} acyloxy وC_{1-4} alkoxy وC_{1-6} alkoxycarbonylamino وC_{1-4} alkylcarboxamide وC_{1-4} alkylsulfonamide وC_{1-4} alkylsulfonyl وC_{1-4} alkyl وC_{2-6} alkylureyl و amino وC_{1-6}- carbo و alkoxy و carboxamide و carboxy و dialkylcarboxamide و formyl و halogen وC_{1-4} haloalkoxy و heteroaryl و hydroxyl و phenyl ، حيث يكون بكل من مجموعات C_{1-5} acyl وC_{1-4} acyloxy و alkoxy و C_{1-6} alkyl وC_{1-4} alkylcarboxamide و amino و carbo- C_{1-6} - alkoxy و heteroaryl على حدة استبدال اختياري بمجموعات استبدال يتم اختيارها من المجموعـــة المكونة من C_{1-6} alkyl و carbo- C_{1-6} - alkoxy و carboxy و phenyl ؛

- R_8 يتم اختيارها من المجموعة المكونة من:

4-chloro-phenyl, 2,4-difluoro-phenyl, 4-fluoro-phenyl, 3-chloro-phenyl, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl, 4-hydroxy-phenyl, 4-chloro-2-hydroxy-phenyl, phenyl, 3-fluoro-phenyl, 2-fluoro-phenyl, 2-chloro-phenyl, 4-bromo-phenyl, 4-methoxy-phenyl, 4-trifluoromethyl-phenyl, 3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl, 2-fluoro-5-methyl-phenyl, 3-methoxy-phenyl, 3-acetyl-phenyl, 4-methyl-phenyl, 3-trifluoromethyl-phenyl, 3,5-difluoro-phenyl, 2,4-dichloro-phenyl, 4-chloro-2-trifluoromethyl-phenyl, 3,4-difluoro-phenyl, 2,5-difluoro-phenyl, 2,6-difluoro-phenyl, naphthalen-1-yl, 4-trifluoromethoxy-phenyl, 3-cyano-phenyl, 2-trifluoromethoxy-phenyl, 4-chloro-2-fluoro-phenyl, 2,3-difluoro-phenyl, 2,4,5-trifluoro-phenyl, 2,3,4-trifluoro-phenyl, 3,4-dichloro-phenyl, 4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl, 5-fluoro-2-trifluoromethyl-phenyl, 2-trifluoromethyl-phenyl, 3-methyl-phenyl, 2-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl, 4-chloro-3-fluoro-phenyl, 3-fluoro-4-methyl-phenyl, 4-fluoro-3-methyl-phenyl, 3-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl, 3-chloro-4-fluoro-phenyl, 2,6-dichloro-phenyl, 4-cyano-phenyl, 2,5-dichloro-phenyl, and benzo[1,3]dioxol-5-yl.

تشتمل بعض نماذج الاختراع الحالي على مشتقات 3-phenyl-pyrazole معينة كما هو موضح في الصيغة (Im):-



(Im)

أو ملح منها مقبول صيدلانياً؛

حيث:-

- W هـــــــي $-CH_2-$ أو $-CH_2CH_2-$ أو $-CH_2C(=O)-$ أو $-CH_2CH_2CH_2-$ أو $-C(CH_3)_2C(=O)-$ أو $-CH_2CH(CH_3)-$ أو $-CH(CH_3)CH_2-$ أو $-C(CH_3)_2CH_2-$ أو $-CH_2C(CH_3)_2-$؛ أو W لا تكون موجودة؛
- X هي C(=O) أو غير موجودة؛
- Y هي NH أو O أو غير موجودة؛
- Z غير موجـــودة أو هـــي 1,1-cyclopropyl أو $-CH_2-$ أو $-CH(OH)-$ أو $-CF_2-$ أو $-C(CH_3)_2-$ أو $-CH_2CH_2-$ أو $-CH_2CH_2CH_2-$ أو $-CH(CH_3)-$ أو $-C(=O)-$ ؛
- R_1 هي alkyl C_{1-6} ؛
- R_3 هي H أو halogen ؛
- R_4 يتم اختيارها من المجموعة المكونة من :

pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, pyridinyl, azetidinyl, thiomorpholinyl 2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptyl, [1,4]oxazepanyl, 1,1-dioxo-1λ^6-thiomorpholinyl, azepanyl, and 3-oxo-piperazinyl, aza-bicyclo[2.2.1]heptyl, and imidazolyl

بكل منها استبدال اختياري بمجموعات استبدال يتم اختيارها كل على حدة من المجموعة المكونة من C_{1-6} acyl و C_{1-12} acyloxy و C_{1-4} alkoxy و C_{1-6} alkyl و C_{1-4} alkylcarboxamide و C_{1-4} alkylsulfonamide و C_{1-4} alkylsulfonyl و C_{1-4} alkylureyl و amino و carbo- C_{1-6}- alkoxy و carboxamide و carboxy و C_{2-6} dialkylcarboxamide و formyl و halogen و C_{1-4} haloalkyl و heteroaryl و hydroxyl و phenyl ، حيث يكون كل من C_{1-5} acyl و C_{1-5} acyloxy و C_{1-4} alkoxy و C_{1-6} alkyl و C_{1-4} alkylcarboxamide و amino و carbo- C_{1-6}- alkoxy و heteroaryl على حدة استبدال اختياري بمجموعات استبدال يتم اختيارها من المجموعة المكونة من C_{1-6} alkyl و carbo - C_{1-6} alkoxy و carboxy و phenyl ؛

- في بعض النماذج، R_8 يتم اختيارها من المجموعة المكونة من :

methyl, *iso*-propyl, *iso*-butyl, *n*-propyl, *n*-butyl, 2-methyl-propenyl, 3-methyl-butyl, phenyl, napthalenyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, pyridinyl, benzoimidazolyl, benzooxazolyl, benzothiazolyl, thienyl, furanyl, benzothienyl, thiazolyl, isoxazolyl, and pyridin-4-yl

بكل منها استبدال اختياري بمجموعات استبدال يتم اختيارها كل على حدة من المجموعة المكونة من $C(=O)CH_3$ و OCH_3 و CH_3 و F و Cl و Br و CF_3 و hydroxyl و OCF_3 و

CN، أو تشكل مجموعتان متجاورتان مع phenyl مجموعة C_5 cycloalkyl تشتمل على ذرتي oxygen وبها استبدال اختياري بـ F.

تشتمل بعض نماذج الاختراع الحالي على مشتقات 3-phenyl-pyrazole معينة كما هو موضح في الصيغة (Im)، فيما سبق أو ملح منها مقبول صيدلانياً؛

حيث:-

- W هي $-CH_2-$ أو $-CH_2CH_2-$ أو $-CH_2C(=O)-$ أو $-CH_2CH_2CH_2-$ ؛ أو W لا تكون موجودة؛
- X هي C(=O) أو غير موجودة؛
- Y هي NH أو O أو غير موجودة؛
- Z غير موجودة $-CH_2-$ أو $-CH(OH)-$ ؛
- R_1 هي C_{1-6} alkyl ؛
- R_3 هي H أو halogen ؛
- في بعض النماذج، يتم اختيار R_4 من المجموعة المكونة من :

pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, pyridinyl, azetidinyl, thiomorpholinyl and 2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptyl

بكل منها استبدال اختياري بمجموعات استبدال يتم اختيارها كل على حدة من المجموعة المكونة من C_{1-5} acyl وC_{1-5} acyloxy وC_{1-4} alkoxy وC_{1-6} alkyl وC_{1-4} alkylureyl

و amino و carbo – C_{1-6} – alkoxy و hydroxyl ، حيث يكون بكل من مجموعات acyl C_{1-5} و acyloxy C_{1-5} و alkyl C_{1-8} و alkylcarboxamide C_{1-4} و carbo – C_{1-6} – alkoxy على حدة استبدال اختياري بمجموعات استبدال يتم اختيارها من المجموعة المكونة من carbo – C_{1-6} – alkoxy و carboxy و phenyl ؛

- في بعض النماذج، R_8 يتم اختيارها من المجموعة المكونة من :

methyl, *iso*-propyl, *iso*-butyl, *n*-propyl, *n*-butyl, 2-methyl-propenyl, phenyl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, 1*H*-benzoimidazol-2-yl, benzooxazol-2-yl and benzothiazol-2-yl

بكل منها استبدال اختياري بمجموعات استبدال يتم اختيارها كل على حدة من المجموعة المكونة من $C(=O)CH_3$ و OCH_3 و CH_3 و F و Cl و Br و CF_3 و hydroxyl ، أو تشكل مجموعتان متجاورتان مع phenyl مجموعة C_5 cycloalkyl تشتمل على ذرتي oxygen وبها استبدال اختياري بـ F.

تشتمل بعض نماذج الاختراع الحالي على مشتقات 3-phenyl-pyrazole معينة كما هو موضح في الصيغة (Im)، فيما سبق أو ملح منها مقبول صيدلانياً؛

حيث:-

- W هي $-CH_2-$ أو $-CH_2CH_2-$ أو $-CH_2C(=O)-$ أو $-CH_2CH_2CH_2-$ أو $-C(CH_3)_2C(=O)-$ أو $-CH_2CH(CH_3)-$ أو $-CH(CH_3)CH_2-$ أو $-C(CH_3)_2CH_2-$ أو $-CH_2C(CH_3)_2-$؛ أو W لا تكون موجودة؛

- X هي C(=O) أو غير موجودة؛

- Y هي NH أو O أو غير موجودة؛
- Z غيـــر موجـــودة أو هـــي 1,1-cyclopropyl أو $-CH_2-$ أو $-CH(OH)-$ أو $-CF_2-$ أو $-C(CH_3)_2-$ أو $-CH_2CH_2-$ أو $-CH_2CH_2CH_2-$ أو $-CH(CH_3)-$ أو $-C(=O)-$ ؛
- R_1 هي C_{1-6} alkyl ؛
- R_3 هي H أو halogen ؛
- R_4 يتم اختيارها من المجموعة المكونة من :

pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, piperidin-1-yl, piperidin-4-yl, piperidin-3-yl, morpholin-4-yl, piperazin-1-yl, pyridin-3-yl, pyridin-2-yl, pyridin-4-yl, azetidin-1-yl, thiomorpholin-4-yl, morpholin-2-yl, 2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl, [1,4]oxazepan-4-yl, 1,1-dioxo-1λ^6-thiomorpholin-4-yl, piperidin-2-yl, azepan-1-yl, pyrrolidin-3-yl, 3-oxo-piperazin-1-yl, 7-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl, and imidazol-1-yl

بكل منها استبدال اختياري بمجموعات استبدال يتم اختيارها من المجموعة المكونة من :

CH_3, C(=O)O-*t*-butyl, C(=O)OH, C(=O)OEt, NHC(=O)O-*t*-butyl, OH, $C(=O)NHCH_2C(=O)OCH_3$, $NHC(=O)CH_2C(=O)OCH_3$, $C(=O)NHCH_2C(=O)OH$, $NHC(=O)CH_2C(=O)OH$, $C(=O)OCH_3$, $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, $OC(=O)CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2C(=O)OCH_2CH_3$, OCH_3, $CH_2C(=O)OH$, $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, $CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, $C(=O)CH_3$, and $C(=O)OCH_2$-phenyl, $C(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, $C(=O)CH_2CH_2C(=O)OH$, F, phenyl,

$CH_2C(=O)OCH_3$, $S(=O)_2CH_3$, OCH_2-phenyl, CH_2-phenyl, $C(=O)NH_2$, CHO, $-NH_2$, $NHC(=O)CH_3$, $C(=O)N(CH_3)_2$, $NHS(=O)_2CH_3$, $-CF_3$, 3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl, and $CH(CH_3)_2$;

- R_8 يتم اختيارها من المجموعة المكونة من :

4-chloro-phenyl, 2,4-difluoro-phenyl, 4-fluoro-phenyl, 3-chloro-phenyl, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl, 4-hydroxy-phenyl, 4-chloro-2-hydroxy-phenyl, phenyl, 3-fluoro-phenyl, 2-fluoro-phenyl, 2-chloro-phenyl, 4-bromo-phenyl, 4-methoxy-phenyl, 4-trifluoromethyl-phenyl, 3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl, 2-fluoro-5-methyl-phenyl, 3-methoxy-phenyl, 3-acetyl-phenyl, 4-methyl-phenyl, 3-trifluoromethyl-phenyl, 3,5-difluoro-phenyl, 2,4-dichloro-phenyl, 4-chloro-2-trifluoromethyl-phenyl, 3,4-difluoro-phenyl, 2,5-difluoro-phenyl, 2,6-difluoro-phenyl, naphthalen-1-yl, 4-trifluoromethoxy-phenyl, 3-cyano-phenyl, 2-trifluoromethoxy-phenyl, 4-chloro-2-fluoro-phenyl, 2,3-difluoro-phenyl, 2,4,5-trifluoro-phenyl, 2,3,4-trifluoro-phenyl, 3,4-dichloro-phenyl, 4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl, 5-fluoro-2-trifluoromethyl-phenyl, 2-trifluoromethyl-phenyl, 3-methyl-phenyl, 2-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl, 4-chloro-3-fluoro-phenyl, 3-fluoro-4-methyl-phenyl, 4-fluoro-3-methyl-phenyl, 3-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl, 3-chloro-4-fluoro-phenyl, 2,6-dichloro-phenyl, 4-cyano-phenyl, and 2,5-dichloro-phenyl.

تشتمل بعض نماذج الاختراع الحالي على مشتقات 3-phenyl-pyrazole معينة كما هو موضح في الصيغة (Im)، فيما سبق أو ملح منها مقبول صيدلانياً؛

حيث:-

- W هـــي $-CH_2-$ أو $-CH_2CH_2-$ أو $-CH_2C(=O)-$ أو $-CH_2CH_2CH_2-$ ؛ أو W لا تكـــون موجودة؛
- Y هي NH أو O أو غير موجودة؛
- Z غير موجودة أو $-CH_2-$ أو $-CH(OH)-$ ؛
- R_1 هي alkyl C_{1-6} ؛
- R_3 هي H أو halogen ؛
- R_4 يتم اختيارها من المجموعة المكونة من :

pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, piperidin-1-yl, piperidin-4-yl, piperidin-3-yl, morpholin-4-yl, piperazin-1-yl, pyridin-3-yl, pyridin-2-yl, pyridin-4-yl, azetidin-1-yl, thiomorpholin-4-yl and 2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptyl

بكل منها استبدال اختياري بمجموعات استبدال يتم اختيارها من المجموعة المكونة من CH_3 و C(=O)O t-butyl و C(=O)OH و C(=O)OEt و NHC(=O)O− t-butyl و OH و $C(=O)NHCH_2C(=O)OCH_3$ و $NHC(=O)CH_2C(=O)OCH_3$ و $C(=O)NHCH_2C(=O)OH$ و $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ و $C(=O)OCH_3$ و $NHC(=O)CH_2C(=O)OH$ و $OC(=O)CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ و $CH_2C(=O)OCH_2CH_3$ و OCH_3 و $CH_2C(=O)OH$ و $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ و $CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ و $C(=O)CH_3$ و phenyl − و $C(=O)OCH_2$.

- R_8 يتم اختيارها من المجموعة المكونة من :

4-chloro-phenyl, 2,4-difluoro-phenyl, 4-fluoro-phenyl, 3-chloro-phenyl, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl, 4-hydroxy-phenyl, 4-chloro-2-hydroxy-phenyl, phenyl, 3-fluoro-phenyl, 2-fluoro-phenyl, 2-chloro-phenyl, 4-bromo-phenyl, 4-methoxy-phenyl, 4-trifluoromethyl-phenyl, 3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl, 2-fluoro-5-methyl-phenyl, 3-methoxy-phenyl, 3-acetyl-phenyl, 4-methyl-phenyl and 3-trifluoromethyl-phenyl.

تشتمل بعض نماذج الاختراع الحالي على مشتقات 3-phenyl-pyrazole معينة كما هو موضح في الصيغة (Im)، فيما سبق أو ملح منها مقبول صيدلانياً؛

حيث:-

- W هي $-CH_2-$ أو $-CH_2CH_2-$ أو $-CH_2C(=O)-$ أو $-CH_2CH_2CH_2-$ أو $-C(CH_3)_2C(=O)-$ أو $-CH_2CH(CH_3)-$ أو $-CH(CH_3)CH_2-$ أو $-C(CH_3)_2CH_2-$ أو $-CH_2C(CH_3)_2-$ ؛ أو W لا تكون موجودة؛
- Y هي NH أو O أو غير موجودة؛
- Z غير موجودة أو هي 1,1-cyclopropyl أو $-CH_2-$ أو $-CH(OH)-$ أو $-CF_2-$ أو $-C(CH_3)_2-$ أو CH_2CH_2- أو $-CH_2CH_2CH_2-$ أو $-CH(CH_3)-$ أو $-C(=O)-$
- R_1 هي alkyl C_{1-6} ؛
- R_3 هي H أو halogen ؛
- R_4 يتم اختيارها من المجموعة المكونة من :

pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, piperidin-1-yl, piperidin-4-yl, piperidin-3-yl, morpholin-4-yl, piperazin-1-yl, pyridin-3-yl, pyridin-2-yl, pyridin-4-yl, azetidin-1-yl, thiomorpholin-4-yl, morpholin-2-yl, 2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl, [1,4]oxazepan-4-yl, 1,1-dioxo-1λ^6-thiomorpholin-4-yl, piperidin-2-yl, azepan-1-yl, pyrrolidin-3-yl, 3-oxo-piperazin-1-yl, 7-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl, and imidazol-1-yl

بكل منها استبدال اختياري بمجموعات استبدال يتم اختيارها من المجموعة المكونة من:

- CH_3, C(=O)O-*t*-butyl, C(=O)OH, C(=O)OEt, NHC(=O)O-*t*-butyl, OH, $C(=O)NHCH_2C(=O)OCH_3$, $NHC(=O)CH_2C(=O)OCH_3$, $C(=O)NHCH_2C(=O)OH$, $NHC(=O)CH_2C(=O)OH$, $C(=O)OCH_3$, $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, $OC(=O)CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2C(=O)OCH_2CH_3$, OCH_3, $CH_2C(=O)OH$, $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, $CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, $C(=O)CH_3$, and $C(=O)OCH_2$-phenyl, $C(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, $C(=O)CH_2CH_2C(=O)OH$, F, phenyl, $CH_2C(=O)OCH_3$, $S(=O)_2CH_3$, OCH_2-phenyl, CH_2-phenyl, $C(=O)NH_2$, CHO, $-NH_2$, $NHC(=O)CH_3$, $C(=O)N(CH_3)_2$, $NHS(=O)_2CH_3$, $-CF_3$, 3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl, and $CH(CH_3)_2$;

- R_8 يتم اختيارها من المجموعة المكونة من :

methyl, *iso*-propyl, *iso*-butyl, *n*-propyl, *n*-butyl, 2-methyl-propenyl, 3-methyl-butyl, cyclopropyl, cyclobutyl, and cyclopentyl.

تشتمل بعض نماذج الاختراع الحالي على مشتقات 3-phenyl-pyrazole معينة كما هو موضح في الصيغة (Im)، فيما سبق، أو ملح منها مقبول صيدلانياً؛

حيث:-

- W هـــي $-CH_2-$ أو $-CH_2CH_2-$ أو $-CH_2C(=O)-$ أو $-CH_2CH_2CH_2-$ أو W لا تكـــون موجودة؛
- Y هي NH أو O أو غير موجودة؛
- Z غير موجودة أو $-CH_2-$ أو $-CH(OH)-$
- R_1 هي C_{1-6} alkyl ؛
- R_3 هي H أو halogen ؛
- R_4 يتم اختيارها من المجموعة المكونة من :

pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, piperidin-1-yl, piperidin-4-yl, piperidin-3-yl, morpholin-4-yl, piperazin-1-yl, pyridin-3-yl, pyridin-2-yl, pyridin-4-yl, azetidin-1-yl, thiomorpholin-4-yl and 2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptyl

كل منها به استبدال بمجموعات استبدال يتم اختيارها كل على حدة من المجموعة المكونة من CH_3 و $C(=O)O-$ t-butyl و $C(=O)OH$ و $C(=O)OEt$ و $NHC(=O)O$ t-butyl و OH و $C(=O)NHCH_2C(=O)OCH_3$ و $NHC(=O)CH_2C(=O)OCH_3$ و $C(=O)NHCH_2C(=O)OH$ و $NHC(=O)CH_2C(=O)OH$ و $C(=O)OCH_3$ و $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ و $OC(=O)CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ و $CH_2C(=O)OCH_2CH_3$ و OCH_3 و $CH_2C(=O)OH$ و

$OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ و $CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ و $C(=O)CH_3$ و phenyl -

$C(=O)OCH_2$، و

- R_8 يتم اختيارها من المجموعة المكونة من :

methyl, *iso*-propyl, *iso*-butyl, *n*-propyl, *n*-butyl, and 2-methyl-propenyl. تشتمل بعض

نماذج الاختراع الحالي على مشتقات 3-phenyl-pyrazole معينة كما هو موضح في الصيغة (Im)، فيما سبق، أو ملح منها مقبول صيدلانياً؛

حيث:-

- W هي $-CH_2CH_2-$ أو Y هي NH أو غير موجودة و R_1 هي CH_3 و R_4 هي :

4-acetyl-piperazin-1-yl, morpholin-4-yl, piperidin-4-yl or pyrrolidin-1-yl

R_8 هي phenyl أو C_{3-7} cycloalkyl ، بكل منها استبدال اختياري بمجموعة استبدال واحدة أو مجموعتين أو ثلاثة يتم اختيارها كل على حدة من المجموعة المكونة من $C(=O)CH_3$- وOCH_3- و CH_3 و F- و Cl- و Br- و CF_3- و hydroxyl .

تشتمل بعض نماذج الاختراع الحالي على مشتقات 3-phenyl-pyrazole معينة كما هو موضح في الصيغة (Ik)، فيما سبق، أو ملح منها مقبول صيدلانياً؛

حيث:-

- W هي $-CH_2-$ أو $-CH_2CH_2-$ أو $-CH_2C(=O)-$ أو $-CH_2CH_2CH_2-$ أو $-C(CH_3)_2C(=O)-$ أو $-CH_2CH(CH_3)-$ أو $-CH(CH_3)CH_2-$ أو $-C(CH_3)_2CH_2-$ أو $-CH_2C(CH_3)_2-$ ؛ أو W لا تكون موجودة؛

- X هي C(=O) أو غير موجودة؛
- Y هي NH أو O أو غير موجودة؛
- Z غيـــر موجـــودة أو هـــي 1,1-cyclopropyl أو $-CH_2-$ أو $-CH(OH)-$ أو $-CF_2-$ أو $-C(CH_3)_2-CH_2CH_2-$ أو $-CH_2CH_2CH_2-$ أو $-CH(CH_3)-$ أو $-C(=O)-$ ؛
- R_1 هي C_{1-6} alkyl ؛
- R_3 هي H أو halogen ؛
- R_4 يتم اختيارها من المجموعة المكونة من :

pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, piperidin-1-yl, piperidin-4-yl, piperidin-3-yl, morpholin-4-yl, piperazin-1-yl, pyridin-3-yl, pyridin-2-yl, pyridin-4-yl, azetidin-1-yl, thiomorpholin-4-yl, morpholin-2-yl, 2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl, [1,4]oxazepan-4-yl, 1,1-dioxo-1λ^6-thiomorpholin-4-yl, piperidin-2-yl, azepan-1-yl, pyrrolidin-3-yl, 3-oxo-piperazin-1-yl, 7-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl, and imidazol-1-yl

بكل منها استبدال اختياري يتم اختياره كل على حدة من المجموعة المكونة من:

CH_3, C(=O)O-*t*-butyl, C(=O)OH, C(=O)OEt, NHC(=O)O-*t*-butyl, OH, $C(=O)NHCH_2C(=O)OCH_3$, $NHC(=O)CH_2C(=O)OCH_3$, $C(=O)NHCH_2C(=O)OH$, $NHC(=O)CH_2C(=O)OH$, $C(=O)OCH_3$, $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, $OC(=O)CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2C(=O)OCH_2CH_3$, OCH_3, $CH_2C(=O)OH$, $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, $CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, $C(=O)CH_3$, and $C(=O)OCH_2-$

phenyl, $C(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, $C(=O)CH_2CH_2C(=O)OH$, F, phenyl, $CH_2C(=O)OCH_3$, $S(=O)_2CH_3$, OCH_2-phenyl, CH_2-phenyl, $C(=O)NH_2$, CHO, $-NH_2$, $NHC(=O)CH_3$, $C(=O)N(CH_3)_2$, $NHS(=O)_2CH_3$, $-CF_3$, 3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl, and $CH(CH_3)_2$;

٥ • R_8 يتم اختيارها من المجموعة المكونة من :

pyridin-3-yl, 6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl, 3-hydroxy-pyridin-2-yl, 6-methyl-pyridin-3-yl, 6-hydroxy-pyridin-3-yl, 1*H*-benzoimidazol-2-yl, benzooxazol-2-yl, benzothiazol-2-yl, thiophen-2-yl, furan-2-yl, 5-chloro-thiophen-2-yl, benzothiophen-2-yl, thiazol-2-yl, 5-methyl-isoxazol-3-yl, and pyridin-4-yl.

١٠ تشتمل بعض نماذج الاختراع الحالي على مشتقات 3-phenyl-pyrazole معينة كما هو موضح في الصيغة (Ik)، فيما سبق، أو ملح منها مقبول صيدلانياً؛

حيث:-

• W هـــي $-CH_2-$ أو $-CH_2CH_2-$ أو $-CH_2C(=O)-$ أو $-CH_2CH_2CH_2-$ ؛ أو W لا تكـــون موجودة؛

١٥ • X هي C(=O) أو غير موجودة؛

• Y هي NH أو O أو غير موجودة؛

• Z غير موجودة أو $-CH_2-$ أو $-CH(OH)-$ ؛

• R_1 هي alkyl C_{1-6} ؛

- R_3 هي H أو halogen ؛
- R_4 هي :

pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, piperidin-1-yl, piperidin-4-yl, piperidin-3-yl, morpholin-4-yl, piperazin-1-yl, pyridin-3-yl, pyridin-2-yl or pyridin-4-yl,

٥ بكل منها استبدال اختياري بمجموعات يتم اختيارها من المجموعة المكونة من:

- CH_3, C(=O)O-*t*-butyl, C(=O)OH, C(=O)OEt, NHC(=O)O-*t*-butyl, OH, $C(=O)NHCH_2C(=O)OCH_3$, $NHC(=O)CH_2C(=O)OCH_3$, $C(=O)NHCH_2C(=O)OH$, $NHC(=O)CH_2C(=O)OH$, $C(=O)OCH_3$, $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, $OC(=O)CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2C(=O)OCH_2CH_3$, OCH_3, $CH_2C(=O)OH$, $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, $CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, $C(=O)CH_3$, and $C(=O)OCH_2$-phenyl

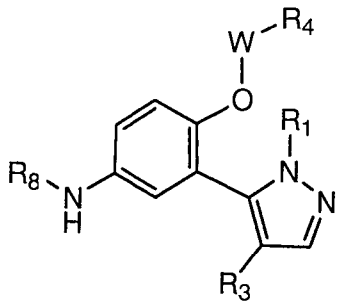
١٠

R_8 يتم اختيارها من المجموعة المكونة من :

pyridin-3-yl, 6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl, 3-hydroxy-pyridin-2-yl, 6-methyl-pyridin-3-yl, 6-hydroxy-pyridin-3-yl, 1*H*-benzoimidazol-2-yl, benzooxazol-2-yl and benzothiazol-2-yl.

١٥

تشتمل بعض نماذج الاختراع الحالي على مشتقات 3-phenyl-pyrazole معينة كما هو موضح في الصيغة (Io):-



(Io)

أو ملح منها مقبول صيدلانياً؛

حيث:

- W هي $-CH_2-$ أو $-CH_2CH_2-$ أو $-CH_2C(=O)-$ ؛
- R_1 هي alkyl C_{1-6} ؛
- R_3 هي H أو halogen ؛
- R_4 هي :

pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, piperidin-1-yl, piperidin-4-yl, piperidin-3-yl, morpholin-4-yl, piperazin-1-yl, pyridin-3-yl, pyridin-2-yl or pyridin-4-yl

بكل منها استبدال اختياري بمجموعات يتم اختيارها من المجموعة المكونة من: CH_3 و-t و $C(=O)O$ butyl و $C(=O)OH$ و $C(=O)Oet$ و $NHC(=O)O$ و t-butyl و OH و $C(=O)NHCH_2C(=O)OCH_3$ و $NHC(=O)CH_2C(=O)OCH_3$ و $C(=O)NHCH_2C(=O)OH$ و $NHC(=O)CH_2C(=O)OH$ و $C(=O)OCH_3$ و $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ و $OC(=O)CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ و $CH_2C(=O)OCH_2CH_3$ و OCH_3 و $CH_2C(=O)OH$ و

- phenyl و $C(=O)CH_3$, و $CH_2CH_2C(=O)OCH_3$ و $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$

و ، $C(=O)OCH_2$

- R_8 يتم اختيارها من المجموعة المكونة من :

1*H*-benzoimidazol-2-yl, benzooxazol-2-yl and benzothiazol-2-yl.

٥ تحتوي بعض نماذج الاختراع الحالي على كل توليفة من مركب أو أكثر يتم اختيارها من المجموعة التالية، حيث أن الرقم الذي يسبق كل مركب يشير إلى رقم المركب الذي سوف يستخدم في موضع في هذا الكشف.

1-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea; **#2:** 1-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea; **#3:** 1-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea; **#4:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-urea; **#5:** 1-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea; **#6:** 1-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea; **#7:** [3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-carbamic acid isopropyl ester; **#8:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-urea; **#9:** 1-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-chloro-phenyl)-urea; **#10:** 1-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(piperidin-4-ylmethoxy)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea;

#11: 1-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea; **#12:** [3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-carbamic acid isopropyl ester; **#13:** 1-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea; **#14:** 1-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea; **#15:** 1-{3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea; **#16:** 1-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea; **#17:** 1-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea; **#18:** 1-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea; **#19:** 1-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea; **#20:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamide; **#21:** 1-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-fluoro-phenyl)-urea; **#22:** 1-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(3-chloro-phenyl)-urea; **#23:** [3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-carbamic acid isobutyl ester; **#24:** 1-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-urea; **#25:** 1-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-hydroxy-phenyl)-urea; **#26:** 1-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-

chloro-2-hydroxy-phenyl)-urea; **#27:** 1-(2,4-Difluoro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-urea; **#28:** 1-(2,4-Difluoro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)-phenyl]-urea; **#29:** 1-(2,4-Difluoro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(pyridin-3-ylmethoxy)-phenyl]-urea; **#30:** [3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(pyridin-3-ylmethoxy)-phenyl]-carbamic acid isopropyl ester; **#31:** (R)-3-[4-[3-(2,4-Difluoro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester; **#32:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamide; **#33:** [3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-carbamic acid isopropyl ester; **#34:** [3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-carbamic acid isobutyl ester; **#35:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-2-phenyl-acetamide; **#36:** 4-[4-Acetylamino-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxymethyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester; **#37:** (R)-3-[4-Isopropoxycarbonylamino-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester; **#38:** (S)-3-[4-[3-(4-Fluoro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester; **#39:** (S)-3-[4-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester; **#40:** (S)-2-[4-[3-(2,4-Difluoro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxymethyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester; **#41:** (S)-2-[4-[3-(4-Fluoro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxymethyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester; **#42:** (R)-2-[4-[3-(4-

Chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxymethyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester; **#43:** 2-(4-Chloro-phenyl)-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamide; **#44:** 1-Benzyl-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-urea; **#45:** 1-(4-Chloro-benzyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-urea; **#46:** 1-(4-Fluoro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-urea; **#47:** 1-(3-Fluoro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-urea; **#48:** 4-[4-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxymethyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester; **#49:** 4-[4-[3-(4-Fluoro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxymethyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester; **#50:** 4-[4-[3-(2,4-Difluoro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxymethyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester; **#51:** 1-(2,4-Difluoro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(pyridin-4-ylmethoxy)-phenyl]-urea; **#52:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(piperidin-4-ylmethoxy)-phenyl]-urea; **#53:** 1-(4-Fluoro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(piperidin-4-ylmethoxy)-phenyl]-urea; **#54:** 1-(2,4-Difluoro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(piperidin-4-ylmethoxy)-phenyl]-urea; **#55:** 1-(2,4-Difluoro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl]-urea; **#56:** 1-(4-Fluoro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl]-urea; **#57:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl]-urea; **#58:** 1-(2,4-Difluoro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-

((S)-1-pyrrolidin-2-ylmethoxy)-phenyl]-urea; **#59:** 1-(4-Fluoro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-((S)-1-pyrrolidin-2-ylmethoxy)-phenyl]-urea; **#60:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-((R)-1-pyrrolidin-2-ylmethoxy)-phenyl]-urea; **#61:** (2R,4R)-4-[4-[3-(2,4-Difluoro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester; **#62:** (2R,4R)-4-[4-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester; **#63:** (2R,4R)-4-[4-[3-(2,4-Difluoro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-pyrrolidine-2-carboxylic acid; **#64:** (2R,4R)-4-[4-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-pyrrolidine-2-carboxylic acid; **#65:** 1-(2-Fluoro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-urea; **#66:** 1-(3-Chloro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-urea; **#67:** 1-(2-Chloro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-urea; **#68:** 1-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-phenyl-urea; **#69:** 1-(4-Bromo-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-urea; **#70:** 1-(3,5-Difluoro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-urea; **#71:** 1-(4-Methoxy-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-urea; **#72:** 1-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-urea; **#73:** 1-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-urea; **#74:** 1-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-

piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-urea; **#75:** 1-(3-Methoxy-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-urea; **#76:** 1-(3-Acetyl-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-urea; **#77:** (2S,4S)-4-[4-[3-(2,4-Difluoro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester; **#78:** (2S,4S)-4-[4-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester; **#79:** (2S,4S)-4-[4-[3-(2,4-Difluoro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-pyrrolidine-2-carboxylic acid; **#80:** 1-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-p-tolyl-urea; **#81:** 1-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-urea; **#82:** (2S,4S)-4-[4-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-pyrrolidine-2-carboxylic acid; **#83:** 1-[4-(2-Azetidin-1-yl-ethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(4-fluoro-phenyl)-urea; **#84:** 1-[4-(2-Azetidin-1-yl-ethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea; **#85:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[4-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#86:** 1-[4-(2-Azetidin-1-yl-ethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea; **#87:** 1-[4-(2-Azetidin-1-yl-ethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-urea; **#88:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[4-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#89:** 4-[4-[2-(4-Chloro-phenyl)-acetylamino]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxymethyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester; **#90:** 4-[4-Isobutoxycarbonylamino-2-(2-

methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxymethyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester; **#91:** 4-[4-Isopropoxycarbonylamino-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxymethyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester; **#92:** [3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(piperidin-4-ylmethoxy)-phenyl]-carbamic acid isopropyl ester; **#93:** 2-(4-Chloro-phenyl)-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(piperidin-4-ylmethoxy)-phenyl]-acetamide; **#94:** [3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(piperidin-4-ylmethoxy)-phenyl]-carbamic acid isobutyl ester; **#95:** 2-(4-Chloro-phenyl)-2-hydroxy-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamide; **#96:** 3-Methyl-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-butyramide; **#97:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-urea; **#98:** 1-{2-[4-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperidine-4-carboxylic acid ethyl ester; **#99:** (1-{2-[4-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperidin-4-yl)-carbamic acid tert-butyl ester; **#100:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[4-[2-((S)-3-hydroxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#101:** 1-(2,4-Difluoro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-urea; **#102:** 1-(4-Fluoro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-urea; **#103:** 1-{2-[4-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperidine-4-carboxylic acid; **#104:** 1-[4-[2-(4-Amino-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea; **#105:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamide; **#106:** 3-

Methyl-but-2-enoic acid [3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-amide; **#107:** [(1-{2-[4-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperidine-4-carbonyl)-amino]-acetic acid methyl ester; **#108:** N-(1-{2-[4-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperidin-4-yl)-malonamic acid methyl ester; **#109:** [(1-{2-[4-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperidine-4-carbonyl)-amino]-acetic acid; **#110:** N-(1-{2-[4-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperidin-4-yl)-malonamic acid; **#111:** (S)-1-{2-[4-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperidine-3-carboxylic acid methyl ester; **#112:** 1-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-urea; **#113:** [3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-carbamic acid isopropyl ester; **#114:** (S)-1-{2-[4-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperidine-3-carboxylic acid; **#115:** 1-(3-Chloro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-urea; **#116:** 1-(3-Fluoro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-urea; **#117:** 2-(4-Chloro-phenyl)-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamide; **#118:** [((S)-1-{2-[4-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperidine-3-carbonyl)-amino]-acetic acid methyl ester; **#119:** [((S)-1-{2-[4-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperidine-3-carbonyl)-amino]-acetic acid; **#120:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[4-[2-(4-

hydroxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#121:** 1-(2-{2-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[(pyridine-3-carbonyl)-amino]-phenoxy}-ethyl)-piperidine-4-carboxylic acid ethyl ester; **#122:** 1-{2-[4-(3-Methyl-butyrylamino)-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperidine-4-carboxylic acid ethyl ester; **#123:** 1-{2-[4-Butyrylamino-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperidine-4-carboxylic acid ethyl ester; **#124:** 1-{2-[2-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-pentanoylamino-phenoxy]-ethyl}-piperidine-4-carboxylic acid ethyl ester; **#125:** 1-{2-[4-[3-(2,4-Difluoro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester; **#126:** 1-{2-[4-[3-(2,4-Difluoro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperidine-2-carboxylic acid ethyl ester; **#127:** 4-[4-[3-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxymethyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester; **#128:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[4-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#129:** 1-(2,4-Difluoro-phenyl)-3-[4-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#130:** 1-(4-Fluoro-phenyl)-3-[4-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#131:** 1-(4-Chloro-benzyl)-3-[4-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#132:** 1-(2,4-Difluoro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-thiomorpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-urea; **#133:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-thiomorpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-urea; **#134:** 1-(2-{2-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[(6-trifluoromethyl-pyridine-3-carbonyl)-amino]-phenoxy}-

ethyl)-piperidine-4-carboxylic acid ethyl ester; **#135:** Succinic acid 1-{2-[4-[3-(4-chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperidin-4-yl ester methyl ester; **#136:** Hexanoic acid 1-{2-[4-[3-(4-chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperidin-4-yl ester; **#137:** 1-(2,4-Difluoro-phenyl)-3-[3-(4-fluoro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-urea; **#138:** (1-{2-[4-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperidin-4-yl)-acetic acid ethyl ester; **#139:** 1-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(piperidin-4-ylmethoxy)-phenyl]-urea; **#140:** 1-(2,4-Difluoro-phenyl)-3-[4-[2-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#141:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[4-[2-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#142:** (1-{2-[4-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperidin-4-yl)-acetic acid; **#143:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[4-[2-(3-hydroxy-azetidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#144:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-methyl-butyramide; **#145:** 1-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyridin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea; **#146:** 1-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea; **#147:** [3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-carbamic acid isobutyl ester; **#148:** Succinic acid (S)-1-{2-[4-[3-(4-chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperidin-3-yl ester methyl ester; **#149:** 1-(2,4-Difluoro-phenyl)-3-[4-[2-(3-

hydroxy-azetidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#150:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-methyl-butyramide; **#151:** 3-(1-{2-[4-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperidin-4-yl)-propionic acid methyl ester; **#152:** 1-(2,4-Difluoro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-phenyl]-urea; **#153:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-phenyl]-urea; **#154:** [3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-phenyl]-carbamic acid isopropyl ester; **#155:** [3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-phenyl]-carbamic acid isobutyl ester; **#156:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[4-[2-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#157:** (1-{2-[4-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperidin-3-yl)-acetic acid ethyl ester; **#158:** 4-{2-[4-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester; **#159:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[4-[2-((S)-3-methoxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#160:** 2-(4-Fluoro-phenyl)-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamide; **#161:** 2-(4-Methoxy-phenyl)-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamide; **#162:** 1-(2,4-Difluoro-phenyl)-3-[4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#163:** 1-(2,4-Difluoro-phenyl)-3-[4-[2-(3-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#164:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[4-[2-((R)-3-methoxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-

2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#165:** 2-(2,4-Difluoro-phenyl)-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamide; **#166:** N-[4-[2-((2S,6R)-2,6-Dimethyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-acetamide; **#167:** 1-[4-[2-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea; **#168:** Pentanoic acid [3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-amide; **#169:** 3-Hydroxy-pyridine-2-carboxylic acid [3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-amide; **#170:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-6-trifluoromethyl-nicotinamide; **#171:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-6-methyl-nicotinamide; **#172:** 5-{2-[4-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid tert-butyl ester; **#173:** 2-[4-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxymethyl]-morpholine-4-carboxylic acid benzyl ester; **#174:** 1-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(morpholin-2-ylmethoxy)-phenyl]-3-phenyl-urea; **#175:** (1-{2-[4-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperidin-3-yl)-acetic acid; **#176:** 4-(4-{2-[4-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperazin-1-yl)-4-oxo-butyric acid methyl ester; **#177:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[4-[2-(2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#178:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-6-hydroxy-nicotinamide; **#179:** Pentanoic acid {3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-

[2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-amide; **#180:** Pentanoic acid {3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-amide; **#181:** N-{3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-6-methyl-nicotinamide; **#182:** 1-(2,4-Difluoro-phenyl)-3-[4-[2-((2R,6S)-2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#183:** 1-[4-[2-((2R,6S)-2,6-Dimethyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(4-fluoro-phenyl)-urea; **#184:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[4-[2-((2R,6S)-2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#185:** 1-{2-[2-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-pentanoylamino-phenoxy]-ethyl}-piperidine-4-carboxylic acid; **#186:** 4-Chloro-N-[3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#187:** 4-(5-{2-[4-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-4-oxo-butyric acid methyl ester; **#188:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperazin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-urea; **#189:** 1-[4-[2-((2R,6S)-2,6-Dimethyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(3-fluoro-phenyl)-urea; **#190:** 2-(4-Chloro-phenyl)-N-[4-[2-((2R,6S)-2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-acetamide; **#191:** 4-(4-{2-[4-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperazin-1-yl)-4-oxo-butyric acid; **#192:** 1-(2,4-Difluoro-phenyl)-3-[4-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#193:** [4-[2-((2S,6R)-2,6-Dimethyl-morpholin-4-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-carbamic

acid isopropyl ester; **#194:** [(1-{2-[2-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-pentanoylamino-phenoxy]-ethyl}-piperidine-4-carbonyl)-amino]-acetic acid methyl ester; **#195:** [(1-{2-[2-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-pentanoylamino-phenoxy]-ethyl}-piperidine-4-carbonyl)-amino]-acetic acid; **#196:** (1H-Benzoimidazol-2-yl)-[3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-amine; **#197:** 1-{2-[4-(Benzooxazol-2-ylamino)-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperidine-4-carboxylic acid; **#198:** Benzothiazol-2-yl-[3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-amine; **#199:** Benzooxazol-2-yl-[3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-amine; **#200:** [(1-{2-[4-(Benzooxazol-2-ylamino)-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperidine-4-carbonyl)-amino]-acetic acid methyl ester; **#201:** 1-{2-[4-(Benzooxazol-2-ylamino)-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperidine-4-carboxylic acid ethyl ester; **#202:** [(1-{2-[4-(Benzooxazol-2-ylamino)-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperidine-4-carbonyl)-amino]-acetic acid; **#203:** Pentanoic acid [4-[2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-amide; **#204:** 3-(4-{2-[2-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-pentanoylamino-phenoxy]-ethyl}-piperazin-1-yl)-propionic acid ethyl ester; **#205:** 1-(2,4-Difluoro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(pyrrolidin-2-ylmethoxy)-phenyl]-urea; **#206:** (4-{2-[2-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-pentanoylamino-phenoxy]-ethyl}-piperazin-1-yl)-acetic acid; **#207:** 3-(4-{2-[2-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-pentanoylamino-phenoxy]-ethyl}-piperazin-1-yl)-propionic acid; **#208:** N-[4-[2-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-

pyrazol-3-yl)-phenyl]-6-trifluoromethyl-nicotinamide; **#209:** (4-{2-[4-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperazin-1-yl)-acetic acid methyl ester; **#210:** 4-(5-{2-[4-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-4-oxo-butyric acid; **#211:** 3-(1-{2-[4-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperidin-4-yl)-propionic acid; **#212:** (4-{2-[4-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperazin-1-yl)-acetic acid; **#213:** Pentanoic acid [4-[2-(3-methanesulfonyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-amide; **#214:** [3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-thiomorpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-carbamic acid isopropyl ester; **#215:** [3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-yl-ethoxy)-phenyl]-carbamic acid isopropyl ester; **#216:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-yl-ethoxy)-phenyl]-urea; **#217:** 1-(2,4-Difluoro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-yl-ethoxy)-phenyl]-urea; **#218:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[4-(2-imidazol-1-yl-ethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#219:** 1-(2,4-Difluoro-phenyl)-3-[4-(2-imidazol-1-yl-ethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#220:** 1-(2,4-Difluoro-phenyl)-3-[4-[2-(1,1-dioxo-1λ^6-thiomorpholin-4-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#221:** 3-Methyl-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-butyramide; **#222:** N-[4-[2-(3-Methoxy-azetidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-acetamide; **#223:** 4-Methyl-pentanoic acid {3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(4-hydroxy-

piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-amide; **#224:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[4-[2-(3-methoxy-azetidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#225:** N-{3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-trifluoromethyl-benzamide; **#226:** N-{3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(4-phenyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-trifluoromethyl-benzamide; **#227:** 1-(2,4-Difluoro-phenyl)-3-[4-[2-(3-methoxy-azetidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#228:** 2-(4-Chloro-phenyl)-N-[4-[2-(3-methoxy-azetidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-acetamide; **#229:** 1-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(3-fluoro-phenyl)-urea; **#230:** 1-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(2-fluoro-phenyl)-urea; **#231:** 1-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(3-chloro-phenyl)-urea; **#232:** 1-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-phenyl-urea; **#233:** 1-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(3,5-difluoro-phenyl)-urea; **#234:** 1-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(2,4-dichloro-phenyl)-urea; **#235:** 1-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-chloro-2-trifluoromethyl-phenyl)-urea; **#236:** 1-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-p-tolyl-urea; **#237:** 1-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-methoxy-phenyl)-urea; **#238:** (1-{2-[2-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-pentanoylamino-phenoxy]-ethyl}-piperidin-4-

yl)-acetic acid methyl ester; **#239:** N-{3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-trifluoromethyl-benzamide; **#240:** (1-{2-[2-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-pentanoylamino-phenoxy]-ethyl}-piperidin-4-yl)-acetic acid; **#241:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamide; **#242:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamide; **#243:** [4-[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-carbamic acid isopropyl ester; **#244:** [4-[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-carbamic acid butyl ester; **#245:** 1-(3-Fluoro-phenyl)-3-[4-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#246:** 1-(2-Fluoro-phenyl)-3-[4-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#247:** 1-(4-Methoxy-phenyl)-3-[4-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#248:** 1-(3-Chloro-phenyl)-3-[4-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#249:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamide; **#250:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[4-[2-(1,1-dioxo-1λ^6-thiomorpholin-4-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#251:** 1-[4-[2-(1,1-Dioxo-1λ^6-thiomorpholin-4-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(4-fluoro-phenyl)-urea; **#252:** 1-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-thiomorpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea; **#253:** 1-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-thiomorpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea; **#254:** 1-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(1,1-dioxo-1λ^6-

thiomorpholin-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-chloro-phenyl)-urea; **#255:** 1-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(1,1-dioxo-1λ^6-thiomorpholin-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea; **#256:** 1-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea; **#257:** 1-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea; **#258:** 1-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(3,4-difluoro-phenyl)-urea; **#259:** 1-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-urea; **#260:** 1-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(3-methoxy-phenyl)-urea; **#261:** 1-(3-Acetyl-phenyl)-3-[3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-urea; **#262:** 1-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(2,5-difluoro-phenyl)-urea; **#263:** 1-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(2,6-difluoro-phenyl)-urea; **#264:** 1-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-3-[3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-urea; **#265:** 1-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-naphthalen-1-yl-urea; **#266:** N-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(3-methoxy-azetidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-acetamide; **#267:** 1-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(3-methoxy-azetidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-chloro-phenyl)-urea; **#268:** 1-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(3-methoxy-azetidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea; **#269:** N-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-

pyrazol-3-yl)-4-[2-(3-methoxy-azetidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-(4-chloro-phenyl)-acetamide; **#270:** 1-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(3-methoxy-azetidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-fluoro-phenyl)-urea; **#271:** Cyclopropanecarboxylic acid [3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-amide; **#272:** Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-amide; ; ; **#273:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-4-fluoro-benzamide; **#274:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-2-(4-chloro-phenyl)-acetamide; **#275:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-methyl-butyramide; **#276:** N-[4-[2-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-methyl-butyramide; **#277:** N-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-methyl-butyramide; **#278:** N-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(3-hydroxy-azetidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-acetamide; **#279:** 1-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(3-hydroxy-azetidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-chloro-phenyl)-urea; **#280:** 4-Fluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#281:** 2,4-Difluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#282:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide; **#283:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-4-trifluoromethoxy-benzamide; **#284:** 1-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(3-hydroxy-azetidin-

1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea; **#285:** 1-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(3-hydroxy-azetidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-fluoro-phenyl)-urea; **#286:** 1-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(3-hydroxy-azetidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-(2-fluoro-phenyl)-urea; **#287:** Furan-2-carboxylic acid [3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-amide; **#288:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-2-fluoro-benzamide; **#289:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-fluoro-benzamide; **#290:** 1-[4-(1-Methyl-piperidin-4-yloxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-p-tolyl-urea; **#291:** 1-(3-Cyano-phenyl)-3-[4-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#292:** 1-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-3-[4-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#293:** N-[4-[2-((2R,6S)-2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-acetamide; **#294:** Cyclopropanecarboxylic acid [3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-amide; **#295:** Thiophene-2-carboxylic acid [3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-amide; **#296:** Furan-2-carboxylic acid [3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-amide; **#297:** 4-Fluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#298:** 1-{3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(3-hydroxy-azetidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-chloro-phenyl)-urea; **#299:** 1-{3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(3-hydroxy-azetidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea; **#300:** [1-(2-{2-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[(6-

trifluoromethyl-pyridine-3-carbonyl)-amino]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-yl]-acetic acid methyl ester; **#301:** [1-(2-{2-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[(6-trifluoromethyl-pyridine-3-carbonyl)-amino]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-yl]-acetic acid; **#302:** 3-Fluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#303:** 2-Fluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#304:** 1-(2,4-Difluoro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-urea; **#305:** [3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-(4-chloro-phenyl)-amine; **#306:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-2-cyclopropyl-acetamide; **#307:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-2-cyclopentyl-acetamide; **#308:** Cyclopropanecarboxylic acid [3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-amide; **#309:** Cyclobutanecarboxylic acid [3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-amide; **#310:** Cyclopentanecarboxylic acid [3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-amide; **#311:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-phenyl]-urea; **#312:** 1-(2,4-Difluoro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-phenyl]-urea; **#313:** 2-(4-Chloro-phenyl)-2,2-difluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamide; **#314:** 1-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-fluoro-phenyl)-urea; **#315:** 1-[3-(4-Chloro-2-

methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-methoxy-phenyl)-urea; **#316:** 1-(4-Bromo-phenyl)-3-[4-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#317:** 1-[4-(1-Methyl-piperidin-4-yloxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-urea; **#318:** 1-[4-(1-Methyl-piperidin-4-yloxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-urea; **#319:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[4-[2-((2S,6R)-2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#320:** 1-(2,4-Difluoro-phenyl)-3-[4-[2-((2S,6R)-2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#321:** 1-[4-[2-((2S,6R)-2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(4-fluoro-phenyl)-urea; **#322:** 4-(2-{2-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[3-(4-chloro-phenyl)-ureido]-phenoxy}-ethyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester; **#323:** 4-{2-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[3-(4-chloro-phenyl)-ureido]-phenoxymethyl}-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester; **#324:** 1-[4-[2-((2R,6S)-2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(4-methoxy-phenyl)-urea; **#325:** 2-(4-Chloro-phenyl)-N-[4-[2-((2S,6R)-2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-acetamide; **#326:** N-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(3-methoxy-azetidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-methyl-butyramide; **#327:** Thiophene-2-carboxylic acid [3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-yl-ethoxy)-phenyl]-amide; **#328:** 2-(4-Chloro-phenyl)-2,2-difluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamide; **#329:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-{3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-

yl)-4-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-phenyl}-urea; **#330:** 3-Methyl-N-{3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-phenyl}-butyramide; **#331:** (R)-2-{2-[4-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester; **#332:** 4-{2-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[(thiophene-2-carbonyl)-amino]-phenoxymethyl}-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester; **#333:** 5-Chloro-thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-amide; **#334:** 1-[4-(1-Acetyl-piperidin-4-ylmethoxy)-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea; **#335:** 1-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea; **#336:** Thiophene-2-carboxylic acid [3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-amide; **#337:** Thiophene-2-carboxylic acid [4-[2-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-amide; **#338:** Thiophene-2-carboxylic acid [3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-amide; **#339:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-((R)-2-piperidin-2-yl-ethoxy)-phenyl]-urea; **#340:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[4-(1,1-dimethyl-2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#341:** N-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(3-hydroxy-azetidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-(4-chloro-phenyl)-acetamide; **#342:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-2-(4-chloro-phenyl)-2,2-difluoro-acetamide; **#343:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide; **#344:**

Thiophene-2-carboxylic acid [3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(piperidin-4-ylmethoxy)-phenyl]-amide; **#345:** Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-amide; **#346:** 1-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(2,5-difluoro-phenyl)-urea; **#347:** Thiophene-2-carboxylic acid [3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-phenyl]-amide; **#348:** Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-amide; **#349:** (R)-4-Benzyloxy-2-{2-[4-[3-(4-fluoro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-1-carboxylic acid ethyl ester; **#350:** 1-[4-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea; **#351:** 1-[4-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea; **#352:** [4-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-carbamic acid isopropyl ester; **#353:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[4-[2-((R)-1-methyl-piperidin-2-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#354:** N-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(3-methoxy-azetidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-(4-chloro-phenyl)-2,2-difluoro-acetamide; **#355:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-propoxy)-phenyl]-urea; **#356:** 1-(4-Chloro-2-fluoro-phenyl)-3-[3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-urea; **#357:** Thiophene-2-carboxylic acid [4-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-amide; **#358:** 1-(2,4-Difluoro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-propoxy)-phenyl]-urea; **#359:** 1-(4-

Fluoro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-propoxy)-phenyl]-urea; **#360:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-4-fluoro-benzamide; **#361:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-2-(4-chloro-phenyl)-acetamide; **#362:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-2-cyclopentyl-acetamide; **#363:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[4-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#364:** (R)-3-[4-[2-(4-Chloro-phenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester; **#365:** (R)-3-[4-[3-(4-Fluoro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester; **#366:** (R)-3-[2-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(4-trifluoromethyl-benzoylamino)-phenoxy]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester; **#367:** 2-(4-Chloro-phenyl)-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-propoxy)-phenyl]-acetamide; **#368:** 2-(4-Chloro-phenyl)-2,2-difluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-propoxy)-phenyl]-acetamide; **#369:** 2-(4-Chloro-phenyl)-N-[4-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-acetamide; **#370:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[4-(1-methyl-2-morpholin-4-yl-ethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#371:** 2-(4-Chloro-phenyl)-2-hydroxy-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-((R)-pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl]-acetamide; **#372:** 1-(4-Fluoro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-((R)-pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl]-urea; **#373:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-((R)-pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide; **#374:** 4-[4-Acetylamino-2-

(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxymethyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester; **#375:** 1-(2,4-Difluoro-phenyl)-3-[4-(1-methyl-2-morpholin-4-yl-ethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#376:** 2-(4-Chloro-phenyl)-N-[4-(1-methyl-2-morpholin-4-yl-ethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-acetamide; **#377:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-2-(4-chloro-phenyl)-acetamide; **#378:** 1-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(piperidin-3-yloxy)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea; **#379:** 1-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(2,3-difluoro-phenyl)-urea; **#380:** Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(piperidin-4-ylmethoxy)-phenyl]-amide; **#381:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(piperidin-4-ylmethoxy)-phenyl]-2-(4-chloro-phenyl)-acetamide; **#382:** Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-phenyl]-amide; **#383:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-phenyl]-2-(4-chloro-phenyl)-acetamide; **#384:** 1-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(2,4,5-trifluoro-phenyl)-urea; **#385:** 1-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(2,3,4-trifluoro-phenyl)-urea; **#386:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-((R)-pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide; **#387:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-((R)-pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl]-4-chloro-benzamide; **#388:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-((R)-pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl]-4-fluoro-benzamide; **#389:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-((R)-pyrrolidin-3-

yloxy)-phenyl]-2,4-difluoro-benzamide; **#390:** 4-Chloro-N-[3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#391:** 1-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-((R)-pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea; **#392:** 1-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-((R)-pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea; **#393:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(piperidin-3-yloxy)-phenyl]-urea; **#394:** 1-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(piperidin-3-yloxy)-phenyl]-3-(4-fluoro-phenyl)-urea; **#395:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(piperidin-3-yloxy)-phenyl]-4-chloro-benzamide; **#396:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(piperidin-3-yloxy)-phenyl]-4-fluoro-benzamide; **#397:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(piperidin-3-yloxy)-phenyl]-2,4-difluoro-benzamide; **#398:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(piperidin-3-yloxy)-phenyl]-2-(4-fluoro-phenyl)-2-hydroxy-acetamide; **#399:** 4-Fluoro-N-[3-(4-fluoro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#400:** 2-(4-Chloro-phenyl)-N-[3-(4-fluoro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamide; **#401:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[4-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#402:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(piperidin-3-yloxy)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide; **#403:** 1-[4-(1,1-Dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(4-fluoro-phenyl)-urea; **#404:** 2-(4-Chloro-phenyl)-N-[4-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-acetamide; **#405:** 1-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(4-

chloro-phenyl)-urea; **#406:** 1-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(4-fluoro-phenyl)-urea; **#407:** 1-(2,4-Difluoro-phenyl)-3-[4-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#408:** 3,4-Difluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#409:** 2,4-Dichloro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#410:** 3,4-Dichloro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#411:** 3-Fluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide; **#412:** 5-Fluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-2-trifluoromethyl-benzamide; **#413:** 3,5-Difluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#414:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide; **#415:** 2-(4-Chloro-phenyl)-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-isobutyramide; **#416:** 1-(4-Chloro-phenyl)-cyclopropanecarboxylic acid [3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-amide; **#417:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-2-(4-chloro-phenyl)-isobutyramide; **#418:** 1-(4-Chloro-phenyl)-cyclopropanecarboxylic acid [3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-amide; **#419:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-2-(4-chloro-phenyl)-2-hydroxy-acetamide; **#420:** 1-[4-((R)-1-Benzyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea; **#421:** 1-(4-Chloro-

phenyl)-3-[4-[2-((S)-3-fluoro-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#422:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-((R)-piperidin-3-yloxy)-phenyl]-urea; **#423:** 2-(4-Chloro-phenyl)-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-((R)-piperidin-3-yloxy)-phenyl]-acetamide; **#424:** 2,4-Difluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#425:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#426:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-2-trifluoromethyl-benzamide; **#427:** N-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-2-(4-chloro-phenyl)-acetamide; **#428:** 1-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea; **#429:** 1-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(2,5-difluoro-phenyl)-urea; **#430:** N-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-4-chloro-benzamide; **#431:** N-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-4-fluoro-benzamide; **#432:** Benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid [3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-amide; **#433:** 2-(4-Chloro-phenyl)-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-((S)-piperidin-3-yloxy)-phenyl]-acetamide; **#434:** 2-(4-Chloro-phenyl)-2-hydroxy-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-((S)-piperidin-3-yloxy)-phenyl]-acetamide; **#435:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#436:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-2-thiophen-2-yl-acetamide; **#437:**

N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-fluoro-phenyl)-propionamide; **#438:** 1-(2,4-Difluoro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(piperidin-4-yloxy)-phenyl]-urea; **#439:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(piperidin-4-yloxy)-phenyl]-urea; **#440:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide; **#441:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3,4-difluoro-benzamide; **#442:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-methyl-2-pyrrolidin-1-yl-propoxy)-phenyl]-urea; **#443:** 2-(4-Chloro-phenyl)-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-methyl-2-pyrrolidin-1-yl-propoxy)-phenyl]-acetamide; **#444:** 3,4-Difluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(piperidin-4-yloxy)-phenyl]-benzamide; **#445:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(piperidin-4-yloxy)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide; **#446:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-methyl-2-pyrrolidin-1-yl-propoxy)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide; **#447:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-2-(4-fluoro-phenyl)-2-hydroxy-acetamide; **#448:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-2-(2-chloro-phenyl)-2-hydroxy-acetamide; **#449:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-4-fluoro-benzamide; **#450:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-fluoro-benzamide; **#451:** N-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide; **#452:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-

piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide; **#453:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3,4-difluoro-benzamide; **#454:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide; **#455:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-fluoro-benzamide; **#456:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3,4-difluoro-benzamide; **#457:** N-[4-[2-(2-Methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide; **#458:** 3-Fluoro-N-[4-[2-(2-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-benzamide; **#459:** 3,4-Difluoro-N-[4-[2-(2-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-benzamide; **#460:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[4-[2-(2-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#461:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-propionamide; **#462:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionamide; **#463:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-thiazol-2-yl-propionamide; **#464:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-pyridin-3-yl-propionamide; **#465:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-hydroxy-phenyl)-propionamide; **#466:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-methoxy-phenyl)-propionamide; **#467:** 2-(4-Chloro-phenyl)-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(piperidin-4-yloxy)-phenyl]-

acetamide; **#468:** 2,4-Difluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#469:** 3,4-Dichloro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#470:** N-[4-[2-((S)-3-Fluoro-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide; **#471:** N-[4-[2-((S)-3-Fluoro-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#472:** N-[4-[2-((S)-3-Fluoro-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-methyl-benzamide; **#473:** 3-Fluoro-N-[4-[2-((S)-3-fluoro-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-benzamide; **#474:** N-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-((S)-3-fluoro-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-4-fluoro-benzamide; **#475:** N-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-((S)-3-fluoro-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-fluoro-benzamide; **#476:** 4-Chloro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-methyl-2-pyrrolidin-1-yl-propoxy)-phenyl]-benzamide; **#477:** 2-Fluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide; **#478:** 1-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-urea; **#479:** 4-Chloro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#480:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#481:** N-[4-[2-(4-Fluoro-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide; **#482:** N-[4-[2-(4-Fluoro-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#483:** 3,4-Difluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-

ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#484:** 3-Chloro-4-fluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#485:** 4-Fluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#486:** 4-Fluoro-3-methyl-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#487:** 3-Fluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide; **#488:** 3-Fluoro-4-methyl-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#489:** 4-Chloro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#490:** 3,4-Dichloro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#491:** 4-Fluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#492:** N-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#493:** 3-Chloro-4-fluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#494:** 4-Fluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#495:** 3-Fluoro-4-methyl-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#496:** 4-Fluoro-3-methyl-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#497:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-2,4-difluoro-benzamide; **#498:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-4-chloro-benzamide; **#499:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-

ethoxy)-phenyl]-4-methyl-benzamide; **#500:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#501:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-chloro-benzamide; **#502:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#503:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-2,4-difluoro-benzamide; **#504:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-4-chloro-benzamide; **#505:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-4-methyl-benzamide; **#506:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#507:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-chloro-benzamide; **#508:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#509:** 4-Fluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#510:** 4-Methyl-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#511:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-4-trifluoromethoxy-benzamide; **#512:** 3-Chloro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#513:** 3-Fluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#514:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[4-(2-methyl-2-morpholin-4-yl-propoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#515:** N-[4-(2-Methyl-2-morpholin-4-yl-propoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#516:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-

2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-fluoro-benzamide; **#517:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-4-fluoro-benzamide; **#518:** N-[4-(2-Methyl-2-morpholin-4-yl-propoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide; **#519:** 4-Chloro-3-fluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#520:** 4-Chloro-N-[3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-fluoro-benzamide; **#521:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-fluoro-phenyl)-propionamide; **#522:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(3-fluoro-phenyl)-propionamide; **#523:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-propionamide; **#524:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-2,4-difluoro-benzamide; **#525:** 3,4-Dichloro-N-[3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#526:** 3-Chloro-N-[3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-4-fluoro-benzamide; **#527:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#528:** 3-Chloro-N-[3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#529:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-methyl-benzamide; **#530:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-4-trifluoromethoxy-benzamide; **#531:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-4-methoxy-

benzamide; **#532:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-4-methyl-benzamide; **#533:** N-{3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-trifluoromethyl-benzamide; **#534:** 2,4-Difluoro-N-{3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-phenyl}-benzamide; **#535:** 3-Chloro-4-fluoro-N-{3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-phenyl}-benzamide; **#536:** N-[4-[2-(3,3-Difluoro-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#537:** 4-Fluoro-N-[4-[2-(4-fluoro-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-methyl-benzamide; **#538:** 3-Chloro-4-fluoro-N-[4-[2-(4-fluoro-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-benzamide; **#539:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-((S)-1-methyl-pyrrolidin-2-ylmethoxy)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#540:** 3-Chloro-4-fluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-((S)-1-methyl-pyrrolidin-2-ylmethoxy)-phenyl]-benzamide; **#541:** 4-Chloro-3-fluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#542:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-pyridin-3-yl-propionamide; **#543:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-thiophen-2-yl-propionamide; **#544:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-thiazol-2-yl-propionamide; **#545:** 3-Chloro-N-[4-[2-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-4-fluoro-benzamide; **#546:** N-[4-[2-(3,3-Difluoro-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-4-fluoro-3-methyl-

benzamide; **#547:** 4-Fluoro-3-methyl-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-((S)-1-methyl-pyrrolidin-2-ylmethoxy)-phenyl]-benzamide; **#548:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-2,4-difluoro-benzamide; **#549:** 5-Methyl-isoxazole-3-carboxylic acid [3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-amide; **#550:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionamide; **#551:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(2-chloro-phenyl)-propionamide; **#552:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(2,6-dichloro-phenyl)-propionamide; **#553:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-methoxy-phenyl)-propionamide; **#554:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-hydroxy-phenyl)-propionamide; **#555:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-((R)-1-methyl-pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#556:** 3-Chloro-4-fluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-((R)-1-methyl-pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl]-benzamide; **#557:** 5-Methyl-isoxazole-3-carboxylic acid [3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-((R)-1-methyl-pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl]-amide; **#558:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-fluoro-4-trifluoromethyl-benzamide; **#559:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-fluoro-4-methyl-benzamide; **#560:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-4-fluoro-3-trifluoromethyl-benzamide; **#561:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-

morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-4-fluoro-3-methyl-benzamide; **#562:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-isonicotinamide; **#563:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-nicotinamide; **#564:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#565:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-4-cyano-benzamide; **#566:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-yl-ethoxy)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide; **#567:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-yl-ethoxy)-phenyl]-4-trifluoromethoxy-benzamide; **#568:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#569:** 3,4-Difluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#570:** 4-Fluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#571:** 4-Fluoro-3-methyl-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#572:** N-{3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-trifluoromethyl-benzamide; **#573:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-2-fluoro-4-trifluoromethyl-benzamide; **#574:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propionamide; **#575:** N-[4-[2-((S)-3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#576:** 3-Chloro-4-fluoro-N-[4-[2-((S)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-benzamide; **#577:** N-{3-

(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-((S)-3-fluoro-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-2,4-difluoro-benzamide; **#578:** 3-Chloro-4-fluoro-N-{3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-benzamide; **#579:** N-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3,4-difluoro-benzamide; **#580:** N-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-2,4-difluoro-benzamide; **#581:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamide; **#582:** 4-Fluoro-N-[4-[2-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#583:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-((R)-1-methyl-pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl]-2,4-difluoro-benzamide; **#584:** N-[4-[2-((R)-3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#585:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-((R)-1-methyl-pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl]-3,4-difluoro-benzamide; **#586:** N-[4-[2-((S)-3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide; **#587:** N-[4-((S)-4-Benzyl-morpholin-3-ylmethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#588:** N-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#589:** N-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide; **#590:** 1-[4-[2-(2-Methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-urea; **#591:** 1-[4-[2-(2-Methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-

methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-urea; **#592:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-((S)-1-morpholin-3-ylmethoxy)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#593:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-((R)-1-morpholin-3-ylmethoxy)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#594:** N-[4-((R)-4-Benzyl-morpholin-3-ylmethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#595:** N-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-4-fluoro-benzamide; **#596:** N-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-fluoro-benzamide; **#597:** 3-Fluoro-N-[4-[2-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide; **#598:** 3,4-Difluoro-N-[4-[2-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-benzamide; **#599:** N-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-2-(4-chloro-phenyl)-acetamide; **#600:** N-[4-[2-(4-Methoxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide; **#601:** N-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-4-chloro-benzamide; **#602:** N-[4-[2-(4-Methoxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#603:** N-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-chloro-benzamide; **#604:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-yl-ethoxy)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide; **#605:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-

trifluoromethyl-benzamide; **#606:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-fluoro-4-trifluoromethyl-benzamide; **#607:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-yl-ethoxy)-phenyl]-4-fluoro-3-methyl-benzamide; **#608:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-yl-ethoxy)-phenyl]-4-fluoro-3-trifluoromethyl-benzamide; **#609:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-thiomorpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide; **#610:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-thiomorpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#611:** 1-[4-[2-(4-Methoxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-urea; **#612:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-thiomorpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-fluoro-4-trifluoromethyl-benzamide; **#613:** 1-[4-[2-(4-Methoxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-urea; **#614:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-thiomorpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-4-fluoro-3-trifluoromethyl-benzamide; **#615:** N-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-((S)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-2,4-difluoro-benzamide; **#616:** N-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-((S)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-4-chloro-benzamide; **#617:** 1-[4-((R)-4-Benzyl-morpholin-3-ylmethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea; **#618:** 4-Chloro-N-[4-[2-((R)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-benzamide; **#619:** 2-(4-Chloro-phenyl)-N-[4-[2-((R)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-

acetamide; **#620:** N-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-fluoro-4-trifluoromethyl-benzamide; **#621:** N-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-4-fluoro-3-trifluoromethyl-benzamide; **#622:** N-{3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(3-oxo-piperazin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-trifluoromethyl-benzamide; **#623:** 2-(4-Chloro-phenyl)-N-{3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(3-oxo-piperazin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-acetamide; **#624:** 4-Fluoro-3-methyl-N-{3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(3-oxo-piperazin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-benzamide; **#625:** N-[4-[2-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#626:** N-[4-[2-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide; **#627:** N-[4-{2-[4-(3-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide; **#628:** 2-(4-Chloro-phenyl)-N-[4-{2-[4-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-acetamide; **#629:** 4-Fluoro-3-methyl-N-[4-{2-[4-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-benzamide; **#630:** 2-(4-Chloro-phenyl)-N-[4-[2-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-acetamide; **#631:** 1-(4-Chloro-benzyl)-3-[4-[2-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#632:** 1-(4-Fluoro-benzyl)-3-[4-[2-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#633:** N-{3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-4-

trifluoromethyl-benzamide; **#634:** N-{3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-trifluoromethyl-benzamide; **#635:** N-{3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3,4-difluoro-benzamide; **#636:** N-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-4-fluoro-benzamide; **#637:** N-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-fluoro-benzamide; **#638:** N-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-2,4-difluoro-benzamide; **#639:** N-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3,4-dichloro-benzamide; **#640:** N-{3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(2-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-4-trifluoromethyl-benzamide; **#641:** N-{3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(2-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3,4-difluoro-benzamide; **#642:** 1-(4-Chloro-benzyl)-3-{3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(2-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-urea; **#643:** 1-{3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(2-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-fluoro-benzyl)-urea; **#644:** N-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(2-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-4-trifluoromethyl-benzamide; **#645:** N-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(2-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3,4-difluoro-benzamide; **#646:** 1-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(2-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-fluoro-benzyl)-urea; **#647:** 4-Chloro-N-{3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(3-oxo-piperazin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-benzamide; **#648:** 1-(4-

Chloro-benzyl)-3-[3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-urea; **#649:** 1-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-fluoro-benzyl)-urea; **#650:** 1-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(3-fluoro-benzyl)-urea; **#651:** 4-{2-[2-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(4-trifluoromethyl-benzoylamino)-phenoxy]-ethyl}-piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester; **#652:** N-{3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(3-oxo-piperazin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-4-fluoro-benzamide; **#653:** 4-{2-[4-(3-Fluoro-benzoylamino)-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester; **#654:** 4-{2-[4-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperazine-1-carboxylic acid ethyl ester; **#655:** (1-{2-[4-(3-Fluoro-benzoylamino)-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperidin-4-yl)-carbamic acid tert-butyl ester; **#656:** (1-{2-[2-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-trifluoromethyl-benzoylamino)-phenoxy]-ethyl}-piperidin-4-yl)-carbamic acid tert-butyl ester; **#657:** (1-{2-[4-[2-(4-Chloro-phenyl)-acetylamino]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperidin-4-yl)-carbamic acid tert-butyl ester; **#658:** 1-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-benzyl-urea; **#659:** N-[4-[2-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#660:** N-[4-[2-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-fluoro-benzamide; **#661:** N-[4-[2-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-2-(4-chloro-phenyl)-acetamide; **#662:** (1-{2-[4-(3-Fluoro-benzoylamino)-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-

yl)-phenoxy]-ethyl}-piperidin-4-yl)-carbamic acid ethyl ester; **#663:** (1-{2-[2-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-trifluoromethyl-benzoylamino)-phenoxy]-ethyl}-piperidin-4-yl)-carbamic acid ethyl ester; **#664:** 1-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-phenyl]-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-urea; **#665:** 1-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-phenyl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-urea; **#666:** 1-(4-Chloro-benzyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-phenyl]-urea; **#667:** 2-(4-Chloro-phenyl)-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-phenyl]-acetamide; **#668:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide; **#669:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#670:** N-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(3-oxo-piperazin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-chloro-benzamide; **#671:** 1-(3-Fluoro-benzyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-phenyl]-urea; **#672:** 4-Chloro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-phenyl]-benzamide; **#673:** 3,4-Difluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-phenyl]-benzamide; **#674:** N-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(3-oxo-piperazin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-trifluoromethyl-benzamide; **#675:** 1-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(3-oxo-piperazin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-chloro-phenyl)-urea; **#676:** 1-(4-Fluoro-benzyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-phenyl]-urea; **#677:** N-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(3-oxo-piperazin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-fluoro-benzamide; **#678:** N-{3-(4-

Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(4-methyl-3-oxo-piperazin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-trifluoromethyl-benzamide; **#679:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-pyrrolidin-1-yl-propoxy)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide; **#680:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-pyrrolidin-1-yl-propoxy)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#681:** 4-Chloro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-pyrrolidin-1-yl-propoxy)-phenyl]-benzamide; **#682:** 3,4-Difluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-pyrrolidin-1-yl-propoxy)-phenyl]-benzamide; **#683:** 2-(4-Chloro-phenyl)-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-pyrrolidin-1-yl-propoxy)-phenyl]-acetamide; **#684:** 1-(2,4-Difluoro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-pyrrolidin-1-yl-propoxy)-phenyl]-urea; **#685:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-pyrrolidin-1-yl-propoxy)-phenyl]-urea; **#686:** 1-(4-Chloro-benzyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-pyrrolidin-1-yl-propoxy)-phenyl]-urea; **#687:** N-{3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(3-oxo-piperazin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-trifluoromethyl-benzamide; **#688:** N-[4-(3-Imidazol-1-yl-propoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide; **#689:** N-[4-(3-Imidazol-1-yl-propoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#690:** 2-(4-Chloro-phenyl)-N-[4-(3-imidazol-1-yl-propoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-acetamide; **#691:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[4-(3-imidazol-1-yl-propoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea; **#692:** 1-[4-((S)-4-Benzyl-morpholin-3-ylmethoxy)-3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(4-fluoro-phenyl)-urea; **#693:** 1-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-((S)-1-morpholin-3-ylmethoxy)-phenyl]-3-(4-fluoro-phenyl)-urea; **#694:** N-[4-((S)-4-Benzyl-

morpholin-3-ylmethoxy)-3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#695:** 3-Chloro-N-{3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(4-methyl-3-oxo-piperazin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-benzamide; **#696:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-((S)-1-morpholin-3-ylmethoxy)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#697:** 4-{2-[2-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-trifluoromethyl-benzoylamino)-phenoxy]-ethyl}-4-methyl-morpholin-4-ium; **#698:** 1-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(2-fluoro-benzyl)-urea; **#699:** 1-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(3-fluoro-benzyl)-urea; **#700:** 1-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(4-fluoro-benzyl)-urea; **#701:** 1-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(2,4-dichloro-benzyl)-urea; **#702:** 1-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(1-phenyl-ethyl)-urea; **#703:** N-[4-[2-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#704:** N-[4-[2-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-fluoro-benzamide; **#705:** N-[4-[2-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-chloro-benzamide; **#706:** N-[4-[2-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-chloro-4-fluoro-benzamide; **#707:** N-[4-[2-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide; **#708:** N-[4-[2-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-

ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-chloro-benzamide; **#709:** 1-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(4-trifluoromethyl-benzyl)-urea; **#710:** 1-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(3-trifluoromethyl-benzyl)-urea; **#711:** 1-[4-[2-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(4-fluoro-phenyl)-urea; **#712:** 1-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(4-chloro-benzyl)-urea; **#713:** (S)-1-{2-[2-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-trifluoromethyl-benzoylamino)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide; **#714:** N-{3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(4-formyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-trifluoromethyl-benzamide; **#715:** 1-{2-[2-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-trifluoromethyl-benzoylamino)-phenoxy]-ethyl}-piperidine-4-carboxylic acid amide; **#716:** 4-{2-[2-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-trifluoromethyl-benzoylamino)-phenoxy]-ethyl}-piperazine-1-carboxylic acid amide; **#717:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-acetamide; **#718:** (1-{2-[2-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-trifluoromethyl-benzoylamino)-phenoxy]-ethyl}-piperidin-4-yl)-carbamic acid tert-butyl ester; **#719:** N-[4-[2-(4-Amino-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#720:** N-[4-[2-(4-Acetylamino-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#721:** 1-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(2-chloro-benzyl)-urea; **#722:** 1-[4-[2-

(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(2-fluoro-benzyl)-urea; **#723:** 4-{2-[2-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-trifluoromethyl-benzoylamino)-phenoxy]-ethyl}-piperazine-1-carboxylic acid dimethylamide; **#724:** N-{3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-trifluoromethyl-benzamide; **#725:** N-{3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-trifluoromethyl-benzamide; **#726:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#727:** 3-Chloro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#728:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#729:** 3-Fluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#730:** 3,4-Difluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#731:** N-[4-[2-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-2,4-difluoro-benzamide; **#732:** 3-Fluoro-4-methyl-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#733:** 3-Methoxy-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#734:** 1-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(2,4-difluoro-benzyl)-urea; **#735:** N-{3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(3,3-difluoro-azetidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-trifluoromethyl-benzamide; **#736:** 1-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-

(3-fluoro-benzyl)-urea; **#737:** 1-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(2-fluoro-benzyl)-urea; **#738:** 1-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(4-fluoro-benzyl)-urea; **#739:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-4-fluoro-benzamide; **#740:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-3-fluoro-benzamide; **#741:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-2-fluoro-benzamide; **#742:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-3-methoxy-benzamide; **#743:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-4-methyl-benzamide; **#744:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-3-fluoro-4-methyl-benzamide; **#745:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-4-fluoro-3-methyl-benzamide; **#746:** 1-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-benzyl-urea; **#747:** 1-{2-[4-(3-Fluoro-benzoylamino)-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperidine-4-carboxylic acid amide; **#748:** 4-{2-[4-(3-Fluoro-benzoylamino)-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperazine-1-carboxylic acid amide; **#749:** 1-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-benzoyl-urea; **#750:** N-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-benzamide; **#751:** N-{3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethoxy]-phenyl}-3-

trifluoromethyl-benzamide; **#752:** 3-Fluoro-N-[4-[2-(4-formyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-benzamide; **#753:** 3-Fluoro-N-[4-[2-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-benzamide; **#754:** 3-Fluoro-N-{3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-benzamide; **#755:** N-[4-[2-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-methoxy-benzamide; **#756:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-oxo-2-piperazin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#757:** N-{3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(4-methanesulfonylamino-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-trifluoromethyl-benzamide; **#758:** N-[4-[2-(4-Acetyl-[1,4]diazepan-1-yl)-ethoxy]-3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-2,4-difluoro-benzamide; **#759:** 2,5-Difluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#760:** 3,5-Dimethoxy-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#761:** 3,5-Difluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#762:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-2-phenyl-acetamide; **#763:** 2-(2-Chloro-phenyl)-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamide; **#764:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide; **#765:** 2-(2-Methoxy-phenyl)-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamide; **#766:** 2-(3-Fluoro-phenyl)-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamide; **#767:** 2-(3-Chloro-phenyl)-N-[3-

(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamide; **#768:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide; **#769:** 2-(3-Methoxy-phenyl)-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamide; **#770:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-2-m-tolyl-acetamide; **#771:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-2-p-tolyl-acetamide; **#772:** 2-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamide; **#773:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-2-o-tolyl-acetamide; **#774:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-[1,4]diazepan-1-yl-ethoxy)-phenyl]-2,4-difluoro-benzamide; **#775:** N-{3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-2,4-difluoro-benzamide; **#776:** N-[4-[2-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-2,4-difluoro-benzamide; **#777:** 1-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(3-fluoro-benzyl)-urea; **#778:** N-[4-[2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-fluoro-benzamide; **#779:** Cyclobutanecarboxylic acid [3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-amide; **#780:** Cyclopentanecarboxylic acid [3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-amide; **#781:** Cyclohexanecarboxylic acid [3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-amide; **#782:** N-{3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(4-

formyl-[1,4]diazepan-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-2,4-difluoro-benzamide; **#783:** 1-[4-[2-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(3-fluoro-benzyl)-urea; **#784:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-2,4-difluoro-benzamide; **#785:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-3-methyl-benzamide; **#786:** 4-{2-[4-(2,4-Difluoro-benzoylamino)-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperazine-1-carboxylic acid amide; **#787:** N-[4-[2-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-2-fluoro-benzamide; **#788:** 1-{2-[2-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-fluoro-benzoylamino)-phenoxy]-ethyl}-piperidine-4-carboxylic acid amide; **#789:** 3-Methoxy-N-{3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-benzamide; **#790:** N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperazin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-2,4-difluoro-benzamide; **#791:** 4-{2-[4-(3-Methoxy-benzoylamino)-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperazine-1-carboxylic acid amide; **#792:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-2-pyridin-3-yl-acetamide; **#793:** 2-(2-Fluoro-phenyl)-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamide; **#794:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide; **#795:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-2-thiophen-2-yl-acetamide; **#796:** 3-Fluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperazin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#797:** N-[4-[2-(4-Cyclopropanecarbonyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-

methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-fluoro-benzamide; **#798:** 3-Fluoro-N-[4-[2-(4-isobutyryl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-benzamide; **#799:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-2-pyridin-2-yl-acetamide; **#800:** (R)-1-{2-[2-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-trifluoromethyl-benzoylamino)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide; **#801:** (R)-1-{2-[4-(3-Chloro-4-fluoro-benzoylamino)-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide; **#802:** (S)-1-{2-[2-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(4-trifluoromethyl-benzoylamino)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide; **#803:** (S)-1-{2-[4-(3-Chloro-4-fluoro-benzoylamino)-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide; **#804:** (S)-1-{2-[2-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-trifluoromethyl-benzoylamino)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide; **#805:** N-[4-[2-(4-Amino-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-fluoro-benzamide; **#806:** N-[4-[2-(4-Amino-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#807:** N-[4-[2-(4-Amino-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-2-(4-chloro-phenyl)-acetamide; **#808:** [3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-(4-trifluoromethyl-phenyl)-amine; **#809:** [3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-(4-chloro-phenyl)-amine; **#810:** [3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-(4-fluoro-phenyl)-amine; **#811:** [3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-(3-fluoro-phenyl)-amine; **#812:** [3-(4-Chloro-2-methyl-

2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-(4-trifluoromethyl-phenyl)-amine; **#813:** [3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-(4-fluoro-phenyl)-amine; **#814:** [3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-(3-chloro-phenyl)-amine; **#815:** [3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-(3-fluoro-phenyl)-amine; **#816:** [3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-(3,4-difluoro-phenyl)-amine; **#817:** [3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-amine; **#818:** [3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-pyridin-3-yl-amine; **#819:** 1-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-chloro-phenyl)-urea; **#820:** Thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-amide; **#821:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-4-fluoro-benzamide; **#822:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-2-(4-chloro-phenyl)-acetamide; **#823:** 3,4-Dichloro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide; **#824:** N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide; **#825:** N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-fluoro-benzamide; **#826:** 4-Fluoro-N-[4-[2-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide; **#827:** N-[4-[2-(8-Acetyl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-fluoro-

benzamide; **#828:** N-[4-[2-(3-Acetyl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-fluoro-benzamide; **#829:** N-[4-[2-(8-Acetyl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-methoxy-benzamide; **#830:** N-[4-[2-(3-Acetyl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-methoxy-benzamide; **#831:** (S)-3-[4-[3-(2,4-Difluoro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester; **#832:** (R)-3-[4-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester; **#833:** (R)-2-[4-[3-(2,4-Difluoro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxymethyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester; **#834:** (R)-2-[4-[3-(4-Fluoro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxymethyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester; **#835:** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-((R)-pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl]-urea; and **#836:** 1-(4-Fluoro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-((S)-1-pyrrolidin-2-ylmethoxy)-phenyl]-urea.

بالإضافة إلى ذلك، تتضمن مركبات الاختراع الحالي، مثل الصيغة (I) والصيغ المتعلقة بها كل الأملاح والذوابات وبشكل خاص hydrate المقبولة صيدلانياً الخاصة بتلك المركبات.

يجب إدراك أن الاختراع الحالي يتضمن كل مزدوجات التجاسم والمتشاكلات ومخاليط منها بالنسبة لكل مركب والصيغ العامة التي يتم وصفها هنا بمجرد الكشف عنها بشكل فردي مع إعطاء اسم كيميائي فراغي خاص لكل chiral atom ، على سبيل المثال، ذرة كربون .

يمكن تحضير المركبات التي لها الصيغة (Ia) طبقاً للاختراع الحالي وفقاً لمخططات التخليق العام الموضحة في الأشكال من (١) إلى (٢) إلى جانب الإجراءات الواردة فيما تم نشره بخصوص هذا الموضوع والتي يمكن أن يستخدمها ذوو الخبرة في هذا المجال. تتضح الكواشف النموذجية والإجراءات الخاصة بتلك التفاعلات في هذه الوثيقة فيما بعد في الأمثلة العملية. يمكن إجراء عمليات الحماية ونزع الحماية بإجراءات معروفة عموماً في الفن (راجع، على سبيل المثال: Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., ProtedtingGroups in Organic Synthesis, 3rd Edition, 1999 [Wiley].

والتي تم تضمينها بالكامل من هنا في هذه الوثيقة كمرجع).

يتضمن أيضاً الاختراع الحالي مزدوجات تجاسم diastereomers إلى جانب ايسومرات ضوئية optical isomers ، على سبيل المثال مخاليط متشاكلات تحتوي على مخاليط racemic ، بالإضافة إلى متشاكلات فردية enantiomers ومزدوجات تجاسم diastereomers ، والتي تنشأ نتيجة للهياكل غير المتماثلة في بعض مركبات الاختراع. تتحقق عملية فصل للايسومرات الفردية individual isomers مثل، CHIRAL HPLC وإعادة تبلور خليط مزدوجات تجاسم diastereomers وما شابه ذلك أو التخليق الانتقائي مثل التخليق الإنتقائي للمتشاكلات وما شابه ذلك للايسومرات الفردية بتطبيق طرق مختلفة معروفة جيدة لذوي الخبرة في هذا المجال.

دواعي وطرق العلاج :

بالإضافة إلى الاستخدامات المفيدة السابقة بالنسبة لمعدلات نشاط مستقبل 5-HT_{2A} والتي تم الكشف عنها هنا في هذه الوثيقة، ويعتقد أن المركبات التي تم الكشف عنها في هذه الوثيقة مفيدة في علاج أمراض واضطرابات إضافية مختلفة، وفي تخفيف الأعراض المصاحبة لها. ويتضمن

ذلك وبدون حصر على ما يلي:-

١- العلاج المضاد لتجمع الصفائح الدموية (تجمع الصفائح الدموية بتأثير مستقبل $5\text{-}HT_{2A}$)

توصف العوامل المضادة لتجمع الصفائح الدموية (مضادات تجمع الصفائح) لأشكال مختلفة من الحالات. على سبيل المثال، يتم استخدامها في مرض الشريان التاجي coronary artery disease للمساعدة في تجنب احتشاء عضلة القلب myocardial infarction أو السكتة الدماغية stroke في مرضى معرضين لحدوث جلطات دموية سادة (على سبيل المثال جلطة الشريان التاجي coronary thrombosis).

في حالة احتشاء عضلة القلب myocardial infarction (النوبة القلبية heart attack)، لا تستقبل عضلة القلب الدم الكافي الغني بالـ oxygen نتيجة لإنسداد في الأوعية الدموية التاجية. إذا تم إعطاء مضادات تجمع الصفائح الدموية أثناء النوم أو بعدها مباشرة (من المفضل خلال ٣٠ دقيقة)، فمن الممكن أن تقلل مقدار الضرر الذي يحدث في القلب.

نوبة فقر الدم المؤقتة transient ischemic attack ("TIA" أو "النوبة البسيطة") هي الخلل البسيط في تدفق oxygen إلى المخ نتيجة للانخفاض في الدم المتدفق خلال الشرايين، عادة بسبب الجلطة الدموية السادة. وقد وجد أن العقاقير المضادة لتجمع الصفائح فعالة في تجنب حدوث TIAs.

الذبحة angina هي ألم صدري مؤقت وفي الغالب يكون متكرر الحدوث، يحدث فيه ضغط أو عدم راحة بسبب التدفق غير الكافي من الدم الغني بالـ oxygen (فقر الدم) إلى بعض أجزاء القلب. وفي مرضى الذبحة angina ، يمكن أن يقلل العلاج المضاد لتجمع الصفائح تأثيرات الذبحة angina والتعرض لمخاطر احتشاء عضلة القلب myocardial infarction .

السكتة الدماغية stroke هي حالة لا يستقبل فيها المخ الكمية الكافية من الدم الغني بالـ oxygen ، عادة نتيجة لانسداد وعاء دموي في المخ نتيجة لجلطة دموية. في المرضى الأكثر تعرضاً لمخاطر السكتة الدماغية stroke ، وجد أن استخدام مضادات تجمع الصفائح الدموية بانتظام تمنع تكون الجلطات الدموية والتي تسبب في السكتة الدماغية stroke الأولى أو الثانية.

٥ تقويم الأوعية جراحياً عبارة عن تقنية مبنية على القثطرة تستخدم لتفتيح الشرايين المسدودة بالجلطة الدموية. وسواء تم عمل التشكيل مباشرة بعد ذلك الإجراء للمحافظة على بقاء الشريان مفتوحاً أو لم يتم، فإن مضادات الصفائح الدموية يمكن أن تقلل مخاطر تكوين جلطات دموية إضافية بعد الإجراء (الإجراءات).

جراحة تحويل الشرايين التاجية هي طريقة جراحية يتم فيها أخذ شريان أو وريد من مكان آجر
١٠ بالجسم ويرقع به الشريان التاجي المسدود، مما يؤدي إلى إعادة توجيه الدم حول الجزء المسدود من خلال الوعاء الموصل الجديد. وبعد ذلك الإجراء، يمكن أن تقلل مضادات الصفائح الدموية من مخاطر حدوث الجلطات الدموية الثانوية.

التليف الأذيني atrial fibrillation هو النوع الأكثر شيوعاً من أداء القلب غير المنتظم بشكل دائم (عدم الإنتظام). يتعرض للتليف الأذيني حوالي ٢ مليون أمريكي كل عام. وفي التليف الأذيني
١٥ atrial fibrillation ، يرسل الأذينات (الحجرة العلوية من القلب) إشارات كهربائية بشكل سريع تجعلها ترجف فضلاً عن الانقباض العادي. وتتمثل النتيجة في دقات قلب سريعة بشكل غير عادي وغير منتظمة إلى حد كبير. وعند إعطاء مضادات تجمع الصفائح الدموية، بعد حدوث عملية التليف الأذيني atrial fibrillation ، فإنها تقلل مخاطر تكون الجلطات الدموية في القلب ونقلها إلى المخ (الانسداد).

يتم تعديل مستقبلات 5-HT_{2A} في عضلة ملساء للأوعية الدموية وتتسبب 5HT المفرزة بواسطة الصفائح الدموية المنشطة في إنقباض الأوعية إلى جانب تنشيط الصفائح الدموية الإضافية أثناء التجلط. ومن الواضح أن المساعد العكسي لمستقبل 5-HT_{2A} يثبط تجميع الصفائح الدموية وبالتالي يعتبر علاج فعال مضاد لتجمع الصفائح راجع :

٥ Satimura, K, et al., Clin Cardiol 2002 Jan. 25 (I): 28 - 32; and Wilson, H.C et al., thromb Haemost 1991 Sep 2; 66 (3): 355 - 60)

يمكن استخدام المساعدات العكسية لـ 5-HT_{2A} لعلاج، على سبيل المثال، العرج أو أمراض الشرايين المحيطية إلى جانب المضاعفات القلبية الوعائية (راجع (Br. Med. J. 298: 424 – 430, 1989 والجلطات الشريانية (راجع (Pawlak, D. et al. Thrombosis Research 90: 259 – 270, ١٠ 1998 والتصلب العصيدي atherosclerosis (راجع Hayashi, T. et al. Atherosclerosis 168: 23 – 31, 2003) وتضيق الأوعية، بسبب serotonin (راجع Fujiwara, T. and Chiba, S. Journal of Cardiovascular Pharmacology 26: 503 – 510, 1995) وإعادة تضيق الشرايين بعد تقويم الأوعية جراحياً أو وضع قالب (راجع Fujita, M. et al. Am Heart J. 145:e16 2003). يمكن أيضاً استخدامه بمفرده أو بالاشتراك مع علاج حال للجلطة، على سبيل المثال tPA ، ١٥ (راجع ، Yamashita, T. et al. Haemostasis 30:321 – 332, 2000) لتوفير حماية للقلب بعد MI أو الخلل الوظيفي في عضلة القلب بعد نوبات فقر الدم (راجع Muto, T. et al. Mol. Cell. Biochem. 272: 119-132, 2005) أو الوقاية من الإصابة بفقر الدم أثناء التدخل التاجي تحت الجلد (راجع Horibe, E. Circulation Research 68: 68 – 72, 2004) وما شابه ذلك، بما في ذلك المضاعفات الناتجة عن ذلك.

يمكن أن تزيد المضادات العكسية لـ 5-HT_{2A} من شحم النكتين في مرضى، حيث تصبح مفيدة في وقاية المرضى من الأعراض المرتبطة بشحم النكتين، على سبيل المثال إصابة إعادة الإرواء في حالة فقر دم عضلة القلب والتصلب العصيدي atherosclerosis (راجع Nomura, Shosaku, et al. Blood Coagulation and Fibrinolysis 2005, *16*, 423-428).

توفر المساعدات العكسية لمستقبل 5- HT_{2A} والتي تم الكشف عنها هنا في هذه الوثيقة تحسيناً مفيداً في الدورة الدموية الصغرى في مرضى يحتاجون إلى علاج مضاد لتجمع الصفائح بجعل المنتجات القابضة للأوعية عوامل مضادة لتجمع الصفائح الدموية، على سبيل المثال لا الحصر، في دواعي الاستعمال التي تم وصفها عاليه. وبناء على ما تقدم، يوفر الاختراع الحالي، في بعض النماذج، طرقاً لتقليل تكتل الصفائح الدموية platelet aggreagation عند مريض في حاجة لذلك، وتشتمل تلك الطرق على إعطاء المريض المذكور تركيبة تشتمل على مساعد عكسي لمستقبل 5-HT_{2A} الذي تم الكشف عنه هنا في هذه الوثيقة. ويوفر الاختراع الحالي، في نماذج أخرى طرقاً لعلاج مرض الشريان التاجي coronary artery disease أو احتشاء عضلة القلب myocardial infarction أو نوبة فقر الدم المؤقتة transient ischemic attack أو الذبحة angina أو السكتة الدماغية stroke أو التليف الأذيني atrial fibrillation أو أعراض أي من الأمراض السابقة عند مريض في حاجة لذلك العلاج، وتتضمن تلك الطرق على إعطاء المريض المذكور تركيبة تشتمل على مساعد عكسي لمستقبل 5-HT_{2A} الذي تم الكشف عنه هنا في هذه الوثيقة.

ويوفر الاختراع الحالي، في نماذج أخرى طرقاً لتقليل مخاطر تكون الجلطة الدموية reducing the risk of blood clot formation في مريض خضع لتقويم أوعية أو لعملية تحويل شريان تاجي، أو مريض يعاني من التليف الأذيني atrial fibrillation ، وتشتمل تلك الطرق على إعطاء

المريض المذكور تركيبة تشتمل على مساعد عكسي لمستقبل $5\text{-}HT_{2A}$ الذي تم الكشف عنه هنا في هذه الوثيقة.

٢- الربو asthma :

من المفترض أن 5-HT (5-hydroxytryptamine) قد إرتبط بفسيولوجيا الأمراض بالنسبة للربو الحاد (راجع Cazzola, M. Nd Matera, M.G., TIPS, 2000, 21, 13; and De Bie, J.J. et al., British J. Pharm., 1998, 124, 857 - 864). وتكون مركبات الاختراع التي تم الكشف عنها هنا في هذه الوثيقة مفيدة في علاج الربو asthma ، وفي علاج أعراضه symptoms thereof. وبناء على ذلك، يوفر الاختراع الحالي في بعض النماذج طرقاً لعلاج الربو asthma في مريض في حاجة لذلك العلاج، وتشتمل تلك الطرق على إعطاء المريض المذكور تركيبة تشتمل على مساعد عكسي لمستقبل $5\text{-}HT_{2A}$ الذي تم الكشف عنه هنا في هذه الوثيقة. وفي نماذج أخرى، يتم توفير طرق لعلاج أعراض الربو asthma في مريض في حاجة لذلك العلاج المذكور، وتشتمل تلك الطرق على إعطاء المريض المذكور تركيبة تشتمل على مساعد عكسي لمستقبل $5\text{-}HT_{2A}$ الذي تم الكشف عنه هنا في هذه الوثيقة.

٣- الهياج agitation :

الهياج agitation هو متلازمة سلوك يمكن إدراكها بشكل جيد ذات نطاق من الأعراض، يحتوي على القيام بأعمال عدائية والإثارة الزائدة عن الحد والتحكم الضعيف في الدوافع والشد العصبي وعدم التعاون (راجع Cohen - Mansfield J, and Billig, N., (1986), Agitated Behaviors in the Elderly. I. A Conceptual Review. J Am Geriatr Soc 34 (10): 711 - 721).

يحدث الهياج agitation بشكل عام في الكهولة ويرتبط في الغالب بالعته dementia كالذي يحدث بسبب مرض الزهـــايمر Alzheimers disease وLewy Body و Parkinson's و Huntington's، والتي تعتبر أمراض ضمور تصيب الجهاز العصبي، والذي يحدث بسبب أمراض تـــؤثر علـــى الأوعية الدموية، مثل السكتة الدماغيـــة stroke ، أو عتـــه الاحتشـــاء المتعـــدد multi-infarct dementia والذي يحدث بسبب السكتات المتعددة multiple strokes في المخ والتـــي تحتـــوي أيضاً على العته dementia . يمثل مرض الزهايمر Alzheimers disease مـــن ٥٠ إلـــى ٧٠٪ تقريباً من حالات العته dementia راجع :

Koss E, et al., (1997), Assessing patterns of agitation in alzheimer's disease patients with the Cohen-Mansfield Agitation Inventory. The Alzheimer's Disease Cooperative .Study. Alzheimer Dis Assoc Disord 11 (supp12): S45 - 550)

يقدر عدد الأشخاص في سن ٦٥ سنة فأكثر المصابون بالعته dementia بنسبة ٥٪ والأشـــخاص في سن ٨٠ سنة فأكثر المصابون بالعته dementia ٢٠٪، ومن بين هؤلاء الذي يعانون يظهـــر على النصف منهم تقريباً إضطرابات سلوكية، مثل الهياج agitation والحيرة نوبات العنف.

يمكن أن تظهر أيضاً سلوكيات الهياج agitation في كهول أصحاء من الناحية المعرفيـــة وفـــي المصابين منهم باضطرابات نفسية بخلاف العته dementia .

ويتم في الغالب علاج العته dementia باستخدام عقاقير مضادة للذهان مثل Haloperidol فـــي دور الرعاية وأماكن العناية المساعدة الأخرى. وهناك دليل واضح على أن العوامل التي تـــؤثر في مستقبلات $5\text{-}HT_{2A}$ في المخ لها تأثيرات تؤدي إلى تقليل الهياج agitation في المرضى، بما في ذلك عته الزهايمر Alzheimers dementia راجع:

Katz, I.R., et al., J Clin Psychiatry 1999 Feb., 60 (2): 107-115; and Street, J.S., et al., .Arch Gen Psychiatry 2000 Oct., 57 (10): 968-976)

وتكون مركبات الاختراع التي تم الكشف عنها هنا في هذه الوثيقة مفيدة في علاج الهياج agitation وأعراضه symptoms thereof. وبالتالي، يوفر الاختراع الحالي، في بعض النماذج طرقاً لعلاج الهياج agitation في مريض في حاجة لذلك العلاج وتشتمل تلك الطرق على إعطاء المريض المذكور تركيبة تشتمل على مساعد عكسي لمستقبل $5\text{-}HT_{2A}$ الذي تم الكشف عنه هنا في هذه الوثيقة. وفي بعض النماذج، يكون الهياج agitation بسبب اضطراب نفسي بخلاف العته dementia . ويوفر الاختراع الحالي، في بعضالنماذج طرقاً لعلاج الهياج agitation أو أعراضه symptoms في مريض يعاني من العته dementia ، وتشمل تلك الطرق على إعطاء المريض المذكور تركيبة تشتمل على مساعد عكسي لمستقبل $5\text{-}HT_{2A}$ الذي تم الكشف عنه هنا في هذه الوثيقة. وفي بعض نماذج تلك الطرق، يكون العته dementia بسبب مرض ضمور في الجهاز العصبي، على سبيل المثال وليس الحصر، مرض الزهايمر Alzheimers disease وLewy Body ومرض Parkinson's disease ومرض Huntington's disease ، أو العته dementia الناتج عن أمراض تؤثر على الأوعية الدموية، والتي تتضمن وبدون حصر، السكتة الدماغية stroke وعته الاحتشاء المتعدد multi-infarct dementia . وفي بعض النماذج، يتم توفير طرق لعلاج الهياج agitation أو أعراضه symptoms في مريض في حاجة لذلك العلاج، حيث يكون المريض عبارة عن كهل سليم من حيث الإدراك، وتشتمل تلك الطرق على إعطاء المريض المذكور تركيبة تشتمل على مساعد عكسي لمستقبل $5\text{-}HT_{2A}$ الذي تم الكشف عنه هنا في هذه الوثيقة.

٤- عقار إضافي مع Haloperidol لعلاج الفصام العقلي schizophrenia واضطرابات أخرى:

الفصام العقلي schizophrenia اضطراب نفسي غير معروف المصدر، والذي يظهر عادة للمرة الأولى في البلوغ المبكر ويتسم بعدد من الخواص، وتقدم أعراض الذهان psychosis والتحول الفوري والتردي في السلوم الاجتماعي والقدرة المهنية في النطاق الأقل من أعلى مستو تم تحقيقه. تعتبر أعراض الذهان psychosis المميزة اضطرابات في محتوى التفكير (محتويات أو أفكار إضطهادية متعددة أو مجزأة أو غير مترابطة أو غير المحتملة أو ببساطة الوهمية منها) والذكاء (فقد الترابط، عدم القدرة على التخيل، عدم التناسق حتى الحالة المبهمة)، إلى جانب اضطرابات الإدراك (الهلوسة hallucinations)، الاضطرابات الخاصة بالأنف nasal عالات (انفعالات سطحية أو غير ملائمة superficial or inadequate emotions) والاضطرابات الخاصة بالإدراك الذاتي والخاصة بالمقاصد والدوافع، والخاصة بالعلاقات بين البشر وأخيراً الاضطرابات النفسية الحركية (مثل الشذوذ الحركي catatonia). وهناك أعراض أخرى ترتبط بذلك الاضطراب. (راجع كتاب الإحصاء والتشخيص الأمريكي).

Haloperidol هو مضاد مستقبل dopamine D2 فعال. ويتم وصفه على نطاق واسع لعلاج أعراض الفصام العقلي schizophrenia الحاد acute schizophrenia ، وهو فعال جداً في علاج الأعراض الإيجابية للفصام العقلي. ومع ذلك، فإن Haldol غير فعال في علاج الأعراض السلبية للفصام العقلي ويمكن أن تتسبب بشكل فعلي في إحداث أعراض سلبية بالإضافة إلى تعسر وظيفة الإدراك. طبقاً لبعض طرق الاختراع، سوف توفر إضافة مساعد عكسي لمستقبل 5-HT_{2A} في آن واحد مع Haldol فوائد تحتوي على قابلية استخدام جرعة صغيرة من Haldol دون فقد تأثيرها على الأعراض الإيجابية، بينما يتم تقليل أو إلغاء تأثيرها الحثي على الأعراض السالبة، والنكسة الطويلة بالنسبة للمريض بعد حالة الفصام العقلي schizophrenia .

يتم استخدام Haloperidol لعلاج أشكال متعددة من اضطرابات السلوك behavioral disorders ، والذهان psychosis الناتج عن تناول العقاقير drug induced psychosis والـذهان psychosis المثيـر excitative psychosis ومتلازمـة Gilles de la Tourette's و اضـطرابات الهـوس manic disorders والـذهان psychosis (عضـوي وNOS) والاضـطراب الـذهاني psychotic disorder والذهان psychosis والفصام العقلي schizophrenia (الحـاد والمـزمن وNOS). وتحتوي استخدامات أخرى على علاج مرض التوحد الطفولي ومرض Huntington's disease والغثيان nausea والقيء vomiting من العلاج الكيماوي chemotherapy والأجسام المضادة المستخدمة في العلاج الكيماوي chemotherapy . ويوفر أيضاً إعطاء مساعدات عكسية لمستقبل 5-HT_{2A} التي تم الكشف عنها هنا في هذه الوثيقة مع Haloperidol فوائـد فـي هـذه الاستخدامات.

وفي بعض النماذج، يوفر الاختراع الحالي طرقـاً لعـلاج اضـطرابات السـلوك behavioral disorders ، والذهان psychosis الناتج عن تناول العقاقير drug induced psychosis والـذهان psychosis المثير excitative psychosis ومتلازمـة Gilles de la Tourette's واضـطرابات الهوس manic disorders والـذهان psychosis (عضـوي وNOS) والاضـطراب الـذهاني psychotic disorder والذهان psychosis والفصام العقلي schizophrenia (الحـاد والمـزمن وNOS)، وتشتمل تلك الطرق على إعطاء المريض المذكور تركيبة تشتمل على مساعد عكسـي لمستقبل 5-HT_{2A} الذي تم الكشف عنه هنا في هذه الوثيقة مع مضاد ومستقبل dopamine D2.

وفي بعض النماذج، يوفر الاختراع الحالي طرقـاً لعـلاج اضـطرابات السـلوك behavioral disorders ، والذهان psychosis الناتج عن تناول العقاقير drug induced psychosis والـذهان psychosis المثير excitative psychosis ومتلازمـة Gilles de la Tourette's واضـطرابات

الهوس manic disorders والـذهان psychosis (عضـوي وNOS) والاضـطراب الـذهاني psychotic disorder والذهان psychosis والفصام العقلي schizophrenia (الحـاد والمـزمن وNOS)، وتشتمل تلك الطرق على إعطاء المريض المذكور Haloperidol ومسـاعد $5\text{-}HT_{2A}$ الذي تم الكشف عنه هنا في هذه الوثيقة.

وفي بعض النماذج، يوفر الاختراع الحالي طرقاً لعلاج مـرض التوحـد الطفـولي ومـرض Huntington's disease والغثيـان nausea والقـيء vomiting مـن العـلاج الكيمـاوي chemotherapy والأجسام المضادة المستخدمة في العلاج الكيماوي chemotherapy ، وتشـتمل تلك الطرق على إعطاء المريض المذكور Haloperidol ومساعد $5\text{-}HT_{2A}$ الذي تم الكشف عنه هنا في هذه الوثيقة.

وفي نماذج أخرى، يوفر الاختراع الحالي طرقاً لعلاج الفصـام العقلـي schizophrenia فـي مريض في حاجة لذلك العلاج، وتشتمل تلك الطرق على إعطاء المريض المذكور مضاد مستقبل D_2 dopamine ومساعد عكسي لمستقبل $5\text{-}HT_{2A}$ الذي تم الكشف عنه هنا في هذه الوثيقة. ومن المفضل أن يكون مضاد مستقبل D_2 dopamine عبارةعن Haloperidol .

ويمكن أن يكون إعطاء مضاد مستقبل D_2 dopamine مصـاحباً لإعطـاء المسـاعد العكسـي لمستقبل $5\text{-}HT_{2A}$، أو يمكن إعطاؤهما في أوقات مختلفة. ويمكن لذوي الخبرة في هـذا المجـال بسهولة تحديد نظم الجرعة المناسبة للحصول على أقصى فعالية بالنسبة لتقليل أو إلغـاء آثـار Haloperidol الضارة. وفي بعض النماذج، يتم إعطاء Haloperidol والعامل المساعد العكسي لمستقبل $5\text{-}HT_{2A}$ في صورة جرعة فردية، وفي نماذج أخرى، يتم إعطاؤهما في صورة جرعات منفصلة.

يوفر الاختراع الحالي أيضاً طرقاً لتخفيف الأعراض السلبية للفصام العقلي عن طريق إعطاء Haloperidol لمريض يعاني من الفصام العقلي schizophrenia المذكور، وتشتمل تلك الطرق على إعطاء المريض المذكور تركيبة تشتمل على مساعد عكسي لمستقبل $5\text{-}HT_{2A}$ الذي تم الكشف عنه هنا في هذه الوثيقة.

٥ ٥- اضطرابات النوم sleep disorders :

ورد في the National Sleep Foundation's 2002 Sleep In America Poll أن ما يزيد عن نصف البالغين في تقرير الفحص (٥٨٪) يعانون من عرض واحد أو أكثرمن أعراض الأرق في قليل من الليالي على الأقل إسبوعياً خلال العام الماضي. بالإضافة إلى ذلك، أفاد ثلاثة أشخاص من كل عشرة (٣٥٪) أنهم يعانون من أعراض شبيهة بالأرق كل ليلة أو تقريباً كل ليلة.

١٠ يمكن أن تضطرب دورة النوم الطبيعي ووضع النوم بحالات عضوية مختلفة بالإضافة إلى تأثيرات الوسيط المحيط. طبقاً للتصنيف الدولي لاضطرابات النوم sleep disorders ، هناك ما يزيد عن ٨٠ حالة من اضطرابات النوم sleep disorders التي تم التعرف عليها. وفي كل تلك الحالات، تكون مركبات الاختراع الحالي فعالة، على سبيل المثال، في أي واحدة أو أكثر من اضطرابات النوم sleep disorders التالية (التقسيم الدولي لاضطرابات النوم sleep disorders -

١٥ ICSD): كتاب التشخيص والتشفير -

Disorders: Diagnostic and Coding Manual. Diagnostic Classification Steering Committee, American Sleep Disorders Association, 1990)

(أ) أنواع اضطرابات النوم sleep disorders :

أ- اضطرابات النوم sleep disorders الداخلية المنشأ:

الأرق النفسي الفسيولوجي، وعدم إدراك حالة النوم، والأرق الغامض السبب، ومتلازمة عسر التنفس الساد مؤقتاً أثناء النوم، والمتلازمة المركزية لعسر التنفس مؤقتاً أثناء النوم، والمتلازمة المركزية لنقص التهوية السنخية، والاضطرابات الدورية لحركة الأطراف، ومتلازمة السابق المتعبة، واضطراب النوم sleep disorder الداخلي المنشأ NOS.

ب- اضطرابات النوم sleep disorders الخارجية المنشأ:

النوم غير الملائم صحياً، واضطرابات النوم sleep disorders بسبب الوسط المحيط، والأرق الناجم عن الارتفاعات، ومتلازمة تضبيط مواعيد النوم، ومتلازمة النوم غير الكاف، والاضطرابات الناتجة عن الحد من التقلُّب أثناء النوم، والاضطرابات المرتبطة ببدء النوم، والمتلازمة الناتجة عن الأكل (الشرب) ليلاً، واضطرابات النوم sleep disorders الناتجة عن الاعتماد على تناول منوم، واضطرابات النوم sleep disorders الناتجة عن الاعتماد على تناول منشط، واضطرابات النوم sleep disorders الناتجة عن الاعتماد على الكحول واضطراب النوم sleep disorder الناتج عن السموم و اضطراب النوم sleep disorder الخارجي المنشأ NOS.

جـ- اضطرابات النوم sleep disorders بسبب النظم اليومي:

المتلازمة الناتجة عن التغير في الزمن بسبب السفر (فارق التوقيت)، واضطراب النوم sleep disorder بسبب التغير في نوبات العمل، والنمط غير المنتظم للاستيقاظ من النوم ومتلازمة مرحلة النوم المتأخرة، ومتلازمة مرحلة النوم المبكرة، والاضطراب الناتج عن البقاء بدون نوم لمدة ٢٤ ساعة واضطراب النوم sleep disorder بسبب النظم اليومي NOS.

(ب) اضطرابات النوم sleep disorders غير السوي:

أ- اضطرابات الإيقاظ:

اضطرابات الإيقاظ الارتباكية، واضطرابات المشي أثناء النوم والذعر أثناء النوم.

ب- اضطرابات التحول بين النوم واليقظة:

٥ اضطراب الحركة النظمية، واضطرابات بدء النوم، واضطرابات التحدث أثناء النوم وتقلصات الساق ليلاً.

(ج) اضطرابات النوم sleep disorders المرتبطة باضطرابات طبية أو نفسية:

أ- المرتبطة باضطرابات عقلية:

الذهان psychosis والاضطرابات المزاجية، واضطرابات القلق anxiety واضطرابات الذعر

١٠ وإدمان الكحول alcoholism .

ب- المرتبطة بالاضطرابات العصبية:

اضطرابات ضمور المخ والعته dementia ومرض Parkinson's disease والأرق العائلي المميت fatal familial insomnia والصرع المرتبط بالنوم sleep-related epilepsy وحدوث نشاط كهربائي صرعي أثناء النوم واضطرابات الصداع المرتبطة بالنوم.

١٥ جـ- المرتبطة باضطرابات طبية أخرى:

مرض النوم Sleeping sickness وقلة الدم الموضعية بالقلب ليلاً Nocturnal cardiac ischemia و مرض الانسداد الرئوي المزمن Chronic obstructive pulmonary disease والربو asthma

المرتبط بالنوم والترجيع المعدي والمريىء المرتبط بالنوم Sleep-related gastroesophageal reflux، ومرض قرحة المعدة Peptic ulcer disease ومتلازمة التليف الالتهابي Fibrositis syndrome والتهاب المفاصل العظمي Osteoarthritis والتهاب المفاصل الروماتويدي Rheumatoid arthritis وألم العضلات الناتج عن التليف وألم ما بعد الجراحة Fibromyalgia and Post-surgical .

وتعتبر تأثيرات الحرمان من النوم أكثر من النوم الزائد أثناء النهار. وتفيد اضطرابات الأرق المزمنة بوجود مستويات مرتفعة من الإجهاد والقلق anxiety والاكتئاب depression والأمراض الطبية (National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, Insomnia Facts Sheet, Oct. 1995). ويتضح بشكل مبدئي أن وجود اضطراب النوم sleep disorder الذي يؤدي إلى نقص كبير في النوم يساهم في زيادة التعرض للإصابات بالأمراض بسبب الكبت المناعي والمضاعفات القلبية والوعائية مثل ارتفاع ضغط الدم hypertension وعدم انتظام إيقاع القلب والسكتة الدماغية stroke واحتشاء عضلة القلب myocardial infarction وضعف القدرة على تحمل glucose وزيادة السمنة ومتلازمة الأيض. وتعتبر مركبات الاختراع الحالي مفيدة في الوقاية أو تسكين تلك المضاعفات بتحسين كيفية النوم.

وتتمثل فئة الأدوية الشائعة جداً لمعظم اضطرابات النوم sleep disorders في مركبات benzodiazepines ، ولكن مظهر التأثير العكسي لمركبات benzodiazepines يشتمل على التسكين بالنهار وتضاؤل تنسيق الحركة وضعف الإدراك. وعلاوة على ذلك، فقد أصدر مؤتمر المعاهد القومية للصحة بالإجماع دليلاً عن الحبوب المنومة والأرق في عام ١٩٨٤ لا يشجع على استخدام المنومات فيما وراء ٤-٦ أسابيع بسبب دواعي أثيرت عن سوء استخدام العقاقير

والاعتماد عليها وانسحابها وارتداد الأرق. وبالتالي، يفضل وجود عامل دوائي لعلاج الأرق، يكون فعالاً جداً و/أو له آثار جانبية أقل من تلك المستخدمة حالياً. وبالإضافة إلى ذلك، يتم استخدام مركبات benzodiazepines للحث على النوم، وهي مركبات لا يكون لها تأثير أو يكون له تأثير ضئيل على الحفاظ على النوم أو استقراره أو على موجات النوم البطيئة. وبالتالي، لا يتم حالياً معالجة اضطرابات الحفاظ على النوم بشكل جيد.

ولقد أظهرت دراسات إكلينيكية باستخدام عوامل آلية عمل مماثلة لما هو موجود في مركبات الاختراع الحالي تحسينات كبيرة على متغيرات النوم الموضوعية والشخصية لدى أشخاص عاديين ومتطوعين أصحاء وأيضاً لدى مرضى مصابين باضطرابات النوم sleep disorders واضطرابات مزاجية mood disorders

[Sharpley AL, et al. Slow Wave Sleep in Humans: Role of 5-HT_{2A} and $5HT_{2C}$ Receptors. *Neuropharmacology*, 1994, Vol. 33(3/4):467-71; Winokur A, et al. Acute Effects of Mirtazapine on Sleep Continuity and Sleep Architecture in Depressed Patients: A Pilot Study. *Soc of Biol Psych,* 2000, Vol. 48:75-78; and Landolt HP, et al. Serotonin-2 Receptors and Human Sleep: Effect of Selective Antagonist on EEG Power Spectra. .*Neuropsychopharmacology,* 1999, Vol. 21(3):455-66].

ويتم أحياناً وجود بعض اضطرابات النوم sleep disorders بالارتباط مع حالات أخرى وطبقاً لذلك تكون تلك الحالات قابلة للعلاج بمركبات لها الصيغة (I). فعلى سبيل المثال لا الحصر، فإن المرضى الذين يعانون من اضطرابات مزاجية mood disorders يعانون عادة من اضطراب النوم sleep disorder الذي يكون قابل للعلاج بمركبات لها الصيغة (I). ويؤدي وجود عامل علاجي واحد يعالج حالتين أو أكثر موجودتين أو محتملتين مثلما هو الحال في الاختراع الحالي،

الذي يكون فعالاً جداً من حيث التكلفة، إلى التزام أفضل وتكون له آثار جانبية أقل من أخذ عاملين أو أكثر.

ويهدف الاختراع الحالي إلى توفير عامل علاجي للاستخدام في علاج اضطرابات النوم sleep disorders . ويتمثل هدف آخر للاختراع الحالي في توفير عامل صيدلاني واحد، يمكن أن يكون مفيداً في علاج حالتين أو أكثر تكون فيها أحد الحالتين عبارة عن الاضطراب النوم sleep disorder . ويمكن استخدام مركبات الاختراع الحالي المذكورة في هذه الوثيقة بمفردها أو بالاشتراك مع مادة للحث على النوم المعتدل (أي، antihistamine).

حالة النوم:

يتضمن النوم حالتين فسيولوجيتين: نوم بدون حركة سريعة للعين (NREM) ونوم بحركة سريعة للعين (REM). ويتكون نوم NREM من أربعة مراحل، تتميز كل واحدة منها بأنماط موجية أبطأ للمخ بشكل تدريجي، وبأنماط أبطأ تبين النوم العميق. ويعد ما يسمى بالنوم دلتا والمرحلتين ٣ و٤ للنوم NREM أكثر أنواع النوم عمقاً وإنعاشاً. ولا يكون كثير من المرضى المصابين باضطرابات النوم sleep disorders قادرين على تحقيق النوم المسترد للعافية للمرحلتين ٣ و٤ بشكل مناسب. ويتم بتعبيرات إكلينيكية وصف أنماط النوم لدى المرضى كحالات مجزأة، مما يعني أن المريض يقضي الكثير من وقته في التردد بين المرحلتين ١ و٢ (في شبه يقظة) ويكون مستيقظ ويمضي فترة ضئيلة جداً في نوم عميق. ويعني تعبير "حالة النوم المتقطع" في هذه الوثيقة، أن يقضي شخص، مثل مريض باضطراب النوم sleep disorder معظم وقت نومه في نوم NREM بالمرحلتين ١ و٢ ولفترات نوم خفيفة. يمكن إيقاظ الفرد منها بسهولة إلى حالة اليقظة بمثير خارجي محدود. وكنتيجة لذلك، تُقطع الدورات الفردية عبر النوبات المتكررة للنوم الخفيف باستيقاظات متكررة طوال فترة النوم. ويتم تمييز اضطرابات نوم كثيرة بحالة النوم

المتقطع. فعلى سبيل المثال، فإن كثيراً من المرضى كبار السن الذين لديهم شكاوي من النوم يحققون بصعوبة نوبات طويلة من النوم العميق المنعش (بالمرحلتين ٣ و٤ لنوم NREM) ويقضون معظم أوقات نومهم بدلاً من ذلك في المرحلتين ١ و٢ للنوم NREM.

وعلى العكس من حالة النوم المتقطع، يعني تعبير "النوم المتصل" مثلما هو مستخدم في هذه الوثيقة حالة يتم فيها زيادة عدد نوبات نوم NREM، وخصوصاً بالمرحلتين ٣ و٤ وزيادة طول نوبات هذا النوم، في حين يتم خفض عدد وطول نوبات الاستيقاظ. ويتم بشكل أساسي اتصال حالة مريض اضطرابات النوم sleep disorders في وضع النوم بزيادة فترات النوم وباستيقاظات أقل خلال الليل ويتم قضاء مزيد من الوقت في موجة النوم البطيئة (بالمرحلتين ٣ و٤) مع ذبذبات أقل بنوم المرحلتين ١ و٢. وتكون مركبات الاختراع الحالي مثلما تم وصفها فعالة في اتصال أنماط النوم بحيث يمكن حالياً للمريض الذي يعاني من النوم المتقطع السابق تحقيق نوم مسترد للعافية في الموجة دلتا ولمدة أطول ولفترات زمنية متوافقة.

وعندما يتحرك النوم من المرحلة ١ إلى مراحل تالية، فإن معدل سرعة القلب وضغط الدم hypertension ينخفضان ويقل معدل الأيض واستهلاك السكر، وترتخي العضلات. وفي حالة النوم العادية، يشكل نوم NREM حوالي ٧٥٪ من إجمالي وقت النوم، وتقدّر المرحلة ١ بحوالي ٥-١٠٪ من إجمالي وقت النوم، والمرحلة ٢ بحوالي ٤٥ - ٥٠٪، والمرحلة ٣ ١٢٪ تقريباً والمرحلة ٤ بحوالي ١٣ - ١٥٪. وبعد بدء النوم بحوالي ٩٠ دقيقة، يفسح نوم NREM مجالاً لسلسلة الأحداث الأولى للنوم REM بالليل. ويشكل نوم REM ٢٥٪ تقريباً من إجمالي وقت النوم. وعلى العكس من نوم NREM، يتميز نوم REM بزيادة النبض والتنفس وضغط الدم بالإضافة إلى أنماط فسيولوجية أخرى مماثلة لتلك التي تُلاحظ في الاستيقاظ النشط. ومن ثم، يعرف نوم REM أيضاً "كنوم متناقص". ويحدث بدء النوم أثناء نوم NREM ويستغرق ١٠ -

٢٠ دقيقة لدى البالغين الصغار الأصحاء. وتشكل المراحل الأربعة لنوم NREM مع مرحلة REM دورة نوم كاملة واحدة يتم تكرارها طوال فترة النوم عادة أربعة أو خمسة مرات. وتكون الطبيعة الدورية للنوم منتظمة ويعول عليها، وتحدث فترة REM كل ٩٠ دقيقة تقريباً أثناء النوم. ومع ذلك، تميل فترة نوم REM الأولى إلى أن تكون أقصر فترة وتظل غالباً أقل من ١٠ دقائق، حيث يمكن لفترات REM اللاحقة أن تظل حتى ٤٠ دقيقة. ومع تقدم العمر، تزداد الفترة ما بين الإيواء إلى الفراش وبدء النوم ويقل المقدار الإجمالي للنوم خلال فترة الليل بسبب التغيرات في حالة النوم التي تُضعف الحفاظ على النوم وكيفية النوم. ويقل كل من نوم NREM (وخصوصاً بالمرحلتين ٣ و٤) ونوم REM. ومع ذلك، فإن المرحلة ١ من النوم NREM التي تمثل أخف أنواع النوم تزداد مع تقدم العمر.

وكما هو مستخدم هنا يعني تعبير "قدرة دلتا" قياس الفترة الزمنية لفعالية EEG في المدى من ٠.٥ إلى ٣.٥ هيرتز أثناء النوم NREM ويعتقد أنه قياس للنوم العميق والمنعش جداً. ويفترض أن تكون الموجة دلتا قياساً لعملية نظرية تسمى بالعملية S ويعتقد ارتباطها عكسياً بمقدار النوم الذي ينعم به الفرد أثناء فترة نوم معينة. ويتم التحكم في النوم بآليات متماثلة الوضع، وبالتالي فكلما قل نوم الفرد، كلما ازدادت الرغبة لديه في النوم. وتكون قدرة الموجة دلتا قياساً لمقدار العملية S قبل فترة النوم. وكلما ازدادت فترة بقاء الفرد مستيقظاً، كلما ازدادت العملية S أو الرغبة في النوم وبالتالي ازدادت قدرة الموجة دلتا أثناء نوع NREM. ومع ذلك، فإن الأفراد اللذين يعانون من اضطرابات النوم sleep disorders يكون لديهم صعوبة في تحقيق موجة النوم دلتا والحفاظ عليها، وبالتالي يكون لديهم تراكم كبير للعملية S مع قدرة محدودة على تصريف هذا التراكم أثناء النوم. وتقترح العوامل المساعدة العكسية 5-HT_{2A} المختبرة قبل وبعد العلاج المماثل لتأثير الحرمان من النوم على الموجة دلتا أن الحالات التي تعاني من اضطرابات النوم sleep disorders وتتم معالجتها بالعامل المساعد العكسي 5-HT_{2A} تكون قادرة على تحقيق نوم

عميق ومنعش جداً. ولم تتم ملاحظة نفس تلك التأثيرات على العلاج الدوائي الذي يتم تسويقه حالياً. وبالإضافة إلى ذلك، يكون للعلاج الدوائي الذي يتم تسويقه حالياً من أجل النوم تأثيرات جانبية مثل تأثيرات الآثار البغيضة المختلفة عن الإسراف في هذا العلاج الدوائي أو إدمانه والتي يتم ارتباطها بالمستقبل GABA. ولا يستهدف العامل المساعد العكسي $5\text{-}HT_{2A}$ المستقبل GABA وبالتالي لا تكون تلك التأثيرات الجانبية محلاً للاهتمام.

التحديدات الشخصية والموضوعية لاضطرابات النوم sleep disorders :

هناك عدة طرق لتحديد ما إذا كان يتم إضعاف أو تحسين بدء النوم أو مدته أو نوعيته (مثل النوم المسترد وغير المسترد للعافية). وتتمثل إحدى الطرق في التحديد الشخصي للمريض، مثل عدم الشعور بالنعاس أو الارتياح عند اليقظة. وتتضمن طرق أخرى ملاحظة المريض بمدة نوم أخرى مثل طول الفترة الزمنية التي يستغرقها المريض للشعور بالنوم، وعدد مرات استيقاظ المريض خلال الليل ومدى عدم ارتياح المريض أثناء النوم.. الخ. وتتمثل طريقة أخرى في قياس مراحل النوم بموضوعية باستخدام رسم النوم المتعدد.

ويعتبر رسم النوم المتعدد مراقبة لمتغيرات كهروفسيولوجية متعددة أثناء النوم ويشتمل بشكل عام على قياس لنشاط EEC، بالإضافة إلى قياسات أخرى. ويمكن لتلك النتائج مع الملاحظات ليس فقط قياس كمون النوم (المقدار الزمني المطلوب للاستغراق في النوم)، ولكن أيضاً الاستمرار في النوم (الرصيد الإجمالي للنوم والاستيقاظ) واستمرار النوم (النسبة المئوية لفترة النوم المستغرقة في الموجة – دلتا أو النوم المسترد للعافية) الذي يكون دليلاً على نوعية النوم.

وهناك خمسة مراحل مميزة للنوم يمكن قياسها برسم النوم المتعدد: نوم بحركة سريعة للعين (REM) وأربعة مراحل لنوم بدون حركة سريعة للعين (NREM) (المراحل ١ و٢ و٣ و٤). ويكون نوم NREM بالمرحلة ١ عبارة عن انتقال من الاستيقاظ إلى النوم وتشغل هذه المرحلة

حوالي ٥٪ من الوقت المستغرق في النوم لدى البالغين الأصحاء، وتشغل المرحلة ٢ لنوم NREM الذي يتميز بصور موجية معينة لـ EEG (مغزلية للنوم ومعقدات K) حوالي ٥٠٪ من الوقت المستغرق في النوم. وتكون المرحلتان ٣ و٤ لنوم NREM (معلومة إجمالياً أيضاً كنوم بطيء الموجات ونوم الموجة دلتا) عبارة عن المستويين العميقين للنوم ويشغلان حوالي ١٠ - ٢٠٪ من وقت النوم. ويشغل نوع REM الذي تحدث خلاله معظم الأحلام الوردية حوالي ٢٠ - ٢٥٪ من إجمالي النوم.

ويكون لمراحل النوم هذه تنظيم زمني خلال الليل. وتميل المرحلتان ٣ و٤ للنوم NREM للحدوث في الثلث الأول إلى منتصف الليل وتزداد في أمدها استجابة للحرمان من النوم. ويحدث نوم REM دورياً خلال الليل. ويتناوب مع نوم NREM كل ٨٠ - ١٠٠ دقيقة تقريباً. وتزداد فترات نوم REM في أمدها كلما اقتربت الفترة الصباحية. ويختلف النوم البشري أيضاً عبر مدة الحياة بشكل متميز. وبعد الاستقرار النسبي مع مقادير كبيرة من موجات النوم البطيئة في مرحلة الطفولة والمراهقة المبكرة، يتدهور عمق النوم واستمراره خلال المدى العمري للشخص البالغ. ويتم انعكاس هذا التدهور بزيادة الاستيقاظ ونوم المرحلة ١ وانخفاض مرحلتي النوم ٣ و٤.

وبالإضافة إلى ذلك، يمكن لمركبات الاختراع أن تكون مفيدة في اضطرابات للنوم تتميز بالنوم النهاري الزائد مثل غفوات النوم narcolepsy . وتحسن العوامل المساعدة العكسية عند مستقبل serotonin $5HT_{2A}$ من نوعية النوم أثناء الليل وهو ما يمكنه التقليل من النوم الزائد أثناء النهار.

وطبقاً لذلك، يتعلق مظهر آخر للاختراع الحالي بالاستخدام الدوائي لمركبات الاختراع الحالي في علاج اضطرابات النوم sleep disorders . وتعتبر مركبات الاختراع الحالي عوامل مساعدة عكسية فعالة عند مستقبل serotonin $5HT_{2A}$ وتكون فعالة في علاج اضطرابات النوم

sleep disorders بتعزيز واحد أو أكثر مما يلي: خفض الفترة الكافية لبدء النوم (قياس الحث على النوم)، وخفض عدد الاستيقاظات خلال فترة الليل، وإطالة المقدار الزمني في النوم ذي الموجات دلتا (مقياس تعزيز جودة النوم واتصاله) بدون التأثير على نوم REM. وبالإضافة إلى ذلك، تكون مركبات الاختراع الحالي فعالة سواء كانت كعلاج أحادي أو بالاشتراك مع عوامل للحث على النوم مثل المركبات antihistamine على غير سبيل الحصر.

٦- المظاهر المرضية المرتبطة بالسكر:

وبرغم أن ارتفاع نسبة السكر في الدم تعتبر السبب الرئيسي في المظاهر المرضية للمضاعفات الناتجة عن مرض السكر مثل اعتلال الأعصاب الطرفية بسبب السكر (DPN) والاعتلال الكلوي بسبب السكر (DN) واعتلال الشبكية بسبب مرض السكر (DR)، فقد تم أيضاً تضمين زيادة تركيز serotonin في البلازما لدى مرضى السكر ليلعب دوراً في تقدم المرض :

(Pietraszek, M.H., et al. Thrombosis Res. 1992, 66 (6), 765 - 74; and andrzejewska-Buczko J, et al., Klin Oczna. 1996; 98 (2), 101-4)

ويعتقد أن serotonin يلعب دوراً في تقلص الأوعية وزيادة تكتل الصفائح الدموية.

واستخدمت دراسة حديثة لـ في :

Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2003 Jun; 367 (6): 607-14, العقار التجريبي AT-1015 المضاد للمستقبل $5HT_{2A}$ ومضاد آخر للمستقبل $5HT_{2A}$ غير محدد يتضمن ritanserin وsarpogrelate . ولقد اكتشفت تلك الدراسات أن كل العقاقير الثلاثة كانت قادرة على إحداث تصحيح ملحوظ (٨٢.٦ - ٩٩.٧٪) لقصور التوصيل الحركي الوركي مقداره ١٩.٨٪ في الجرذان المصابة بمرض السكر. وبشكل مماثل، تم بالكامل عكس ارتجاع مقداره ٤٤.٧٪

و١٤.٩٪ في تدفق الدم في غمد الألياف العصبية الوركية وسرعة التوصيل الحسي للوريد الصافن.

وفي دراسة منفصلة لمريض، تم تقييم sarpogrelate لمنع تطور أو تقدم اعتلال الأعصاب بسبب مرض السكر (أنظر: Takahashi, T., et al. Diabetes Res Clin Pract. 2002 Nov; 58 (2): 123-9). وفي تجربة للعلاج مدتها ٢٤ شهر، خفض sarpogrelate بشكل كبير من مستوى إفراز albumin في البول.

٧- المياه الزرقاء Glaucoma :

يؤدي الإعطاء الموضعي في العين لمضادات مستقبل 5-HT_2 إلى خفض في الضغط داخل العين (IOP) في القردة (أنظر: Chang et al., J. Ocul Pharmacol 1: 137-147 (1985)) وفي البشر (أنظر: Mastropasqua et al., Acta Ophthalmol Scand Supp1 224:24 - 25 (1997))، مما يدل على فائدة مركبات مماثلة مثل العوامل المساعدة العاكسة 5-HT_2 في علاج ضغط العين المرتبط بالمياه الزرقاء. ولقد أظهر antagonist ketanserin المضاد لمستقبل 5-HT_2 (أنظر: Mastropasqua في المراجع السابق) وsarpogrelate (أنظر: Takenaka et al, Investig Ophthalmol Vis Sci 36: S734 (1995)) منخفض بشكل كبير لدى مرضى المياه الزرقاء glaucoma.

إعتلال بيضاء الدماغ متعدد البؤرات progressive multifocal leukoencephalopathy:

يعتبر إعتلال بيضاء الدماغ متعدد البؤرات progressive multifocal leukoencephalopathy مرضاً مميتاً ينزع فيه النخاع وينشأ عن إصابة خلايا الدبق العصبي الناقصة oligodendrocytes بفيروس نفعي في مرضى النقص المناعي. وتتمثل العوامل المسببة في فيروس JC ،

papovavirus كلي الوجود والذي يصيب معظم الأفراد قبل مرحلة البلوغ ويتسبب في إصابة كامنة في الكلية. يمكن أن يستعيد الفيروس نشاطه في مرضى نقص المناعة ويؤثر في إنتاجية الخلايا الدبقية الناقصة oligodendrocytes. وقد أصبحت الحالة الأخيرة، والتي ظهرت أساساً حتى عام ١٩٨٤ في أشخاص يعانون من إضطرابات تكاثر الخلايا الليمفاوية lymphoproliferative disorders ، حالة شائعة لأنها حدثت في ٤٪ من مرضى الإيدز AIDS . يحضر المرضى عادة وهم يعانون من مشاكل عصبية بؤرية متقدمة مثل الشلل الخفيف على أحد جانبي الجسم أو عيوب في مجال الرؤية، أو تغييرات في الحالة العقلية. تتواجد MRI المخ آفة بيضاء واحدة أو أكثر وتكون فائقة الشدة على الصورة المقدرة بـ T_2 وقليلة الشدة على الصور المقدرة بـ T_1 . لا يكون هناك تأثير كتلي ويكون التحسين في التباين نادراً. يمكن إجراء التشخيص بأخذ عينة من المخ، بأظهار فيروس بالتهجين أو كيمياء الخلايا المناعية في الموقع. يمكن إجراء الفحص بواسطة تكبير تفاعل سلسلة إنزيم Polymerase لمتواليات الفيروس JC من CFS دون الحاجة إلى أخذ عينة، (راجع، على سبيل المثال :

Antinori et al., *Neurology* (1997) 48:687-694; Berger and Major, *Seminars in Neurology* (1999) 19:193-200; *and* Portegies, et al., *Eur. J. Neurol.* (2004) 11:297-304

حالياً، لا يوجد هناك علاج فعال، الحياة بعد التشخيص تتراوح من حوالي ٣ إلى ٥ شهور في مرضى الإيدز.

يدخل فيروس JC إلى الخلايا بواسطة الإلتقام الخلوي المعتمد على clathrin الناشئ عن مستقبل. يولد ربط فيروسي JC بخلايا دبقية بشرية (على سبيل المثال، خلايا الدبق العصبي الناقصة oligodendrocytes) إشارة بين الخلايا ضرورية للدخول والإصابة بواسطة آلية معتمدة على clathrin ناتجة عن الترابط بالحث [Querbes et al., *J Virology* (2004) 78:250-256] . وحديثاً،

تبين 5-HT_{2A} هو مستقبل خلايا دبقية بشرية تتسبب في دخول الإصابات بفيروس JC بواسطة الإلتقام الخلوي المعتمد على clathrin[Elphick et al., *Science* (2004) 306:1380-1383] . تثبط مضادات 5-HT_{2A} ، بما في ذلك ketanserin و ritanserin، الإصابة بفيروس JC في الخلايا الدبقية البشرية. ينحيز ketanserin وريتانسرين نشاط مساعد عكسي على 5-HT_{2A}.

ومن المتوقع أن تكون مضادات 5-HT_{2A} بما في ذلك المساعدات العكسية، مفيدة في علاج PML، راجع [Elphick et al., *Science* (2004) 306:1380-1383] . وقد ثبت أن العلاج الوقائي لمرضى مصابين بفيروس HIV بإعطائهم مضادات 5-HT_{2A} يمنع انتشار فيروس JC في الجهاز العصبي المركزي ويمنع تطور PML . وقد أتضح أن العلاج الدوائي المركز للمرضى بـ PML يقلل إنتشار الفيروس في الجهاز العصبي المركزي ويمنع العوارض الإضافية لزوال النخاع.

وفي بعض النماذج، تتوفر طرق لعلاج إعتلال بيضاء الدماغ متعدد البؤات في مرضى في حاجة لذلك العلاج، تشتمل على إعطاء المريض تركيبة تحتوي على مساعد عكسي لـ 5-HT_{2A} الذي تم الكشف عنه هنا.

٩- ارتفاع الضغط hypertension :

لوحظ أن serotonin يلعب دوراً هاماً في تنظيم توتر الأوعية وإنقباض الأوعية وارتفاع الضغط hypertension في الرئة (راجع :

Deuchar, G. et al. Pulm. Pharmacol. Ther. 18(1):23-31. 2005; and Marcos, E. et al. Circ. Res. 94(9):1263-70 2004

وقد أظهر ketanserin ، وهو مساعد عكسي لـ 5-HT2A ، أنه يقي من الصدمات في الدورة الدموية، ومن ارتفاع الضغط hypertension داخل الجمجمة وفقر الدم الدماغي أثناء ضربة الشمس (راجع Chang, C. et al. Shock 24(4): 336-340 2005)، وتوازن ضغط الدم في جرذان تعاني من ارتفاع الضغط hypertension الفجائي (راجع Miao, C. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 30(3): 189-193). وقد أتضح أن Mainserin، وهو مساعد عكسي لـ 5-HT2A ، أنه يقي من ارتفاع الضغط hypertension بسبب ملح DOCA – في الجرذان. (راجع Silva, A. Eur, J. Pharmacol. 518(2-3): 152-7 2005).

وتكون المساعدات العكسية لـ 5-HT2A فعالة أيضاً في علاج الألم treatment of pain . وقد لوحظ أن sarpogrelate تحدث تخفيفاً واضحاً في كل من الألم الناتج عن الحرارة في الجرذان بعد الإعطاء داخل الغشاء البريتوني وفي آلام الإلتهابات في الجرذان بعد الإعطاء داخل الغمد أو الغشاء البريتوني، (راجع Nishiyama, T. Eur. J. Pharmacol. 516:18-22 2005). وقد أتضح أن نفس المساعد العكسي لـ 5-HT2A يكون فعالاً في علاج البشر من ألم الظهر السفلي وألم الساق والتخدير المصاحب لعرق النسا الناشئ عن فتق القرص القطني (راجع :

Kanayama, M. et al. J. Neurosurg: Spine 2:441-446 2005

الطرق النموذجية للاختراع:

يشتمل الاختراع الحالي في أحد مظاهره على طرق لتعديل نشاط مستقبل serotonin $5HT_{2A}$ بتلامس المستقبل مع مركب طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة أو تركيبة صيدلانية.

ويشتمل الاختراع الحالي في أحد مظاهره على طرق العلاج من تكتل الصفائح لدى شخص ما، وتتضمن إعطاء الشخص المذكور المحتاج لذلك مقداراً فعالاً علاجياً من مركب طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة أو تركيبة صيدلانية.

ويشتمل الاختراع الحالي في أحد مظاهره على طرق العلاج لحالة مرضية مختارة من المجموعة التي تتكون من مرض الشرايين التاجية واحتشاء عضلة القلب myocardial infarction والسكتة الدماغية stroke بسبب قلة الدم الموضعية العابرة والذبحة angina والسكتة الدماغية stroke والتليف الأذيني atrial fibrillation لدى شخص ما، تتضمن إعطاء الشخص المذكور المحتاج لذلك مقداراً فعالاً علاجياً من مركب طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة أو تركيبة صيدلانية.

ويشتمل الاختراع الحالي في أحد مظاهره على طرق العلاج من خفض مخاطر تكوين جلطة دموية في جراحات تقويم الأوعية أو تحويل الشريان التاجي لشخص ما، تتضمن إعطاء الشخص المذكور المحتاج لذلك مقداراً فعالاً علاجياً من مركب طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة أو تركيبة صيدلانية.

ويشتمل الاختراع الحالي في أحد مظاهره على طرق العلاج من خفض مخاطر تكوين جلطة دموية لدى شخص يعاني من التليف الأذيني atrial fibrillation ، تتضمن إعطاء الشخص المذكور المحتاج لذلك مقداراً فعالاً علاجياً من مركب طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة أو تركيبة صيدلانية.

ويشتمل الاختراع الحالي في أحد مظاهره على طرق العلاج من الربو asthma لدى شخص ما، تتضمن إعطاء الشخص المذكور المحتاج لذلك مقداراً فعالاً علاجياً من مركب طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة أو تركيبة صيدلانية.

ويشتمل الاختراع الحالي في أحد مظاهره على طرق العلاج من أعراض الربو asthma لدى شخص ما، تتضمن إعطاء الشخص المذكور المحتاج لذلك مقداراً فعالاً علاجياً من مركب طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة أو تركيبة صيدلانية.

ويشتمل الاختراع الحالي في أحد مظاهره على طرق العلاج من الاضطراب أو أعراضه symptoms لدى شخص ما، تتضمن إعطاء الشخص المذكور المحتاج لذلك مقداراً فعالاً علاجياً من مركب طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة أو تركيبة صيدلانية. وفي بعض النماذج، يكون الشخص المذكور عبارة عن شخص كبير السن سليم الإدراك.

ويشتمل الاختراع الحالي في أحد مظاهره على طرق علاج شخص من الاضطراب أو أعراضه symptoms لدى شخص ما يعاني من العته dementia ، تتضمن إعطاء الشخص المذكور المحتاج لذلك مقدار فعال علاجياً من مركب طبقاً لأي من النماذج التي يتم وصفها في هذه الوثيقة أو تركيبة صيدلانية. وفي بعض النماذج، يكون العته dementia بسبب ضمور الجهاز العصبي. وفي بعض النماذج، يكون العته dementia بسبب مرض الزهايمر Alzheimers disease أو Lewy Body أو مرض Parkinson's disease أو مرض Huntington's disease . وفي بعض النماذج، يكون العته dementia بسبب الأمراض التي تؤثر على الأوعية الدموية. وفي بعض النماذج، يكون العته dementia بسبب السكتة الدماغية stroke أو عته متعدد الاحتشاء multi-infarct dementia .

ويشتمل الاختراع الحالي في أحد مظاهره على طرق علاج شخص يعاني من حالة مرضية واحدة على الأقل يتم اختيارها من المجموعة المكونة من الاضطرابات السلوك behavioral disorders والذهان psychosis الناتج عن العقاقير والذهان psychosis التهيجي ومتلازمة Gilles de la Tourette's والاضطراب الهوسي manic disorder والذهان psychosis العضوي

organic أو NOS والاضطراب الذهاني psychotic disorder والذهان psychosis والفصام العقلي schizophrenia الحاد acute schizophrenia والفصام العقلي schizophrenia المزمن chronic schizophrenia والفصام العقلي NOS schizophrenia ، تتضمن إعطاء الشخص المذكور المحتاج لذلك مقدار فعال علاجياً من مضاد المستقبل D2 ومركب طبقاً لأي من النماذج التي يتم وصفها في هذه الوثيقة أو تركيبة صيدلانية. وفي بعض النماذج، يكون مضاد المستقبل D2 dopamine عبارة عن Haloperidol .

ويشتمل الاختراع الحالي في أحد مظاهره على طرق علاج شخص يعاني من التوحد الطفولي أو رقص هنتجتون أو الغثيان nausea والقيئ من العلاج الكيماوي chemotherapy أو أجسام مضادة تستخدم في العلاج الكيماوي chemotherapeutic antibodies ، تتضمن إعطاء الشخص المذكور المحتاج لذلك مقدار فعال علاجياً من مضاد المستقبل D2 ومركب طبقاً لأي من النماذج التي يتم وصفها في هذه الوثيقة أو تركيبة صيدلانية. وفي بعض النماذج، يكون مضاد المستقبل D2 dopamine عبارة عن Haloperidol .

ويشتمل الاختراع الحالي في أحد مظاهره على طرق العلاج من الفصام العقلي schizophrenia لدى شخص ما، تتضمن إعطاء الشخص المذكور المحتاج لذلك مقدار فعال علاجياً من مضاد المستقبل D2 ومركب طبقاً لأي من النماذج التي يتم وصفها في هذه الوثيقة أو تركيبة صيدلانية. وفي بعض النماذج، يكون مضاد المستقبل D2 dopamine عبارة عن Haloperidol .

ويشتمل الاختراع الحالي في أحد مظاهره على طرق علاج لتسكين الأعراض السالبة للفصام العقلي الناتجة عن إعطاء Haloperidol إلى شخص يعاني من الفصام العقلي schizophrenia المذكور، وتتضمن إعطاء الشخص المذكور المحتاج لذلك مقدار فعال علاجياً من مركب طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة أو تركيبة صيدلانية. وفي بعض النماذج، يتم إعطاء

Haloperidol والمركب أو التركيبة الصيدلانية في صورة جرعات منفصلة. وفي بعض النماذج، يتم إعطاء Haloperidol والمركب أو التركيبة الصيدلانية في صورة جرعة واحدة.

ويشتمل الاختراع الحالي في أحد مظاهره على طرق علاج اضطرابات النوم sleep disorders لدى شخص ما، تتضمن إعطاء الشخص المذكور المحتاج لذلك مقداراً فعالاً علاجياً من مركب طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة أو تركيبة صيدلانية.

وفي بعض النماذج، تكون اضطرابات النوم sleep disorders عبارة عن خلل في وظيفة النوم. وفي بعض النماذج، يتم اختيار اضطرابات النوم sleep disorders من المجموعة التي تتكون من الأرق النفسي الفسيولوجي وعدم إدراك حالة النوم والأرق الغامض السبب ومتلازمة عسر التنفس الساد مؤقتاً أثناء النوم والمتلازمة المركزية لعسر التنفس المؤقت أثناء النوم والمتلازمة المركزية لنقص التهوية السنخية والاضطرابات الدورية لحركة الأطراف ومتلازمة الساق المتعبة والنوم غير الملائم صحياً واضطراب النوم sleep disorder بسبب الوسط المحيط والأرق الناجم عن الارتفاعات ومتلازمة تضبيط مواعيد النوم ومتلازمة النوم غير الكافِ والاضطرابات الناتجة عن الحد من التقلّب أثناء النوم والاضطرابات المرتبطة ببدء النوم والمتلازمة الناتجة عن الأكل أو الشرب ليلاً واضطرابات النوم sleep disorders الناتجة عن الاعتماد على تناول منوم واضطرابات النوم sleep disorders الناتجة عن الاعتماد على تناول منشط واضطرابات النوم sleep disorders الناتجة عن الاعتماد على الكحول واضطراب النوم sleep disorder الناتج عن السموم والمتلازمة الناتجة عن التغير في الزمن بسبب السفر (فارق التوقيت) واضطراب النوم sleep disorder بسبب التغير في نوبات العمل ومتلازمة مرحلة النوم المتأخرة ومتلازمة مرحلة النوم المبكرة والاضطراب الناتج عن البقاء بدون نوم لمدة ٢٤ ساعة.

وفي بعض النماذج، يكون اضطراب النوم sleep disorder عبارة عن اضطراب غير سوي للنوم. وفي بعض النماذج، يتم اختيار اضطرابات النوم sleep disorders غير السوية من المجموعة التي تتكون من اضطرابات الإيقاظ الارتباكي confusional arousals واضطرابات المشي أثناء النوم والذعر أثناء النوم واضطراب الحركة النظمية واضطرابات بدء النوم واضطرابات التحدث أثناء النوم وتقلصات الساق ليلاً. وفي بعض النماذج، يتم تمييز اضطراب النوم sleep disorder بالنوم الزائد أثناء النهار مثل غفوات النوم narcolepsy .

وفي بعض النماذج، يتم ارتباط النوم باضطرابات طبية أو نفسية. وفي بعض النماذج، يتم اختيار الاضطراب الطبي أو النفسي من المجموعة التي تتكون من الذهان psychosis والاضطرابات المزاجية واضطرابات القلق anxiety واضطرابات الذعر وإدمان الكحول alcoholism واضطرابات ضمور المخ والعته dementia ومرض Parkinson's disease والأرق العائلي المميت fatal familial insomnia والصرع المرتبط بالنوم sleep-related epilepsy وحدوث نشاط كهربائي صرعي أثناء النوم واضطرابات الصداع المرتبطة بالنوم ومرض النوم Sleeping sickness وقلة الدم الموضعية بالقلب ليلاً Nocturnal cardiac ischemia ومرض الانسداد الرئوي المزمن Chronic obstructive pulmonary disease والربو asthma المرتبط بالنوم والترجيع المعدي والمرئي المرتبط بالنوم ومرض قرحة المعدة Peptic ulcer disease ومتلازمة التليف الالتهابي Fibrositis syndrome والتهاب المفاصل العظمي Osteoarthritis والتهاب المفاصل الروماتويدي Rheumatoid arthritis وألم العضلات الناتج عن التليف واضطراب نوم ما بعد الجراحة.

ويشتمل الاختراع الحالي في أحد مظاهره على طرق للوقاية أو العلاج من الاضطراب المرتبط بمرض السكر لدى شخص ما، يتضمن إعطاء الشخص المذكور المحتاج لـذلك مقـداراً فعـالاً علاجياً من مركب طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة أو تركيبة صيدلانية.

وفي بعض النماذج، يكون الاضطراب المرتبط بالسكر عبارةعن اعتلال الأعصـاب الطرفيـة بسبب مرض السكر.

وفي بعض النماذج، يكون الاضطراب المرتبط بالسكر عبارة عن اعتلال كلـوي بسـبب مـن السكر.

وفي بعض النماذج، يكون الاضطراب المرتبط بالسكر عبارة عن اعتلال الشبكية بسبب مـرض السكر.

ويشتمل الاختراع الحالي في أحد مظاهره على طرق للعلاج مـن مـرض الميـاه الزرقـاء أو أمراض أخرى للعين مع ضغط غير عادي داخل العين.

ويشتمل الاختراع الحالي في أحد مظاهره على طرق لعلاج إعتلال بيضاء الدماغ متعدد البؤرات progressive multifocal leukoencephalopathy المتقدم لدى شخص ما، يتضمن إعطاء الشخص المذكور المحتاج لذلك مقداراً فعالاً علاجياً من مركب طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هـذه الوثيقة أو تركيبة صيدلانية.

وفي بعض النماذج، يكون الشخص الذي هو في حاجة لذلك العلاج مصابا باضـطراب التكـاثر السرطاني في الخلايا الليمفاوية. وفي بعض النماذج، يكون اضطراب التكاثر السـرطاني فـي الخلايا الليمفاوية عبارة عن لوكيميا أو ورم ليمفي. وفي بعض النماذج تكون اللوكيميا أو الورم الليمفي عبارة عن لوكيميا مزمنة بسبب الخلايا الليمفاوية أو مرض هودكن أو ما شابه ذلك.

في بعض النماذج، يكون الشخص الذي هو في حاجة لذلك مصاباً باضطراب تكاثري نخاعي.

في بعض النماذج، يكون الشخص الذي هو في حاجة لذلك مصاباً بالتسرطن.

في بعض النماذج، يكون الشخص الذي هو في حاجة لذلك مصاباً بورم حبيبي أو مرض إلتهابي. وفي بعض النماذج يكون الورم الحبيبي أو المرض الإلتهابي عبارة عن مرض الدرن. أو داء العقد اللحمية المزمن.

وفي بعض النماذج، يكون الشخص الذي هو في حاجة لذلك يعاني من خلل مناعي. وفي بعض النماذج، يكون للشخص الذي يعاني من خلل مناعي مناعة خلوية ضعيفة. وفي بعض النماذج، تشتمل المناعة الخلوية الضعيفة على مناعة خلايا T.

وفي بعض النماذج، يكون الشخص الذي هو في حاجة لذلك مصاباً بفيروس HIV . وفي بعض النماذج، يكون لدى الشخص المصاب بفيروس HIV عدد خلايا CD_4^+ أقل من أو يساوي ٢٠٠/ مم^3. وفي بعض النماذج، يعاني الشخص الحامل لفيروس HIV من مرض الإيدز. وفي بعض النماذج يعاني الشخص الحامل لفيروس HIV من مضاعفات مرتبطة بمرض الإيدز (ARC). وفي بعض النماذج، يعرف ARC بوجود عدتين متواليتين من خلايا CD_4^+ أقل من ٢٠٠/مم^3 وإثنتين على الأقل من العلامات أو الأعراض التالية: لطعة بيضاء شعرية بالفم والإصابة بفطر الكانديوا داخل الفم وفقد الوزن بمعدل ٢.٥ كجم على الأقل أو ١٠٪ من وزن الجسم في الشهور الستة الأخيرة، وحلا نطاقي ورمي جلدي وإرتفاع درجة الحرارة أعلى من ٣٨.٥°م لمدة ١٤ يوم متتالية أو أكثر من ١٥ يوما في فترة شهر، أو الإسهال لأكثر من ٣ مرات تبرز سوائل لمدة ٣٠ يوم على الأقل راجع على سبيل المثال :

Yamada et al., *Clin. Diagn. Virol.* (1993) 1:245-256

في بعض النماذج، يخضع الشخص الذي هو في حاجة لذلك لعلاج كابت للمناعة. وفي بعض النماذج، يشتمل العلاج الكابت للمناعة على إعطاء عامل كابت للمناعة [راجع، على سبيل المثال Mueller, *Ann Thorac Surg* (2004) 77:354-362; and Krieger and Emre, *Pediatr Transplantation* (2004) 8:594-599]

وفي بعض النماذج، يشتمل العلاج الكابت للمناعة على عامل كابت للمناعة يتم اختياره من المجموعة المكونة من: ستيرويدات قشرية corticosteroids (على سبيل المثال، prednisone وما شابه ذلك) و calcineurin inhibitors (على سبيل المثال cyclosporine, tacrolimus وما شابه ذلك) وعوامل مضادة للتكاثر السرطاني (على سبيل المثال azathioprine, mycophenolate mofetil, sirolimus, everolimus وما شابه ذلك)، وعوامل إستنفاد خلايا T (على سبيل المثال، جسم مضاد وحيد النسيلة OKT®3 (mAb) ومضاد CD3 المسمم المناعي FN18-CRM9 و Campath-1H (anti-CD52) mAb ومضاد CD4 mAb ومضاد mAb لمستقبل خلايا T وما شابه ذلك)، ومضاد mAb لمستقبل IL-2 (CD25) (على سبيل المثال basiliximab, daclizumab وما شابه ذلك)، ومثبطات الحث المشترك (على سبيل المثال، CTLA4-Ig ومضاد mAb لـ CD154 (رابط CD40) وما شابه ذلك) و deoxyspergualin ونظائره (على سبيل المثال 15-DSG و LF-08-0299 و LF14-0195 و ما شابه ذلك) و leflunomide ونظائره (على سبيل المثال، leflunomide و FK778 و FK779 وما شابه ذلك) و FTY720 وجسم مضاد وحيد النسيلة ضد anti-alpha-4-integrin ، وجسم مضاد وحيد النسيلة ضد CD45 RB . وفي بعض النماذج، يتم إعطاء العامل الكابت للمناعة والمركب أو التركيبة الصيدلانية المذكورة في صدر جرعات منفصلة. وفي بعض النماذج، يتم إعطاء العامل الكابت للمناعة والمركب أو التركيبة الصيدلانية المذكورة في صورة جرعة فردية.

وفي بعض النماذج، يخضع الشخص الذي هو في حاجة لذلك لعلاج كابت للمناعة بعد زرع عضو. وفي بعض النماذج، يكون العضو هو الكبد أو الكلية أو الرئة أو القلب أو ما شابه ذلك [راجع، على سبيل المثال Singh et al., *Transplantation* (2000) 69:467-472].

وفي بعض النماذج، يخضع الشخص الذي هو في حاجة لذلك لعلاج مرض روماتزمي rheumatic disease . وفي بعض النماذج، يكون المرض الروماتزمي rheumatic disease عبارة عن إحمرار الجلد الذئبي الذي يعم كامل الجسم أو ما شابه ذلك.

في أحد النماذج يثبط المركب أو التركيبة الصيدلانية الإصابة بفيروس JC في الخلايا الدبقية البشرية.

ويشتمل الاختراع الحالي في أحد مظاهره على عمليات لتحضير تركيبة تتضمن مزج مركب طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة ومادة حاملة carrier مقبولة صيدلانياً.

ويتمثل أحد مظاهر الاختراع الحالي في استخدام مركب لإنتاج دواء للاستعمال في العلاج من اضطراب بسبب $5HT_{2A}$.

ويتمثل أحد مظاهر الاختراع الحالي في استخدام مركب لإنتاج دواء للاستعمال في علاج اضطراب بسبب $5HT_{2A}$، حيث يكون الاضطراب عبارة عن تكتل للصفائح الدموية.

ويتمثل أحد مظاهر الاختراع الحالي في استخدام مركب لإنتاج دواء للاستعمال في علاج اضطراب بسبب $5HT_{2A}$، حيث يتم اختيار الاضطراب من المجموعة التي تتكون من مرض الشرايين التاجية واحتشاء عضلة القلب myocardial infarction والسكتة الدماغية stroke بسبب قلة الدم الموضعية العابرة والذبحة angina والسكتة الدماغية stroke والتليف الأذيني atrial fibrillation .

ويتمثل أحد مظاهر الاختراع الحالي في استخدام مركب لإنتاج دواء للاستعمال في علاج اضطراب بسبب $5HT_{2A}$، حيث يكون الاضطراب عبارة عن تكوين لجلطة دموية لدى شخص خاضع لجراحات تقويم للأوعية أو تحويل للشريان التاجي.

ويتمثل أحد مظاهر الاختراع الحالي في استخدام مركب لإنتاج دواء للاستعمال في علاج اضطراب بسبب $5HT_{2A}$، حيث يكون الاضطراب عبارة عن تكوين لجلطة دموية لدى شخص يعاني من التليف الأذيني atrial fibrillation .

ويتمثل أحد مظاهر الاختراع الحالي في استخدام مركب لإنتاج دواء للاستعمال في علاج اضطراب بسبب $5HT_{2A}$، حيث يكون الاضطراب عبارة عن ربو.

ويتمثل أحد مظاهر الاختراع الحالي في استخدام مركب لإنتاج دواء للاستعمال في علاج اضطراب بسبب $5HT_{2A}$، حيث يكون الاضطراب عبارة عن أعراض للربو .

ويتمثل أحد مظاهر الاختراع الحالي في استخدام مركب لإنتاج دواء للاستعمال في علاج اضطراب بسبب $5HT_{2A}$، حيث يكون الاضطراب عبارة عن اضطراب أو أعراض له لدى شخص ما. وفي بعض النماذج، يكون الشخص المذكور عبارة عن شخص كبير السن سليم الإدراك.

ويتمثل أحد مظاهر الاختراع الحالي في استخدام مركب لإنتاج دواء للاستعمال في علاج اضطراب بسبب $5HT_{2A}$، حيث يكون الاضطراب المذكور أو أعراضه symptoms لدى شخص يعاني من العته dementia . وفي بعض النماذج، يكون العته dementia بسبب ضمور الجهاز العصبي. وفي بعض النماذج، يكون العته dementia بسبب مرض الزهايمر Alzheimers disease أو Lewy Body أو مرض Parkinson's disease أو مرض Huntington's disease .

وفي بعض النماذج، يكون العته dementia بسبب الأمراض التي تؤثر على الأوعية الدموية. وفي بعض النماذج، يكون العته dementia بسبب السكتة الدماغية stroke أو عته متعدد الاحتشاء multi-infarct dementia .

ويتمثل أحد مظاهر الاختراع الحالي في استخدام مركب لإنتاج دواء للاستعمال في علاج اضطراب بسبب $5HT_{2A}$، يتضمن أيضاً مضاد مستقبل D2 dopamine حيث يتم اختيار الاضطراب من المجموعة التي تتكون من الاضطرابات السلوك behavioral disorders ية والذهان psychosis الناتج عن العقاقير والذهان psychosis التهيجي ومتلازمة Gilles de la Tourette's والاضطراب الهوسي manic disorder والذهان psychosis العضوي organic أو NOS والاضطراب الذهاني psychotic disorder والذهان psychosis والفصام العقلي schizophrenia الحاد acute schizophrenia والفصام العقلي schizophrenia المزمن chronic schizophrenia والفصام العقلي NOS schizophrenia . وفي بعض النماذج، يكون مضاد المستقبل D2 dopamine عبارة عن Haloperidol .

ويتمثل أحد مظاهر الاختراع الحالي في استخدام مركب لإنتاج دواء للاستعمال في علاج اضطراب بسبب $5HT_{2A}$، يتضمن أيضاً مضاد المستقبل D2 dopamine حيث يكون الاضطراب عبارة عن توحد طفولي أو رقص Huntington's أو الغثيان nausea والقيء vomiting من العلاج الكيماوي chemotherapy أو الأجسام المضادة التي تستخدم في العلاج الكيماوي chemotherapy . وفي بعض النماذج، يكون مضاد المستقبل D2 dopamine عبارة عن Haloperidol .

ويتمثل أحد مظاهر الاختراع الحالي في استخدام مركب لإنتاج دواء للاستعمال في علاج اضطراب بسبب $5HT_{2A}$، يتضمن أيضاً مضاد المستقبل D2 dopamine حيث يكون الاضطراب

عبارة عن فصام عقلي. وفي بعض النماذج، يكون مضاد المستقبل D2 dopamine عبارة عن Haloperidol .

ويتمثل أحد مظاهر الاختراع الحالي في استخدام مركب لإنتاج دواء للاستعمال في علاج اضطراب بسبب $5HT_{2A}$، حيث يكون الاضطراب عبارة عن تسكين للعرض أو الأعراض السالبة للفصام العقلي بسبب إعطاء Haloperidol .

ويتمثل أحد مظاهر الاختراع الحالي في استخدام مركب لإنتاج دواء للاستعمال في علاج اضطراب بسبب $5HT_{2A}$، حيث يتم إعطاء Haloperidol والمركب أو التركيبة الصيدلانية في صور جرعات منفصلة.

ويتمثل أحد مظاهر الاختراع الحالي في استخدام مركب لإنتاج دواء للاستعمال في علاج اضطراب بسبب $5HT_{2A}$، حيث يتم إعطاء Haloperidol والمركب أو التركيبة الصيدلانية في صورة جرعة واحدة.

ويتمثل أحد مظاهر الاختراع الحالي في استخدام مركب لإنتاج دواء للاستعمال في علاج اضطراب ناتج عن $5HT_{2A}$ حيث يكون الاضطراب داء بيضاء الدماغ متعدد البؤرات متقدم.

ويتمثل الاختراع الحالي في أحد مظاهره في مركبات طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة للاستخدام في طريقة لعلاج الجسم البشري أو الحيواني بواسطة علاج.

ويتمثل الاختراع الحالي في أحد مظاهره في مركبات طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة للاستخدام في طريقة لعلاج اضطراب ناتج عن $5HT_{2A}$، مثلما يتم وصف ذلك في هذه الوثيقة، في الجسم البشري أو الحيواني بالعلاج.

ويتمثل الاختراع الحالي في أحد مظاهره في مركبات طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة للاستخدام في طريقة لعلاج اضطرابات النوم sleep disorders ، مثلما يتم وصف ذلك في هذه الوثيقة، في الجسم البشري أو الحيواني بالعلاج.

ويتمثل الاختراع الحالي في أحد مظاهره في مركبات طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة للاستخدام في طريقة لعلاج تكتل الصفائح الدموية platelet aggreagation في الجسم البشري أو الحيواني بالعلاج.

ويتمثل الاختراع الحالي في أحد مظاهره في مركبات طبقاً لأي من النماذج المذكورة في هذه الوثيقة للاستخدام في طريقة لعلاج داء بيضاء الدماغ متعدد البؤرات المتقدم.

التركيبات الصيدلانية:

تتعلق سمة أخرى للاختراع الحالي بالتركيبات الصيدلانية التي تحتوي على مركب واحد أو أكثر من مركبات الاختراع مثلما يتم وصفها في هذه الوثيقة وواحدة أو أكثر من المواد الحاملة المقبولة صيدلانياً. وتتعلق بعض النماذج بتركيبات صيدلانية تتضمن مركبات للاختراع الحالي ومادة حاملة carrier مقبولة صيدلانياً.

وتشتمل بعض نماذج الاختراع الحالي على طريقة لإنتاج تركيبة صيدلانية حيث تتضمن خلط مركب واحد على الأقل طبقاً لأي من نماذج المركبات التي يتم الكشف عنها في هذه الوثيقة ومادة حاملة carrier مقبولة صيدلانياً.

ويمكن تحضير الصيغ باستخدام أية طريقة مناسبة، عن طريق الخلط المنتظم عادة للمركب الفعال مع السوائل أو المواد الحاملة الصلبة التي يتم طحنها بشكل دقيق، أو بكليهما، بالنسب المطلوبة، بعد ذلك، عند الضرورة، وتشكيل المخلوط الناتج ليأخذ الشكل المطلوب.

ويمكن استخدام السواغات التقليدية، مثل عوامل الربط والحشوات وعوامل الترطيب المقبولة ومزلقات الأقراص ومواد مفتتة، في الأقراص والكبسولات للإعطاء عن طريق الفم. ويمكن للمستحضرات السائلة المعدة للإعطاء عن طريق الفم أن تكون في شكل محاليل ومستحلبات أو معلقات مائية أو زيتية وأشربة. وبدلاً من ذلك، يمكن للمستحضرات التي تؤخذ عن طريق الفم أن تكون في صورة مسحوق جاف بحيث يمكن إعادة تكوينها باستخدام الماء أو أي حامل مناسب آخر قبل استخدامها. ويمكن إضافة بعض الإضافات الأخرى مثل عوامل التعليق أو الاستحلاب والحاملات غير المائية (بما فيها الزيوت الصالحة للأكل) والمواد الحافظة ومكسبات اللون colorants إلى المستحضرات السائلة. ويمكن تحضير صور للجرعة تؤخذ عن غير طريق القناة الهضمية بإذابة المركب الخاص بالاختراع في حامل سائل مناسب وتطهير المحلول باستخدام مرشح قبل تعبئته في قارورة أو أمبولة مناسبة وغلقها بإحكام. وتوجد أمثلة قليلة جداً معروفة جيداً في الفن لطرق كثيرة مناسبة لتحضير أشكال الجرعة.

ويمكن صياغة مركب الاختراع في شكل تركيبات صيدلانية باستخدام الأساليب المعروفة جيداً للمهرة في الفن. وتعتبر المواد الحاملة المناسبة المقبولة صيدلانياً، بخلاف تلك التي يتم ذكرها في هذه الوثيقة، معروفة في الفن، راجع :

(Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro, A. R., et al.)

وفي حين يمكن في استخدام بديل إعطاء مركب الاختراع للاستخدام في الوقاية أو العلاج كمادة خام أو كيميائية نقية، إلاَّ أنه يفضل تقديم المركب أو المكون الفعال في شكل صيغة أو تركيبة صيدلانية تحتوي أيضاً على مادة حاملة carrier مقبولة صيدلانياً.

ولهذا، فإن الاختراع يقدم أيضاً صيغ صيدلانية تحتوي على مركبات الاختراع أو ملح أو مشتق مقبول صيدلانياً منه سوياً مع واحدة أو أكثر من المواد الحاملة له المقبولة صيدلانياً و/أو مكونات واقية prophylactic ingredients . لابد أن تكون المادة / المواد الحاملة " مقبولة " بحيث تتلائم مع المكوّنات الأخرى للصيغة ولا تكون ضارة بالكائن المتلقي لها.

وتشمل الصيغ الصيدلانية تلك المناسبة للتناول عن طريق الفم oral أو المستقيم rectal أو الأنف nasal أو موضعياً (تشمل الفم أو تحت اللسان buccal and sub-lingual) أو التناول المهبلي vaginal أو عن غير طريق القناة الهضمية parenteral (وتشمل العضل intramuscular وتحت الجلد sub-cutaneous وفي الوريد intravenous) أو في شكل مناسب للتناول عن طريق الاستنشاق أو الترذيذ إلى داخل الفم أو لصقة على الجلد. واللصقات الجلدية تستهلك العقار بمعدل متحكم فيه عن طريق تقديم العقار للامتصاص بطريقة فعالة مع تقليل تحلل العقار إلى أدنى حد. وعادة، تتضمن اللصقات الجلدية طبقة ظهارة غير منفذة ولاصق واحد حساس للضغط وطبقة حماية يمكن نزعها ذات بطانة لتحريرها. ويستطيع من له خبرة في الفن أن يفهم ويقدر الأساليب المناسبة لتصنيع لصقة جلدية فعالة ومطلوبة على أساس الحاجة التي يقدرها الخبراء.

المركبات الخاصة بالاختراع، سوياً مع مادة إضافية أو حاملة أو مخففة تقليدية، قد يتم تشكيلها في شكل صيغ صيدلانية ووحدات الجرعة منها، وفي مثل هذا الشكل قد تأخذ شكل مواد صلبة، مثل الأقراص tablets أو الكبسولات المعبأة filled capsules ، أو سوائل مثل المحاليل solutions أو المعلقات suspensions أو المستحلبات emulsions أو elixirs أو الجل gels أو الكبسولات التي تملأ بما سبق، وكل ذلك للاستخدام عن طريق الفم، وقد تأخذ شكل تحاميل للتناول عن طريق المستقيم rectal ؛ أو شكل محاليل معقمة للحقن للاستخدام عن غير طريق القناة الهضمية (بما في ذلك تحت الجلد). وقد تحتوي مثل هذه التركيبات الصيدلانية ووحدة الجرعة منها على

مكونات تقليدية وبنسب تقليدية، مع وجود أو عدم وجود مركبات فعالة أو أساسات إضافية، وقد تحتوي أشكال وحدة الجرعة هذه على أية كمية فعالة مناسبة من المكون الفعال تناسب المعدل اليومي للجرعة المستخدمة.

بالنسبة للتناول عن طريق الفم، قد تكون التركيبة الصيدلانية في شكل مثل، القرص أو الكبسولة أو المعلق أو السائل. ويفضل أن تكون التركيبة الصيدلانية في شكل وحدة جرعة تحتوي على كمية معينة من المكون الفعال. وأمثلة وحدات الجرعة هذه تشمل الكبسولات أو الأقراص أو المساحيق powders أو الحبيبات granules أو معلّق suspension ، مع الإضافات التقليدية مثل lactose أو mannitol أو نشا الذرة أو نشا البطاطس؛ مع وجود مواد الربط مثل crystalline cellulose أو مشتقات cellulose أو صمغ acacia أو نشا الذرة أو المواد gelatin ية gelatins ؛ مع عوامل التفتيت مثل نشا الذرة أو نشا البطاطس أو sodium carboxymethyl ؛ ومواد التزليق lubricants مثل talc أو magnesium stearate . وقد يتم أيضاً تناول المكون الفعال عن طريق الحقن في شكل تركيبة حيث قد يتم على سبيل المثال، استخدام محلول ملحي أو dextrose أو ماء كمادة حاملة carrier مناسبة مقبولة صيدلانياً.

ويمكن استخدام مركبات الاختراع الحالي أو ذوابة solvate أو مشتق نشط فسيولوجياً منها كمكونات فعالة في التركيبات الصيدلانية، وبالتحديد كمعدلات للمستقبل 5-HT_{A2}. والمصطلح " مكون فعال " يتم استخدامه عند الحديث عن " تركيبة صيدلانية " ويقصد به أي مكون لتركيبة صيدلانية يحدث التأثير الدوائي الأساسي، مقارنة " بمكون غير فعال " يتم تمييزه بصفه عامة على أنه لا يقدم أية فائدة صيدلانية.

وعند استخدام المركبات الخاصة بالاختراع الحالي، قد تتغير الجرعة في حدود معدلات كبيرة وكما هو معتاد ومعروف لدى الطبيب، يمكن جعلها مرتبطة بالظروف الفردية في كل حالة

منفصلة. وهي تعتمد، على سبيل المثال، على طبيعة وخطورة المرض المراد علاجه وعلى حالة المريض الصحية وعلى المركب المستخدم أو على نوعية الحالة المرضية التي يراد علاجها هل هي حادة أو مزمنة أو تقديم الوقاية لها أو ما إذا كان يتم تناول مركبات فعالة أخرى بالإضافة للمركبات الخاصة بالاختراع الحالي. وتكون الجرعات المثالية الخاصة بالاختراع الحالي، على سبيل المثال لا الحصر، بكمية تتراوح من ٠.٠٠١مجم إلى حوالي ٥٠٠٠مجم أو من حوالي ٠.٠٠١مجم إلى حوالي ٢٥٠٠مجم أو من حوالي ٠.٠٠١مجم إلى ١٠٠مجم أو من حوالي ٠.٠٠١مجم إلى حوالي ٥٠٠مجم ومن حوالي ٠.٠٠١مجم إلى حوالي ٢٥٠مجم ومن حوالي ٠.٠٠١ مجم إلى ١٠٠ مجم ومن حوالي ٠.٠٠١ مجم إلى حوالي ٥٠ مجم ومن حوالي ٠.٠٠١ مجم إلى حوالي ٢٥ مجم. قد يتم تناول عدة جرعات خلال اليوم، خصوصاً، عندما تكون هناك حاجة لتناول كميات كبيرة نسبياً، على سبيل المثال ٢ أو ٣ أو ٤ جرعات. وقد يكون من الضروري عدم الالتزام بالجرعات التي تم وصفها في هذه الوثيقة، وهذا يعتمد على الكائن الخاضع للعلاج وعلى ما ينصح به الطبيب المعالج للمريض أو القائم بالرعاية.

وكمية المكون الفعال، أو ملح فعال أو مشتق منه، المطلوبة للاستخدام في العلاج لا تتغير فقط طبقاً لنوع الملح الخاص الذي يتم اختياره ولكنها تتغير أيضاً طبقاً لمسلك التناول، وطبيعة الحالة المراد علاجها وعمر المريض وحالته الصحية وتتحدد بشكل نهائي بواسطة الطبيب أو الطبيب المعالج المرافق. وبصفة عامة، فإن الشخص الماهر في الفن يفهم كيفية تحليل واستخلاص النتائج من بيانات الكائن الحي التي يتم الحصول عليها في نظام نموذج معين يكون النموذج عادة عبارة عن حيوان، يشبه الإنسان إلى حد ما. وفي بعض الظروف المحيطة، قد تبنى هذه التحليلات والاستنتاجات فقط على وزن الحيوان في النموذج المناظر مقارنة بنموذج آخر، مثل نموذج ثديي، يفضل أن يكون إنسان، إلا أنه، وفي أغلب الأحيان، لا يتم بناء هذه التحليلات والاستنتاجات ببساطة على الأوزان، ولكنها تتضمن مجموعة من العوامل المختلفة. وتشمل

العوامل المثالية، على سبيل المثال لا الحصر، نوع وعمر ووزن المريض وهل هو ذكر أو أنثى وعلى رجيم الأكل والحالة الطبية له، وكذلك على خطورة المرض ومسلك التناول والاعتبارات الدوائية مثل النشاط والفعالية والصور الحركية الدوائية والصور السامة للمركب الخاص المستخدم، وما إذا كان يتم استخدام نظام لتوصيل العقار وعلى ما إذا كان يجري علاج حالة مرضية حادة أو مزمنة أو يجري نوع من إجراءات الوقاية التي تتم أو على إذا ما كان يتم تناول مركبات أخرى بالإضافة لمركبات الاختراع الحالي كجزء من توليفة للعقار. يتم اختيار كمية الجرعة المطلوبة لعلاج حالة مرضية باستخدام المركبات و/أو التركيبات الخاصة بهذا الاختراع طبقاً لمجموعة من العوامل المختلفة كما تم ذكرها من قبل. ولهذا، فإن كمية الجرعة الفعلية قد تتغير بشكل كبير وبهذا قد تختلف عن كمية مفضلة للجرعة وسوف يدرك الشخص الماهر في الفن أن الجرعة وكمية الجرعة خارج هذه المعدلات النمطية يمكن أن يتم تجربتها وعندما يكون هذا مناسباً، فإنه يمكن استخدامها في الطرق الخاصة بهذا الاختراع.

وقد يتم تقديم الجرعة المطلوبة بشكل تقليدي في شكل جرعة واحدة أو في شكل جرعات مقسمة يتم تناولها على فترات مناسبة، على سبيل المثال، في شكل جرعتين فرعيتين أو ثلاثة أو أربعة أو أكثر كل يوم. ويمكن تقسيم الجرعة الفرعية نفسها مرة أخرى، مثلاً، إلى عدد من جرعات التناول المحددة التي تبعد عن بعضها فترات قصيرة. ويمكن تقسيم الجرعة اليومية، وخصوصاً عند تناول كميات كبيرة نسبياً كما ينصح بذلك الطبيب المعالج بالصورة السليمة، إلى عدة أجزاء على سبيل المثال ٢ أو ٣ أو ٤ للتناول. إذا كان هذا مناسباً، واعتماداً على سلوك الكائن الخاضع للعلاج، قد يتم البعد عن الجرعة اليومية المحددة سواء بالزيادة أو النقصان.

يمكن تناول المركبات الخاصة بالاختراع الحالي في أشكال جرعات متنوعة كثيرة للتناول عن طريق الفم أو عن غير طريق القناة الهضمية. وسيكون واضحاً لأولئك الذين لديهم خبرة في الفن

أن أشكال الجرعة التالية كمكون فعال يمكنها أن تحتوي على، إما مركب الاختراع أو ملح مقبول صيدلانياً من مركب الاختراع.

ولتحضير التركيبات الصيدلانية من المركبات الخاصة بالاختراع الحالي، فإن اختيار مادة حاملة carrier مناسبة مقبولة صيدلانياً يمكن أن تكون صلبة أو سائلة أو مخلوط منهما. وتشمل المستحضرات ذات الشكل الصلب للمساحيق والأقراص والحبوب والكبسولات والكبسولات الصغيرة (البرشام) والتحاميل والحبيبات granules القابلة للتشتت. ويمكن أن تكون أية مادة حاملة carrier صلبة هي مادة واحدة أو أكثر قد تتصرف أيضاً كمواد مخففة أو كعوامل مكسبة للنكهة أو عوامل لعمل المحاليل solutions أو مواد تزييت أو مواد رابطة أو عوامل تعليق أو مواد حافظة أو عوامل مفككة للقرص أو مادة كبسلة.

وفي المساحيق powders ، تكون المادة الحاملة عبارة عن مادة صلبة مفتتة إلى جسيمات دقيقة حيث تكون في مخلوط مع المكون الفعال المفتت أيضاً إلى جسيمات دقيقة.

وفي الأقراص، يتم خلط المكون الفعال مع المادة الحاملة التي لها قوة الربط الضرورية بالنسب المناسبة ويتم دمجها لتناسب الشكل والحجم المطلوبين.

وقد تحتوي المساحيق powders والأقراص على كميات متغيرة في شكل نسبة مئوية من المركب الفعال. وقد تحتوي أية كمية مثالية في مسحوق أو قرص على نسبة مئوية من المركب الفعال تتراوح من ٠.٥ إلى ٩٠٪ ؛ إلا أن الكائن الخبير في الفن يعرف متى يكون من الضروري استخدام كميات خارج هذا المعدل. والمواد الحاملة المناسبة بالنسبة للمساحيق والأقراص هي كربون ات مغنسيوم وستيرات مغنسيوم و talc والسكر وlactose و pectin و dextrin والنشا و gelatin و صمغ الكثيراء tragacanth و methylcellulose و sodium carboxymethylcellulose والشمع ذو درجة الانصهار المنخفضة وزبدة الكاكاو وما شابه ذلك.

ومصطلح " مستحضر " يقصد به أن يشمل صيغة المركب الفعال مع مادة الكبسلة كمادة حاملة carrier بحيث تتكون كبسولة تحتوي على المكون الفعال، في وجود أو عدم وجود مواد حاملة، محاطاً بمادة حاملة carrier ، يكون مرتبطاً بها بهذه الطريقة. وبالمثل، تم تضمين الكبسولات الصغيرة (البرشام) وأقراص الاستحلاب. ويمكن استخدام الأقراص والمساحيق powders والكبسولات والحبوب والبرشام وأقراص الاستحلاب في أشكال صلبة مناسبة للتناول عن طريق الفم.

ولتحضير التحاميل، فإنه في البداية يتم صهر شمع ذو درجة انصهار منخفضة، مثل مخلوط من جليسريدات حمض دهني fatty acid glycerides أو زبدة الكاكاو، ثم يتم تشتيت المكون الفعال بطريقة متجانسة فيه، مثلاً عن طريق التقليب. وبعد ذلك يتم صب المخلوط المتجانس المنصهر في قوالب ذات أحجام مناسبة، وتترك لتبرد وبهذا تصير متجمدة.

والصيغ المناسبة للتناول المهبلي قد تقدم في شكل فرزجات أو صمامات (سدادات قطنية) أو أنواع من الكريمات أو الجل أو المعاجين pastes أو مواد رغوية sprays containing أو أنواع من الرذاذ تحتوي على هذه المواد الحاملة بالإضافة إلى المكون الفعال، حيث المواد الحاملة المناسبة المعروفة في الفن.

وتشمل المستحضرات السائلة المحاليل solutions والمعلقات suspensions والمستحلبات emulsions ، مثل، محاليل الماء أو الماء – propylene glycol . على سبيل المثال، يمكن صياغة المستحضرات السائلة التي تستخدم في الحقن عن غير طريق القناة الهضمية في شكل محاليل في محلول polyethylene glycol مائي. والمستحضرات التي يمكن حقنها، على سبيل المثال، المعلقات suspensions المائية أو الزيتية المعقمة التي يمكن حقنها قد تتم صياغتها طبقاً للفن المعروف باستخدام عوامل تشتت أو ترطيب مناسبة وعوامل التعليق. وقد يكون المستحضر

المعقم القابل للحقن أيضاً عبارة عن محلول أو معلق معقم قابل للحقن في مادة مخففة أو مذيب غير سام مقبول للتناول عن غير طريق القناة الهضمية، على سبيل المثال، في شكل محلول في 1,3-butanediol. ويعتبر الماء ومحلول Ringer ومحلول sodium chloride متساوي التوتر من بين المواد الناقلة والمذيبات المقبولة التي يمكن استخدامها. وبالإضافة إلى ذلك، يتم استخدام الزيوت المعقمة الثابتة بشكل تقليدي كمذيب أو وسط تعليق. ولهذا الغرض، قد يتم استخدام زيت معقم ثابت يشمل الجليسريدات الأحادية أو الثنائية المختلفة. وعلاوة على ذلك، فإن الأحماض الدهنية مثل حمض الأوليك لها استخدام في تحضير المستحضرات القابلة للحقن.

ولهذا قد يتم صياغة المركبات طبقاً للاختراع الحالي للتناول عن غير طريق القناة الهضمية (مثلاً عن طريق الحقن، مثل الحقن على مراحل أو الحقن المستمر) وقد يتم تقديمها في شكل وحدة جرعة في أمبولات أو سيرينجات سبق تعبئتها أو نقيع صغير الحجم أو في حاويات بها عدة جرعات مع إضافة مادة حافظة إليها. وقد تأخذ التركيبات الصيدلانية مثل هذه الأشكال مثلاً المعلقات suspensions أو المحاليل solutions أو المستحلبات emulsions في مواد ناقلة زيتية أو مائية، وقد تحتوي على عوامل للصياغة مثل عوامل التعليق والاستقرار و/أو التشتت. وبدلاً من ذلك، قد يكون المكون الفعال في شكل مسحوق، يتم الحصول عليه عن طريق العزل الطاهر لمادة صلبة معقمة أو تجفيفه من المحلول تحت ضغط منخفض، من أجل إعادة الصياغة مع ناقل مناسب، مثل الماء المعقم الخالي من pyrogen، قبل استخدامه.

ويمكن تحضير الصيغ المائية المناسبة للاستخدام عن طريق الفم بإذابة أو تعليق المكون الفعال في ماء وإضافة مكسبات اللون colorants ومكسبات النكهة flavors وعوامل الثبات وعوامل إكساب القوام thickeners المناسبة، طبقاً لما هو مطلوب.

ويمكن تحضير المعلقات suspensions المائية المناسبة للتناول عن طريق الفم بتشتيت المكون الفعال المفتت إلى جسيمات دقيقة في ماء في وجود مادة لزجة، مثل الأصماغ الطبيعية أو التخليقية، أو resins أو methylcellulose أو sodium carboxymethylcellulose ، أو عوامل التعليق الأخرى المعروفة جيداً.

كما يتم أيضاً تضمين المستحضرات الصلبة في هذه الوثيقة، التي يرجى منها أن تتحول، قبل استخدامها بفترة قصيرة، إلى مستحضرات سائلة للتناول عن طريق الفم. وتشمل هذه الأشكال السائلة المحاليل solutions والمعلقات suspensions والمستحلبات emulsions . وقد تحتوي هذه المستحضرات بالإضافة إلى المكون الفعال على مكسبات اللون colorants و مكسبات النكهة flavors و عوامل التثبيت stabilizers و المواد المنظمة buffers و مواد التحلية الطبيعية والصناعية artificial and natural sweeteners وعوامل التشتت dispersants وعوامل إكساب القوام thickeners وعوامل التحليل solubilizing agents ، وما شابه ذلك.

وبالنسبة للتناول الموضعي على البشرة، فإنه يمكن صياغة المركبات طبقاً للاختراع في شكل مراهم أو كريمات أو غسول أو في شكل لصقة توضع على الجلد.

وقد تتم صياغة المراهم ointments و الكريمات، على سبيل المثال، باستخدام قاعدة مائية أو زيتية مع إضافة عوامل إكساب القوام thickeners و/أو العوامل المكونة للجل المناسبة. وقد تتم صياغة الغسول باستخدام قاعدة مائية أو زيتية وسوف يحتوي بصفة عامة على واحد أو أكثر من عوامل الاستحلاب emulsifying agents أو عوامل التثبيت stabilizing agents أو عوامل التشتت dispersing agents أو عوامل التعليق suspending agents أو عوامل إكساب القوام thickeners أو عوامل إكساب اللون coloring agents .

والصيغ المناسبة للتناول الموضعي فى الفم تشمل حبوب الاستحلاب التى تحتوى على عامل فعال فى قاعدة تحتوى على نكهة، وهو عادة عبارة عن سكروز وصمغ acacia أو صمغ الكثيراءtragacanth ؛ وأقراص عطرية تحتوى على المكون الفعال فى قاعدة خاملة مثل الجلاتين و glycerin أو sucrose و صمغ acacia ؛ وغسول الفم الذى يحتوى على المكون الفعال فى مادة سائلة حاملة liquid carrier مناسبة.

ويتم وضع المحاليل solutions أو المعلقات suspensions مباشرة فى تجويف الأنف nasal بالطرق التقليدية، على سبيل المثال باستخدام قطارة أو أنبوب دقيق متدرج أو رشاشة. وقد يتم تقديم الصيغ فى شكل جرعة واحدة أو جرعات متعددة. وفى الحالة الأخيرة للقطارة أو الأنبوب الدقيق المتدرج، قد يتحقق هذا عن طريق إعطاء المريض حجم مناسب محدد مسبقاً من المحلول أو المعلق. وفى حالة الرشاش، قد يتحقق هذا مثلاً عن طريق مضخة رش تعطي جرعة مقننة.

والتناول عن طريق الجهاز التنفسي قد يتحقق أيضاً باستخدام صيغة فى شكل aerosol يتم فيها تقديم المكون الفعال فى عبوة مضغوطة مع حشوة مناسبة. وإذا تم تناول مركبات الاختراع الحالي أو التركيبات الصيدلانية التى تحتوى عليها فى شكل aerosols ، مثل nasal aerosols أو عن طريق الاستنشاق، فيمكن تنفيذ هذا، على سبيل المثال، باستخدام رشاش أو مذراة أو مذراة بمضخة أو جهاز استنشاق أو جهاز استنشاق يعطي جرعة مقننة أو جهاز استنشاق لمسحوق جاف. والأشكال الصيدلانية لتناول مركبات الاختراع الحالي فى شكل aerosol يمكن تحضيرها باستخدام عمليات معروفة جيداً لمن لديه خبرة فى الفن. وبالنسبة لتحضيرها، يمكن على سبيل المثال، استخدام محاليل أو معلقات مركبات الاختراع الحالي فى ماء أو مخاليط ماء/ كحول أو محاليل ملحية مناسبة باستخدام الإضافات المعتادة، مثل benzyl alcohol أو المواد الحافظة المناسبة الأخرى والعوامل المحسنة للامتصاص لزيادة الإتاحة الحيوية والعوامل المكونة

للمحاليل وعوامل التشتت dispersants وعوامل أخرى، وإذا كان هذا مناسباً، الحشوات المعتادة، وتشمل على سبيل المثال ثاني اكسيد الكربون ومركبات CFC، مثل:

dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, or dichlorotetrafluoroethane وما شابه ذلك. وقد يحتوى أيضاً aerosol بشكل تقليدي على مادة خافضة للتوتر السطحي مثل lecithin .

٥ وقد يتم التحكم فى جرعة العقار عن طريق التحكم فى صمام valve يعطي جرعة مقننة.

وفى الصيغ التى يراد إعطاؤها عن طريق الجهاز التنفسي، بما فيها الصيغ التى تعطي داخل الأنف nasal ، يكون المركب بصفة عامة له حجم صغير للجسيم على سبيل المثال فى حدود ١٠ ميكرون أو أقل. وقد يتم الحصول على هذا الحجم للجسيم عن طريق استخدام الطرق المعروفة فى الفن، على سبيل المثال عن طريق تحويله إلى جسيمات دقيقة. وعند اللزوم، قد يتم استخدام

١٠ الصيغ الملائمة لكى تعطي إنبعاث مستمر للمكون الفعال.

وبدلاً من ذلك، قد يتم تقديم المكونات الفعالة فى شكل مسحوق جاف، على سبيل المثال، مخلوط لمسحوق من المركب فى قاعدة مسحوق مناسبة مثل lactose والنشا ومشتقات النشا مثل hydroxypropylmethyl cellulose and polyvinylpyrrolidone (PVP). وتقليدياً سوف يكوّن حامل المسحوق من جل فى تجويف الأنف nasal . وقد يتم تقديم تركيبة المسحوق فى شكل

١٥ وحدة جرعة على سبيل المثال فى كبسولات أو خراطيش مثلاً من gelatin أو عبوات للبثور حيث يتم تناول المسحوق منها عن طريق جهاز استنشاق.

ويفضل أن تكون المستحضرات الصيدلانية فى أشكال وحدة الجرعة. وفى هذا الشكل، يتم تقسيم المستحضر على وحدات الجرعة التى تحتوى على الكميات المناسبة من المكون الفعال. وقد يكون شكل وحدة الجرعة عبارة عن مستحضر معبأ، وتحتوى العبوة على كميات مفضلة من

٢٠ المستحضر، مثل الأقراص والكبسولات والمساحيق powders المعباة فى أمبولات أو قارورات.

ويمكن أيضاً أن يكون شكل وحدة الجرعة عبارة عن الكبسولة أو القرص أو البرشامة أو حبة الاستحلاب نفسها، أو يمكن أن يكون عدد مناسب من أى من هذه الأشكال فى شكل معبأ.

وتعتبر الأقراص أو الكبسولات المعدة للتناول عن طريق الفم والسوائل التى تؤخذ عن طريق الحقن فى الوريد هى التركيبات المفضلة.

وقد تتواجد المركبات طبقاً للاختراع بشكل اختياري فى شكل أملاح مقبولة صيدلانياً تشمل أملاح الإضافة لحمض مقبول صيدلانياً والتى يتم تحضيرها من الأحماض غير السامة المقبولة صيدلانياً وتشمل الأحماض العضوية وغير العضوية. وتشمل الأحماض المثالية، على غير سبيل الحصر على :

acetic, benzenesulfonic, benzoic, camphorsulfonic, citric, ethenesulfonic, dichloroacetic, formic, fumaric, gluconic, glutamic, hippuric, hydrobromic, hydrochloric, isethionic, lactic, maleic, malic, mandelic, methanesulfonic, mucic, nitric, oxalic, pamoic, pantothenic, phosphoric, succinic, sulfiric, tartaric, oxalic, p-toluenesulfonic

وما شابه ذلك، مثل تلك الأملاح المقبولة صيدلانياً المدونة فى Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977) التى يتم تضمينها فى هذا الطلب كاملة للرجوع إليها.

وقد يتم الحصول على أملاح الإضافة لحمض فى شكل منتجات مباشرة تخليق للمركب. وبدلاً من ذلك، قد تتم إذابة القاعدة الحرة فى مذيب مناسب يحتوى على الحمض المناسب، ويتم عزل الملح عن طريق تبخير المذيب أو بدلاً من ذلك عن طريق فصل الملح عن المذيب. وقد تكوّن المركبات الخاصة بهذا الاختراع ذوابات باستخدام المذيبات ذات الوزن الجزيئي المنخفض القياسية وذلك باتباع الطرق المعروفة لمن له خبرة فى الفن.

ويمكن تحويل المركبات الخاصة بالاختراع الحالي إلى "عقاقير أولية". حيث يشير مصطلح "عقاقير أولية إلى المركبات التى يتم تعديلها باستخدام مجموعات كيميائية محددة معروفة فى الفن وعند إعطاؤها لكائن، فإن هذه المجموعات تخضع لتحويل حيوي لتعطي المركب الأم. ولهذا يمكن اعتبار العقاقير الأولية كمركبات خاصة بالاختراع تحتوى على مجموعة واحدة أو أكثر من مجموعات الحماية التخصيصية غير السامة، التى تستخدم بطريقة عابرة لتغيير أو حذف خاصية من المركب. فى إحدى السمات العامة، فإن دراسة "العقار الأولى" تستخدم لتسهيل الامتصاص فى الفم. وتم تضمين المناقشة المتعلقة بالعقاقير الأولية الموجودة فى

T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987

كاملة فى هذه الوثيقة للرجوع إليها.

وتشتمل بعض نماذج الاختراع الحالي على طريقة لإنتاج تركيبة صيدلانية "لعلاج تركيبي" تتضمن خلط مركب واحد على الأقل طبقاً لأى من نماذج الاختراع التى يتم الكشف عنها فى هذه الوثيقة، سوياً مع عامل صيدلاني معروف واحد على الأقل وفقاً لما تم وصفه فى هذه الوثيقة ومادة حاملة carrier مقبولة صيدلانياً.

ولقد لوحظ أنه عندما يتم استخدام معدلات المستقبل $5\text{-}HT_{2A}$ كمكونات فعالة فى تركيبة صيدلانية، فإن الهدف لا يكون استخدامها فقط فى البشر ولكن فى الثدييات غير البشرية الأخرى كذلك. وبالفعل فإن مظاهر التقدم الحالية فى مجال العناية بصحة الحيوان توجه الانتباه حول استخدام العوامل الفعالة، مثل معدلات مستقبل $5\text{-}HT_{2A}$، لعلاج الأمراض أو الاضطرابات الناتجة عن $5\text{-}HT_{2A}$ عند الحيوانات الأليفة (مثل القطط والكلاب) ولدى الحيوانات الأليفة الأخرى (مثل

البقر والدواجن أو الأسماك، الخ). والأشخاص الذين لديهم خبرة فى الفن يستطيعون بسهولة فهم كيفية استخدام مثل هذه المركبات فى مثل تلك المواقف.

العلاج المشترك:

بينما يمكن إعطاء مركبات الاختراع الحالي في صورة عامل صيدلاني فعال بمفرده (أي علاج فردي)، فإنه يمكن استخدامها في توليفة مع عوامل صيدلانية (أي علاج مشترك)، وذلك لعلاج الأمراض/ الحالات / الإضطرابات التي تم وصفها هنا. وبناء على ذلك، يحتوي مظهر آخر للاختراع على طرق لعلاج اضطرابات بسبب مستقبل serotonin $5\text{-}HT_{2A}$ تشتمل على إعطاء شخص في حاجة لذلك العلاج كمية فعالة علاجياً من مركب الاختراع الحالي في توليفة مع عامل صيدلاني إضافي واحد أو أكثر كما تم وصف ذلك هنا.

تحتوي عوامل صيدلانية مناسبة من التي يمكن استخدامها في توليفة مع مركبات الاختراع الحالي على عقاقير أخرى مضادة لتكون الصفائح الدموية أو مضادة للجلطة أو مضادة لتكتل الدم، وعوامل مضادة لعدم الانتقام ومثبطات بروتين نقل Cholesteryl ester(CETP) و Niacin أو نظائر Niacin و Adenosine أو نظائر Adenosine و Nitroglycerin أو nitrates وعوامل حالة prothrombolytic وما شابه ذلك. وهناك عوامل صيدلانية أخرى بما في ذلك العوامل المذكورة سابقاً تكون معروفة جيداً أو سوف تتضح على ضوء الكشف الحالي لذوى الخبرة في هذا المجال.

يمكن أيضاً استخدام مركبات الاختراع الحالي في توليفة مع عقاقير أخرى مضادة لتكون الصفائح الدموية أو مضادة للجلطة أو مضادة لتكتل الدم مثل مثبطات thrombin ، على سبيل المثال :

aspirin, clopidogrel (Plavix®), ticlopidine or CS-747 {i.e., acetic acid 5-[2-cyclopropyl-1-(2-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin-2-yl ester

وناتج التمثيل الغذائي الفعال له R-99224

و (Z)-2-[1-[2-cyclopropyl-1(*S*)-(2-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-4(*R*)-sulfanylpiperidin-3-ylidene]acetic acid}, abciximab (ReoPro®), eptifibatide (Integrilin®), tirofiban (Aggrastat®), warfarin وأنواع heparins ذات وزن جزيئي منخفض (مثل LOVENOX) وحواجز GPIIb/GPIIIa ومثبطات PAI-1 مثل :

XR-330 [i.e., (3Z,6Z)-3-Benzylidene-6-(4-methoxybenzylidene)-1-methylpiperazine-2,5-dione] and T-686 [i.e., 3(*E*)-Benzylidene-4(*E*)-(3,4,5-trimethoxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione], inhibitors of α-2-antiplasmin

مثل جسم مضاد لـ anti-α-2-antiplasmin ومضادات مستقبل thromboxane (مثل ifetroban) ومحاكيات prostacyclin mimetics ومثبطات phosphodiesterase (PDE) inhibitors ، مثل dipyridamole (Persantine®) or cilostazol ومثبطات PDE في توليفة مع مضادات مستقبل thromboxane/ مثبطات إنزيم تخليق thromboxane A (مثل picotamide) ومضادات مستقبل serotonin-2- مثل ketanserin ومضادات مستقبل antagonists وعوامل تقليل الشحم في الدم، مثل مثبطات إنزيم HMG-CoA reductase inhibitors ، مثل :

pravastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, cerivastatin, AZ4522, and itavastatin (Nissan/Kowa);

ومثبطات بروتين نقل ثلاثي جليسريد دقيق الجسيمات microsomal triglyceride (مثل تلك التي تم وصفها في براءات الاختراع الأمريكيـــة أرقـــام ٥٧٣٩١٣٥ و ٥٧١٢٢٧٩ و ٥٧٦٠٢٤٦) وعوامل مضادة لرفع الضغط مثل مثبطات إنزيم تحويل المـــوتر الوعـــائي (مثـــل، captopril, lisinopril or fosinopril) ومضادات مستقبل موتر وعائي -II (على سبيل المثـــال irbesartan, losartan or valsartan) و/أو مثبطات ACE/NEP (مثل أو مـــا omapatrilat and gemopatrilat) وحواجز - β (مثل propranolol, nadolol and carvedilol) ومثبطات PDE في توليفة مع :

aspirin, ifetroban, picotamide, ketanserin, or clopidogrel (Plavix®) وما شابه ذلك.

يمكن أيضاً استخدام مركب الاختراع الحالي في توليفة مع عوامل مضادة لعدم الانتظـــام مثـــل الرجفان الأذيني، على سبيل المثال amiodarone أو dofetilide.

يمكن أيضاً استخدام مركب الاختراع في توليفة مع مثبطات بـــروتين نقـــل Cholesteryl ester transfer protein (CETP) لإختلال نسبة الدهون في الدم و التصلب العصيدي atherosclerosis ، وNiacin أو نظائر Niacin لإختلال نسبة الدهون في الدم والتصلب العصيدي atherosclerosis ، وAdenosine أو نظائر Adenosine لتوسيع الأوعية، و Nitroglycerin أو nitrates لتوسيع الأوعية.

يمكن استخدام مركبات الاختراع الحالي في توليفة مع عوامل حالـــة prothrombolytic ، مثـــل منشط plasminogen نسيجي (طبيعي أو نتاج عودة الاتحاد الجينـــي) وإنـــزيم streptokinase, reteplase, activase, lanoteplase, urokinase, prourokinase, anisolated streptokinase plasminogen activator complex (ASPAC), ومنشاط plasminogenغدة لعابية حيوانية ومـــا شابه ذلك. يمكن استخدام مركبات الاختراع كذلك في توليفة مع مساعدات adrenergic التأثير - β مثل :

albuterol, terbutaline, formoterol, salmeterol, bitolterol, pilbuterol, or fenoterol ؛ وعوامل مضادة anticholinergics مثل :

ipratropium bromide; anti-inflammatory cortiocosteroids such as beclomethasone, triamcinolone, budesonide, fluticasone, flunisolide or dexamethasone; and anti-inflammatory agents such as cromolyn, nedocromil, theophylline, zileuton, zafirlukast, monteleukast and pranleukast.

تحتوي العوامل الصيدلانية المناسبة التي تستخدم في توليفة مع مركبات الاختراع الحالي على مضادات فيروس النسخ العكسي [راجع، على سبيل المثال، Turpin, *Expert Rev Anti Infect Ther* (2003) 1:97-128]. وتحتوي بعض نماذج الاختراع الحالي على طرق لعلاج إعتلال بيضاء الدماغ متعدد البؤرات progressive multifocal leukoencephalopathy المتقدم كما تم وصف ذلك هنا، تشتمل على إعطاء شخص في حاجة لذلك العلاج كمية فعالة علاجياً أو جرعة من مركب الاختراع الحالي بالاشتراك مع عامل صيدلاني واحد على الأقل يتم اختياره من المجموعة المكونة من مثبطات إنزيم transcriptase عكسي nucleoside (على سبيل المثال، Retrovir®, Epivir®, Combivir®, Hivid®, Videx®, Trizvir®, Zerit®, Ziagen®, Vired®, Emtricitabine, DAPD، وما شابه ذلك) ومثبطات إنزيم transcriptase عكسي non-nucleoside (على سبيل المثال، Virammune®, Rescriptor®, Sustiva®, GW687, DPC083, TMC 125, Emivirine, Capravirine, BMS 561390, UC-781، ومركبات oxathiin carboxyanilides أخرى و SJ-3366 و Alkenyldiarylmethane (ADAM) و Tivirapine, Calanolide A و HBY097 و Loviride ومشتقات عائلة HEPT ومشتقات TIBO وما شابه ذلك) ومثبطات إنزيم protease (على سبيل المثال Fortovase®, Invirase®, Novir®, Crixivan®,

Viracep®, Ageberase®, Kaletra®, Atazanavir, Tipranavir, DMP450، ومـــا شـــابه ذلـــك)، ومثبطات تفاعل خلايا HIV (على سبيل المثال CD4 قابل للذوبان و CD4 مترافـــق مـــع ســـم وأجسام مضـــادة وحيـــدة النســـيلة لـــــ CD4 أو gp 120 أو PRO 542 أو dextran sulfate أو Rersobene أو FP-23199 أو Cyanovirin-N, Zintevir(AR177, T30177) و L-chicoric acid ومشتقاته وما شابه ذلك، ومثبطات ومركبات ترابطية لمثبطات مستقبل مشترك (على سبيل المثال) R5 و X4 ومركبات ترابطية معدلة (R5) ومركبات ترابطية معدلة (X4)، ومـــا شـــابه ذلك) ومثبطات مستقبل مشـــترك X4 (علـــى ســـبيل المثـــال، T22 وT134 وALX40-4C و AMD3100 ومشتقات بيسيكلام وما شابه ذلك)، ومثبطات مستقبل مشـــترك R5 (علـــى ســـبيل المثال، TAK-779, SCH-C (SCH-351125), SCH-D (SCH-350634), NSC 651016 و ONO صيدلاني و Merck وما شابه ذلك) ومثبطات دمج (على سبيل المثال، و trimeris Fuzeon® و T-20 وDP 178 و enfuvritide) و T-1249 و TMC 125 وما شابه ذلـــك) ومثبطـــات إنـــزيم integrase(على سبيل المثال 5CITEP وL731,988 وL708,906 وL-870,812 وS-1360 ومـــا شابه ذلك) ومثبطات أصابع الزنك nucleocapsid Zn finger NCp7 (على سبيل المثال، NOBA و DIBA و dithianes و PD-161347 وPyridine و pyridinioalkanoyl thioesters (PATES) azodicarbonamide (ADA) و cyclic 2,2 dithio bisbenzamide وما شابه ذلك) ومثبطات إنزيم RN لـــ H على سبيل المثال BBHN و PD-26388 CPHM وما شابه ذلـــك). ومثبطـــات Tat (على سبيل المثال، طفرات سالبة مســـيطرة و Ro24-7429 وRo5-3335 ومـــا شـــابه ذلـــك) ومثبطات Rev (على سبيل المثال طفرات ســـالبة مســـيطرة و Leptomycin B و PKF050-638 وما شابه ذلك) ومثبطات إستنساخ (على سبيل المثال فيمـــا Temacrazine و K-12 وK-37 و EM2487 ، وما شابه ذلك) ومثبطات تجميع/ نضوج فيروس HIV (على سبيل المثال، CAP-1و

CAP-2 وما شابه ذلك) وعوامل صيدلانية موجهة إلى أهداف مضادة لفيروس HIV خلوي (على سبيل المثال LB6-B275 و HRM1275 ومثبطات Cdk9 وما شابه ذلك).

وفي بعض النماذج، يمكن استخدام مركب الاختراع الحالي بالاشتراك مع عقار فعال مضاد لفيروس النسخ العكسي (HAART). عند استخدام عقاقير مضادة لفيروس النسخ العكسي في توليفة مع ٣ أو ٤ عقاقير، تسمى تلك المعالجة HAART (راجع، على سبيل المثال Portegies, et al., *Eur. J. Neurol.* (2004) 11:297-304).

طبقاً للاختراع الحالي، يمكن تحضير توليفة من مركب الاختراع الحالي وعامل صيدلاني بخلط المركبات الفعالة المناظرة إما معاً أو كل على حدة مع مادة حاملة carrier أو سواغ excipient أو مادة رابطة binder أو مخففة diluent وغيرها مقبولة صيدلانياً، وإعطاء الخليط أو الخلائط إما عن طريق الفم أو عن غير طريق الفم كتركيبة (تركيبات) صيدلانية. عند إعطاء مركب أو خليط مركبات الصيغة (Ia) كعلاج مشترك مع مركب فعال وآخر حيث يمكن صياغة كل منها كتركيبات صيدلانية منفصلة تعطى في نفس الوقت أو في أوقات مختلفة. وبشكل بديل، في بعض النماذج، تشتمل التركيبات الصيدلانية طبقاً للاختراع الحالي على مركب أو خليط مركبات من الصيغة (Ia) وعامل (عوامل) صيدلانية كتركيبة صيدلانية فردية.

الاستخدامات الأخرى

هناك هدف آخر للاختراع الحالي يتعلق بمركبات مرقمة إشعاعياً للاختراع الحالي مفيدة ليس فقط فى التصوير بالأشعة ولكن أيضاً فى الاختبارات، فى كل من الجسم الحى والمختبر، من أجل تحديد مكان وكمية المستقبل 5-HT_{2A} فى عينات النسيج، بما فى ذلك النسيج البشري، ومن أجل تحديد المجموعات الترابطية للمستقبل 5-HT_{2A} عن طريق تثبيط ارتباط المركب المرقم

إشعاعياً. وهناك هدف آخر لهذا الاختراع وإيجاد اختبارات جديدة للمستقبل 5-HT_{2A} تتضمن المركبات المرقمة إشعاعياً.

ويتضمن الاختراع الحالي مركبات الاختراع المرقمة بالنظائر. والمركبات "المرقمة بالاشعاع" أو "المرقمة بالنظائر" هى تلك المركبات المماثلة تماماً للمركبات التى يتم الكشف عنها فى هذه الوثيقة، ولكن للحقيقة فإنه يتم استبدال ذرة واحدة أو أكثر بذرة واحدة ذات كتلة ذرية أو عدد كتلة يختلف عن الكتلة الذرية أو عدد الكتلة الذى يوجد نمطياً فى الطبيعية (أى، طبيعية الحدوث). والنُوَيْدَات المشعة التى يمكن تضمينها فى المركبات الخاصة بالاختراع الحالي، تشتمل على ^{2}H (يكتب أيضاً D وتعبر عن الديوتريوم) و^{3}H (يكتب أيضاً T وتعبر عن التريتيوم) و^{11}C و^{13}C و^{14}C و^{13}N و^{15}N و^{15}O و^{17}O و^{18}O و^{18}F و^{35}S و^{36}Cl و^{82}Br و^{76}Br و^{77}Br و^{123}I و^{124}I و^{125}I و^{131}I. والنويدة المشعة التي يتم تضمينها فى المركبات المُرقمة لحظيا بالإشعاع تعتمد على التطبيق المحدد لذلك المركب المرقم بالإشعاع. على سبيل المثال، بالنسبة لاختبارات المقارنة والترقيم لمستقبل 5-HT_{2A} فى المختبر، والمركبات التى تتضمن ^{3}H و^{14}C و^{82}Br و^{125}I و^{131}I و^{35}S أو يكون مفيدة جداً بصفة عامة. وبالنسبة لتطبيقات التصوير بالأشعة فإن ^{11}C و^{18}F و^{125}I و^{123}I و^{124}I و^{131}I و^{75}Br و^{76}Br و^{77}Br تكون مفيدة جداً بصفة عامة.

ومن المفهوم أن "الترقيم بالإشعاع" أو "المركب المرقم" هو عبارة عن مركب له الصيغة (I) تم تضمينه بنويدة مشعة واحدة على الأقل، وفى بعض النماذج يتم اختيار النويدة المشعة من المجموعة المكونة ^{3}H و^{14}C و^{125}I و^{35}S و^{82}Br.

وبعض المركبات المرقمة بالنظائر الخاصة بالاختراع الحالي مفيدة فى اختبارات المركب و/ أو توزيع النسيج التحتي. وفى بعض النماذج تكون النويدة المشعة ^{3}H و/ أو ^{14}C نظائر مفيدة فى هذه الدراسات. وعلاوة على ذلك، فإن الاستبدال بنظائر مشعة أثقل مثل deuterium (أى، ^{2}H)

قد تنتج عنه مزايا علاجية معينة ناتجة عن الثبات الأيضي الكبير (مثل، زيادة فترة نصف العمر في الجسم الحي أو قلة الحاجة للجرعات) ولهذا قد تكون مفضلة فى بعض الظروف. ويمكن تحضير المركبات المُرقمة بالنظائر الخاصة بالاختراع الحالي بصفة عامة باتباع الإجراءات المماثلة لتلك التى تم الكشف عنها فى المخططات السابقة والأمثلة اللاحقة، عن طريق استبدال كاشف كيميائي مرقم بالنظائر بدلاً من كاشف آخر غير مرقم بالنظائر. ويتم مناقشة الطرق التخليقية المفيدة الأخرى لاحقاً.

وعلاوة على ذلك، يجب أن يفهم أن كل الذرات الموجودة فى المركبات الخاصة بالاختراع يمكن أن تكون إما النظير الأكثر شيوعاً فى الحدوث لهذه الذرات أو النظير المشع الأكثر ندرة أو نظير فعال غير مشع.

ويمكن تطبيق الطرق التخليقية لتضمين النظائر المشعة فى المركبات العضوية على المركبات الخاصة بالاختراع وهى معروفة جيداً فى الفن. وهذه الطرق التخليقية، مثل، تضمين مستويات النشاط للتريتيوم فى جزئيات هدف، هى كالتالي:

أ- الاختزال الحفزي باستخدام غاز Tritium Gas:- عادة ما يؤدي هذا الإجراء إلى الحصول على منتجات ذات نشاط عالي محدد وتتطلب مواد منتجة تحتوى على halogen أو غير مشبعة.

ب- الاختزال باستخدام [3H]Sodium Borohydride- هذا الإجراء غير مكلف نوعاً ما ويتطلب مواد منتجة تحتوى على مجموعات فعالة يمكن اختزالها مثل مجموعات aldehydes و ketones و lactones و esters وما شابه ذلك.

ج- الاختزال باستخدام Lithium Aluminum Hydride[3H]- هذا الإجراء يوفر منتجات تتمتع تقريباً بالنشاطات المحددة نظرياً. وهو يتطلب أيضاً مواد منتجة تحتوى على مجموعات فعالة يمكن اختزالها مثل مجموعات aldehydes و ketones و lactones و esters وما شابه ذلك.

د- الترقيم عن طريق التعريض لغاز Tritium Gas: هذا الإجراء يتضمن تعريض المواد المنتجة التى تحتوى على البروتونات القابلة للاستبدال لغاز Tritium Gasفى وجود محفز مناسب.

ه- إدخال مجموعة methyl -N باستخدام Methyl Iodide[3H]: عادة ما يتم استخدام هذا الإجراء لتحضير منتجات methyl -O أو methyl -N [3H] عن طريق معالجة المواد المنتجة المناسبة Methyl Iodideله نشاط فعال محدد [3H]. وبصفة عامة، تسمح هذه الطريقة بالنشاط العالى المحدد، مثلاً، يتراوح من ٧٠ إلى ٩٠ Ci / مللى مول.

الطرق التخليقية لتضمين مستويات النشاط لـ ^{125}I فى جزئيات الهدف تشمل:

أ- تفاعل Sandmeyer والتفاعلات المشابهة: هذا الإجراء يحول مجموعة aryl أو مجموعة heteroaryl amine إلى ملح ثنائي الأزون diazonium، مثل ملح tetrafluoroborate ، وبالتالي إلى مركب مرقم بـ ^{125}I باستخدام ^{125}I Na. ويوجد إجراء مثالي تم تسجيله بواسطة: Zhu, D.-G. and co-workers in J. Org. Chem. 2002, 67, 943-948.

ب- دخول يود ^{125}Iodination of phenols في الموضع Ortho : يسمح هذا الإجراء بتضمين ^{125}I في الموضع ortho phenol طبقاً لما تم تسجيله بواسطة: Collier, T. L. and co-workers in J. Labeled Compd Radiopharm. 1999, 42, S264-S266.

ج- استبدال Aryl و heteroaryl bromide بـ ^{125}I: هذه الطريقة تتكون بصفة عامة عملية من خطوتين. الخطوة الأول هى تحويل aryl أو heteroaryl bromide إلى مادة tri-alkyltin قصدير الوسيطة المناظرة باستخدام، تفاعل pd الحفزي [أى، $Pd(Ph_3P)4$] أو من خلال استخدام aryl أو heteroaryl lithium ، فى وجود tri-alkyltinhalide أو hexaalkylditin [مثل، $(CH_3)_3SnSn(CH_3)_3$]. ولقد تم تسجيل إجراء مثالي بواسطة Bas, M.-D. and co-workers in J. Labeled Compd Radiopharm. 2001, 44, S280-S282.

ويمكن استخدام مركب المستقبل 5-HT_{2A} مرقم بالإشعاع له الصيغة (I) فى اختبار حجب لتحديد/ تقييم المركبات. وبعبارة عامة، يمكن تقييم مركب جديد تم تخليقه أو تم تحديده (أى، مركب اختبار) بالنسبة لقدرته على تقليل ارتباط "المركب المُرقم بالإشعاع الذي له الصيغة (I)" مع المستقبل 5-HT_{2A}. وطبقاً لذلك، فإن قدرة مركب الاختبار على منافسة "المركب المُرقم بالإشعاع الذي له الصيغة (I)" بالنسبة للارتباط مع المستقبل 5-HT_{2A} ترتبط مباشرة بقابليته لألفة الارتباط.

والمركبات المرقمة للاختراع الحالي ترتبط مع المستقبل 5-HT_{2A}. وفى أحد النماذج يكون للمركب المرقم IC_{50} أقل من حوالي ٥٠٠ ميكرومولار، وفى نموذج آخر يكون للمركب المُرقم IC_{50} أقل من حوالي ١٠٠ميكرومولار، وفى نموذج آخر أيضاً يكون للمركب المُرقم IC_{50} أقل من حوالي ١٠ميكرومولار، وفى نموذج آخر أيضاً يكون للمركب المرقم IC_{50} أقل من حوالي

١ميكرومولار، وفي نموذج آخر أيضاً بالتحديد يكون للمثبط المرقم IC_{50} أقل من حـــوالي ٠.١ ميكرو مولار.

وهناك استخدامات أخرى للمستقبلات والطرق التى يتم إيضاحها لمن يعملون فى الفن تعتمد، من بين أشياء أخرى، على مراجعة هذا الاكتشاف.

٥ وطبقاً لما يمكن ملاحظته، لا توجد حاجة لإجراء خطوات الطرق المذكورة للاختراع الحالي بأى عدد معين من المرات أو بأى تسلسل معين. والأهداف الإضافية والمميزات والخواص الجديـــدة لهذا الاختراع ستتضح للمهرة فى الفن بعد تفحصهم للأمثلة الآتية الموضحة لها، والتى يقصد بها التوضيح فقط ولا يقصد بها تحديد مجال الاختراع.

الأمثلة:

١٠ مثال ١: تخليق مركبات الاختراع الحالي.

يتم بيان تخليقات موضحة لمركبات الاختراع الحالي في الأشكال (١) إلى (١٢) حيـــث يكـــون للرموز نفس التعريفات التي يتم استخدامها في كل مكان من هذا الاكتشاف.

ويتم أيضاً إيضاح مركبات الاختراع وتخليقها بالأمثلة التالية. ويتم مع ذلك توفير الأمثلة التاليـــة لتعريف الاختراع أيضاً بدون حصر الاختراع في تفاصيل تلك الأمثلة. ويتم تســـمية المركبـــات

١٥ المذكورة في هذه الوثيقة، السابقة واللاحقة، طبقاً لـــــ CS Chem Draw Ultra Version 7.0.1, AutoNom Version 2.2. ويتم في أمثلة معينة استخدام أسماء مشتركة ومعلوم أنه يمكن تمييـــز تلك الأسماء المشتركة بواسطة المهرة في الفن.

الكيمياء: تم تسجيل طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون (^{1}H NMR) على جهاز Varian Mercury Vx-400 مزود بمجس ذي أربعة أنوية ذاتي التحويل وتدريج Z- أو جهاز Bruker Avance - 400 مزود بمجس ذي أربعة أنوية (QNP) أو معكوس موجه عريضة (BBI) وتدريج Z-. تم إعطاء الإزاحات الكيميائية بالجزء في المليون (PP^m) مع إشارة المذيب المتبقي المستخدم كمرجع. تم استخدام اختصارات NMR التالية: S = مفردة، d = مزدوجة، t = ثلاثية q = رباعية، m = متعددة، br = عريضة. إجراء التشعيع بالموجات الدقيقة باستخدام (Personal Chemistry) Emyrs Synthesizer. تم إجراء كروماتوجراف الطبقة الرقيقة (TLC) على جل silica $60F_{245}$ (ميرك)، وتم إجراء كروماتوجراف الطبقة الرقيقة التحضيري (Prep TLC) على أطباق جل الsilica PK6F A٦٠، (واتمان)، وتم إجراء كروماتوجراف العمود على عمود جل الsilica Kieselgel 60، ٠.٠٦٣ - ٠.٢٠٠ مم (ميرك). تم إجراء التبخير تحت التفريغ بواسطة مبخر دوار Buchi. تم استخدام Celite 454® في ترشيح palladium filtrations .

مواصفات LCMS: (١) PC: مضخات HPLC من LC - 10AD VP, Shimadzu Inc؛ نظام التحكم في HPLC SCL- 10A VP Shimadzu Inc؛ كشاف UV: LC-10AD VP Shimadzu Inc؛ جهاز آخر العينات الآلي: TC HTS, PAL, Leap Scientific مقياس طيف الكتلة: API 150EX مزود بمصدر Turbo Ion Spray source ، AB/ MDS Sciex، البرمجيات Analyst 102. (٢) Mac: مضخات HPLC: LC - 8A VP Shimadzu Inc؛ نظام التحكم في HPLC SCL- 10A VP Shimadzu Inc؛ كشاف UV: LC-10AD VP Shimadzu Inc؛ جهاز آخر العينات الآلي: 215 Liquid Handler. من Gilson Inc ومقياس طيف الكتلة: API 150EX مزود بمصدر Turbo Ion Spray source ، AB/ MDS Sciex، البرمجيات Masschrom 1.5.2.

مثال (١-١): تحضير

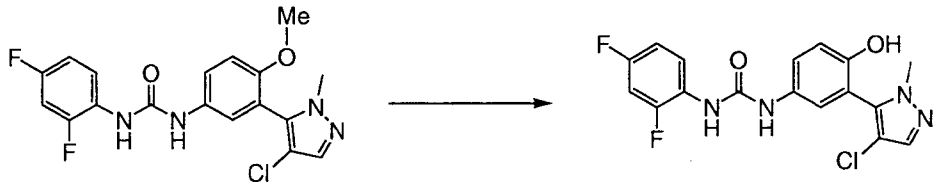
1-[3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea

(مركب ١٣)

خطوة (١-١أ): تحضير المركب الوسيط

1-[3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxy-phenyl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea

طريقة أ



تم تبريد خليط من :

1-[3-(4-chloro-2-methyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-4-methoxy-phenyl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)urea

(٠.٢٧ جم، ٠.٦٩ ملي مول) في1,2-dichloroethane لا مائي (١٠ مل) إلى صفر°م في حمام ثلج وتم تقليبه لمدة ١٠ دقائق. تمت إضافة aluminum chloride لا مائي (٠.٣٦٨ جم، ٢.٧٦ ملي مول) وتم تقليب خليط التفاعل عند صفر°م لمدة ٢٠ دقيقة، ثم نقل إلى حمام زيتي وتم تقليبه عند ٨٠°م لمدة ساعة. تمت إضافة Ethyl acetate وغسل الخليط باستخدام potassium sodium tartrate (١٠٪) مرتين. وتم فصل الطبقة العضوية وتجفيفها باستخدام Na_2SO_4 لا مائية،

وترشيحها وتركيزها للحصول على منتج خام تم إخضاعه للتنقية بكروماتوجراف HPLC . وتم تجميع الأجزاء الملائمة وتجفيفها بالتجميد للحصول على :

1-[3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxy-phenyl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea

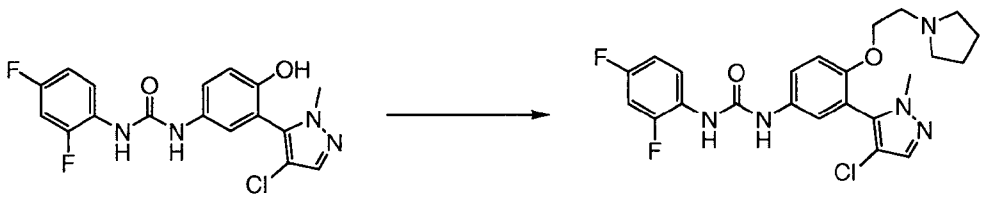
٥ ، كمادة صلبة بيضاء بحصيلة ٧٥٪.

LCMS m/z (%) = 379 (M+H ^{35}Cl, 100), 381 (M+H ^{37}Cl, 40). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.81 (s,1H), 8.92 (s,1H), 8.45 (s, 1H), 8.12-8.06 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.40-7.31 (m, 3H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.99 (d, J_1 = 8.72 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H).

خطوة (١-١ب): تحضير

١٠ 1-[3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea

(مركب ١٣) طريقة (ب).



إلى محلول من :

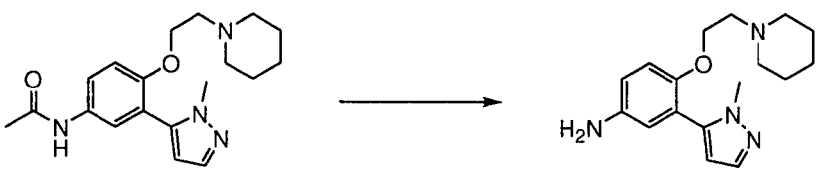
١٥ 1-[3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxy-phenyl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea

في THF لا مائي (٢ مل)، تمت إضافة triphenyl phosphine (٧٠.٨ مجم، ٠.٢٧ ملي مول) و 1-(2-hydroxyethyl)-pyrrolidine (٠.٠٣٢ مل، ٠.٢٧ ملي مول) وتبع ذلك إضافة diisopropylazodicarboxylate (DIAD) (٠.٠٥٢ مل، ٠.٢٧ ملي مول) قطرة قطرة. وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين وتركيزه للحصول على ناتج خام تم إخضاعه للتنقية بكروماتوجراف HPLC . وتم تجميع الأجزاء الملائمة ومعادلتها بإضافة NaOH ١ عياري واستخلاصها باستخدام EtOAc أربع مرات. وتم تبخير المحلول تحت ضغط مخفض للحصول على المركب (١٣) كمادة صلبة بيضاء ضاربة للصفرة بحصيلة ٥٢.٨٪.

LCMS m/z (٪) = 476 (M+H ^{35}Cl, 100), 478 (M+H ^{37}Cl, 40). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.10 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.17-8.09 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 8.97 and 2.72 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.70 Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.26 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 4.25-4.08 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.58-2.45 (m, 2H), 2.45-2.29 (m, 4H), 1.75-1.69 (m, 4H).

مثال (١-٢): تحضير المركب الوسيط

3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylamine. طريقة (ج).



تمت إذابة :

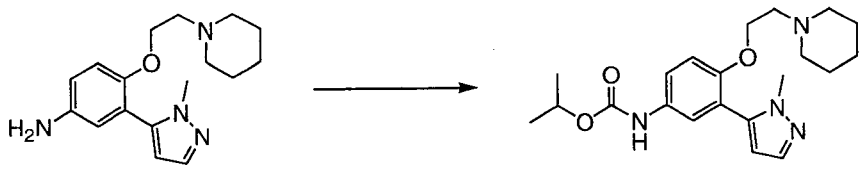
N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamide (١ جم، ٢.٩٢ ملي مول) في ethanol (١٥ مل) ثم تمت إضافة sodium hydroxide مائي (٢.٥ مل، ٥٠٪ وزن/وزن) وتم تقليب خليط التفاعل عند ٨٠°م طوال الليل ثم تم تركيزه. تمت إضافة ماء ومحلول ملحي ثم تم استخلاص الناتج باستخدام EtOAc ثلاث مرات. وتم تجميع الطبقات العضوية وتجفيفها باستخدام Na_2SO_4 لا مائية، ثم تم نزع المذيب تحت ضغط مخفض للحصول على 3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylamine، كزيت بني بحصيلة ٩٧.١٪.

LCMS m/z (٪) = 301 (M+H, 100).

مثال (١-٣): تحضير إستر أيزوبروبيل لحمض [٣- (٢- methyl -H٢- pyrazol-3-yl) - ٤- (٢- ببريدين -١- يل - إيثوكسي) - phenyl] كربامك

[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-carbamic acid isopropyl ester

(مركب ٣٣) طريقة (د).



إلى محلول من:

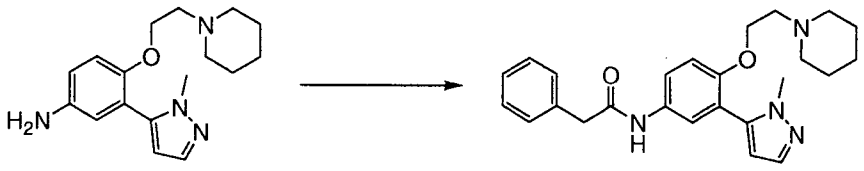
3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylamine (٣٠ مجم، ٠.١ ملي مول) في methylene chloride (١ مل) تمت إضافة pyridine (٢٤.٣ ميكرولتر، ٠.٣ ملي مول). وتمت معالجة الخليط باستخدام isopropyl chloroformate (١٣.٣ ميكرولتر، ٠.١١ ملي

مول) ثم تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل وتم تركيزه للحصول على متبقى زيتي تم إخضاعه للتنقية بكروماتوجراف وميض (SiO_2، كميات متدرجة من سائل التصفية التتابعية CH_2Cl_2/HeOH) للحصول على المركب ٣٣ كمادة صلبة شمعية بيضاء ضاربة للصفرة بحصيلة ٩٠.٦٪.

LCMS m/z (٪) = 387 (M+H, 100).

مثال (١-٤): تحضير

N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-2-phenyl-acetamide (مركب ٣٥) طريقة (هـ).



إلى محلول من :

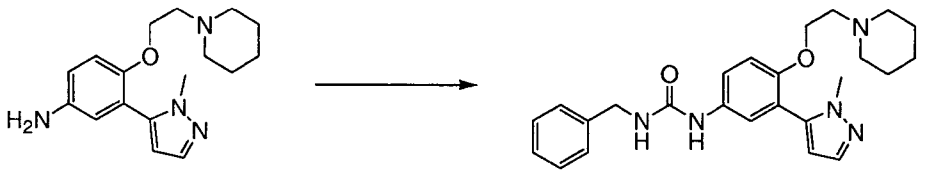
3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylamine (٢١ مجم، ٠.٠٧ ملي مول) في methylene chloride (١ مل) تمت إضافة pyridine (١٧ ميكرولتر، ٠.٣ ملي مول). وتمت معالجة الخليط باستخدام phenylacetylchloride (١٠.٦ ميكرولتر، ٠.٨ ملي مول) ثم تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل وتم تركيزه للحصول على متبقى زيتي تم إخضاعه للتنقية بكروماتوجراف وميض (SiO_2، كميات متدرجة من سائل التصفية التتابعية CH_2Cl_2/HeOH) للحصول على المركب ٣٥ كمادة صلبة شمعية بيضاء ضاربة للصفرة بحصيلة ٨١.٢٪.

LCMS m/z (٪) = 419 (M+H, 100).

مثال (١-٥): تحضير :

1-benzyl-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-urea،

(مركب ٤٤) طريقة (و).



٥ تمت معالجة محلول من :

3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylamine، (٢١ مجم، ٠.٠٧ ملي مول) في methylene chloride (١ مل) باستخدام benzyl isocyanate (٩.١ ميكرولتر، ٠.٠٧٤ ملي مول) ثم تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل وتم تركيزه للحصول على متبقى زيتي تم إخضاعه للتنقية بكروماتوجراف وميض (SiO_2، ١٠ كميات متدرجة من سائل التصفية التتابعية CH_2Cl_2/MeOH) للحصول على المركب (٤٤) كمادة صلبة بيضاء ضاربة للصفرة بحصيلة ٥١.٤٪.

LCMS m/z (٪) = 434 (M+H, 100). ^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ: 8.04 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.88 and 2.70 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.67 Hz, 1H), 7.42-7.27 (m, 6H), 7.07 (d, J = 8.91 Hz, 1H), 6.26 (bs, 1H), 6.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 5.85 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 5.70 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.70-2.64 (m, 2H), 2.52-2.41 (m, 4H), 1.58-1.51 (m, 4H), 1.46-1.38 (m, 2H).

مثال (١-٦): تحضير:

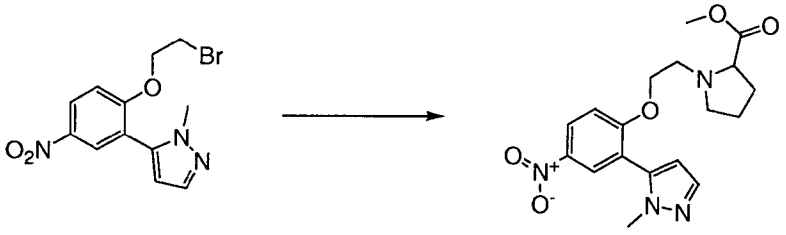
1-{2-[4-[3-(2,4-difluoro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester

(مركب ١٢٥)

خطوة (١-٦أ): تحضير

1-{2-[2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-nitro-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester

طريقة (ز).



إلى 5-[2-(2-bromo-ethoxy)-5-nitro-phenyl]-1-methyl-1H-pyrazole (٢٠٠ مجم، ٠.٦١ ملي مول) في acetonitrile (٣ مل)، تمت إضافة DIEA وتبع ذلك إضافة H-DL-Pro-OMe . وتم تسخين خليط التفاعل بموجات ميكروويف عند ١٧٠°م لمدة ٢٠ دقيقة ثم تم إخضاعه للتنقية بكروماتوجراف HPLC تحضيري. تم تجميع الأجزاء الملائمة وتجفيفها بالتجميد للحصول على ملح trifluoroacetic acid من :

1-{2-[2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-nitro-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester

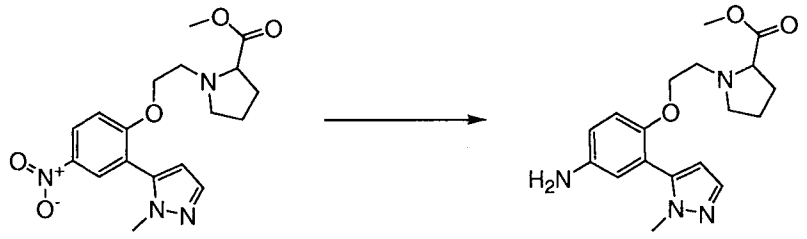
كزيت بني فاتح بحصيلة ٨٤.٢٪.

LCMS m/z (٪) = 375 (M+H, 100).

خطوة (١-٦ب): تحضير

1-{2-[4-amino-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester

٥ طريقة (ح).



تمت معالجة :

1-{2-[2-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-nitro-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester

١٠ (١٥٠ مجم، في methanol (١٥ مل) باستخدام كمية حفزية من palladium على كربون منشط (١٠٪، Degussa)، وتم نزع الغاز من الخليط باستخدام argon ثم تم السماح للـ hydrogen من بالون بالدخول في هيئة فقاقيع خلال الملاط عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم ترشيح خليط التفاعل خلال Celite . وتم تركيز ناتج الترشيح تحت ضغط مخفض وتجفيفه للحصول على ملح trifluoroacetic acid المتمثل في :

١٥ 1-{2-[4-amino-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester

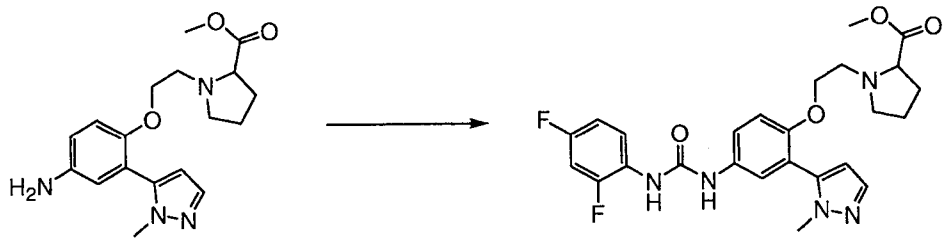
كزيت بني اللون بحصيلة ٩٢٪.

LCMS m/z (٪) = 345 (M+H, 100).

خطوة (١-٦ج): تحضير :

1-{2-[4-[3-(2,4-difluoro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester

(مركب ١٢٥).



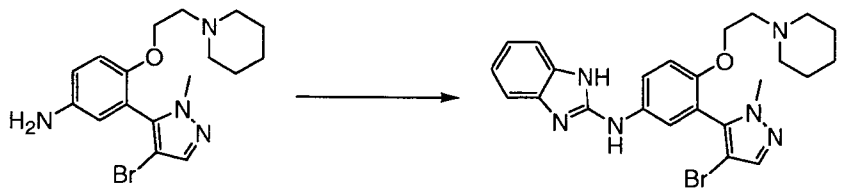
تم تحضير مركب العنوان بطريقة مماثلة لما تم وصفه في الطريقة (ز) للحصول على زيت عديم اللون.

LCMS m/z (٪) = 500 (M+H, 100).

مثال (١-٧): تحضير :

(1H-benzoimidazol-2-yl)-[3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-amine

(مركب ١٩٦) طريقة "ط"



إلى خليط من :

3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylamine

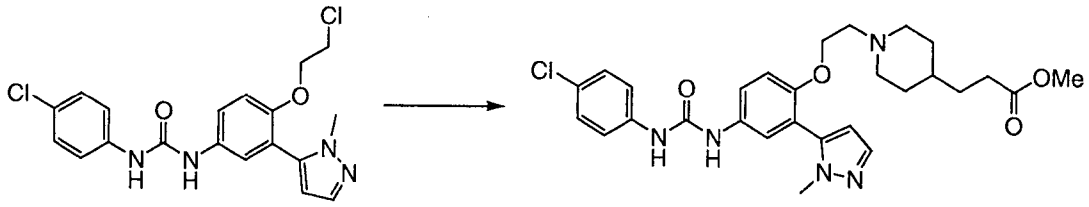
(٠.١٠٥ جم، ٠.٢٨ ملي مول) و 2-chlorobenzimidazole (٠.٠٥٧ جم، ٠.٣٣ ملي مول) في ethanol (١ مل) تمت إضافة قطرتين من HCl ١ عياري. تم تسخين خليط التفاعل بموجات ميكروويف عند ١٨٠°م لمدة ساعة وتركيزه ثم إخضاعه للتنقية بكروماتوجراف HPLC تحضيري. تم تجميع الأجزاء الملائمة وتجفيفها بالتجميد للحصول على المركب (١٩٦) كمادة صلبة بيضاء ضاربة للصفرة بحصيلة ١٧.١٪.

LCMS m/z (٪) = 495 (M+H ^{79}Br, 100), 497 (M+H ^{81}Br, 90).

مثال (١-٨): تحضير

3-(1-{2-[4-[3-(4-chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperidin-4-yl)-propionic acid methyl ester

(مركب ١٥١) طريقة "ى".



تم تسخين خليط من :

1-[4-(2-chloro-ethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea

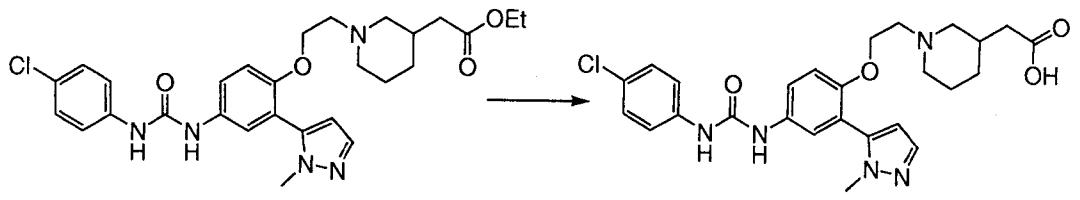
(٠.١٠٤ جم، ٠.٢٥٧ ملي مـــول) و3-piperidin-4-yl-propionic acid methyl ester (٠.١٠٨ جم، ٠.٦٣١ ملي مول) و potassium carbonate (٠.١٤٣ جم، ١.٠٣ ملي مول) فـــي DMA (٤.٥ مل) بأشعة ميكروويف عند ١٥٠°م لمدة ساعة. تمت تنقية الخليط الخام بكرومـــاتوجراف HPLC للحصول على المركب (١٥١) كزيت (ملح TFA، ٠.٠٣ جم، ١٨٪).

Exact mass calculated for $C_{28}H_{34}ClN_5O_4$ 539.23, found 540.4 (MH^+). ^1H NMR (400 MHz, chloroform-d_6) δ: 10.70 (s, 1H), 8.24-8.30 (m, 2H), 7.61-7.62 (m, 1H), 7.57 (broad s, 1H), 7.34-7.36 (m, 2H), 7.20-7.22(m, 2H), 7.14-7.16 (m, 1H), 6.70-6.71 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.24-3.31 (m, 2H), 3.51-3.57 (m, 2H), 2.24-2.28 (t, J = 7.33 Hz, 2H), 1.40-1.75 (m, 8H).

مثال (١-٩): تحضير :

(1-{2-[4-[3-(4-chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperidin-3-yl)-acetic acid

(مركب ١٧٥) طريقة "د"



إلى محلول مقلب من :

(1-{2-[4-[3-(4-chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperidin-3-yl)-acetic acid ethyl ester

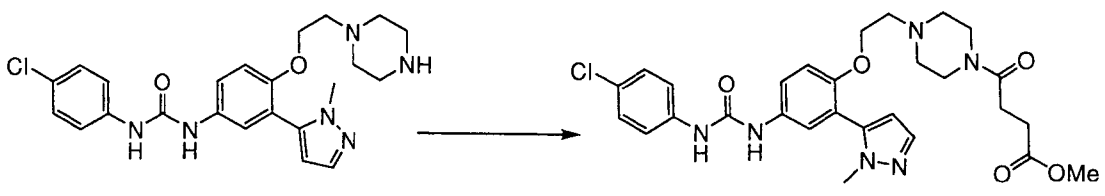
(ملح TFA ، ٠.٠٣٨ جم، ٠.٠٥٨ ملي مول) في خليط من TFA (٠.٩ مل) و MeOH (٠.٣ مل) و H_2O (٠.٣ مل) تمت إضافة lithium hydroxide, monohydrate (٠.٠٤٤ جم، ١.٠٥ ملي مول) عند درجة حرارة الغرفة، وتم تقليب الخليط لمدة ٤٥ دقيقة. تمت تنقية الخليط الخام بكروماتوجراف HPLC للحصول على المركب (١٧٥) كزيت (ملح TFA ، ٠.٠٢٤ جم، ٦٦٪).

Exact mass calculated for $C_{26}H_{30}ClN_5O_4$ 511.2, found 512.3 (MH^+). ^1H NMR (400 MHz, methanol-d_4) δ: 7.39-7.42 (m, 2H), 7.29-7.32 (m, 3H), 7.13-7.15 (m, 2H), 7.01-7.03 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.23-4.24 (m, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.30 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.58-2.64 (m, 2H), 2.46-2.52 (m, 2H), 2.10-2.15 (m, 2H), 2.03-2.06 (m, 1H), 1.71 (s br, 2H), 1.54-1.57 (m, 1H), 1.01-1.04 (m, 1H).

مثال (١-١٠): تحضير :

4-(4-{2-[4-[3-(4-chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperazin-1-yl)-4-oxo-butyric acid methyl ester

(مركب ١٧٦) طريقة "ل".



إلى محلول مقلب من :

1-(4-chloro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperazin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-urea

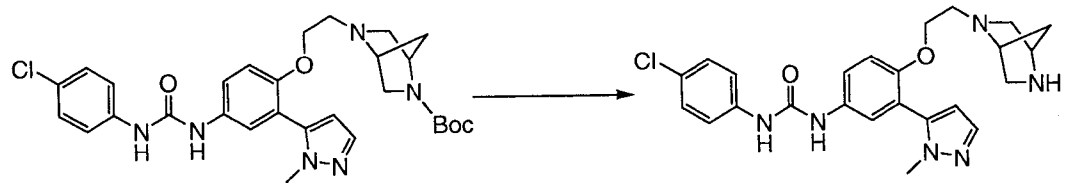
(ملح HCL ، ٠.٠٣٣ جم، ٠.٠٦٧ ملي مول) و DIEA (٠.٠٣٥ جم، ٤٦ ميكرولتر، ٠.٢٦٦ ملي مول) في THF (٥ مل) تمت إضافة methyl 4-chloro-4-oxo-butyrate (٠.٠١١ جم، ٤٦ ميكرولتر، ١.٠٥ ملي مول) عند صفر°م. تمت تدفئة الخليط إلى درجة حرارة الغرفة وتقليبه لمدة ٤٥ دقيقة. تمت تنقية الخليط الخام بكروماتوجراف HPLC للحصول على المركب (١٧٦) كزيت (ملح TFA ، ٠.٠٢٤ جم، ٥٢٪).

Exact mass calculated for $C_{28}H_{33}ClN_6O_5$ 568.22, found 569.5 (MH^+). ^1H NMR (400 MHz, methanol-d_4) δ: 7.50 (s, 1H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.32-7.36 (m, 3H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.05-7.07 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.29-4.30 (m, 2H), 3.64 (s, 5H), 3.46-3.47 (m, 2H), 3.11-3.13 (m, 2H), 3.01-3.13 (m, 4H), 2.58-2.59 (m, 2H), 2.53-2.55 (m, 2H), 1.26-1.28 (m, 5H).

مثال (١-١١): تحضير :

1-(4-chloro-phenyl)-3-[4-[2-(2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea

(مركب ١٧٧) طريقة "م".



تم تقليب معلق من :

5-{2-[4-[3-(4-chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid tert-butyl ester

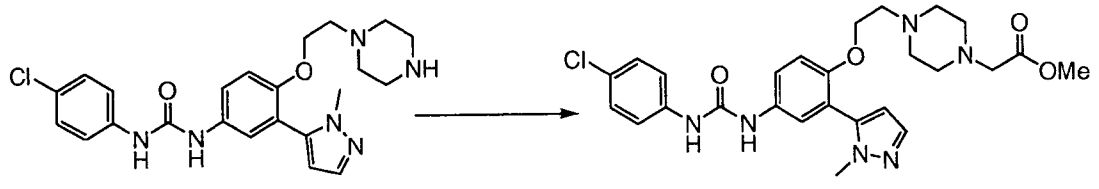
(ملح TFA ، ٠.٠٤٢ جم، ٠.٠٦٢ ملي مول) و HCl ٤ مولار في dioxane (٢ مل) عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تجفيف الخليط في وسط مفرغ للحصول على المركب (١٧٧) كزيت (ملح HCl ، ٠.٠٤٦ جم، ١٠٠٪).

Exact mass calculated for $C_{24}H_{27}ClN_6O_2$ 466.19, found 467.5 (MH^+).

مثال (١-١٢): تحضير :

(4-{2-[4-[3-(4-chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperazin-1-yl)-acetic acid methyl ester

(مركب ٢٠٩) طريقة "ن".



إلى محلول مقلب من :

1-(4-chloro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperazin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-urea

(ملح HCL ، ٠.٠٦٣ جم، ٠.١١ ملي مول) و DIEA (٠.٥٧٢ جم، ٤٦ ميكرولتر، ٠.٤٤ ملي مول) في THF (٣ مل) تمت إضافة methyl bromoacetate (٠.٠١٩ جم، ١٢ ميكرولتر، ٠.١٢١ ملي مول) عند صفر°م. تمت تدفئة الخليط إلى درجة حرارة الغرفة وتقليبه لمدة ٢٠ ساعة. تمت تنقية الخليط الخام بكروماتوجراف HPLC للحصول على المركب (٢٠٩) كزيت (ملح TFA ، ٠.٠٥٣ جم، ٧٤٪).

Exact mass calculated for $C_{26}H_{31}ClN_6O_4$ 526.21, found 527.5 (MH^+). ^1H NMR (400 MHz, acetonitrile-d_3) δ: 7.78-7.89 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.54-7.77 (m, 1H), 7.43-7.48 (m, 3H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.06-7.08 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.33-4.35 (t, J = 4.55, 4.80 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.46-3.48 (t, J = 4.55 Hz, 2H), 3.39-3.41 (m, 8H).

مثال (١-١٣): تحضير :

1-[3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea

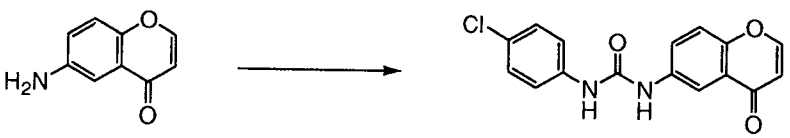
(مركب ١٧) طريقة "ف"- تشتمل على الخطوات من (١-١٣أ) إلى (١-١٣ج) للحصول على phenol .

خطوة (١-١٣أ): تحضير 6-nitrochromone.

إلى محلول من 6-nitrochromone (٢ جم، ١٠.٥ ملي مول) في Ethyl acetate / methanol (١٠٠ مل/ ٢٠ مل) مظهر بالـ argon ، تمت إضافة ٥٪ محفز Pd/C (Degussa-wet ، ٠.٥ جم). وتم إدخال فقاعات hydrogen خلال الملاط مع التقليب حتى أظهر كل من LCMS و TLC تحويلاً كاملاً لمادة بدء التفاعل إلى الناتج المطلوب. وتم فصل محفز palladium المستنفد بالترشيح خلال Celite ، وتم غسل المادة الصلبة بالـ methanol . وتم تبخير نواتج الترشيح والغسل المجمعة للحصول على 6-amino-chromen-4-one (١.٥٨ جم، ٩٤٪) كمادة صلبة صفراء فاتحة.

LCMS m/z (٪) = 162 (M+H, 100), 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.79 (d, J = 5.96 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.86 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.88 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.80 Hz, 2.8 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 5.96 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H).

خطوة (١-١٣ب): تحضير 1-(4-chloro-phenyl)-3-(4-oxo-4H-chromen-6-yl)-urea



إلى ملاط مقلب ومسخن (٨٠°م) من 6-aminochromone (٣ جم، ١٨.٦ ملي مول) في toluene (٢٠٠ مل) تمت إضافة 4-chlorophenyl isocyanate (٣.٢ جم، ٢٠.٥ ملي مول) وتم

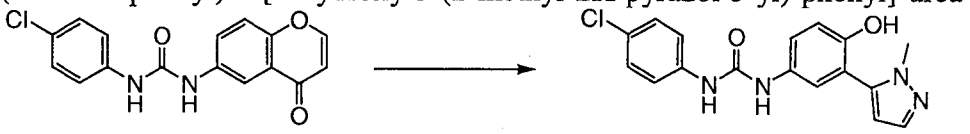
إرجاع الخليط مرة أخرى لمدة ١٨ ساعة. وتم تبريد خليط التفاعل وترشيح الراسب وغسله بـــ methanol . وتم تجفيف المتبقى في وسط مفرغ للحصول على:

1-(4-chloro-phenyl)-3-(4-oxo-4H-chromen-6-yl)-urea (٥.٨ جم، ٩٩٪) كمسحوق أصفر.

LCMS m/z (٪) = 315 (M+H ^{35}Cl, 100), 317 (M+H ^{37}Cl, 32.2) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.09 (bs, 1H), 8.94 (bs, 1H), 8.29 (d, J = 5.99 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.69 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 9.0, 2.75 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.07 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 6.84, 2.16 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 6.85, 2.11 Hz, 2H), 6.33 (d, J = 5.98 Hz, 1H).

خطوة (١-١٣ج): تحضير :

1-(4-chloro-phenyl)-3-[4-hydroxy-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea



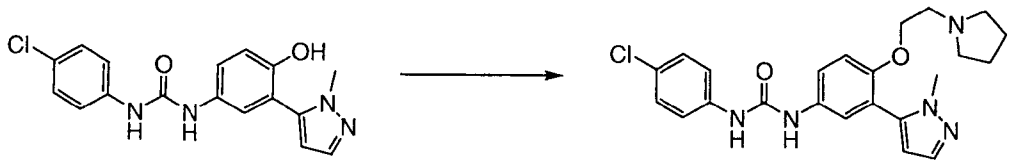
١٠

إلى محلول مقلب ومبرد بالثلج من methyl hydrazines (١.٤٦ جم، ٣١.٦ ملي مول) في pyridine تمت إضافة ملاط من 1-(4-chloro-phenyl)-3-(4-oxo-4H-chromen-6-yl)-urea (٢.٥ جم، ٧.٩ مل مول) في pyridine لفترة زمنية تبلغ ١٠ دقائق. وتم تقليب خليط التفاعل مرة أخرى عند درجة الحرارة المذكورة لمدة ساعتين ثم سمح بتدفئته ببطء إلى درجة الحرارة المحيطة. بعد ٦ ساعات أصبح خليط التفاعل رائقاً. وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة الحرارة المذكورة لمدة ١٨ ساعة. تم تبخير pyridine ، وتمت إذابة المتبقى أسود اللون الناتج في DMSO وتنقيته باستخدام نظام HPLC من نوع Varian Prep (٢٠ مل/ دقيقة، λ = ٢٤٠، 0.1٪ TFA/CH_3CN أو 0.1٪ TFA/H_2O). وتم فصل isomers النطاقيين. تم تركيز الأجزاء المحتوية على الناتج وتجفيفها في وسط مفرغ لإنتاج (١.٧٨ جم، ٤٧٪) كمسحوق عديم اللون.

LCMS m/z (٪) = 343 (M+H ^{35}Cl, 100), 345 (M+H ^{37}Cl, 32.5). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.59 (bs, 1H), 8.72 (bs, 1H), 8.48 (bs, 1H), 7.43 (dd, J = 6.8, 2.07 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.13, 2.09 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 2.72 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 9.36 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 1.84 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H).

٥ خطوة (١-١٣د): تحضير :

1-(4-chloro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-urea.



إلى محلول مقلب ومبرد بالثلج من :

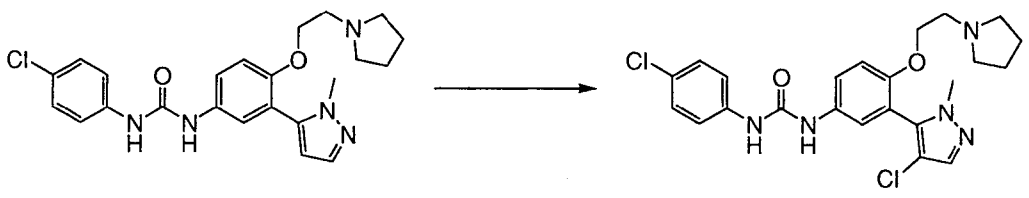
١٠ 1-(4-chloro-phenyl)-3-[4-hydroxy-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea (٠.١ جم، ٠.٢٩٢٣ ملي مول) و triphenyl phosphine (٠.٢٩١ جم، ١.١٠٧٨ ملي مول) و

١٥ 1-(2-hydroxy ethyl)-pyrrolidine (٠.١٢٧ جم، ١.٠٩٩ ملي مول) في THF (٢٥ مل) تمت إضافة diisopropyl azodicarboxylate (٠.٢٢٤ جم، ١.١٠٤ ملي مول) ببطء لمدة ١٠ دقائق. وسمح بتدفئة خليط التفاعل إلى درجة الحرارة المحيطة وتم تقليبه أكثر لمدة ٤ ساعات عند درجة الحرارة المذكورة. تم تبخير THF وتمت إذابة الشراب في DMSO وتنقيته باستخدام نظام HPLC تحضيري من نوع Varian (تدفق ٦٠ مل/ دقيقة و λ = ٢٤٠، 0.1٪ TFA/CH_3CN أو 0.1٪ TFA/H_2O). وتم تبخير الأجزاء المحتوية على الناتج. وتم إخضاع المتبقى ذات اللون القرنفلي لتنقية ثانية باستخدام كروماتوجراف عمود على SiO_2 (سائل تصفية

تتابعية: ١٪ methanol في DCM إلى ١٥٪ methanol في DCM). تم تبخير الأجزاء المحتوية على المنتج للحصول على مادة صلبة عديمة اللون استخدمت مباشرة في الخطوة القادمة.

خطوة (١-١٣هـ): تحضير :

1-[3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea.



إلى محلول من :

1-(4-chloro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-urea

، في methanol بارد تمت إضافة محلول من *N*-chloro succinimide (٠.٠٤٤ جم، ٠.٣٢١٥) في methanol . وتم تقليب خليط التفاعل لمدة ٦٠ دقيقة، ثم تم تبخير methanol وتمت تنقية المتبقى باستخدام كروماتوجراف وميض silica به سائل تصفية تتابعية ١٥٪ methanol في DCM . تم تبخير الأجزاء المحتوية على الناتج وتجفيفها في وسط مفرغ للحصول على :

1-[3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea

(المركب ١٧) (٠.٠٥ جم، ٣٨٪) كمادة صلبة بيضاء ضاربة للصفرة.

LCMS m/z (٪) = 474 (M+H ^{35}Cl ^{35}Cl, 100), 476 (M+H ^{35}Cl ^{37}Cl, 81.7), 478 (M+H ^{37}Cl ^{37}Cl, 11.2). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.83 (bs, 1H), 8.73 (bs, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 2.65, 2.69 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 2.06, 2.11 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 2.09, 2.04 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 9.03 Hz, 1H), 4.2-4.0 (bm, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.7-2.5 (bm, 2H), 2.4-2.3 (bm, 4H), 1.7-1.5 (bm, 4H).

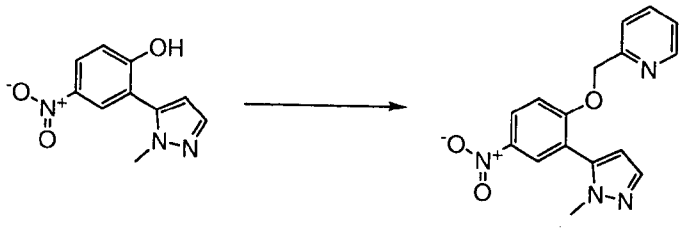
مثال رقم (١-١٤): تحضير :

1-(2,4-difluoro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)-phenyl]-urea

١٠ (مركب ٢٨).

خطوة (١-١٤أ): تحضير :

2-[2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-nitro-phenoxymethyl]-pyridine (طريقة ع).



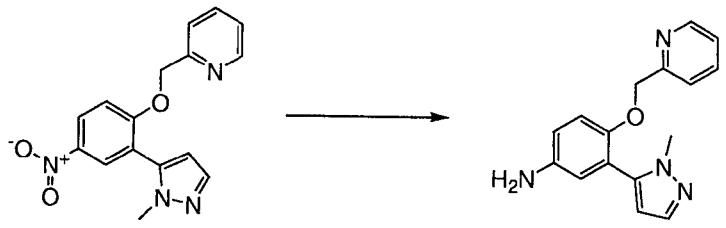
تم تقليب خليط من : 2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-nitro-phenol (١٠٠ مجم، ٠.٤٦ ملي
١٥ مول) وملح 2-bromomethylpyridine hydrobromide (١٤٠ مجم، ٠.٥٥ ملي مول)
و potassium carbonate (١٥٨ مجم، ١.١٥ ملي مول) في DMSO (٤ مل) عند ١٠٠°م طوال

الليل. تمت تنقية الخام بكروماتوجراف HPLC لتوفير مركب العنوان كمادة صلبة بنيـــة اللـــون (١٥٨ مجم، ٨١٪).

Exact mass calculated for $C_{16}H_{14}N_4O_3$ 310.1, found 311.2 (MH^+).

خطوة (١-١٤ب): تحضير :

3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)-phenylamine (طريقة ف).



إلى محلول من :

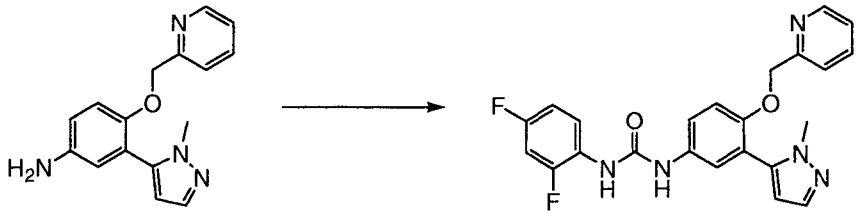
2-[2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-nitro-phenoxy-methyl]-pyridine ، (١٥٨ مجم، ٠.٣٧ ملي مول) في THF (٣ مل) و ammonium chloride مشبع (١ مل) تمت إضافة زنك مسحوق (١٩٢ مجم، ٢.٩٦ ملي مول) عند صفر°م. تم تقليب الخليط عند نفس درجة الحرارة لمـــدة ١٥ دقيقة ثم رشح خلال Celite . تم تركيز المحلول في وسط مفرغ للحصول على مركب العنـــوان كمادة صلبة (١٥٠ مجم، ١٠٠٪).

Exact mass calculated for $C_{16}H_{16}N_4O$ 280.1, found 281.4 (MH^+).

خطوة (١-١٤ج): تحضير :

1-(2,4-difluoro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(pyridin-2-ylmethoxy)-phenyl]-urea

(مركب ٢٨).



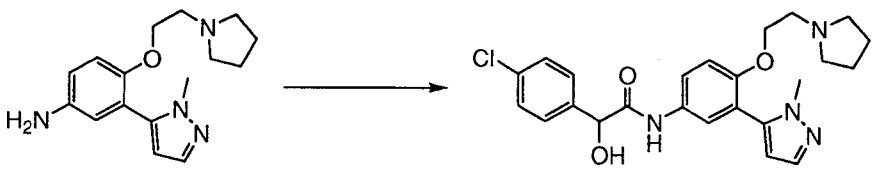
تم تحضير مركب العنوان بطريقة مماثلة لما تم وصفه في الطريقة (و) للحصول على مادة صلبة بيضاء ضاربة للصفرة.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 3.68 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 6.31 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 7.04-7.06 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.37-7.47 (m, 4H), 7.87 (dt, J = 2.02, 8.08 Hz, 1H), 8.00-8.07 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.59-8.60 (m, 1H), 8.98-8.99 (m, 1H). Exact mass calculated for $C_{23}H_{19}F_2N_5O_2$ 435.2, found 436.4 (MH^+).

مثال (١-١٥): تحضير :

2-(4-chloro-phenyl)-2-hydroxy-*N*-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamide

(مركب ٩٥) طريقة "ص".



تم تسخين خليط من :

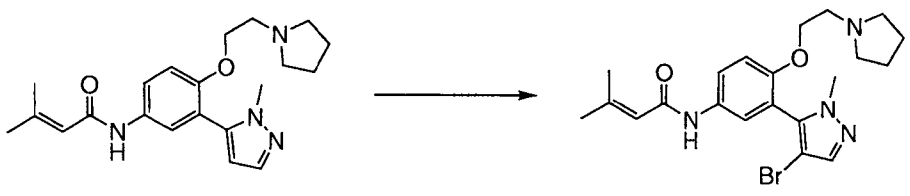
3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamine (١٠٠ مجـــم، ٠.٣٥ ملي مول) و 4-chloromandelic acid (٩٨ مجم، ٠.٥٢٥ ملي مـــول) و HATU (٢٠٠ مجم، ٠.٥٢٥ ملي مول) و triethylamine (٠.٥ مل) في DMF (٦ مل) عند ٥٠°م طوال الليل. تمت تنقية الخام بكروماتوجراف HPLC لتوفير مركب العنوان كمادة نصف صلبة (٢٤ مجـــم، ١٥٪).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.60-1.73 (m, 2H), 1.84-1.91 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 2H), 3.22-3.30 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 4.25 (t, J = 5.05 Hz, 2H), 6.26 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.51-7.53 (m, 3H), 7.67 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 2.78, 8.84 Hz, 1H), 9.50 (s br, 1H), 10.0 (s, 1H). Exact mass calculated for $C_{24}H_{27}ClN_4O_3$ 454.2, found 455.4 (MH^+).

مثال (١-١٦): تحضير :

3-methyl-but-2-enoic acid [3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-amide

(مركب ١٠٦) طريقة "ق".



تمت معالجة :

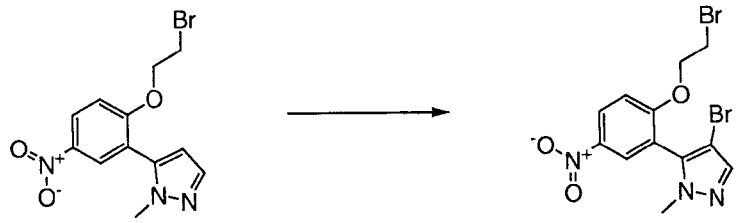
3-Methyl-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-butyramide

(٢٠ مجم، ٠.٠٥٤ ملي مول) باستخدام NBS (١٠ مجم، ٠.٠٥٤ ملي مول) في DMF (٢ مل) عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. تمت تنقية الخام بكروماتوجراف HPLC لتوفير مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء ضاربة للصفرة (٦ مجم، ٢٥٪).

Exact mass calculated for $C_{21}H_{27}BrN_4O_2$ 446.1, found 447.2 (MH^+).

مثال (١-١٧): تحضير :

4-bromo-5-[2-(2-bromo-ethoxy)-5-nitro-phenyl]-1-methyl-1H-pyrazole طريقة "ز".



تم تقليب خليط من :

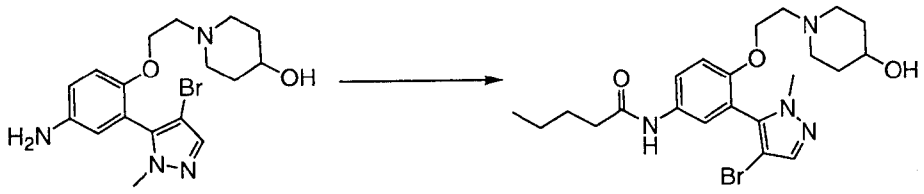
5-[2-(2-bromo-ethoxy)-5-nitro-phenyl]-1-methyl-1H-pyrazole (٢٠٠ مجم، ٠.٦١ ملي مول) و *N*-bromosuccinimide (٠.٦١ ملي مول، ١ مكافئ) في ٢ مل من DMF ، عند ١٠٠°م لمدة ١٠ دقائق في الميكروويف. وتم إخماد خليط التفاعل بالماء، واستخلاصه باستخدام Ethyl acetate وتجفيفه في وسط مفرغ للحصول على مركب العنوان كمادة صلبة صفراء (٢٠٠ مجم، ٨١٪).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.53-3.64 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.38-4.49 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.39 (d, 1H). Exact mass calculated for $C_{12}H_{11}Br_2N_3O_3$ 402.9, found 406.1 (MH^+).

مثال رقم (١-١٨): تحضير :

pentanoic acid {3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-amide

(مركب ١٧٩) طريقة "س".



تم تسخين خليط من

1-{2-[4-amino-2-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperidin-4-ol

(٥٠ مجم، ٠.١٢٦ ملي مول) و valeric anhydride (٢٨ مجم، ٠.١٥ ملي مول) و triethylamine (٠.١ مل) في DMF (١ مل) في ميكروويف عند ٨٠°م لمدة ١٠ دقائق. تمت تنقية الخام بكروماتوجراف HPLC لتوفير مركب العنوان كمادة صلبة صفراء (٢٧ مجم، ٤٥٪).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.90 (t, J = 7.33 Hz, 3H), 1.33 (quar, J = 7.58 Hz, 2H), 1.47-1.51 (m, 1H), 1.57 (quin, J = 7.58 Hz, 2H), 1.68-1.90 (m, 2H), 2.30 (t, J = 7.33 Hz, 2H), 2.75-3.30 (m, 6H), 3.40-3.43 (m, 2H), 3.70-3.71 (m, 3H), 3.85-3.90 (m,

1H), 4.22-4.50 (m, 2H), 7.22 (d, J = 9.35 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 2.53, 9.09 Hz, 1H), 9.37 (s, br, 1H), 9.98 (s, 1H). Exact mass calculated for $C_{22}H_{31}BrN_4O_3$ 478.2, found 479.3 (MH^+).

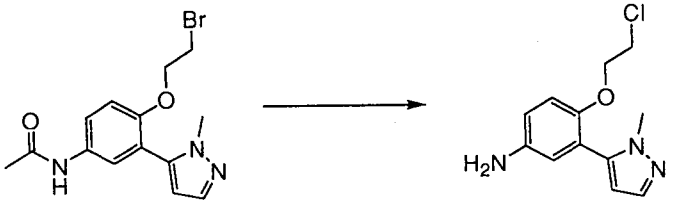
مثال رقم (١-١٩): تحضير :

pentanoic acid [4-[2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-amide

(مركب ٢٠٣).

خطوة (١-١٩أ): تحضير :

4-(2-chloro-ethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenylamine طريقة "ت".



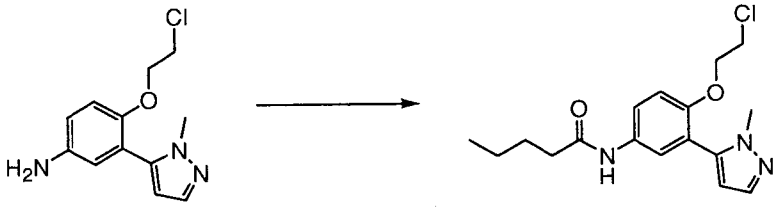
تم تسخين خليط من :

N-[4-(2-bromo-ethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-acetamide (٤٥٠ مجم، ١.٣٣ ملي مول) و HCl مركز (٠.٩ مل) في THF (٤ مل) بأشعة ميكروويف عند ١٥٠°م لمدة ٣٠ دقيقة. وتم تركيز الخام في وسط مفرغ للحصول على مركب العنوان كزيت بني.

Exact mass calculated for $C_{12}H_{14}ClN_2O$ 251.1, found 252.0 (MH^+) وتم استخدام الناتج دون تنقية في الخطوة التالية.

خطوة (١-١٩ب): تحضير :

pentanoic acid [4-(2-chloro-ethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-amide.



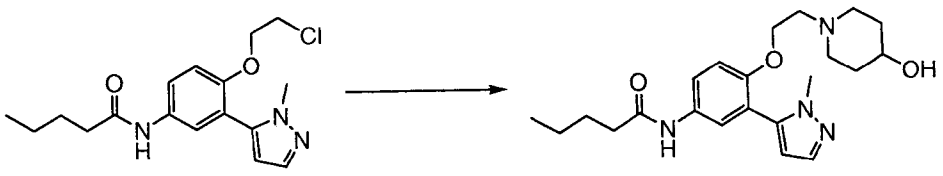
تم تحضير مركب العنوان بطريقة مماثلة كما تم وصف ذلك في الخطوة (س) للحصول على مادة صلبة بيضاء.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.95 (t, J = 7.33 Hz, 3H), 1.43 (quar, J = 7.58 Hz, 2H), 1.72 (quin, J = 7.60 Hz, 2H), 2.40 (t, J = 7.58 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 5.31 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.25 (t, 2H), 6.25 (d, 1H), 6.98-7.00 (m, 1H), 7.44 (s, br, 1H), 7.59-7.60 (m, 1H), 7.64-7.66 (m, 1H), 7.81 (d, J = 2.53 Hz, 1H). Exact mass calculated for $C_{17}H_{22}ClN_3O_3$ 335.1, found 336.3 (MH^+).

خطوة (١-١٩ج): تحضير :

pentanoic acid [4-[2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-amide

(مركب ٢٠٣) خطوة "ث".



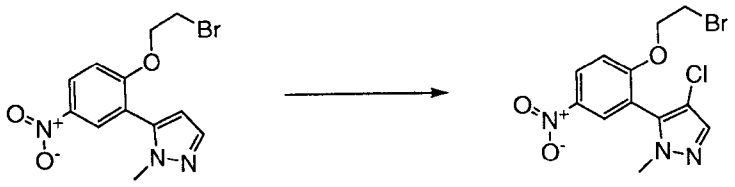
تم تسخين خليط من :

٥٠) pentanoic acid [4-(2-chloro-ethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-amide مجم، ٠.١٥ ملي مول) و 4-hydroxypiperidine (١٨ مجم، ٠.١٨ ملي مـول) و potassium carbonate (٣١ مجم، ٠.٢٢٥ ملي مول) وكمية حفزية من tetrabutyl ammonium iodide في DMF (١ مل) في ميكروويف عند ١٠٠°م لمدة ٢.٥ ساعة. تمت تنقية الخام بكروماتوجراف HPLC لتوفير مركب العنوان كمادة صلبة لزجة (٥١ مجم، ٨٥٪).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.89 (t, J = 7.33 Hz, 3H), 1.30 (quar, J = 7.58 Hz, 2H), 1.40-1.48 (m, 1H), 1.54 (quin, J = 7.58 Hz, 2H), 1.66-1.82 (m, 2H), 2.28 (t, J = 7.33 Hz, 2H), 2.82-2.89 (m, 1H), 3.05-3.09 (m, 2H), 3.19-3.22 (m, 1H), 3.39-3.45 (m, 2H), 3.64 (d, J = 2.53 Hz, 3H), 3.85 (s, 1H), 4.11-4.18 (m, 4H), 6.25 (dd, J = 2.02, 5.05 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 2.02, 5.31 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.78 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 2.53, 9.09 Hz, 1H), 9.23 (s, br, 1H), 9.91 (s, 1H). Exact mass calculated for $C_{22}H_{32}N_4O_3$ 400.2, found 401.3 (MH^+).

مثال (١-٢٠): الإجراء العام لإدخال الكلور. تحضير المركب الوسيط :

5-[2-(2-bromo-ethoxy)-5-nitro-phenyl]-4-chloro-1-methyl-1H-pyrazole طريقة (خ).



تم تقليب خليط من :

5-[2-(2-bromo-ethoxy)-5-nitro-phenyl]-1-methyl-1H-pyrazole and *N*-chlorosuccinimide

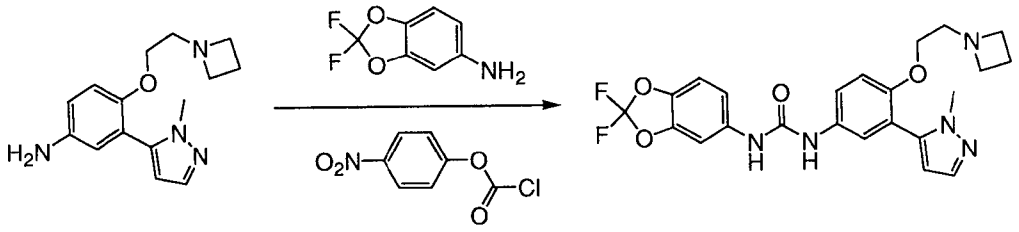
(٤٧٠ مجم، ١.٤٤ ملي مول) و *N*-chlorosuccinimide (١.٤٤ ملي مول، ١ مكافئ) في ٢ مل DMF عند ١٠٠°م لمدة ٢٠ دقيقة في الميكروويف. وتم إخماد الخليط بالماء واستخلاصه بـEthyl acetate وتجفيفه في وسط مفرغ للحصول على مركب العنوان كمادة صلبة صفراء (٤٦٢ مجم، ٨٩٪).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.61 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.44 (t, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.40 (d, 1H). Exact mass calculated for $C_{12}H_{11}{}^{81}BrClN_3O_3$ 359.0, found 362.0 (MH^+).

مثال رقم (١-٢١): تحضير :

1-[4-(2-azetidin-1-yl-ethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-urea

(مركب ٨٧) طريقة "ذ".



إلى محلول من 4-nitrophenyl chloroformate (٥١.٥ مجم، ٠.٢٥٥ ملي مول) في 1,2-dichloroethane (٤ مل) وpyridine (٥٠ ميكرولتر) تمت إضافة 5-amino-2,2-difluoro-1,3-benzodioxole (٣٢ ميكرولتر، ٠.٢٧٥ ملي مول). وبعد ساعة، تمت إضافة :

٥ 4-(2-azetidin-1-yl-ethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenylamine (٤٧.٤ مجم، ٠.١٤٧ ملي مول) في 1,2-dichloroethane (٥ مل) وأستمر التقليب طوال الليل. تمت تنقية المادة الناتجة بكروماتوجراف HPLC . وتم تجفيف الناتج في وسط مفرغ للحصول على المركب (٨٧) كمادة صلبة بيضاء (٤٠.٧ مجم، ٥٠٪).

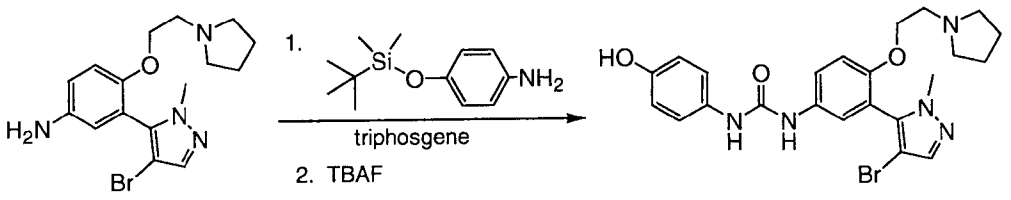
١٠

LCMS m/z (٪) = 472 (M+H, 100), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.96 (bs, 1H), 8.73 (bs, 1H), 7.65 (d, J = 2.10 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.36 (d, J = 2.71 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.74 Hz, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 6.22 (d, J = 1.84 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 5.51 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.98 (t, J = 6.92 Hz, 4H), 2.60 (t, J = 5.47 Hz, 2H), 1.86 (quintet, J = 6.90 Hz, 2H).

مثال رقم (١-٢٢): تحضير :

1-[3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-hydroxy-phenyl)-urea

(مركب ٢٥) طريقة "ض".



إلى محلول من triphosgene (١٩.٧ مجم، ٠.٠٦٦ ملي مول) في THF (٤ مل) تمت إضافة 4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-phenylamine (٤٨.٤ مجم، ٠.٢١٧ ملي مول). وبعد ساعة. تمت إضافة :

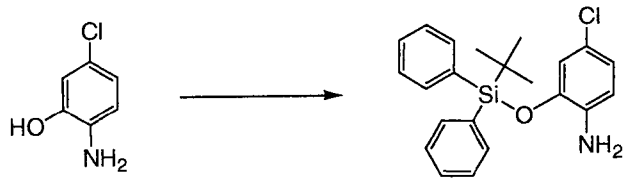
3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamine (٦٢.٣ مجم، ٠.١٧١ ملي مول) في THF (٥ مل) وتبع ذلك إضافة triethylamine (١٠٠ ميكرولتر) بعد ٣٠ دقيقة وإستمر التقليب طوال الليل. تمت تنقية المادة الناتجة بكروماتوجراف HPLC . تمت إذابة الزيت المعزول (٨٠ مجم) في THF (١٥ مل). وإلى ذلك المحلول، تمت إضافة TBAF (٠.١٦٥ مل من محلول THF ١ مولار، ٠.١٦٥ ملي مول). وتم تركيز خليط التفاعل، مما أعطى زيت تمت تنقيته بكروماتوجراف عمود SiO_2 (سائل تصفية تتابعية: ٢٠٪ methanol / ٨٠٪ dichloromethane) للحصول على المركب (٢٥) كمادة صلبة بيضاء (٥٧.٢ مجم، ٦٧٪).

LCMS m/z (٪) = 500 (M+H ^{79}Br, 100), 502 (M+H ^{81}Br, 89), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.03 (s, 1H), 8.59 (bs, 1H), 8.35 (bs, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 8.97, 2.71 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.70 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.86 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.04 Hz,

1H), 6.67 (d, J = 8.85 Hz, 1H), 4.13-4.04 (m, 1H), 4.04-3.95 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.77-2.66 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.41-2.30 (m, 4H), 1.65-1.55 (m, 4H).

مثال (١-٢٣): تحضير :

2-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-4-chloro-phenylamine طريقة "أأ".



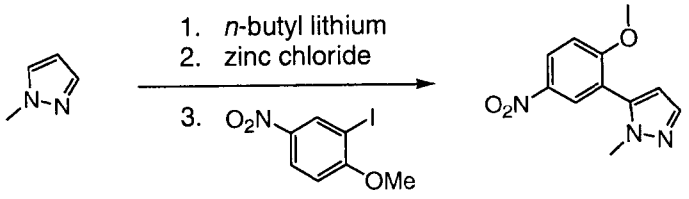
تمت إذابة 2-Amino-5-chlorophenol (٠.٩٤٩ جم، ٦.٦١ ملي مول) و *tert*-butylchlorodiphenylsilane (٢.٠٥ مل، ٩.٦١ ملي مول) و imidazole (١.٣٣٥ جم، ١٩.٦ ملي مول) في THF (٥٠ مل). وبعد عدة أيام، ثم تركيز خليط التفاعل للحصول على زيت تمت تنقيته بكروماتوجراف عمود SiO_2 (سائل تصفية تتابعية: ٤٥٪ dichloromethane / ٥٥٪ hexanes). تمت تجفيف المتنج في وسط مفرغ للحصول على :

2-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-4-chloro-phenylamine كزيت أصفر (٧٨٤.٢ مجم، ٣١٪).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.72-7.64 (m, 4H), 7.55-7.43 (m, 6H), 6.71 (d, J = 8.45 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.46, 2.27 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 2.26 Hz, 1H), 1.05 (s, 9H).

مثال (١-٢٤): تحضير

5-(2-methoxy-5-nitro-phenyl)-1-methyl-1H-pyrazole. طريقة "أب".



تم تبريد محلول من *N*-methylpyrazole (٥.١٢ جم، ٦٢.٤ ملي مول) في THF (١٠٠ مل) إلى ٥ -٧٨°م وتمت إضافة *n*-butyllithium ٢.٥ مولار في hexane (٢٧.٥ مل، ٦٨.٨ ملي مول). وبعد التقليب لمدة ٣٠ دقيقة عند نفس درجة الحرارة، تمت إضافة zinc chloride ٠.٥ مولار في THF (١٠٧ مل، ٥٣.٥ ملي مول) وzinc chloride ١ مولار في :

diethyl ether (١٥.٣ مل، ١٥.٢ ملي مول). وسمح بتدفئة الخليط إلى درجة حرارة الغرفة وتمت إضافة 2-iodo-4-nitroanisole (١٧.٤ جم، ٦٢.٤ ملي مول) وبعد ذلك ١٠ tetrakis(triphenylphosphine)palladium (٣.٦ جم، ٣.١ ملي مول). وبعد التقليب عند ٦٠°م لمدة ٢٠ ساعة، تم تركيز المحلول الأسود في مبخر دوار وإستخلاصه بـ Ethyl acetate ومحلول ملحي. تم تجفيف الطبقات العضوية المجمعة باستخدام magnesium sulfate وترشيحه وتركيزه جزئيا حتى يبدأ ترسيب المادة الصلبة. تمت إضافة hexane ، وفصل الراسب بالترشيح وغسله بخليط بارد بنسبة ٣: ١ من Ethyl acetate / hexane للحصول على :

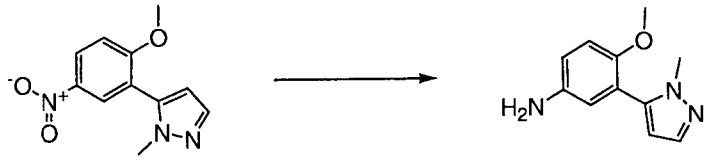
١٥ 5-(2-methoxy-5-nitro-phenyl)-1-methyl-1H-pyrazole ، (٨.٦ جم، ٣٦.٩ ملي مول، ٥٩٪) كمادة صلبة ذات لون أصفر.

LCMS m/z (٪) = 234 (M+H, 100). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.34 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.74 (s, 3H).

٥

مثال (١-٢٥): تحضير المركب الوسيط :

4-methoxy-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenylamine . طريقة "أج".



١٠ إلى محلول من 5-(2-methoxy-5-nitro-phenyl)-1-methyl-1H-pyrazole، (٧.٩٥ جم، ٣٤.١ ملي مول) في acetic acid (٢٥٠ مل) تمت إضافة مسحوق زنك (١١.٧ جم، ١٧٩ ملي مول) على أجزاء مع التبريد في حمام ثلج لمدة ١٠ دقائق. وبعد التقليب لمدة ٣٠ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة، تم فصل المواد الصلبة بالترشيح خلال Celite . تم تركيز ناتج الترشيح وتنقية المتبقى بكروماتوجراف عمود SiO_2 (سائل تصفية تتابعية:

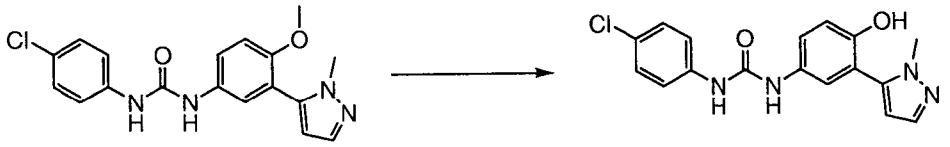
١٥ methanol / methylene chloride ٢٠: ١) للحصول على :

4-methoxy-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenylamine، (٤.٣٤ جم، ٢١.٤ ملي مول، ٦٢٪) كزيت.

LCMS m/z (٪) = 204 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 2.8, 8.7 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.24-3.55 (broad s, 2H).

مثال (١-٢٦): تحضير المركب الوسيط :

١-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxy-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea طريقة "أد".



إلى خليط من :

١-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-methoxy-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea (٦.٣٥ جم، ١٧.٨ ملي مول) و dichloroethane (٥٠٠ مل)، تمت إضافة tribromoborane (١٠مل، ١٠٦ ملي مول). وسمح بتدفئة الخليط إلى درجة حرارة الغرفة. وبعد التقليب طوال نهاية الأسبوع، تم تبريد الخليط في حمام ثلج وتمت إضافة خليط من ammonium hydroxide مبرد بالثلج وماء (حوالي ١٠٠ مل) بشكل بطئ. تم نقل الخليط إلى قمع منفصل وإستخلاصه باستخدام methylene chloride وماء، وتم فصل المادة الصلبة في الطور المائي بالترشيح وغسلها بالماء للحصول على :

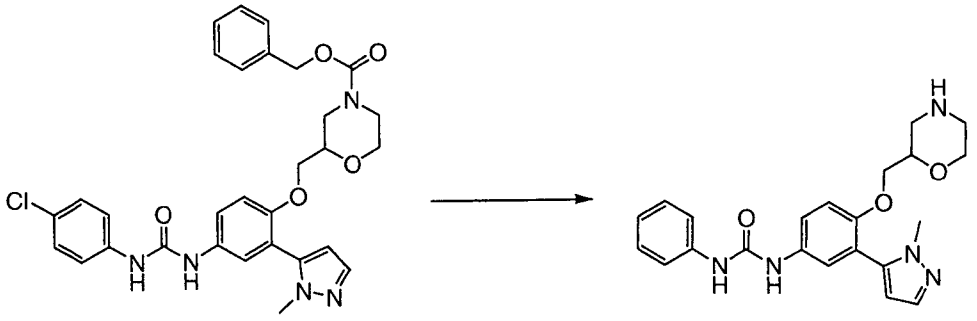
١-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxy-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea (٩.٩٢ جم، ٩٠٪ نقاء، ١٢.٧ ملي مول، ٧١٪). تم تجفيف الأطوار العضوية المجمعة باستخدام $MgSO_4$ وترشيحها وتركيزها للحصول على ناتج إضافي من :

1-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxy-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea كمـــادة صلبة بيضاء (١.٧١ جم، ٤.٩٩ ملي مول، ٢٨٪). وكانت الحصيلة الكلية ٩٩٪.

LCMS m/z (٪) = 343.1 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.60 (br s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.32-7.27 (m, 4H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.21 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H).

مثال (١-٢٧): تحضير :

1-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(morpholin-2-ylmethoxy)-phenyl]-3-phenyl-urea (مركب ١٧٤) طريقة "أهـ".



١٠ إلى محلول من :

2-[4-[3-(4-chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxymethyl]-morpholine-4-carboxylic acid benzyl ester

(٣٠ مجم، ٠.٠٥٢ ملي مول) في methanol (٥ مل)، تمت إضافة Pd على كربـــون (١٠٪، ٥٠٪ H_2O ، ٥٠ مجم، ٠.٠٢٤ ملي مول) وتم تقليب الخليط في جو من hydrogen (بـــالون) ١٥ عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. وتم فصل المواد الصلبة بالترشيح خلال Celite وتمـــت

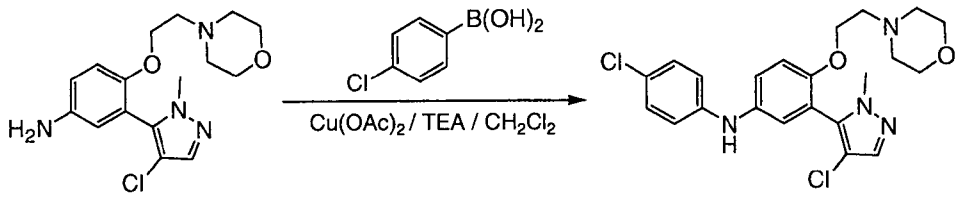
تنقية الخليط بكروماتوجراف HPLC للحصول على مركب (١٧٤) كمادة صلبة بيضـــاء (ملـــح TFA ، ٩.٨ مجم، ٠.٠١٧٦ ملي مول، ٣٦٪).

LCMS m/z (٪) = 408.5 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ: 7.43-7.38 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 3H), 7.20-7.16 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.99-6.90 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.01-3.98 (m, 3H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.72-3.69 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.14-3.09 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 1H).

مثال (١-٢٨): تحضير boronic acid and copper(II) acetate

[3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-(4-chloro-phenyl)-amine

(مركب ٣٠٥) طريقة "أو".



تم تقليب خليط من :

3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamine

(٠.٠٥ جم، ٠.١٥ ملي مول) و 4-chlorophenyl boronic acid (٠.٠٣٥ جـم، ٠.٢٣ ملـــي مول) وأسيتات نحاس (II) (٠.٠٢٧٣ جم، ٠.١٥ ملي مـــول) وtriethylamine (٠.٠٤٢ مـــل، ٠.٣ ملي مول) في methylene chloride (٣ مل)، عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤٨ ساعة. تم تركيز خليط التفاعل للحصول على ناتج خام تـــم إخضـــاعه للتنقيـــة بكرومـــاتوجراف HPLC

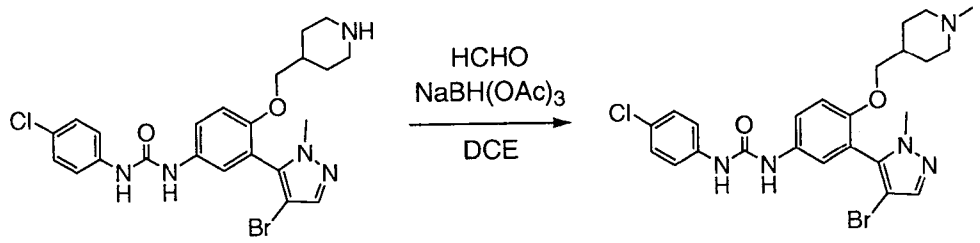
تحضيري. تم تجميع الأجزاء المناظرة وتجفيفها بالتجميد للحصول على ملح TFA للمركب (٣٠٥) كمادة صلبة رمادية اللون بحصيلة ٣١.٣٪.

LCMS: Exact mass calculated for $C_{22}H_{24}Cl_2N_4O_2$ is 446.13, found m/z = 447.1 (M+H).

مثال (١-٢٩): أمينة إختزالية، تحضير :

1-[3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea

(مركب ٣٣٥) طريقة "أز".



تمت معالجة خليط من :

1-[3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(piperidin-4-ylmethoxy)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea

(٠.٠٠٣ جم، ٠.٠٠٦ ملي مول) و formaldehyde (٣٧٪ محلول مائي، ٠.٠١٥ مل، ٠.١٨ ملي مول) في 1,2-dichloroethane (٢ مل)، باستخدام محلول triacetoxyborohydride (٠.٠٢٥ جم، ٠.١٢ ملي مول). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة في جو من argon طوال الليل، وتخفيفه باستخدام Ethyl acetate وغسله باستخدام sodium bicarbonate مشبعة. وتم فصل الطبقة العضوية وتجفيفها باستخدام sodium sulfate لا مائية وترشيحها وتركيزها للحصول على

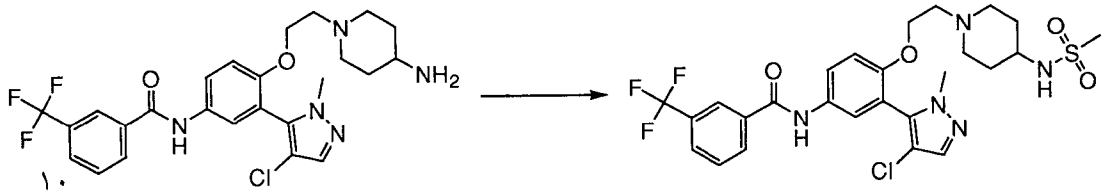
ناتج خام تم إخضاعه للتنقية بكروماتوجراف HPLC تحضيري. وتم تجميع الأجزاء المناظرة وتجفيفها بالتجميد للحصول على ملح TFA للمركب (٣٣٥) كمادة صلبة بيضاء بحصيلة ٥٤.٧٪.

LCMS: Exact mass calculated for $C_{24}H_{27}BrClN_5O_2$ is 531.10, found m/z = 532.2 (M+H).

مثال (١-٣٠): تحضير :

N-{3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(4-methanesulfonylamino-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-trifluoromethyl-benzamide

(مركب ٧٥٧) طريقة "أح".



تمت إذابة :

N-[4-[2-(4-Amino-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide

(٠.٠٣٨ جم، ٠.٠٧٣ ملي مول) في DMA (٢ مل) في قارورة مجهزة بقضيب تقليب. تمت إضافة Methanesulfonyl chloride (٠.٠٠٨٥ جم، ٠.١١ ملي مول) وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. تم تركيز التفاعل وإضافة الخليط إلى $NaHCO_3$ (٥ مل) وتم استخلاص المحلول في EtOAc (٢ × ٢٠ مل). تم تجفيف نواتج الاستخلاص العضوية

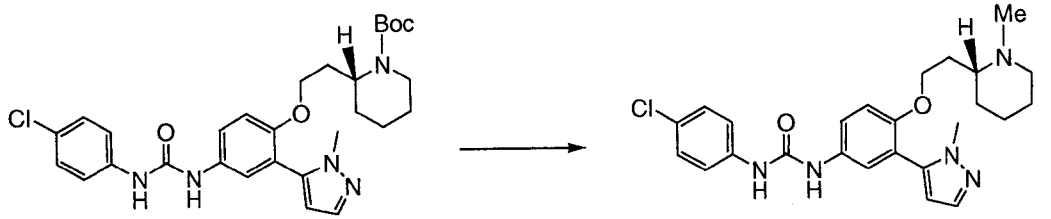
(Na_2SO_4) وترشيحها وتركيزها وتنقيتها بكروماتوجراف HPLC تحضيري للحصول على مركب العنوان (٠.٠١٦ جم، ٠.٠٢٦ ملي مول، ٣٥٪ ملح TFA ، كمادة صلبة بيضاء.

LCMS m/z (٪) = 600 ($M+H^{35}Cl$, 100), 602 ($M+H^{37}Cl$, 36). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 10.54 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.72 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.50-2.90 (m, 7H), 2.95 (s, 3H), 2.00-1.50 (m, 4H).

مثال (١-٣١): تحضير:

1-(4-Chloro-phenyl)-3-[4-[2-((R)-1-methyl-piperidin-2-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea

(مركب ٣٥٣) طريقة "أط".



تمت إضافة :

2-{2-[4-[3-(4-Chloro-phenyl)-ureido]-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

(٢٤٠ مجم، ٠.٤٣٤ ملي مول) إلى محلول من $LiAlH_4$ ١ مولار في THF (٣.٤٧٢ مل، ٣.٤٧٢ ملي مول) و THF (١٠ مل) عند صفر°م. تم تسخين خليط التفاعل عند الإرجاع عند درجة حرارة ٧٥°م لمدة ٨ ساعات. تم إخماد خليط التفاعل الخام بالماء عند

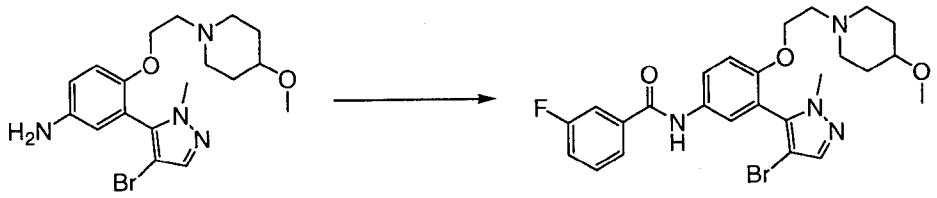
صفر°م أثناء التقليب وإضافة Na_2SO_4 إلى الخام، ثم التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة أخرى. تم ترشيح المادة الصلبة الناتجة وغسلها بـ Ethyl acetate وتم تركيز المادة الطافية وتجفيفها في وسط مفرغ. تمت تنقية الخام خلال HPLC للحصول على مركب العنوان كمادة صلبة قرنفلية باهتة كملح TFA.

Exact mass calculated for $C_{25}ClH_{30}N_5O_2$ 467.2, found 468.5 (MH^+).

مثال (١-٣٢): تحضير :

N-{3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-fluoro-benzamide

(مركب ٦٣٧).



إلى محلول من :

3-(4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(2-(4-methoxypiperidin-1-yl)ethoxy) benzenamine

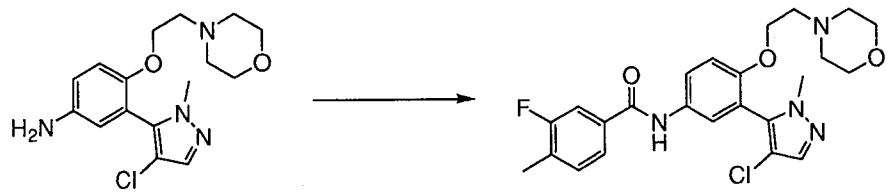
(٠.٠٢٤ جم، ٠.٠٦ ملي مول) في CH_2Cl_2 (٠.٩ مل) تمت إضافة 3-fluorobenzoyl chloride(٠.٠٠٨٦ مل، ٠.٠٧١٤ ملي مول) وtriethylamine (٠.٠١١ مل، ٠.٠٧٧ ملي مول). تم تقليب خليط التفاعل لمدة ساعة وتركيزه وتنقيته بكروماتوجراف Rp-HPLC . وبعد التجفيف بالتجميد تم الحصول على ملح TFA كزيت بني (٠.٠٢٧ جم، ٥٦٪).

LCMS m/z (٪) = 531 ($M+H^{79}Br$, 94), 533 ($M+H^{81}Br$, 100). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.42 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 2.1, 8.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.45 (dt, J = 2.6, 8.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 3.7, 9.1 Hz, 1H), 4.47-4.38 (m, 1H), 4.35-4.28 (m, 1H)؛3.69 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.53-1.37 (m, 11H).

مثال (١-٣٣): تحضير :

N-[3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-fluoro-4-methyl-benzamide

(مركب ٥٥٩).



إلى محلول من :

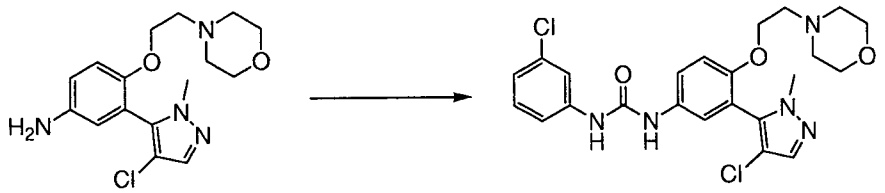
3-(4-Chloro-2-methyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamine (٠.٠٠٤ جم، ٠.٠١٢ ملي مول) في CH_2Cl_2 (١.٨ مل تمت إضافة 3-fluoro-4-methylbenzoyl chloride (٠.٠٠٢٥ مل، ٠.٠١٤ ملي مول) وtriethylamine (٠.٠٠٢٢ مل، ٠.٠١٥ ملي مول). تم تقليب الخليط لمدة ساعة، وتركيزه وتنقيته بكروماتوجراف RP-HPLC . وبعد التجفيف بالتجميد تم الحصول على ملح TFA كزيت بني (٠.٠٠٠٩٦ جم، ١٤٪).

LCMS m/z (٪) = 473 (M+H ^{35}Cl, 100), 475 (M+H ^{37}Cl, 27). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.31 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 2.6, 11.6 Hz, 1H), 7.76-7.72 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.30 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.48-4.44 (m, 1H), 4.38-4.30 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.00-2.90 (m, 10H), 2.32 (s, 3H).

٥ مثال (١-٣٤): تحضير :

1-(3-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(2-morpholinoethoxy)phenyl)-3-(3-chlorophenyl)urea

(مركب ٢٣١).



١٠ تمت معالجة محلول من :

3-(4-chloro-2-methyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamine

(٠.٠٠٤ جم، ٠.٠١٢ ملي مول) في CH_2Cl_2 (١ مل) باستخدام 3-chlorophenyl isocyanate (٠.٠٠١٥ مل، ٠.١٢٥ ملي مول). تم تقليب الخليط طوال الليل، وتركيزه وتنقيته بكروماتوجراف RP-HPLC . وبعد التجفيف بالتجميد تم الحصول على ملح TFA كمادة صلبة ١٥ بنسبة (٠.٠١٦ جم، ٢٧٪).

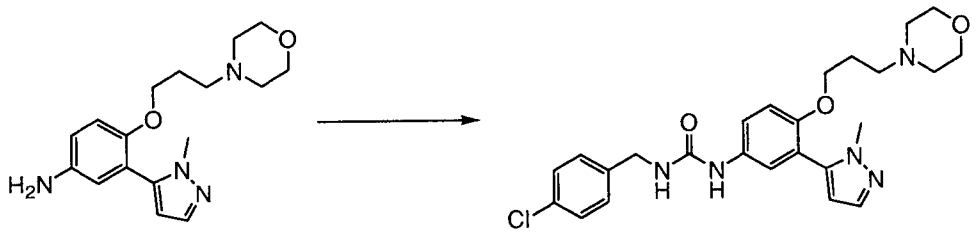
LCMS m/z (٪) = 490 (M+H ^{35}Cl^{35}Cl, 100), 492 (M+H ^{35}Cl^{37}Cl, 76), 494 (M+H ^{37}Cl^{37}Cl, 15). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.92 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.74 (t, J =

2.0 Hz, 1H), 7.70-7.63 (m, 1H), 7.57 (dd, *J* = 2.7, 6.3 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.04 (dt, *J* = 1.9, 7.4 Hz, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.56-3.51 (m, 4H), 2.66-2.48 (m, 2H), 2.42-2.30 (m, 4H).

٥ مثال (١-٣٥): تحضير :

1-(4-chloro-benzyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-phenyl]-urea

(مركب ٦٦٦).



١٠ تمت معالجة محلول من :

3-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(3-morpholinopropoxy) benzenamine (٠.٠٢٥ جم، ٠.٠٧٩ ملي مول) في CH_2Cl_2 (٠.٦ مل) باستخدام 4-chlorobenzyl isocyanate (٠.٠١٢ مل، ٠.٠٨٣ ملي مول). تم تقليب خليط التفاعل لمدة ساعة، وتركيزه وتنقيته باستخدام كروماتوجراف RP-HPLC . وبعد التجفيف بالتجميد تم الحصول على ملح TFA كمادة صلبة

١٥ بيضاء (٠.٠٣٧ جم، ٧٨٪).

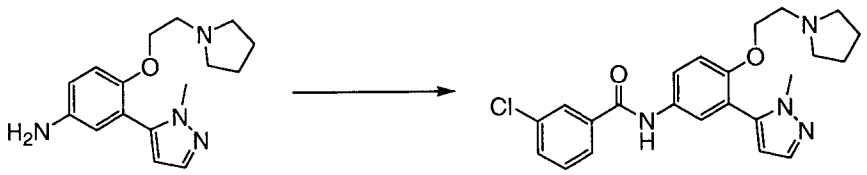
LCMS m/z (٪) = 484 (M+H ^{35}Cl, 100), 486 (M+H ^{37}Cl, 38). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.60 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 2.6, 8.9

Hz, 1H), 7.40-7.29 (m, 4H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.75-6.70 (m, 1H), 6.25 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.02-3.90 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.58 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 3.34 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.09-2.92 (m, 4H), 2.06-1.97 (m, 2H).

مثال رقم (١-٣٦): تحضير :

3-chloro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide

(مركب٥١٢).



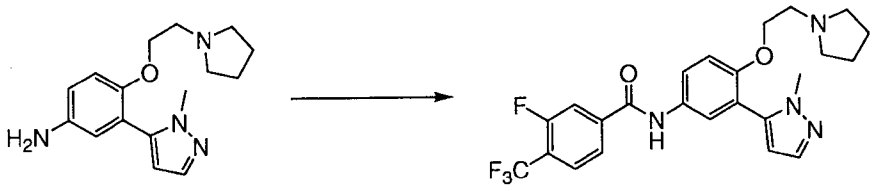
إلى محلول من 3-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)benzenamine (٠.٠٢٩ جم، ٠.١ ملي مول) في CH_2Cl_2 (١.٥ مل) تمت إضافة 3-chlorobenzoyl chloride (٠.٠١٥ مل، ٠.١٢ ملي مول) و triethylamine (٠.٠١٨ مل، ٠.١٣ ملي مول). تم تقليب خليط التفاعل لمدة ساعة وتركيزه وتنقيته بكروماتوجراف RP-HPLC . وبعد التجفيف بالتجميد تم الحصول على ملح TFA كزيت بني (٠.٠٣٧ جم، ٨٧٪).

LCMS m/z (٪) = 425 (M+H ^{35}Cl, 100), 427 (M+H ^{37}Cl, 42). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.40 (s, 1H), 8.01-8.00 (m, 1H), 7.94-7.87 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.32-4.28 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.35-3.25 (m, 2H), 2.95-2.82 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 2H).

مثال (١-٣٧): تحضير :

Preparation of 3-fluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide

(مركب ٤٨٧).



إلى محلول من :

3-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)benzenamine (٠.٠٢٩ جم، ٠.١ ملي مول) في CH_2Cl_2 (١.٥ مل) تمت إضافة :

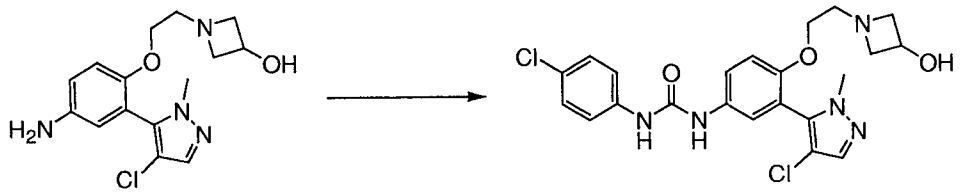
3-fluoro-4-(trifluoromethyl)benzoyl chloride (٠.٠١٨ مل، ٠.١٢ ملي مول) و triethylamine (٠.٠١٨ مل، ٠.١٣ ملي مول). تم تقليب خليط التفاعل لمدة ساعة وتركيزه وتنقيته بكروماتوجراف RP-HPLC . وبعد التجفيف بالتجميد تم الحصول على ملح TFA كزيت بني (٠.٠٤٢ جم، ٨٨٪).

LCMS m/z (٪) = 477 (M+H, 100). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.55 (s, 1H), 8.07-7.95 (m, 3H), 7.88 (dd, J = 2.6, 9.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.33-4.29 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.35-3.25 (m, 2H), 2.92-2.81 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.80-1.69 (m, 2H).

مثال (١-٣٨): تحضير :

1-{3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(3-hydroxy-azetidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-chloro-phenyl)-urea

(مركب ٢٩٨).



تمت إضافة 4-Chlorophenylisocyanate (١٩ مجم، ٠.١٢٤ ملي مول) إلى محلول من :

1-{2-[4-amino-2-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-azetidin-3-ol

(٤٠ مجم، ٠.١٢٤ ملي مول) في dichloromethane (٢ مل) و DMF (٠.١ مل)، وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تركيز المحلول وتنقيته بكروماتوجراف RP-HPLC . تم تركيز الأجزاء المجمعة وتمت إضافة sodium hydroxide ١٢٪ (مائي) (٠.٢ مل) للحصول على رقم هيدروجيني pH ٩. تم استخلاص المحلول في Ethyl acetate وتجفيف الطبقة العضوية باستخدام sodium sulfate وترشيحها وتبخيرها حتى الجفاف للحصول على مادة صلبة بيضاء (٢٨ مجم، ٤٧٪).

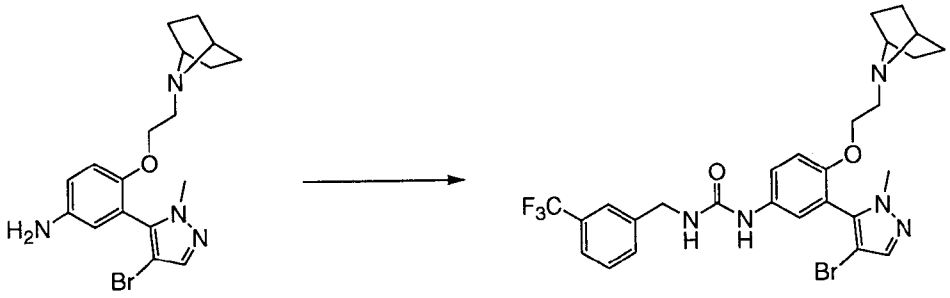
LCMS m/z (٪) = 476 (M+H ^{35}Cl ,100), 478 (M+H ^{37}Cl ,67). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.81 (bs, 1H), 8.71 (bs, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.47 (d, J = 2.08 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.10 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.71 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.11 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.04 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 8.00 Hz, 1H),

4.10-4.00 (m, 1H), 3.99-3.85 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.40-3.30 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 4H).

مثال (١-٣٩): تحضير :

1-[4-[2-(7-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(3-trifluoromethyl-benzyl)-urea

(مركب ٧١٠).



تمت إضافة :

4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenylamine

(٥٠ مجم، ٠.١٣ ملي مول) إلى محلول من 4-nitrophenylchloroformate (٢٦ مجم، ٠.١٣ ملي مول) في 1,2-dichloroethane (٤ مل) وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة. وإلى خليط الراسب الناتج تمت إضافة 3-trifluoromethylbenzylamine (٠.٠٢٢ مل، ٠.١٥ ملي مول) و N,N-diisopropylethylamine (٠.٠٣ مل، ٠.١٧ ملي مول) وتم تقليب الخليط لمدة ساعة إضافية. وتم تركيز الخليط وتنقيته بكروماتوجراف RP-HPLC . تم تركيز الأجزاء المجمعة وإضافة sodium hydroxide ١٢٪ (مائي) (٠.٢ مل) للحصول على رقم

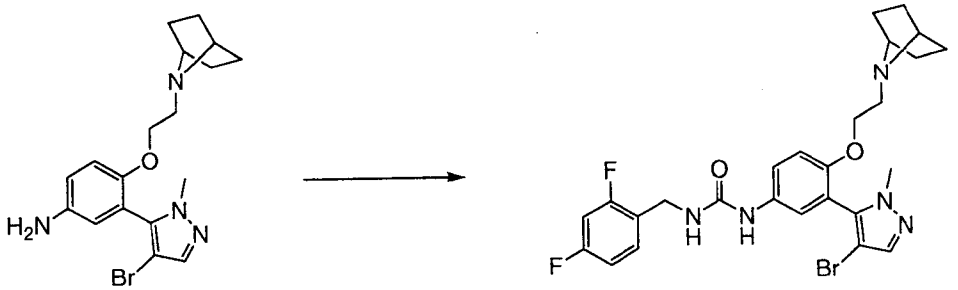
هيدروجيني pH ٩. تم استخلاص المحلول في Ethyl acetate وتجفيف الطبقة العضوية باستخدام sodium sulfate وترشيحها وتبخيرها في الجفاف للحصول على مادة صلبة بيضاء (٤٦ مجم، ٦٥٪).

LCMS m/z (٪) = 592 (M+H ^{79}Br, 100), 594 (M+H ^{81}Br, 67). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.67 (bs, 1H), 7.67 (bs, 1H), 7.65-7.59 (m, 4H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.33 (d, J = 2.69 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 6.77-6.74 (m, 1H), 4.40 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.08-3.98 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 2.59-2.55 (m, 2H), 1.56-1.54 (m, 4H), 1.17-1.15 (m, 4H).

مثال (١-٤٠): تحضير :

١٠ 1-[4-[2-(7-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(2,4-difluoro-benzyl)-urea

(مركب ٧٣٤).



تمت إضافة :

١٥ 4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenylamine

(٥٠ مجم، ٠.١٣ ملي مول) إلى محلول من 4-nitrophenylchloroformate (٢٦ مجم، ٠.١٣ ملي مول) في 1,2-dichloroethane (٤ مل) وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة. وإلى خليط الراسب الناتج تمت إضافة 2,4-difluorobenzylamine (٠.٠٣٠ مل، ٠.٢٥ ملي مول) و N,N-diisopropylethylamine (٠.٠٣ مل، ٠.١٧ ملي مول) وتم تقليب الخليط لمدة ساعة إضافية. وتم تركيز الخليط وتنقيته بكروماتوجراف RP-HPLC . تم تركيز الأجزاء المجمعة وإضافة sodium hydroxide ١٢٪ (مائي) (٠.٢ مل) للحصول على رقم هيدروجيني pH ٩. تم استخلاص المحلول في Ethyl acetate وتجفيف الطبقة العضوية باستخدام sodium sulfate وترشيحها وتبخيرها في الجفاف للحصول على مادة صلبة بيضاء (٦٢ مجم، ٨٧٪).

LCMS m/z (٪) = 560 (M+H ^{79}Br, 100), 562 (M+H ^{81}Br, 91). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.59 (bs, 1H), 7.58 (bs, 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.29 (bs, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.60-5.59 (m, 1H), 4.29 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.06-3.96 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.11 (bs, 2H), 2.58-2.54 (m, 2H), 1.54-1.52 (m, 4H), 1.15-1.13 (m, 4H).

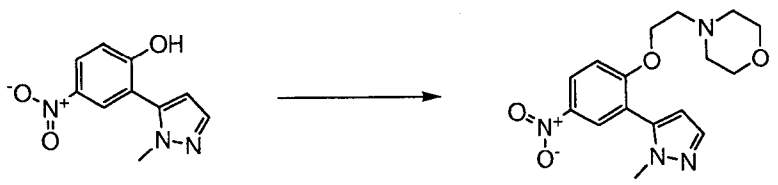
مثال (١-٤١): تحضير :

4-fluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide

(مركب ٢٨١).

خطوة (١-٤١أ): الإجراء العام Mitsunobu . تحضير

4-{2-[2-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-nitro-phenoxy]-ethyl}-morpholine



تـــم تقليـــب خلـــيط مـــن triphenyl phosphine (٧.٥ جـــم، ١.٨ مكـــافئ) وdiisopropylazodicarboxylate (٥.٦٦ مل، ١.٨ مكافئ) في ٥٠ مل THF عند صفر°م لمدة ١٠ دقائق، ثم تمت إضافة :

2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-nitro-phenol (٣.٥ جم، ١٥.٩ ملي مول) و 2-morpholin-4-yl-ethanol (٣.٦٦ مل، ١.٨ مكافئ) إلى الخليط عند صفر°م. تم تقليب خليط التفاعل عنـد درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة أخرى. تمت تنقية الخليط بكروماتوجراف HPLC للحصول على مركب العنوان كمادة صلبة صمغية صفراء (٩.٤٣٦ جم، ٨٩٪).

Exact mass calculated for $C_{16}H_{20}N_4O_5$ 332.2, found 333.3 (MH^+).

خطوة (١-٤١ب): تحضير :

3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamine

إلى محلول من :

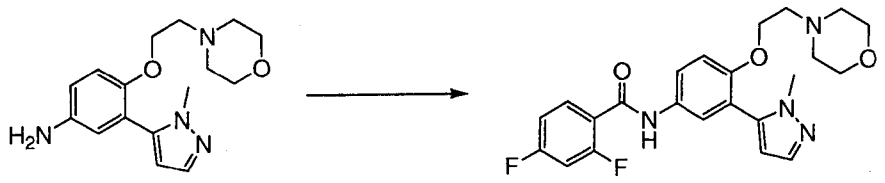
4-{2-[2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-nitro-phenoxy]-ethyl}-morpholine (١.٩١٣ جـــم، ٢.٨٨ ملي مول) في محلول ammonium chloride مشبع (٦ مل) وماء (٦ مـــل) وTHF (١٢ مل) تمت إضافة مسحوق زنك (١.١٢٣ جم، ٦ مكافئ) عند صفر°م. تم تقليب الخليط عند درجة

حرارة الغرفة لمدة ساعة ثم تم فصله بالترشيح خلال Celite . تم تجفيف المحلول في وسط مفرغ للحصول على مركب العنوان كمادة صلبة صمغية صفراء (١.٨٧ جم، ٩٩٪).

Exact mass calculated for $C_{16}H_{22}N_4O_2$ 302.2, found 303.4 (MH^+).

خطوة (١-٤١ج): تحضير :

2,4-Difluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide



تم تقليب خليط من

3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamine (٢٠٠ مجم، ٠.٦٦ ملي مول) و2,4-difluoro-benzoyl chloride (١٤٠ مجم، ١.٢ مكافئ) و triethylamine (٠.٢ مل، ٢ مكافئ) في ٣ مل THF عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق. تمت تنقية الخليط بكروماتوجراف HPLC للحصول على مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء (٩٩ مجم، ٣٤٪).

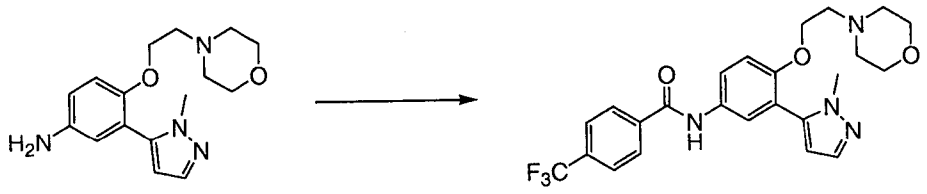
^{1}H NMR (Acetone-d_6, 400 MHz) δ 2.92-3.06 (m, 2H), 3.13-3.17 (m, 2H), 3.50-3.58 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.82-3.85 (m, 2H), 4.36 (t, 2H), 6.29 (s, 1H), 7.24 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 7.44 (dt, J = 10.1, 2.78 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.67(s, 1H), 7.72-7.79 (m, 1H), 7.81

(dd, J = 9.09, 2.78 Hz, 1H). Exact mass calculated for $C_{23}H_{24}F_2N_4O_3$ 442.2, found 443.5 (MH^+).

مثال (١-٤٢): تحضير :

N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide

(مركب٢٨٢).



تم تقليب محلول من HATU (٩٨ مجم، ٠.٢٦ ملي مول) وtriethylamine (٥٥.٧ ميكرولتر، ٠.٤ ملي مول) و ٤-trifluoromethyl-benzoic acid (٤٩ مجم، ٠.٢٦ ملي مول) في THF (١مل) عند درجة حرارة الغرفة. وبعد ١٥ دقيقة، تمت إضافة :

3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamine ، (٥٧ مجم، ٠.٢ ملي مول)، وتم تقليب الخليط عند ١٠٠°م لمدة ١٠ دقائق في ميكروويف. تمت تنقية الخليط بكروماتوجراف HPLC للحصول على مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء (ملح TFA ، ٢٧ مجم، حصيلة ٢٨٪).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2.96-3.10 (m, 2H), 3.16-3.19 (m, 2H), 3.52-3.60 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.84-3.87(m, 2H), 4.39 (t, J = 5.05 Hz, 2H), 6.31 (d, J = 1.77 Hz, 1H),

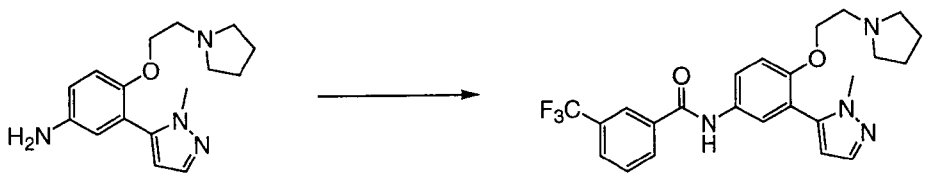
7.28 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.78 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 8.89 (s, 1H), 10.5 (s, 1H). Exact mass calculated for $C_{24}H_{25}F_3N_4O_3$ 474.2, found 475.4 (MH^+).

مثال (١-٤٣):

٥ تحضير :

N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide

(مركب ٤٣٥).



١٠ تم تقليب محلول من HATU (١١٣ مجم، ٠.٣ ملي مول) وtriethylamine (٥٥.٧ ميكرولتر، ٠.٤ ملي مول) و 3-trifluoromethyl-benzoic acid (٥٧ مجم، ٠.٣ ملي مول) في DMF (١مل) عند درجة حرارة الغرفة. وبعد ١٥ دقيقة، تمت إضافة :

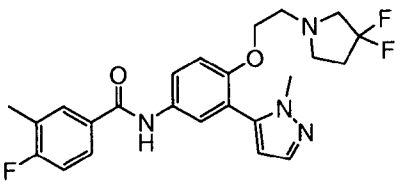
١٥ 3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamine، (٥٧ مجم، ٠.٢ ملي مول)، وتم تقليب الخليط عند ١٠٠°م لمدة ١٠ دقائق في ميكروويف. تمت تنقية الخليط بكروماتوجراف HPLC للحصول على مركب العنوان كزيت خمري اللون (ملح TFA ، ٤٢ مجم، حصيلة ٤٦٪).

Exact mass calculated for $C_{24}H_{25}F_3N_4O_2$ 458.2, found 459.4 (MH^+).

مثال (١-٤٤): تحضير :

N-[4-[2-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-4-fluoro-3-methyl-benzamide

(مركب ٥٤٦).



تم تقليب خليط من :

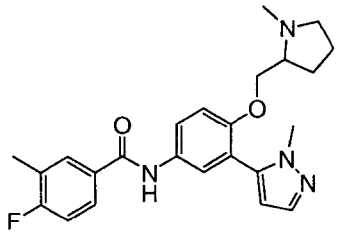
4-[2-(3,3-Difluoro-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenylamine (٦٤ مجم، ٠.٢ ملي مول) و 4-fluoro-3-methyl-benzoyl chloride (٥٢ مجم، ٠.٣ ملي مول) وtriethylamine (٥٦.٥ ميكرولتر، ٠.٤ ملي مول) في ١ مل THF ، عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق. وتمت تنقية الخليط بكروماتوجراف HPLC للحصول على مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء (ملح TFA ، ٢٩ مجم، حصيلة ٣٢٪).

Exact mass calculated for $C_{24}H_{25}F_3N_4O_2$ 458.2, found 459.3 (MH^+).

مثال (١-٤٥): تحضير :

4-fluoro-3-methyl-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-((S)-1-methyl-pyrrolidin-2-ylmethoxy)-phenyl]-benzamide

(مركب ٥٤٧).



تم تقليب خليط من :

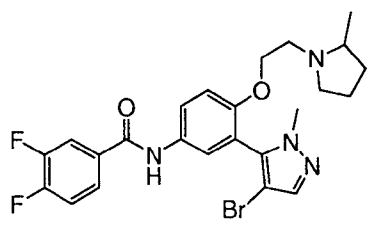
3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(1-methyl-pyrrolidin-2-ylmethoxy)-phenylamine (٦٤ مجم، ٠.٢٣ ملي مول) و 4-fluoro-3-methyl-benzoyl chloride (٦٠ مجم، ٠.٣٥ ملي مول) و triethylamine (٦٣.٤ ميكرولتر، ٠.٤٦ ملي مول) في ١ مل THF ، عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق. وتمت تنقية الخليط بكروماتوجراف HPLC للحصول على مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء (ملح TFA ، ٩٢ مجم، حصيلة ٩٥٪).

Exact mass calculated for $C_{24}H_{27}FN_4O_2$ 422.2, found 423.2 (MH^+).

مثال (١-٤٦): تحضير

N-{3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3, 4-difluoro-benzamide

(مركب ٥٧٩).



تم تقليب خليط من :

3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenylamine

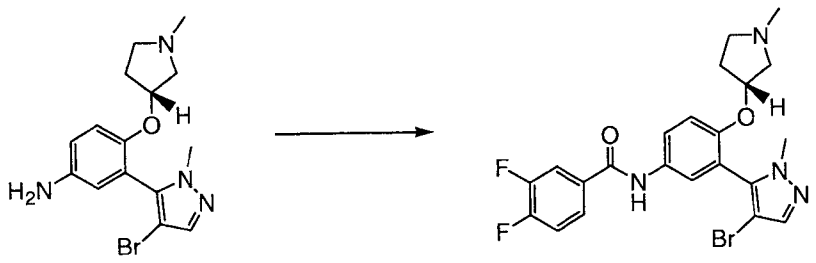
(٩٥ مجم، ٠.٢٥ ملي مول) و 3,4-difluoro-benzoyl chloride (٤٠ ميكرولتر، ٠.٣٠١ ملي مول) و triethylamine (٧٠.٢ ميكرولتر، ٠.٥٠١ ملي مول) في THF عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق. تمت تنقية الخليط بكروماتوجراف HPLC للحصول على مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء (ملح TFA ، ٦٠ مجم، حصيلة ٤٦٪).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.22 (dd, J = 19.71, 6.57 Hz, 3H), 1.45-1.53 (m, 1H), 1.72-1.89 (m, 2H), 2.07-2.14 (m, 1H), 2.79-2.98 (m, 1H), 3.08-3.15 (m, 1H), 3.31-3.44 (m, 2H), 3.59-3.65 (m, 1H), 3.68 (d, J = 4.80 Hz, 3H), 4.21-4.46 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 9.85 Hz, 6.82 Hz, 1H), 7.60-7.67 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.70-7.72 (m, 1H), 7.84-7.88 (m, 1H), 7.94 (dt, J = 9.09, 2.78, 2.53 Hz, 1H), 8.01-8.06 (m, 1H), 9.22-9.48 (m, 1H from TFA), 10.4 (s, NH). Exact mass calculated for $C_{24}H_{25}{}^{79}BrF_2N_4O_2$, 518.1, found 519.3, 521.5 (MH^+).

مثال (١-٤٧): تحضير :

N-[3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-((R)-1-methyl-pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl]-3,4-difluoro-benzamide

(مركب ٥٨٥).



تم تقليب خليط من :

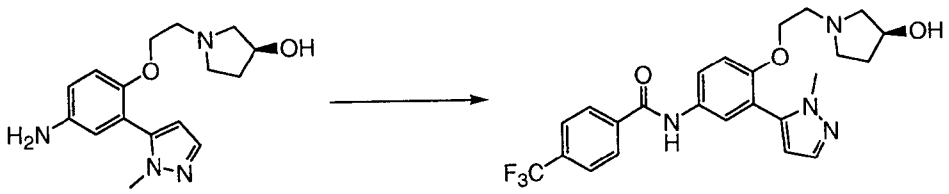
3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-((R)-1-methyl-pyrrolidin-3-yloxy)-phenylamine (٨٨ مجم، ٠.٢٥ ملي مول) و3,4-difluoro-benzoyl chloride (٤٠ ميكرولتر، ٠.٣ ملي مول) وtriethylamine (٧٠ ميكرولتر، ٠.٥ ملي مول) في ١ مل THF عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق. تمت تنقية الخليط بكروماتوجراف HPLC للحصول على مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء (ملح TFA ، ٢٤ مجم، حصيلة ١٩٪).

^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 2.17-2.31 (m, 1H), 2.71-2.84 (m, 2H), 2.87-2.97 (m, 2H), 3.14-3.25 (m, 1H), 3.38-3.48 (m, 1H), 3.72-3.79 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.89-3.97 (m, 1H), 5.17-5.24 (m, 1H), 7.17-7.30 (m, 1H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.56-7.62 (m, 1H), 7.63-7.69 (m, 1H), 7.78-89 (m, 1H), 7.88-7.93 (m, 2H). Exact mass calculated for $C_{22}BrH_{21}F_2N_4O_2$ 490.1, found 491.5, 493.5 (MH^+).

مثال (١-٤٨): تحضير

N-[4-[2-((S)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide

(مركب ٥٨٦).



تم تقليب محلول من HATU (١٨٣ مجم، ٠.٤٨٢ ملي مول) و triethylamine (١٠٠ ميكرولتر، ٠.٧٤١ ملي مول) و 4-trifluoromethyl benzoic acid (٩٢ مجم، ٠.٤٨٢ ملي مول) في THF (١ مل) عند درجة حرارة الغرفة. وبعد ١٥ دقيقة تمت إضافة :

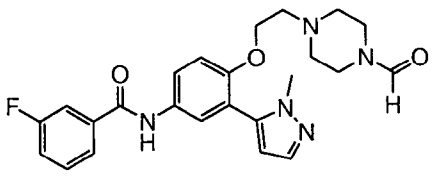
(S)-1-{2-[4-Amino-2-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidin-3-ol (١١٢ مجم، ٠.٣٧ ملي مول) وتم تقليب الخليط عند ١٠٠°م لمدة ١٠ دقائق في ميكروويف. تمت تنقية الخليط بكروماتوجراف HPLC للحصول على مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء (ملح TFA ، ٥٨ مجم، حصيلة ٣٣٪).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.67-1.74 (m, 1H), 1.78-1.90 (m, 1H), 2.09-2.18 (m, 1H), 2.88-2.97 (m, 1H), 3.31-3.37 (m, 1H), 3.47-3.61 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.31-4.36 (m, 4H), 6.31 (s, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 9.93-10.11 (m, 1H), 10.5 (s, 1H). Exact mass calculated for $C_{24}H_{25}F_3N_4O_3$ 474.2, found 475.3 (MH^+).

مثال (١-٤٩): تحضير :

3-fluoro-N-[4-[2-(4-formyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-benzamide

(مركب ٧٥٢)



تم تقليب خليط من :

N-[4-(2-Bromo-ethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-fluoro-benzamide (٨٣مجم، ٠.١٩٨ ملي مول) وpiperazine-1-carbaldehyde (٢٧ مجم، ٠.٢٣٨ ملي مول) و K_2CO_3 (١١٠ مجم، ٠.٧٩٤ ملي مول) في ٢ مل DMF عند ١٢٠°م لمدة ٢٠ دقيقة في ميكروويف. تمت تنقية الخليط بكروماتوجراف HPLC للحصول على مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء في صورة ملح TFA.

Exact mass calculated for $C_{24}FH_{26}N_5O_3$ 451.2, found 452.2 (MH^+), ^{1}HNMR (CD_3CN, 400 MHz) δ 3.15-3.32 (m, 4H), 3.66-3.71 (m, 4H), 3.71-3.76 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.60 (t, J≒ 4.80 Hz, 2H),6.30 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.59, 2.78 Hz,, 1H), 7.50 (d, J = 1.77 Hz,, 1H), 7.54-7.61 (m, 1H), 7.73-7.77 (m, 1H), 7.81 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 9.09, 2.53 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 9.68 (s, NH).

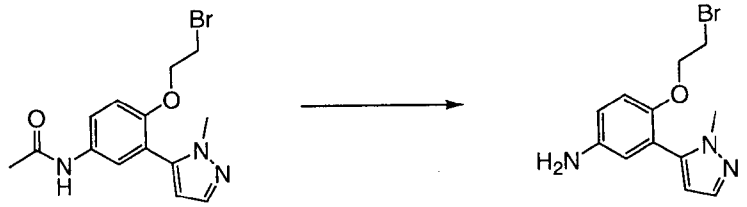
مثال (١-٥٠): تحضير :

N-[4-[2-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-methoxy-benzamide

(مركب ٧٥٥).

خطوة (١-٥٠أ): تحضير :

4-(2-bromo-ethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenylamine



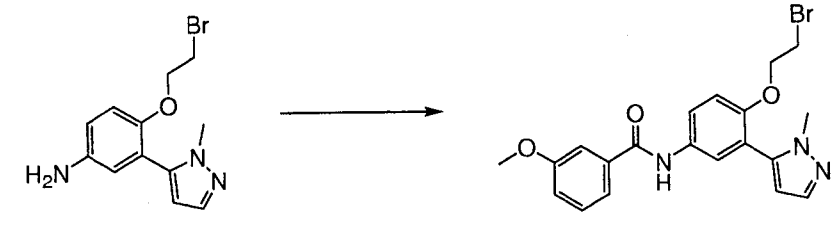
إلى محلول من :

N-[4-(2-Bromo-ethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-acetamide (٣ جـــم، ٨.٩ ملي مول) في methanol (٦ مل) تمت إضافة Sulfuric acid (٢.٢ مل، ٤٢ ملي مول، ٤.٧٨ مكافئ) عند صفر°م أثناء التقليب. وتم إرجاع خليط التفاعل عند ٩٠°م لمدة ساعة و ٢٠ دقيقة. تم غمر المادة الخام في ماء ومعادلتها بمحلول sodium hydroxide مشبع حتى رقم هيدروجيني pH ٨، واستخلاصها بـــ Ethyl acetate وتركيزها في وسط مفرغ للحصـــول علـــى مركـــب العنوان كمادة صلبة (٢.٦ جم، ٩٩٪).

Exact mass calculated for $C_{12}H_{14}BrN_3O$ 295.0, found 296.1 (M+H ^{79}Br, 100), 298.2 (M+H ^{81}Br, 98).

خطوة (١-٥٠ب): تحضير :

N-[4-(2-bromo-ethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-methoxy-benzamide

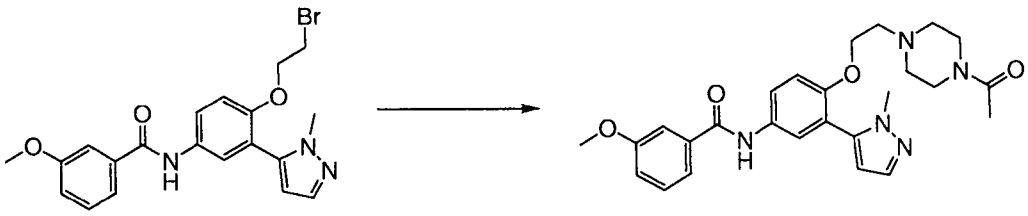


تمت تقليب خليط من 4-(2-Bromo-ethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenylamine (١.٠١٢ جم، ٣.٤١٧ ملي مول) و 3-methoxy-benzoyl chloride (٧٠٠ مجم، ١.٢ مكافئ) و triethylamine (١ مل، ٢ مكافئ) في ٥ مل THF عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق. تمت تنقية الخليط بكروماتوجراف HPLC للحصول على مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء (٩٥٧ مجم، ٥٢٪).

Exact mass calculated for $C_{20}H_{20}BrN_3O_3$ 429.1, found 430.3 (M+H ^{79}Br, 100), 432.5 (M+H ^{81}Br, 98).

خطوة (١-٥٠ج): تحضير :

N-[4-[2-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-methoxy-benzamide



تم تقليب خليط من :

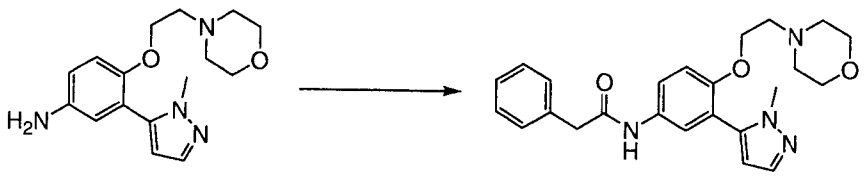
N-[4-(2-Bromo-ethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-methoxy-benzamide (٩٠٠ مجم، ٠.٢١ ملي مول) و 1-Piperazin-1-yl-ethanone (٣٢ مجم، ١.٢ مكافئ) و R_2CO_3 (١١٦ مجم، ٤ مكافئ) في ٢ مل DMF عند ١٢٠°م لمدة ٢٠ دقيقة في ميكروويف. تمت تنقية الخليط بكروماتوجراف HPLC للحصول على مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء في صورة ملح TFA (٩٧ مجم، ٩٧٪).

^{1}H NMR (Acetone-d_6, 400 MHz) δ 2.07 (s, 3H), 3.30 (sb, 4H), 3.71 (t, J = 4.80 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.79 (sb, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.60 (t, J = 4.80 Hz, 2H), 4.99 (sb, 2H), 6.32 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.08 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.56 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.94 (dd, J= 8.84, 2.53 Hz, 1H), 9.56 (s, NH). Exact mass calculated for $C_{26}H_{31}N_5O_4$ 477.2, found 478.3 (MH^+).

مثال (١-٥١): تحضير

N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-2-phenyl-acetamide)

(مركب ٧٦٢).



تم تقليب محلول من HATU (٥٧ مجم، ٠.١٥ ملي مول) و triethylamine (٤١.٨ ميكرولتر، ٠.٣ ملي مول) و phenylacetic acid (٢٠.٤ مجم، ٠.١٥ ملي مول) في DMF (٠.٣ مل)، عند درجة حرارة الغرفة. وبعد ١٥ دقيقة تمت إضافة :

3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-aniline (٣٠.٢ مجم، ٠.١ ملي مول)، وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. ثم تخفيف المحلول باستخدام dichloromethane وغسله باستخدام sodium bicarbonate مشبعة. تم تخفيف الطبقة العضوية باستخدام sodium sulfate وترشيحها وتبخيرها حتى الجفاف. تمت تنقية الناتج الخام

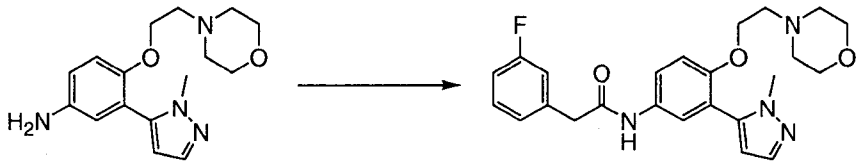
بكروماتوجراف RP-HPLC وتجفيفه بالتجميد للحصول على ملح TFA كزيت أصفر (٤٩ مجم، ٩٢٪).

LCMS m/z (٪) = 421.3 (M+H 100). ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 2.96 - 3.26 (m, 4 H) 3.51 - 3.55 (m, 2 H) 3.55 - 3.97 (m, 4 H) 3.67 (s, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 4.36 - 4.41 (m, 2 H) 6.32 (d, *J*=1.89 Hz, 1 H) 7.14 (d, *J*=8.83 Hz, 1 H) 7.21 - 7.26 (m, 1 H) 7.29 - 7.36 (m, 4 H) 7.53 (d, *J*=1.89 Hz, 1 H) 7.56 (d, *J*=2.52 Hz, 1 H) 7.66 (dd, *J*=8.83, 2.52 Hz, 1 H).

مثال (١-٥٢): تحضير :

2-(3-fluoro-phenyl)-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamide

(مركب ٧٦٦).



تم تقليب محلول من HATU (٥٧ مجم، ٠.١٥ ملي مول) و triethylamine (٤١.٨ ميكرولتر، ٠.٣ ملي مول) و 3-fluorophenylacetic acid (٢٣.١ مجم، ٠.١٥ ملي مول) في DMF (٠.٣ مل)، عند درجة حرارة الغرفة. وبعد ١٥ دقيقة تمت إضافة :

3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-aniline (٣٠.٢ مجم، ٠.١ ملي مول)، وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. ثم تخفيف المحلول باستخدام dichloromethane وغسله باستخدام sodium bicarbonate مشبعة. تم تخفيف الطبقة العضوية باستخدام sodium sulfate وترشيحها وتبخيرها حتى الجفاف. تمت تنقية الناتج الخام

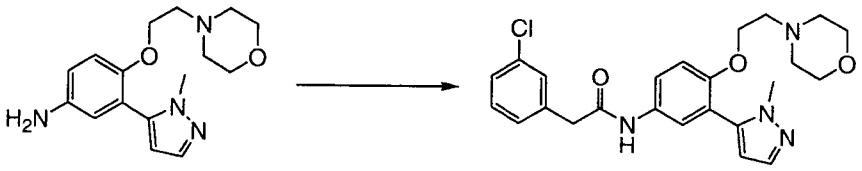
بكروماتوجراف RP-HPLC وتجفيفه بالتجميد للحصول على ملح TFA كزيت أصفر (٣٩ مجم، ٧١٪).

LCMS m/z (٪) = 439.5 (M+H 100). ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 2.92 - 3.28 (m, 2 H), 3.50 - 3.57 (m, 2 H), 3.59 - 3.95 (m, 2 H), 3.69 (s, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 4.37 - 4.43 (m, 2 H), 6.32 (d, J = 2.21 Hz, 1 H), 6.96 - 7.02 (m, 1 H), 7.07 - 7.13 (m, 1 H), 7.13 - 7.18 (m, 2 H), 7.29 - 7.36 (m, 1 H), 7.52 (d, J = 1.89 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 2.84 Hz, 1 H), 7.67 (dd, J = 8.99, 2.68 Hz, 1 H).

مثال (١-٥٣): تحضير :

2-(3-chloro-phenyl)-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamide

(مركب ٧٦٧).



تم تقليب محلول من HATU (٥٧ مجم، ٠.١٥ ملي مول) و triethylamine (٤١.٨ ميكرولتر، ٠.٣ ملي مول) و 3-chlorophenylacetic acid (٢٥.٦ مجم، ٠.١٥ ملي مول) في DMF (٠.٣ مل)، عند درجة حرارة الغرفة. وبعد ١٥ دقيقة تمت إضافة :

3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-aniline (٣٠.٢ مجم، ٠.١ ملي مول)، وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. ثم تخفيف المحلول باستخدام dichloromethane وغسله باستخدام sodium bicarbonate مشبعة. تم تخفيف الطبقة العضوية

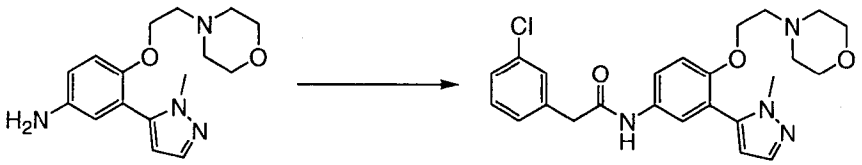
بكروماتوجراف RP-HPLC وتجفيفه بالتجميد للحصول على ملح TFA كزيت أصفر (٣٩ مجم، ٧١٪).

LCMS m/z (٪) = 439.5 (M+H 100). ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 2.92 - 3.28 (m, 2 H), 3.50 - 3.57 (m, 2 H), 3.59 - 3.95 (m, 2 H), 3.69 (s, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 4.37 - 4.43 (m, 2 H), 6.32 (d, J = 2.21 Hz, 1 H), 6.96 - 7.02 (m, 1 H), 7.07 - 7.13 (m, 1 H), 7.13 - 7.18 (m, 2 H), 7.29 - 7.36 (m, 1 H), 7.52 (d, J = 1.89 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 2.84 Hz, 1 H), 7.67 (dd, J = 8.99, 2.68 Hz, 1 H).

مثال (١-٥٣): تحضير :

2-(3-chloro-phenyl)-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamide

(مركب ٧٦٧).



تم تقليب محلول من HATU (٥٧ مجم، ٠.١٥ ملي مول) و triethylamine (٤١.٨ ميكرولتر، ٠.٣ ملي مول) و 3-chlorophenylacetic acid (٢٥.٦ مجم، ٠.١٥ ملي مول) في DMF (٠.٣ مل)، عند درجة حرارة الغرفة. وبعد ١٥ دقيقة تمت إضافة :

3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-aniline (٣٠.٢ مجم، ٠.١ ملي مول)، وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. ثم تخفيف المحلول باستخدام dichloromethane وغسله باستخدام sodium bicarbonate مشبعة. تم تخفيف الطبقة العضوية

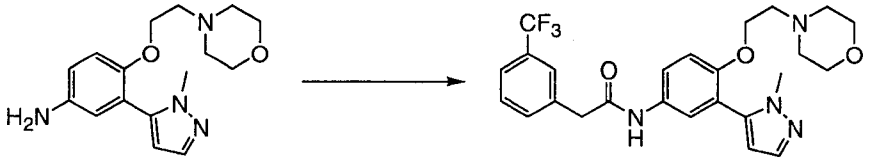
باستخدام sodium sulfate وترشيحها وتبخيرها حتى الجفاف. تمت تنقية الناتج الخام بكروماتوجراف RP-HPLC وتجفيفه بالتجميد للحصول على ملح TFA كزيت أصفر (٣٣ مجم، ٥٨٪).

LCMS m/z (٪) = 455.3 (M+H 100). ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 2.95 - 3.28 (m, 2 H), 3.50 - 3.56 (m, 2 H), 3.57 - 4.05 (m, 2 H), 3.68 (s, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 4.37 - 4.42 (m, 2 H), 6.32 (d, J = 1.89 Hz, 1 H), 7.15 (d, J = 8.83 Hz, 1 H), 7.24 - 7.33 (m, 3 H), 7.37 - 7.39 (m, 1 H), 7.52 (d, J = 1.89 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 2.84 Hz, 1 H), 7.67 (dd, J = 8.99, 2.68 Hz, 2 H).

مثال (١-٥٤): تحضير :

N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide

(مركب ٧٦٨).



تم تقليب محلول من HATU (٥٧ مجم، ٠.١٥ ملي مول) و triethylamine (٤١.٨ ميكرولتر، ٠.٣ ملي مول) و 3- trifluoromethyl phenylacetic acid (٣٠.٦ مجم، ٠.١٥ ملي مول) في DMF (٠.٣ مل)، عند درجة حرارة الغرفة. وبعد ١٥ دقيقة تمت إضافة :

3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-aniline (٣٠.٢ مجم، ٠.١ ملي مول)، وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. ثم تخفيف المحلول باستخدام

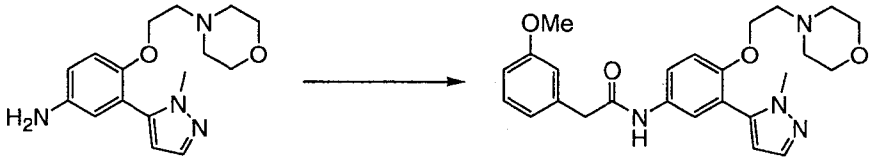
dichloromethane وغسله باستخدام sodium bicarbonate مشبعة. تم تخفيف الطبقة العضوية باستخدام sodium sulfate وترشيحها وتبخيرها حتى الجفاف. تمت تنقية الناتج الخام بكروماتوجراف RP-HPLC وتجفيفه بالتجميد للحصول على ملح TFA كزيت أصفر (٣٦ مجم، ٦٠٪).

LCMS m/z (٪) = 489.3 (M+H 100). ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 2.96 - 3.27 (m, 2 H), 3.51 - 3.56 (m, 2 H), 3.58 - 3.98 (m, 2 H), 3.71(s, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 4.37 - 4.43 (m, 2 H), 6.32 (d, J = 1.89 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 9.14 Hz, 1 H), 7.49 - 7.59 (m, 4 H), 7.61 (d, J = 7.57 Hz, 1 H), 7.65 - 7.70 (m, 2 H).

مثال (١-٥٥): تحضير:

2-(3-methoxy-phenyl)-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamide

(مركب ٧٦٩).



تم تقليب محلول من HATU (٥٧ مجم، ٠.١٥ ملي مول) و triethylamine (٤١.٨ ميكرولتر، ٠.٣ ملي مول) و 3-methoxy-phenylacetic acid (٢٤.٩ مجم، ٠.١٥ ملي مول) في DMF (٠.٣ مل)، عند درجة حرارة الغرفة. وبعد ١٥ دقيقة تمت إضافة :

3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-aniline (٣٠.٢ مجم، ٠.١ ملي مول)، وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. ثم تخفيف المحلول باستخدام

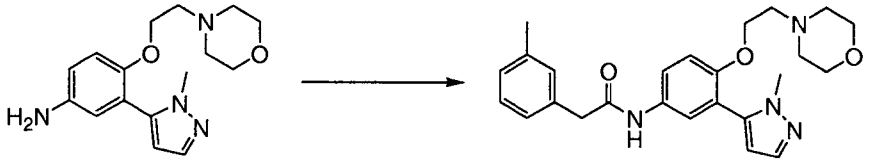
dichloromethane وغسله باستخدام sodium bicarbonate مشبعة. تم تخفيف الطبقة العضوية باستخدام sodium sulfate وترشيحها وتبخيرها حتى الجفاف. تمت تنقية الناتج الخام بكروماتوجراف RP-HPLC وتجفيفه بالتجميد للحصول على ملح TFA كزيت أصفر (٥٧ مجم، ٨٠٪).

LCMS m/z (٪) = 451.2 (M+H 100). ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 2.91 - 3.27 (m, 4 H), 3.50 - 3.55 (m, 2 H), 3.57 - 3.99 (m, 4 H), 3.64 (s, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 4.35 - 4.42 (m, 2 H), 6.31 (d, J = 1.89 Hz, 1 H), 6.79 - 6.85 (m, 1 H), 6.89 - 6.95 (m, 2 H), 7.14 (d, J = 8.83 Hz, 1 H), 7.22 (t, J = 8.20 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 1.89 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 2.84 Hz, 1 H), 7.67 (dd, J = 8.98, 2.68 Hz, 1 H).

١٠ مثال (١-٥٦): تحضير :

N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-2-m-tolyl-acetamide

(مركب ٧٧٠).



١٥ تم تقليب محلول من HATU (٥٧ مجم، ٠.١٥ ملي مول) و triethylamine (٤١.٨ ميكرولتر، ٠.٣ ملي مول) و m-tolylacetic acid(٢٢.٥ مجم، ٠.١٥ ملي مول) في DMF (٠.٣ مل)، عند درجة حرارة الغرفة. وبعد ١٥ دقيقة تمت إضافة :

3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-aniline

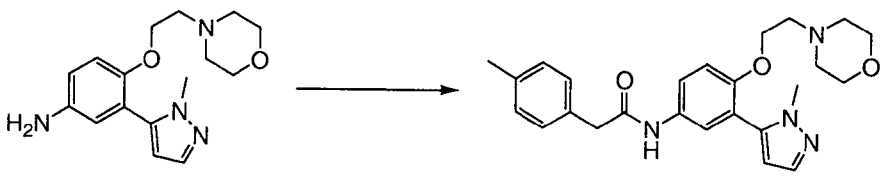
(٣٠.٢ مجم، ٠.١ ملي مول)، وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. ثم تخفيف المحلول باستخدام dichloromethane وغسله باستخدام sodium bicarbonate مشبعة. تم تخفيف الطبقة العضوية باستخدام sodium sulfate وترشيحها وتبخيرها حتى الجفاف. تمت تنقية الناتج الخام بكروماتوجراف RP-HPLC وتجفيفه بالتجميد للحصول على ملح TFA كزيت أصفر (٤٩ مجم، ٨٩٪).

LCMS m/z (٪) = 435.3 (M+H 100). ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 2.31 (s, 3 H), 2.89 - 3.27 (m, 2 H), 3.47 - 3.54 (m, 2 H), 3.58 - 4.00 (m, 2 H), 3.63 (s, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 4.36 - 4.41 (m, 2 H), 6.31 (d, J = 1.89 Hz, 1 H), 7.04 - 7.08 (m, 1 H), 7.10 - 7.22 (m, 4 H), ٧.52 (d, J = 1.89 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 2.52 Hz, 1 H), 7.66 (dd, J = 8.83, 2.52 Hz, 1 H).

مثال (١-٥٧): تحضير :

N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-2-p-tolyl-acetamide

(مركب ٧٧١).



تم تقليب محلول من HATU (٥٧ مجم، ٠.١٥ ملي مول) و triethylamine (٤١.٨ ميكرولتر، ٠.٣ ملي مول) و p-tolylacetic acid (٢٢.٥ مجم، ٠.١٥ ملي مول) في DMF (٠.٣ مـل)، عند درجة حرارة الغرفة. وبعد ١٥ دقيقة تمت إضافة :

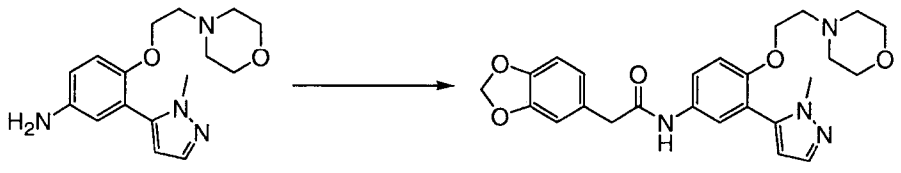
3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-aniline (٣٠.٢ مجـم، ٠.١ ملي مول)، وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. ثم تخفيف المحلول باستخدام dichloromethane وغسله باستخدام sodium bicarbonate مشبعة. تم تخفيف الطبقة العضـوية باستخدام sodium sulfate وترشيحها وتبخيرها حتـى الجفـاف. تمـت تنقيـة النـاتج الخـام بكروماتوجراف RP-HPLC وتجفيفه بالتجميد للحصول على ملح TFA كزيت أصفر (٥٠ مجم، ٩١٪).

LCMS m/z (٪) = 435.3 (M+H 100). ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 2.31 (s, 3 H), 3.01 - 3.23 (m, 2 H), 3.49 - 4.00 (m, 2 H), 3.51 - 3.57 (m, 2 H), 3.62 (s, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 4.35 - 4.42 (m, 2 H), 6.31 (d, J = 1.89 Hz, 1 H), 7.12 - 7.18 (m, 3 H), 7.22 (d, J = 8.20 Hz, 2 H), 7.52 (d, J = 1.89 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 2.84 Hz, 1 H), 7.69 (dd, J = 8.98, 2.68 Hz, 1 H).

مثال (١-٥٨): تحضير :

2-benzo[1,3]dioxol-5-yl-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamide

(مركب ٧٧٢).



تم تقليب محلول من HATU (٥٧ مجم، ٠.١٥ ملي مول) و triethylamine (٤١.٨ ميكرولتر، ٠.٣ ملي مول) و 3,4-methylenedioxy-phenylacetic acid (٢٧ مجم، ٠.١٥ ملي مول) في DMF (٠.٣ مل)، عند درجة حرارة الغرفة. وبعد ١٥ دقيقة تمت إضافة :

٥ 3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-aniline (٣٠.٢ مجم، ٠.١ ملي مول)، وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. ثم تخفيف المحلول باستخدام dichloromethane وغسله باستخدام sodium bicarbonate مشبعة. تم تخفيف الطبقة العضوية باستخدام sodium sulfate وترشيحها وتبخيرها حتى الجفاف. تمت تنقية الناتج الخام بكروماتوجراف RP-HPLC وتجفيفه بالتجميد للحصول على ملح TFA كزيت أصفر (٤٨ مجم، ٨٣٪).

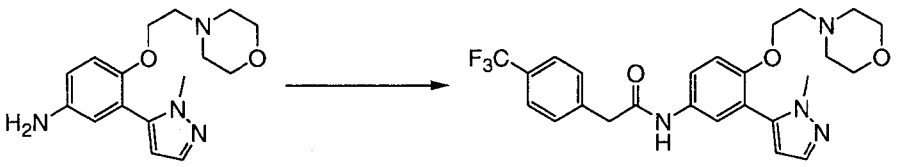
١٠

LCMS m/z (٪) = 465.4 (M+H 100). ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 2.94 - 3.24 (m, 2 H), 3.48 - 4.05 (m, 2 H), 3.51 - 3.56 (m, 2 H), 3.58 (s, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 4.35 - 4.43 (m, 2 H), 5.92 (s, 2 H), 6.32 (d, J = 1.89 Hz, 1H), 6.74 - 6.83 (m, 2 H), 6.83 - 6.87 (m, 1 H), 7.16 (d, J = 8.83 Hz, 1 H), 7.52 - 7.54 (m, 3 H), 7.69 (dd, J = 8.98, 2.68 Hz, 1 H).

١٥ مثال (١-٥٩): تحضير :

N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide

(مركب ٧٩٤).



تمـــت إضـــافة 1-Propanephosphonic acid cyclic anhydride (٥٠٪ فـــي EtOAc ، ١٠٦ ميكرولتر، ٠.٢ ملي مول) إلى :

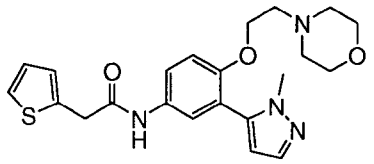
3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-aniline (٣٠.٢ مجـــم، ٠.١ ملـــي مـــول)، و 4-trifluoromethylphenylacetic acid (١٨ مجـــم، ٠.٠٩ ملـــي مـــول) وtriethylamine (١٢٣ ميكرولتر، ٠.٩ ملي مول) في Ethyl acetate (٠.١ مل) وتـــم تقليـــب الخليط عند درجة حرارة الغرفة. وبعد مرور ساعة، تـــم إخمـــاد التفاعـــل بإضـــافة sodium bicarbonate مشبعة، وتم استخلاص الناتج باستخدام ethyl acetate . تم غسل الطبقة العضـــوية بمحلول ملحي وتجفيفها باستخدام sodium sulfate وترشيحها وتبخيرها حتى الجفاف. تمت إذابة المتبقى في methanol (٠.٥ مل)، وتمت إضافة محلول acetyl chloride (١٣ ميكرولتر، ٠.٢ ملي مول) في methanol ، وتم تبخير المحلول حتى الجفاف. وأعيـــدت إذابـــة المتبقـــى فـــي methanol وتم تبخيره. وأذيب المتبقى في ماء وجفف بالتجميد للحصول على ملح HCL كمادة صلبة بيضاء (١٧ مجم، ٣٦٪).

LCMS m/z (٪) = 489.3 (M+H 100). ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 3.05 - 3.14 (m, 2 H), 3.21 - 3.28 (m, 2 H), 3.56 - 3.61 (m, 2 H), 3.65 - 3.74 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.81 (s, 2 H), 3.90 - 3.98 (m, 2 H), 4.42 - 4.49 (m, 2 H), 6.47 (d, J = 2.21 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 9.14 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 8.20 Hz, 2 H), 7.64 (d, J = 2.84 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 7.88 Hz, 2 H), 7.70 - 7.74 (m, 2 H).

مثال (١-٦٠): تحضير :

N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-2-thiophen-2-yl-acetamide

(مركب ٧٩٥).



تمت إضافة 1-Propanephosphonic acid cyclic anhydride (٥٠٪ في EtOAc ، ١٠٦ ميكرولتر، ٠.٢ ملي مول) إلى :

3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-aniline (٣٠.٢ مجم، ٠.١ ملي مول)، و 2-thienylacetic acid (١٣ مجم، ٠.٠٩ ملي مول) وtriethylamine (١٢٣ ميكرولتر، ٠.٩ ملي مول) في Ethyl acetate (١.٠ مل) وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة. وبعد مرور ساعة، تم إخماد التفاعل بإضافة sodium bicarbonate مشبعة، وتم استخلاص الناتج باستخدام ethyl acetate . تم غسل الطبقة العضوية بمحلول ملحي وتجفيفها باستخدام sodium sulfate وترشيحها وتبخيرها حتى الجفاف. تمت إذابة المتبقى في methanol (٠.٥ مل)، وتمت إضافة محلول acetyl chloride (١٣ ميكرولتر، ٠.٢ ملي مول) في methanol ، وتم تبخير المحلول حتى الجفاف. وأعيدت إذابة المتبقى في methanol وتم تبخيره. وأذيب المتبقى في ماء وجفف بالتجميد للحصول على ملح HCL كمادة صلبة صفراء (٢٢ مجم، ٥٤٪).

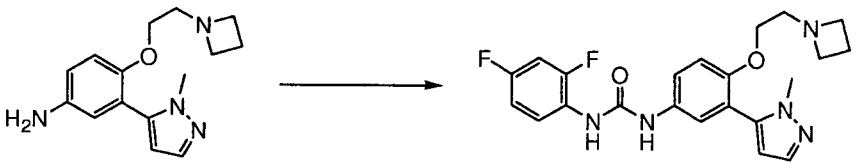
LCMS m/z (٪) = 427.2 (M+H 100). ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 3.06 - 3.15 (m, 2 H), 3.25 - 3.31 (m, 2 H), 3.56 - 3.61 (m, 2 H), 3.67 - 3.75 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.92 (s,

2 H), 3.95 (dd, *J* = 12.61, 2.52 Hz, 2 H), 4.45 - 4.50 (m, 2 H), 6.52 (d, *J* = 2.21 Hz, 1 H), 6.99 (d, *J* = 3.47 Hz, 1 H), 7.00 (d, *J* = 3.47 Hz, 1 H), 7.01 - 7.04 (m, 1 H), 7.24 (d, *J* = 9.14 Hz, 1 H), 7.31 (dd, *J* = 5.04, 1.26 Hz, 1 H), 7.66 (d, *J* = 2.52 Hz, 1 H), 7.71 (dd, *J* = 8.99, 2.68 Hz, 1 H), 7.80 (d, *J* = 2.21 Hz, 1 H).

٥ مثال (١-٦١): تحضير :

1-[4-(2-azetidin-1-yl-ethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea

(مركب ٨٦).



١٠ إلى محلول من :

4-(2-(azetidin-1-yl)ethoxy)-3-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)benzenamine (٤٠.١ مجم، ٠.١٤٧ ملي مول) في CH_2Cl_2 (٢ مل) تمت إضافة 2,4-difluorophenyl isocyanate (١٨ ميكرو لتر، ٠.١٥٢ ملي مول) وتم تقليب الخليط لمدة ساعتين. تمت تنقية خليط التفاعل الخام بكروماتوجراف عمود SiO_2 (سائل تصفية تتابعية: CH_2Cl_2 / methanol = ٦/١) للحصول

١٥ على مركب العنوان (٥٠.٤ مجم، ٨٠٪).

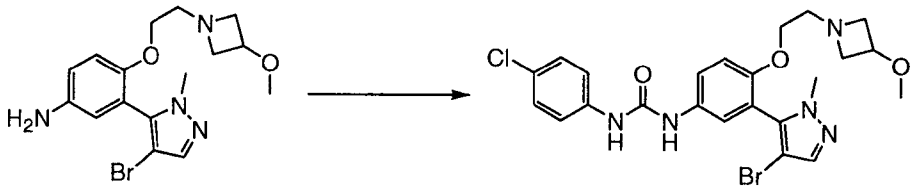
LCMS m/z (٪) = 428 (MH^+, 100), ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.96 (bs, 1H), 8.47 (bs, 1H), 8.09-7.98 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 2.71 Hz, 1H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.94 Hz, 1H), 7.06-6.98 (m, 1H), 6.23 (d, *J* = 1.85 Hz, 1H), 3.89 (t, *J* =

5.49 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.98 (t, J = 6.92 Hz, 4H), 2.60 (t, J = 5.47 Hz, 2H), 1.86 (quintet, J = 6.99 Hz, 2H).

مثال (١-٦٢): تحضير :

1-{3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(3-methoxy-azetidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-chloro-phenyl)-urea

(مركب ٢٦٧).



إلى محلول من :

3-(4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)ethoxy) benzenamine

(٣٩.٢ مجم، ٠.١٠٣ ملي مول) في CH_2Cl_2 (٤ مل) تمت إضافة 4-chlorophenyl isocyanate (١٨ مجم) وتم التقليب لمدة ساعتين. تمت تنقية المادة الناتجة بكروماتوجراف HPLC . تم تجفيف الناتج في وسط مفرغ للحصول على مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء (٥٠.٧ مجم، ٩٢٪).

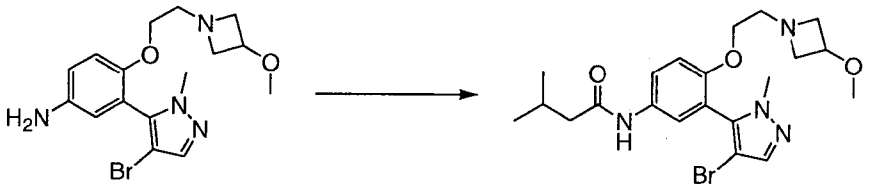
LCMS m/z (٪) = 534 (M+H ^{79}Br, 74), 536 (M+H ^{81}Br, 100). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.79 (bs, 1H), 8.70 (bs, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.95, 2.71 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.94 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 2.70 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.91 Hz, 2H), 7.09 (d, J

= 9.03 Hz, 1H), 4.02-3.86 (m, 2H), 3.83 (quint, *J* = 5.80 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.35-3.29 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.74-2.56 (m, 4H).

مثال (١-٦٣): تحضير :

N-{3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(3-methoxy-azetidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-methyl-butyramide

(مركب ٦٢٣).



إلى محلول من :

3-(4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)ethoxy) benzenamine

(٤٠.٣ مجم، ٠.١٠٧ ملي مول) وpyridine (٣٥ ميكرولتر) في CH_2Cl_2 (٢ مل) تمت إضافة isovaleryl chloride (١٥ ميكرولتر، ٠.١٢٢) وتم التقليب لمدة ساعتين. تمت تنقية المادة الناتجة بكروماتوجراف HPLC . تم تجفيف الناتج في وسط مفرغ للحصول على مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء (٣٦ مجم، ٧٣٪).

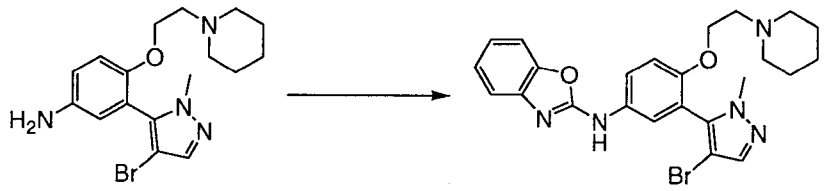
LCMS m/z (٪) = 465 (M+H ^{79}Br, 75), 467 (M+H ^{81}Br, 90). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ: 10.00 (bs, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.99, 2.65 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.63 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 9.06 Hz, 1H), 4.03-3.86 (m, 2H), 3.82 (quint, *J* = 5.76 Hz,

1H), 3.65 (s, 3H), 3.35-3.28 (m, 1H), 3.24-3.17 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.73-2.55 (m, 4H), 2.16 (d, J = 6.96 Hz, 2H), 2.12-2.00 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.55 Hz, 6H).

مثال (١-٦٤): تحضير

benzooxazol-2-yl-[3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-amine

(مركب ١٩٩).



إلى خليط من :

3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylamine (٠.٠٣٤ جم، ٠.٩ ملي مول) و 2-chlorobenzoxazole (٠.٠١٦ جم، ٠.١١ ملي مول) في isopropanol (١ مل)، تمت إضافة DIEA (٠.٠٣١ مل، ٠.١٨ ملي مول). تم تسخين خليط التفاعل عند ٦٠°م لمدة ٤ أيام وتركيزه ثم إخضاعه للتنقية بكروماتوجراف HPLC تحضيري. تم تجميع الأجزاء المناظرة وتجفيفها بالتجميد للحصول على المركب (١٩٩) (ملح TFA) كمادة صلبة بيضاء ضاربة للصفرة بحصيلة ١٨.٤٪.

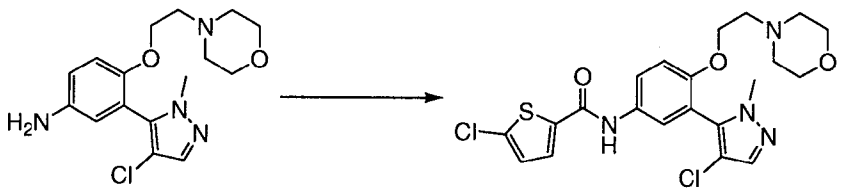
LCMS m/z (٪) = 496 (M+H ^{79}Br, 90), 498 (M+H ^{81}Br, 100). ^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ: 11.80 (bs, 1H), 8.04 (dd, J = 2.8, 9.0Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.27 (dt, J = 1.0, 7.6 Hz, 1H),

7.18 (dt, J = 1.2, 7.8 Hz, 1H), 4.72-4.63 (m, 1H), 4.60-4.5 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.81-3.42 (m, 4H and water), 2.95-2.82 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 4H), 1.55-1.30 9 (m, 2H).

مثال (١-٦٥): تحضير :

5-chloro-thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-amide

(مركب ٣٣٣).



إلى خليط من :

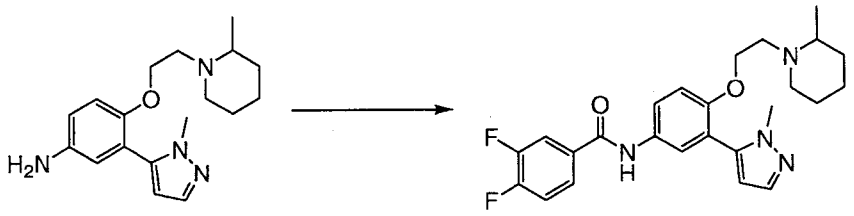
3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamine (٠.١ جم، ٠.٣ ملي مول) و 5-chlorothiophene-2-carboxylic acid (٠.٠٤٩ جم، ٠.٣ ملي مول) و HATU (٠.١١٤ جم، ٠.٣ ملي مول) في DMF (٤ مل)، تمت إضافة DIEA (٠.١٥٧ مل، ٠.٩ ملي مول). تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل وتمت تنقيته بكروماتوجراف HPLC تحضيري. تم تجميع الأجزاء المناظرة وتجفيفها بالتجميد للحصول على المركب (٣٣٣) (ملح TFA) كمادة صلبة بنية بحصيلة ١٥.١٪.

LCMS m/z (٪) = 481.2 (M+H, 100). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.41 (s, 1H), 9.95 (bs, 1H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.31-7.23 (m, 2H), 4.48-4.27 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.81-2.87 (m, 10H and water).

مثال (١-٦٦): تحضير :

3,4-difluoro-N-[4-[2-(2-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-benzamide

(مركب ٤٥٩).



تم تقليب خليط من :

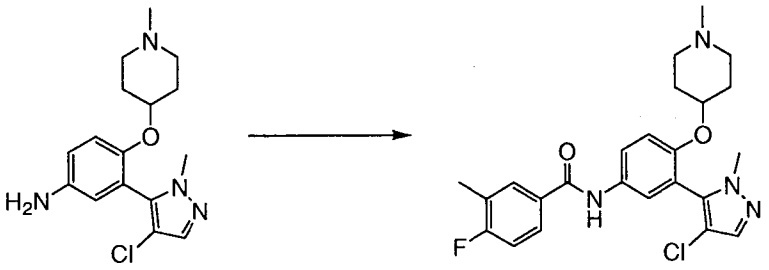
4-[2-(2-Methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenylamine (٠.٠٣١ جم، ٠.١ ملي مول) و 3,4-difluorobenzoyl chloride (٠.٠١٥ مل، ٠.١٢ ملي مول) وtriethylamine (٠.٠١٨ مل، ٠.١٣ ملي مول) في methylene chloride (١.٥ مل) عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل وتم تركيزه للحصول على ناتج خام تم إخضاعة للتنقية بكروماتوجراف HPLC تحضيري. وتم تجميع الأجزاء المناظرة وتجفيفها بالتجميد للحصول على ملح - TFA للمركب (٤٥٩) كمادة صلبة بيضاء بحصيلة ٨٨.٢٪.

LCMS m/z (٪) = 455.5 (M+H, 100).

مثال (١-٦٧): تحضير :

N-[3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-4-fluoro-3-methyl-benzamide

(مركب ٧٤٥).



تم تقليب خليط من :

3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-phenylamine

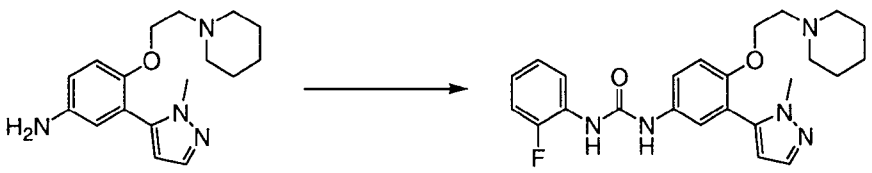
(٠.٠٤٠ جم، ٠.١٢ ملي مول) و 4-fluoro-3-methylbenzoyl chloride (٠.٠٢٦ مل، ٠.١٢ ملي مول) وtriethylamine (٠.٠١٦ مل، ٠.١٣ ملي مول) في methylene chloride (١.٥ مل) عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل وتم تركيزه للحصول على ناتج خام تم إخضاعة للتنقية بكروماتوجراف HPLC تحضيري. وتم تجميع الأجزاء المناظرة وتجفيفها بالتجميد للحصول على ملح - TFA للمركب (٧٤٥) كمادة صلبة بيضاء بحصيلة ٥٧٪.

LCMS m/z (٪) = 457.4 (M+H, 100).

مثال (١-٦٨): تحضير :

1-(2-fluoro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-urea

(مركب ٦٥).



تمت معالجة محلول من :

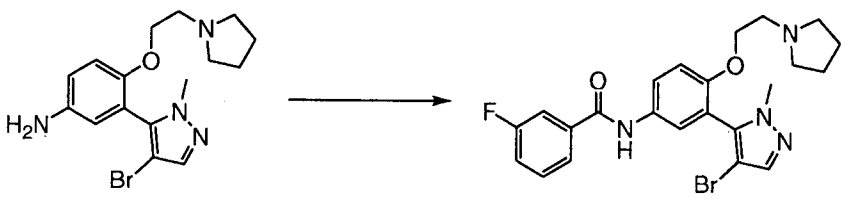
3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)- 4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylamine (٢١ مجـــم، ٠.٠٧ ملي مول) في methylene chloride (١ مـــل) باســـتخدام 2-fluorophenyl isocyanate (٠.٠٧٤ ملي مول)، ثم تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل وتركيـــزه للحصول على متبقى زيتي تم إخضاعه للتنقية بكروماتوجراف وميض (SiO_2، كميات متدرجـــة من سائل تصفية تتابعية (CH_2Cl_2/MeOH) للحصول على المركب (٦٥) كمادة صـــلبة بيضـــاء بحصيلة ٤٥.١٪.

LCMS m/z (٪) = 438.4 (M+H, 100). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.52 (bs, 1H), 8.32-8.28 (m, 1H), 8.02 (bs, 1H), 7.57 (dd, J = 2.7, 8.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.18-7.06(m, 3H), 7.00-6.92 (m, 1H), 6.22 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.11-4.08 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.42-2.31 (m, 4H), 1.52-1.43 (m, 4H), 1.40-1.32 (m, 2H).

مثال (١-٦٩): تحضير :

N-[3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-fluoro-benzamide

(مركب ٤٥٥).



تم تقليب خليط من :

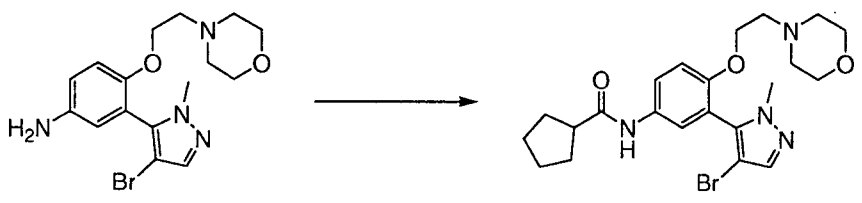
3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamine (٠.٠٣٦ جم، ٠.١ ملي مول) و 3-fluoro-benzoyl chloride (١٤.٦ ميكرولتر، ٠.١٢ ملي مول) و triethylamine (١٨.١ مكرولتر، ٠.١٣ ملي مول) في methylene chloride (٢ مل) عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل وتركيزه للحصول على ناتج خام تم إخضاعه للتنقية بكروماتوجراف HPLC . وتم تجميع الأجزاء المناظرة وتجفيفها بالتجميد للحصول على ملح TFA للمركب (٤٥٥) كمادة صلبة ذات لون أسمر ضارب إلى الصفرة ٨٥.٤٪.

LCMS m/z (٪) = 487 (M+H ^{79}Br, 97), 489 (M+H ^{81}Br, 100). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.42 (s, 1H), 9.71 (bs, 1H), 7.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.83-7.73 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.46 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.45-4.21 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.51-3.42 (m, 2H and water), 3.43-3.20 (m, 2H), 2.93-2.60 (m, 2H), 1.97-1.68 (m, 4H).

مثال (١-٧٠): تحضير :

cyclopentanecarboxylic acid [3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-amide

(مركب ٣١٠).



تم تسخين خليط من :

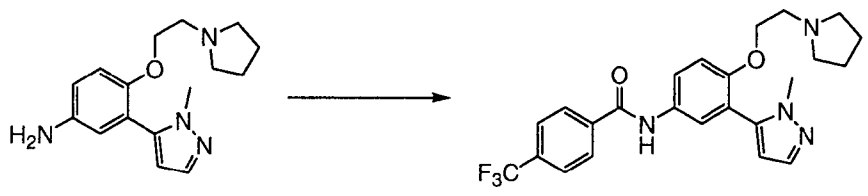
٧٦) 3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamine مجم، ٠.٢ ملي مول) و cyclopentyl carboxylic acid (٢٧ مجم، ٠.٢٤ ملي مول) و HATU (٩٩ مجم، ٠.٢٦ ملي مول) وtriethylamine (٠.٣ مل) في DMF (٢ مل) في فرن ميكروويف عند ١٠٠°م لمدة ٣٠ دقيقة. وتمت تنقية الخام بكروماتوجراف HPLC للحصول على مركب العنوان (٢٠ مجم، ٢١٪) كمادة صلبة بنية اللون في صورة ملح TFA.

^{1}H NMR (CD_3CN, 400 MHz) δ 1.66-1.95 (m, 8H), 2.70-2.80 (m, 1H), 2.85-3.02 (m, 2H), 3.13-3.27 (m, 2H), 3.43 (t, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.74-3.80 (m, 2H), 3.82-3.90 (m, 2H), 4.34-4.48 (m, 2H), 7.13 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 2.78, 9.35 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H). Exact mass calculated for $C_{22}H_{29}{}^{79}BrN_4O_3$ 476.1, found 477.3 (M+H ^{79}Br, 100), 479.3 (M+H ^{81}Br, 98).

مثال (١-٧١): تحضير :

N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide

(مركب ٣٤٣).



تم تسخين خليط من :

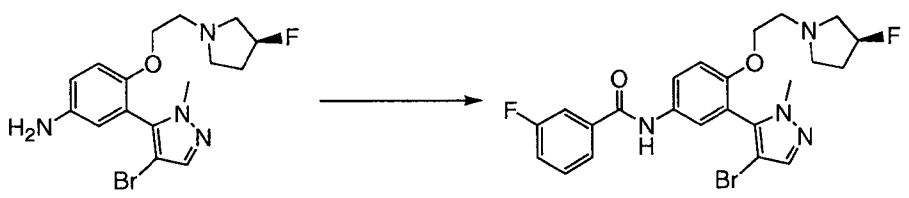
3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamine (٥٧ مجم، ٠.٢ ملي مول) و4- trifluoromethyl-benzoic acid (٤٢ مجم، ٠.٢٢ ملي مول) وHATU (٩١ مجم، ٠.٢٤ ملي مول) وtriethylamine (٠.٣ مل) في DMF (٢ مل) في فرن ميكروويف عند ١٠٠°م لمدة ١٥ دقيقة. تمت تنقية المادة الخام بكروماتوجراف HPLC للحصول على مركب العنوان (٦٥ مجم، ٧١٪) كمادة صلبة بنية اللون في صورة ملح TFA.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.73-1.76 (m, 2H), 1.87-1.92 (m, 2H), 2.85-2.90 (m, 2H), 3.29-3.32 (m, 2H), 3.53-3.57 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.32 (t, J = 4.80 Hz, 2H), 6.32 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.78 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 7.88-7.94 (m, 3H), 8.15 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 9.81 (s, 1H), 10.5 (s, 1H). Exact mass calculated for $C_{24}H_{25}F_3N_4O_2$ 458.2, found 459.4 (MH^+).

مثال (١-٧٢): تحضير :

N-{3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-((S)-3-fluoro-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-fluoro-benzamide

(مركب ٤٧٥).



تم تقليب خليط من :

3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-((S)-3-fluoro-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenylamine

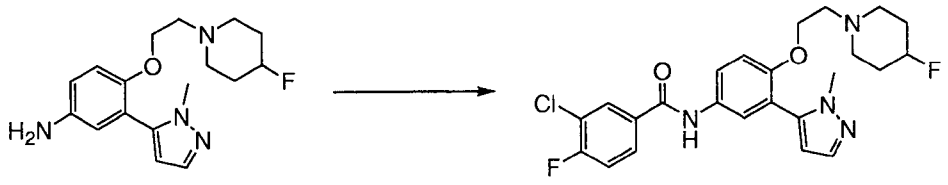
(٧٦ مجم، ٠.٢ ملي مـول) و 3-fluorobenzoyl chloride (٣٢ مجـم، ٠.٢٢ ملـي مـول) وtriethylamine (٠.٣ مل) في THF (٢ مل) عند درجة حرارة الغرفة لمـدة ٢٠ دقيقـة. تـم تركيز المذيب في وسط مفرغ وتنقية الخام بكروماتوجراف HPLC للحصول على مركب العنوان (٤٠ مجم، ٤٠٪) كمادة صلبة صفراء في صورة ملح TFA.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.98-2.10 (m, 2H), 2.90-3.45 (m, 6H), 3.68 (s, 3H), 4.28-4.30 (m, 1H), 4.39-4.42 (m, 1H), 5.28-5.42 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.57-7.63 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.73-7.82 (m, 3H), 7.94 (dd, 1H), 10.4 (s, 2H). Exact mass calculated for $C_{23}H_{23}BrF_2N_4O_2$ 504.1, found 505.5/507.5 (MH^+).

مثال (١-٧٣): تحضير :

3-chloro-4-fluoro-N-[4-[2-(4-fluoro-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-benzamide

(مركب ٥٣٨)



تم تقليب خليط من :

4-[2-(4-fluoro-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenylamine (٨٠ مجم، ٠.٢٥ ملي مول) و4-fluoro-3-chlorobenzoyl chloride (٤٨ مجم، ٠.٢٥ ملي مول)، و triethylamine (٠.٣ مل) في THF (٣ مل) عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق. تم تركيز المذيب في وسط مفرغ وتنقية الخام بكروماتوجراف HPLC للحصول على مركب العنوان (٥٨ مجم، ٥٠٪) كمادة صلبة بيضاء في صورة ملح TFA.

^{1}H NMR (acetone-d_6, 400 MHz) δ 2.02-2.24 (m, 4H), 3.08-3.18 (m, 2H), 3.32-3.42 (m, 2H), 3.63 (t, J = 4.55 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.59 (t, J = 4.55 Hz, 2H), 4.91-5.03 (m, 1H), 6.30 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.43-7.51 (m, 2H), 7.81 (t, J = 2.27 Hz, 1H), 7.91-7.97 (m, 1H), 8.02-8.08 (m, 1H), 8.18 (dd, J = 2.53, 7.33 Hz, 1H), 9.71 (s, 1H). Exact mass calculated for $C_{24}H_{25}ClF_2N_4O_2$ 503.1, found 504.1/506.1 (MH^+).

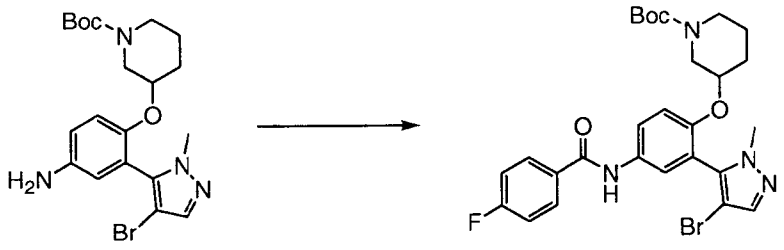
مثال (١-٧٤): تحضير :

N-[3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(piperidin-3-yloxy)-phenyl]-4-fluoro-benzamide

(مركب ٣٩٦).

خطوة (١-٧٤أ): تحضير :

3-[2-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(4-fluoro-benzoylamino)-phenoxy]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



تم تسخين خليط من :

3-[4-amino-2-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

(٩٠ مجم، ٠.٢ ملي مول) و 4-fluorobenzoic acid (٣٤ مجم، ٠.٢٤ ملي مول) و HATU (٩٩ مجم، ٠.٢٦ ملي مول) وtriethylamine (٠.٣ مل) في DMF (٢ مل) في فرن ميكروويف عند ١٠٠°م لمدة ١٥ دقيقة. تمت تنقية الخام بكروماتوجراف HPLC للحصول على :

3-[2-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(4-fluoro-benzoylamino)-phenoxy]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

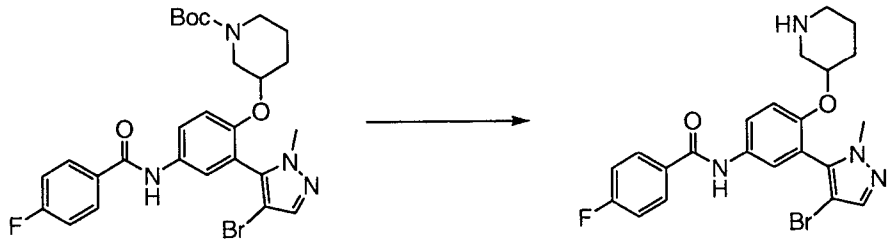
(٣٦ مجم، ٣٢٪) كمادة صلبة بيضاء.

MS found, 573.5 and 575.5.

خطوة (١-٧٤ب): تحضير :

N-[3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(piperidin-3-yloxy)-phenyl]-4-fluoro-benzamide

(مركب ٣٩٦).



إلى :

3-[2-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(4-fluoro-benzoylamino)-phenoxy]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

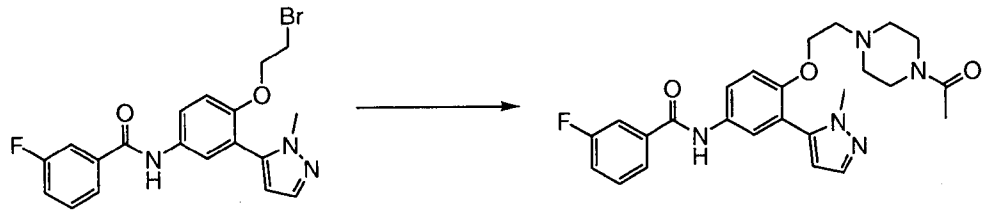
(٣٦ مجم) تمت إضافة HCl في dioxane (٤ مولار، ١ مل)، تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لعدة ساعات قليلة. وتم تركيز المذيب في وسط مفرغ للحصول على مركب العنوان (٣٦ مجم) كملح HCl.

^{1}H NMR (DMSO-d_6,, 400 MHz) δ 1.42-2.08 (m, 4H), 2.72-3.38 (m, 4H), 3.73 (d, 3H), 4.45 (m, 1H), 7.33-7.39 (m, 3H), 7.65 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 3.03 Hz, 1H), 7.90-7.95 (m, 1H), 8.03-8.07 (m, 2H), 8.85-9.02 (m, 1H), 9.15-9.30 (m, 1H), 10.4 (s, 1H). Exact mass calculated for $C_{22}H_{22}BrFN_4O_2$ 472.1, found 473.3/475.3 (MH^+).

مثال (١-٧٥): تحضير :

N-[4-[2-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-fluoro-benzamide

(مركب ٦٦٠).



تم تسخين خليط من :

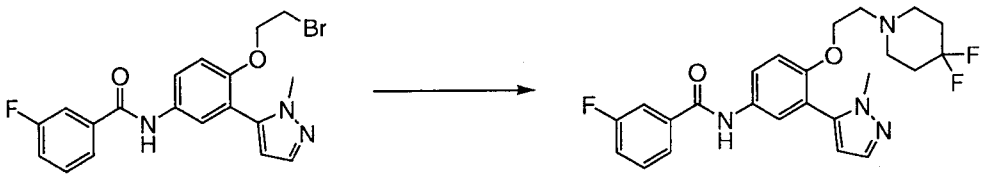
N-[4-(2-Bromo-ethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-fluoro-benzamide (١٠٥ مجم، ٠.٢٥١ ملي مول) و 1-acetylpiperazine (٣٤ مجم، ٠.٢٦٤ ملي مول) و potassium carbonate (٤٢ مجم، ٠.٣٠١ ملي مول) في DMF (٣ مل) في فرن ميكروويف عند ١٢٠°م لمدة ٢٠ دقيقة. تمت تنقية الخليط بكروماتوجراف HPLC للحصول على مركب العنوان (٧٥ مجم، ٦٤٪) كمادة صلبة بيضاء في صورة ملح TFA.

^{1}H NMR (CD_3CN, 400 MHz) δ 2.09 (s, 3H), 3.32-3.38 (m, 6H), 3.48 (t, J = 5.05 Hz, 4H), 3.79 (s, 3H), 4.43 (t, J = 4.55 Hz, 2H), 6.39 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 2.78, 8.59 Hz, 1H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.70-7.74 (m, 2H), 7.80-7.82 (m, 1H), 7.85 (dd, J = 2.78, 9.09 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H). Exact mass calculated for $C_{25}H_{28}FN_5O_3$ 465.2, found 466.4 (MH^+).

مثال (١-٧٦): تحضير :

N-[4-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-fluoro-benzamide

(مركب ٧٧٨).



تم تسخين خليط من :

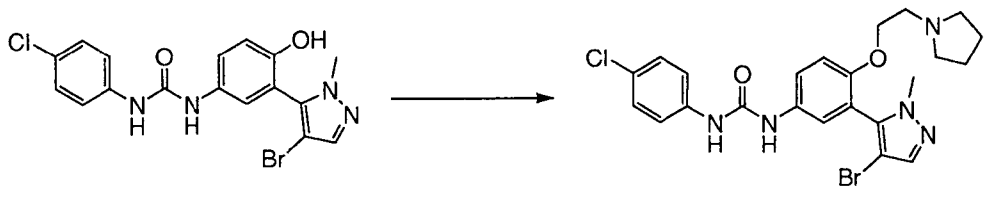
N-[4-(2-bromo-ethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-fluoro-benzamide (١٠٤ مجم، ٠.٢٥ ملي مول) و 4,4-difluoropiperidine hydrochloride (٤٣ مجم، ٠.٢٧٥ ملي مول) و potassium carbonate (١٠٣ مجم، ٠.٧٥ ملي مول) في DMF (٢ مل) في فرن ميكروويف عند ١٢٠°م لمدة ٢٠ دقيقة. تمت تنقية الخليط بكروماتوجراف HPLC للحصول على مركب العنوان (٢٠ مجم، ١٨٪) كمادة صلبة بيضاء في صورة ملح TFA.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2.10-2.23 (m, 4H), 3.10-3.40 (m, 4H), 3.57 (t, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.37 (t, 2H), 6.30 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.45 (dt, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.74-7.82 (m, 2H), 7.89 (dd, 1H), 10.3 (s, 1H). Exact mass calculated for $C_{24}H_{25}F_3N_4O_2$ 458.2, found 459.4 (MH^+).

مثال (١-٧٧): تحضير :

1-[3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea

(مركب ١).



إلى محلول من :

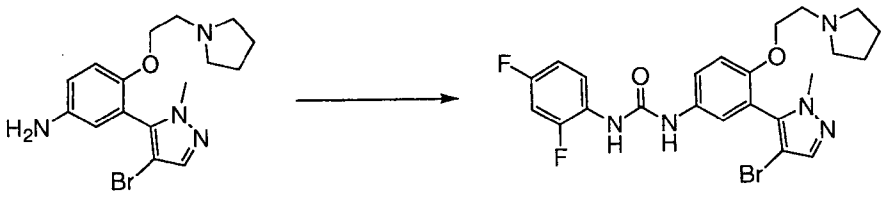
1-(3-(4-bromo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-hydroxyphenyl)-3-(4-chlorophenyl)urea (٤٤.٣ مجم، ٠.١٠٥ ملي مول) في THF (٥ مل)، تمت إضافة triphenyl phosphine (٦٦.٢ مجم، ٠.٢٥٢ ملي مول) و 1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidine (٢٨ مجم، ٠.٢٤٣ ملي مول) ويلي ذلك إضافة diisopropylazodicarboxylate (DIAD) قطرة قطرة (٥٠ ميكرولتر، ٠.٢٥٨ ملي مول). وبعد ساعة، أظهر LC/MS تحويل جزئي فقط مع triphenyl phosphine إضافي (٣٦.٩ مجم، ٠.١٤١ ملي مول) وتمت إضافة 1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidine (١٧ ميكرو لتر، ٠.١٤٥ ملي مول) وتبع ذلك إضافة diisopropyl azodicarboxylate (DIAD) قطرة قطرة (٢٧ ميكرولتر، ٠.١٣٩ ملي مول). تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لأكثر من ساعة ثم تم تركيزه. تمت تنقية المادة الناتجة بكروماتوجراف HPLC . تم تجفيف الناتج في وسط مفرغ للحصول على مركب العنوان كمادة صلبة بنية فاتحة (٣١.٣ مجم، ٥٧٪).

LCMS m/z (٪) = 520 ($M+H^{81}Br$, 100), 518 ($M+H^{79}Br$, 73), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (bs, 1H), 8.71 (bs, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.98, 2.72 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.95 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 2.71 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.90 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 9.05 Hz, 1H), 4.15-4.07 (m, 1H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.69-2.58 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 4H), 1.66-1.55 (m, 4H).

مثال (١-٧٨): تحضير :

1-[3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea

(مركب ٥).



إلى محلول من :

3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamine

٥ (٠.٩٦ مجم، ٢.٤٧ ملي مول) في ١٠ مل من DMA ، تمت إضافة :

2,4-difluoro phenyl isocyanate (٠.٤٢ جم، ٢.٧١ ملي مول) وتم تقليب الخليط عند درجة الحرارة المحيطة طوال الليل. وتم تخفيف خليط التفاعل بإضافة DMSO وتمت تنقية بكروماتوجراف RP-HPLC . تم تجميع الأجزاء المحتوية على الناتج وتبخيرها إلى حجم صغير. تمت معادلة المحلول المائي باستخدام NaOH ١ عياري عند رقم هيدروجيني pH ٩

١٠ وتم استخلاص الناتج باستخدام Ethyl acetate (مرتين، ٥٠ مل). تم تجفيف الطبقة العضوية باستخدام sodium sulfate وترشيحها وتبخيرها حتى الجفاف لإنتاج :

1-[3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea

كمادة صلبة عديمة اللون بحصيلة ٥٩٪.

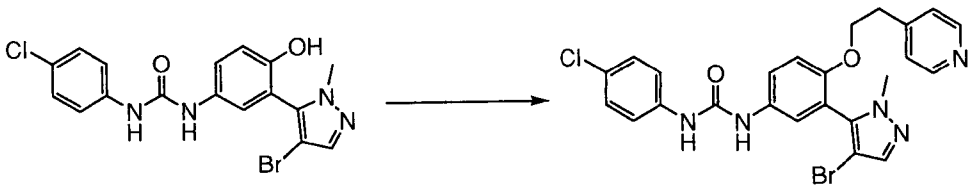
LCMS m/z (٪) = 520 (M+H ^{79}Br,100), 522 (M+H ^{81}Br, 98). ^{1}H NMR (400MHz. DMSO-d_6) δ: 9.03 (bs, 1H), 8.49 (bs, 1H), 8.01-8.1 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 8.96 and 2.73 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.72 Hz, 1H), 7.27-7.33 (m,1H), 7.15 (d, J = 9.04

Hz, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H), 4.01-4.11 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.51-2.73 (m, 2H), 2.34-2.38 (bs, 4H), 1.59 –1.63 (bs, 4H).

مثال (١-٧٩): تحضير:

1-[3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyridin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea

(مركب ١٤٥).



إلى محلول من :

1-[3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxy-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea (٠.١ جم، ٠.٢٤ ملي مول) و :

4-(2-hydroxyethyl)-pyridine (٠.٠٤٤٣ جم، ٠.٣٦ ملي مول) وtriphenyl phosphine (٠.٠٩٤٤ دم، ٠.٣٦ ملي مول) في ١٠ مل من THF جاف، تمت إضافة diisopropylazo-dicarboxylate(٠.٠٧٢٨ جم، ٠.٣٦ ملي مول) عند درجة الحرارة المحيطة. وتم تقليب الخليط لمدة ساعتين. وبعد ذلك، تمت إضافة كمية triphenylphosphine أخرى (٠.٠٩٤٤ جم، ٠.٣٦ ملي مول) و 4-(2-hydroxyethyl)-pyridine ٤ (٠.٠٤٤٣ جم، ٠.٣٦ ملي مول) و diisopropylazodicarboxylate ، وتم تقليب خليط التفاعل بشكل إضافي عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. تم تبخير المذيب من خليط التفاعل وتمت إذابة المتبقى الخام في ٥ مل

DMSO وتنقيته بكروماتوجراف RP-HPLC . تم تجميع الأجزاء الملائمة وتركيزها إلى ربع حجمها. تمت معادلة المحلول المائي بإضافة NaOH ١ عياري واستخلاصه باستخدام Ethyl acetate (مرتين، ٥٩مل). تم تجفيف الطبقة العضوية باستخدام sodium sulfate، وترشيحها وتبخيرها حتى الجفاف للحصول على :

1-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyridin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea

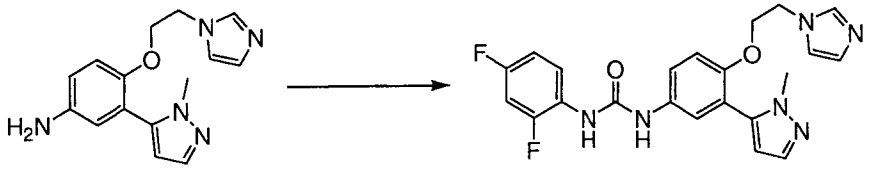
كمادة صلبة بنية اللون بحصيلة ٤٤٪.

LCMS m/z (٪) = 526 (M+H ^{79}Br, 100), 528 (M+H ^{81}Br, 67). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9.33 (bs, 1H), 9.24 (bs, 1H), 8.39 (dd, J = 4.44 and 1.48 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 7.28 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 8.94 and 2.71 Hz, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.34 (d, J = 2.67, 1H), 7.31 (d, J = 2.67, 1H), 7.28 (dd, J = 6.88 and 4.87 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 9.05 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 5.93 Hz, 1H), 4.01-4.2 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.96-2.91 (m, 2H).

مثال (١-٨٠): تحضير :

1-(2,4-difluoro-phenyl)-3-[4-(2-imidazol-1-yl-ethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea

(مركب (٢١٩).



إلى محلول من :

4-(2-imidazol-1-yl-ethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenylamine (٠.٠٨ جـــــم، ٠.٢٥٦ ملي مول) في ٢ مل dichloromethane تمت إضـــافة 2,4-difluoro phenyl isocyanate (٠.٠٤٢ جم، ٠.٢٨ ملي مول) وتم تقليب الخليط عند درجة الحرارة المحيطة طوال الليل. وتم تبخير DCM من خليط التفاعل، وتمت إذابة المتبقى الخام فـــي ٥ مـــل مـــن DMSO وتنقيتـــه بكروماتوجراف RP-HPLC . تم تجميع الأجزاء الملائمة وتجفيفها بالتجميد للحصول على :

1-(2,4-difluoro-phenyl)-3-[4-(2-imidazol-1-yl-ethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea

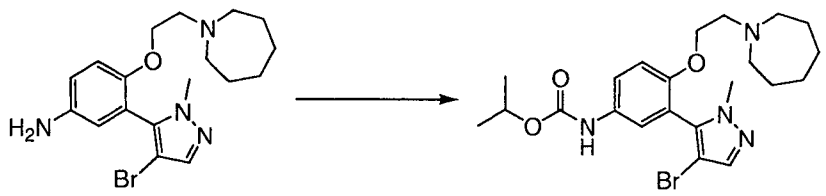
كمادة صلبة بيضاء ضاربة للصفرة بحصيلة ٧٥٪.

LCMS m/z (٪) = 439 (M+H). ^{1}H NMR (400MHz, Acetone-d_6) δ: 8.46 (bs, 1H), 7.96-8.02 (m, 1H), 7.48 (dd, J = 8.9 and 2.72 Hz, 1H), 7.39-7.41 (m, 2H), 7.31 (d, J = 1.81 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 1.42 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.94 Hz, 1H), 6.7 -6.8 (m, 2H), 6.01 (d, J = 1.78 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 4.74 Hz, 2H), 4.33 (t, J = 5.07 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H).

مثال (١-٨١): تحضير :

[4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-carbamic acid isopropyl ester

(مركب ٣٥٢).



إلى محلول من :

4-(2-azepan-1-yl-ethoxy)-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenylamine (٠.٠٦ جم، ٠.١٥٣٩ ملي مول) و ٢- مل من DMA تمت إضافة isopropyl chloroformate (٠.٠٢١ جم، ٠.١٦٨٧ ملي مول)، وتم تقليب الخليط عند درجة الحرارة المحيطة طوال الليل. تم تخفيف خليط التفاعل إلى ٥ مل بإضافة DMSO وتنقيته باستخدام RP-HPLC . تم تجميع الأجزاء الملائمة وتبخيرها إلى ربع الحجم وتمت معادلة الطبقة المائية بإضافة NaOH ١ عياري عند رقم هيدروجيني pH ٩. وبعد ذلك تم استخلاص الناتج باستخدام Ethyl acetate (مرتين، ٣٠ مل). تم تجفيف الطبقة العضوية المجمعة باستخدام sodium sulfate وترشيحها وتبخيرها حتى الجفاف للحصول على :

[4-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-carbamic acid isopropyl ester

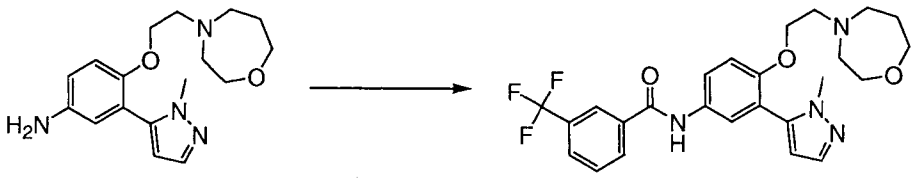
كمادة صلبة عديمة اللون بحصيلة ٦٩٪.

LCMS m/z (٪) = 478 (M+H ^{79}Br, 100), 480 (M+H ^{81}Br, 98). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 8.79 (bs, 1H), 8.69 (bs, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.34 (d, J = 2.62 Hz, 1H), 7.21-7.31 (m, 1H), 7.14 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 4.02-4.12 (m, 1H), 3.92-4.12 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.69-2.78 (m, 2H), 2.53-2.59 (m, 2H), 1.4–1.58 (bs, 8H), 1.26 (d, J = 6.82 Hz, 6H).

مثال (١-٨٢): تحضير :

N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide

(مركب ٥٦٨)



٥ إلى محلول من :

3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-yl-ethoxy)-phenylamine (٠.٠٠٦ جم، ٠.١٥٢ ملي مول) و N,N-diisopropylethylamine (٠.٠٥٢٩ مل، ٠.٣٠٤ ملي مول في ٣ مل من DMA تمت إضافة 3-fluoro-4-(trifluoromethyl)benzoyl chloride (٠.٠٢٧٨ مل، ٠.١٨٢ ملي مول) ببطء وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة الحرارة المحيطة طوال الليل. وتم تخفيف خليط التفاعل إلى ٥ مل بإضافة DMSO وإخضاعه للتنقية بكروماتوجراف RP-HPLC . تم تجميع الأجزاء الملائمة وتجفيفها بالتجميد للحصول على :

١٠

N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-fluoro-4-trifluoromethyl-benzamide

، كمادة شبه صلبة بيضاء ضاربة للصفرة بحصيلة ٥٣٪.

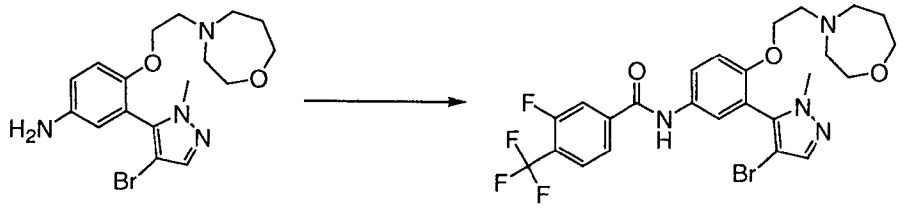
LCMS m/z (٪) = 489 (M+H, 100). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.5 (bs, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.94 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 7.89 (dd, J =8.93 and 2.55Hz, 1H), 7.79 (t, J = 7.82 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.26 (d, J

= 9.14 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 1.79 Hz, 1H), 4.29-4.43 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.55-3.64 (m, 5H), 3.01-3.18 (m, 5H), 1.8-2.1 (m, 2H).

مثال (١-٨٣): تحضير :

[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-thiomorpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-carbamic acid isopropyl ester

(مركب ٢١٤).



إلى محلول من :

3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-thiomorpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamine (٠.١٤ جم، ٠.٤٤٣ ملي مول) في ٢ مل/ ١ مل من خليط Pyridine /DCM ، تمت إضافة isopropyl chloroformate (٠.٠٦ جم، ٠.٤٨٧ ملي مول) وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. تم تبخير خليط pyridine / DCM للحصول على متبقى بني. تمت إذابة المتبقى في ٥ مل DMSO وتم إخضاعه للتنقية بكروماتوجراف RP-HPLC . تم تجميع الأجزاء الملائمة وتم تجفيفها بالتجميد للحصول على :

[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-thiomorpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-carbamic acid isopropyl ester

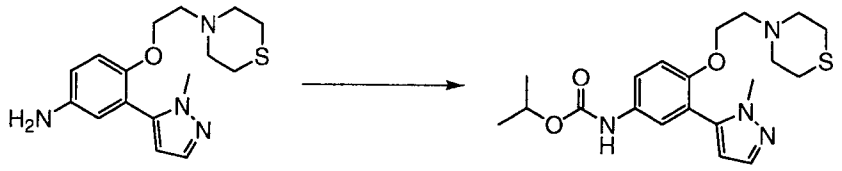
كمادة صلبة بحصيلة ٨٤٪.

LCMS m/z (%) = 585 (M+H ^{79}Br, 100), 587 (M+H ^{81}Br, 98). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.3 (bs, 1H), 8.06 (d, J = 11.27 Hz, 1H), 7.95-8.01 (m, 3H), 7.72 (d, J = 2.60 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.36 Hz, 1H), 7.31 (d. J = 9.48 Hz, 1H), 4.35-4.44 (m, 2H), 3.5-3.9 (m, 10H), , 2.51-2.69 (m, 5H).

٥ مثال (١-٨٤): تحضير:

[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-yl-ethoxy)-phenyl]-carbamic acid isopropyl ester

(مركب ٢١٤).



١٠ إلى محلول من :

3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-yl-ethoxy)-phenylamine (٠.١٤ جم، ٠.٤٤٣ ملي مول) في ٢ مل/ ١ مل من خليط Pyridine /DCM ، تمت إضافة isopropyl chloroformate (٠.٠٦ جم، ٠.٤٨٧ ملي مول) وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. تم تبخير خليط pyridine / DCM للحصول على متبقى بني. تمت إذابة ١٥ المتبقى في ٥ مل DMSO وتم إخضاعه للتنقية بكروماتوجراف RP-HPLC . تم تجميع الأجزاء الملائمة وتم تجفيفها بالتجميد للحصول عل :

[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-thiomorpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-carbamic acid isopropyl ester

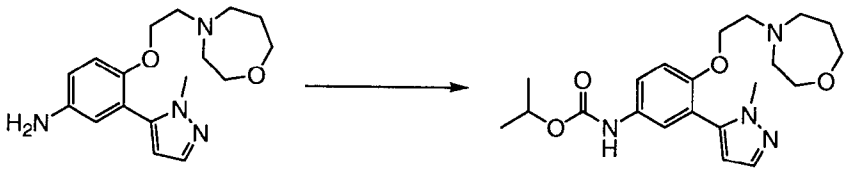
كمادة صلبة بحصيلة ٨٤٪.

LCMS m/z (٪) = 405 (M+H, 100). ^{1}H NMR (400MHz, Acetone-d_6) δ: 8.58 (bs, 1H), 7.66 (dd, J = 8.4 and 2.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (d, J = 1.81Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 1.86 Hz, 1H), 4.92-4.98, (m, 1H), 4.53 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.59 (dd, J = 9.63 and 4.86 Hz, 2H), 3.28-3.42 (m, 4H), 2.93-2.99 (m, 4H), 1.25 (d, J = 6.12 Hz, 6H).

مثال (١-٨٥): تحضير :

[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-yl-ethoxy)-phenyl]-carbamic acid isopropyl ester

(مركب ٢١٥).



إلى محلول من :

3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-yl-ethoxy)-phenylamine (٠.٠٠٨ مجم، ٠.٢٥٣ ملي مول) في ٢ مل DMA ، تمت إضافة isopropyl chloroformate (٠.٠٠٣٤ جم، ٠.٢٧٨ ملي مول، وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تخفيف خليط التفاعل إلى ٥ مل بإضافة DMSO وتم إخضاعه للتنقية بكروماتوجراف RP-HPLC . تم تجميع الأجزاء الملائمة وتجفيفها بالتجميد للحصول على :

[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-yl-ethoxy)-phenyl]-carbamic acid isopropyl ester

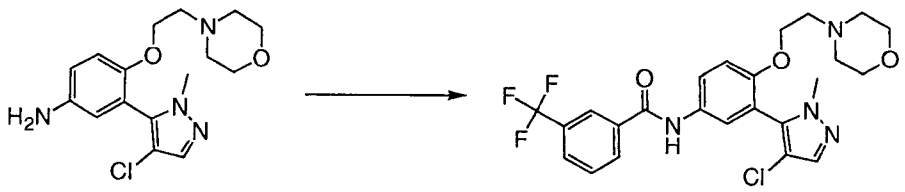
كمادة شبه صلبة بيضاء ضاربة للصفرة بحصيلة ٨٠٪.

LCMS m/z (٪) = 403 (M+H, 100). ^{1}H NMR (400MH, Acetone-d_6) δ: 8.35 (bs. 1H), 7.45-(dd, J = 8.4 and 2.6 Hz,, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.95 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 1.82 Hz, 1H), 4.69-4.76, (m, 1H), 4.31 (t, J = 4.36 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.41 (t, J = 4.93 Hz, 2H), 3.10-3.30 (m, 4H), 2.71-2.80 (m, 4H), 1.05 (d, J = 6.12 Hz, 6H).

مثال (١-٨٦): تحضير :

N-[3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide

(مركب ٥٢٧).



إلى محلول رائق من :

3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamine (٦٠.١ جم، ١٧٨ ملي مول) في خليط من *n*-propanol/ethyl acetate (٦٠٠/٢٠٠ مل) عند ٣٠ – ٣٥°م تمت إضافة 3-trifluoromethyl benzoyl chloride ببطء مع التقليب. أصبح خليط

التفاعل متعكراً بشكل أولي وتم فصل الأجسام الصلبة بعد تقليب الخليط عند درجة الحرارة المحيطة لمدة من ٣ إلى ٥ ساعات. تم ترشيح المواد الصلبة وغسلها باستخدام *n*-propanol وتجفيفها في وسط مفرغ عند ٤٠°م طوال الليل للحصول على :

N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide

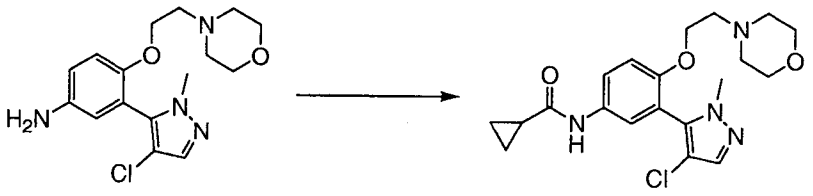
كمادة صلبة بيضاء بحصيلة ٧٢٪ (في صورة ملح HCl).

LCMS m/z (٪) = 509 (M+H ^{35}Cl, 100), 511 (M+H ^{37}Cl, 33) ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.7 (bs, 1H), 8.39-8.44 (m, 2H), 8.01 (d, J = 2.61 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.75-7.83 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.35 (d, J = 9.01, 1H), 4.45-4.65 (m, 2H), 3.79-3.89 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.36-3.53 (m, 4H with water), 3.05-3.25 (m, 2H), 2.99-3.05 (m, 2H).

مثال (١-٨٧): تحضير :

N-(3-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(2-morpholinoethoxy)phenyl) cyclopropanecarboxamide

(مركب ٢٧١).



إلى محلول من :

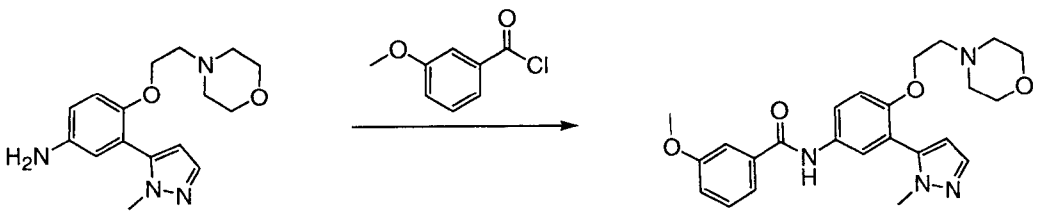
3-(4-Chloro-2-methyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamine (٠.٢ جم، ٠.٦ ملي مول) في CH_2Cl_2 (١٤ مل) تمت إضافة cyclopropanecarbonyl chloride (٠.٠٧٥ مل، ٠.٧٢ ملي مول) وpyridine (٠.٠٦١ مل، ٠.٧٨ ملي مول). تم تقليب خليط التفاعل لمدة ٢٠ دقيقة وتركيزه وتنقيته بكروماتوجراف RP-HPLC . وبعد التجفيف بالتجميد تم الحصول على ملح TFA مركب العنوان كزيت بني (٠.٠٢٧ جم، ٥٦٪).

LCMS m/z (٪) = 405 ($M+H^{35}Cl$, 100), 407 ($M+H^{37}Cl$, 38). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.28 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 2.6, 9.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.43-4.37 (m, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.92-2.92 (m, 10H), 1.78-1.70 (m, 1H), 0.78 (d, J = 6.3 Hz, 4H).

مثال (١-٨٨): تحضير :

3-methoxy-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide

(مركب ٧٣٣).



تم تقليب خليط من 3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenylamine (١٢٠ مجم، ٠.٤ ملي مول) و 3-methoxy-benzoyl chloride (٨١ مجم، ٠.٤٨ ملي مول) وtriethylamine (٠.١ مل، ٠.٧٩ ملي مول) في ٥ مل THF عند درجة حرارة

الغرفة لمدة ١٠ دقائق. تمت تنقية الخليط بكروماتوجراف HPLC للحصول على مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء (ملح TFA ، ٨٨ مجم، ٥١٪).

^{1}H NMR (Acetone-d_6, 400 MHz) 2.99-3.21 (m, 2H), 3.22-3.45 (m, 2H), 3.66 (t, J = 4.80 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.79-3.89 (m, 4H), 4.58 (t, J = 4.80 Hz, 2H), 6.29 (d, J = 2.02 Hz 1H), 7.13 (dd, J = 8.34, 2.53 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 1.77 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.07 Hz, 1H), 7.80-7.83 (m, 1H), 7.91-7.96 (m, 1H), 9.54 (s, NH). Exact mass calculated for $C_{24}H_{28}N_4O_4$ 436.2, found 437.5 (MH^+).

مثال (١-٨٩): بيانات تحليلية لمركبات إضافية طبقاً للاختراع الحالي:

١٠ تم تحضير بعض مركبات الاختراع الحالي بطريقة مشابهة لما تم وصفه هنا. ويتم توضيح طرق التخليق العامة والبيانات التحليلية لتلك المركبات في الجداول التالية، الكتلة المحسوبة (أي Mass Calc) هي MH^+.

رقم المركب	الطريقة	الكتلة المحسوبة	الكتلة الناتجة
2	B	532.1	534
3	B	534.1	534 & 536
4	F	440.2	440
6	B	534.1	534 & 536
7	B	451.1	451
8	F	456.2	456
9	B	547.1	549
10	B	518.1	518 & 520
11	B	536.1	536 & 538
12	B	465.1	465 & 467
14	B	490.2	490 & 492
15	B	505.2	505 & 507
16	B	492.2	492 & 494
18	B	490.1	490
19	B	488.2	487 & 489
20	B	329.2	329
21	F	502.1	502 & 504
22	F	518.1	520
23	D	465.1	465 & 467
24	Y	564.1	564 & 566
26	Z	534.1	534 & 536
27	F	442.2	442
29	F	436.2	436.2
30	D	367.2	367.3
31	F	514.2	445
32	A,B	343.2	343
34	D	401.2	401

رقم المركب	الطريقة	الكتلة المحسوبة	الكتلة الناتجة
109	K	555.2	555.3
110	K	555.2	555.3
111	J	512.2	512.4
112	F	490.2	490
113	D	389.2	389
114	K	498.2	498.5
115	F	456.2	456
116	F	440.2	440.6
117	E	455.2	455
118	R	569.2	569.6
119	K	555.2	555.1
120	J	470.2	470.5
121	E	478.2	478.4
122	R	457.3	457.5
123	R	443.3	443.5
124	R	457.3	457.5
126	G,H,F	528.2	528
127	Y	586.2	486
128	B,C,F	469.2	569
129	F	471.2	471
130	F	453.2	453
131	F	483.2	483
132	H,F	474.2	474
133	H,F	472.1	472 & 474
134	R	546.2	546.5
135	E	584.2	584.5
136	E	568.3	567.8

رقم المركب	الطريقة	الكتلة المحسوبة	الكتلة الناتجة
36	B	429.2	429
37	D	445.2	445
38	B,Q,F	496.2	496.5
39	F	512.2	512.6
40	F	528.2	528.4
41	F	510.2	510.5
42	F	526.2	526.3
43	E	453.2	453
45	F	468.2	468 & 470
46	F	438.2	438
47	F	438.2	438
48	F	540.2	540 & 542
49	F	524.3	524
50	F	542.2	542
51	F	436.2	436.5
52	M	440.2	440 & 442
53	M	424.2	424
54	M	442.2	442
55	M	414.2	414.5
56	M	396.2	396.2
57	M	412.1	412.5
58	M	428.2	428.3
59	M	410.2	410.3
60	M	426.2	426.3
61	F	558.2	558.3
62	F	556.2	556.3
63	M	458.2	458.3
64	M	456.1	456.5
66	F	454.2	454 & 456
67	F	454.2	454 & 456

رقم المركب	الطريقة	الكتلة المحسوبة	الكتلة الناتجة
137	A,B	476.2	476
138	J	540.2	540.4
139	M	486.2	486
140	G,H,F	486.2	486
141	F	484.2	484
142	K	512.2	511.6
143	F	442.2	442 & 444
144	R	465.1	467
146	M	532.1	532 & 534
147	D	437.2	437 & 438
148	E	584.2	583.6
149	F	444.2	444
150	R	421.2	421.3
152	F	472.2	472
153	F	470.2	471
154	D	403.2	403
155	D	417.2	417
156	J	456.2	454.4
157	J	540.2	540.4
158	J	555.2	555.4
159	J	484.2	484.6
160	E	439.2	439
161	E	451.2	451
162	H,F	470.2	470
163	H,F	470.2	470
164	J	484.2	484.4
165	R	457.2	457
166	G	373.2	373
167	J	497.2	496.7
168	R	421.2	420.9

رقم المركب	الطريقة	الكتلة المحسوبة	الكتلة الناتجة
68	F	420.2	420
69	F	498.1	498 & 500
70	F	456.2	456
71	F	450.2	450
72	F	488.2	488
73	F	556.2	556
74	F	452.2	452
75	F	450.2	450
76	F	462.2	462
77	F	558.2	558.4
78	F	556.2	556.2
79	M	458.2	458.3
80	F	434.2	434
81	F	488.2	488
82	M	456.1	456.3
83	F	410.2	410
84	F	426.2	426
85	A,B,C, F	440.2	442
88	R	483.2	483 & 485
89	E	539.2	540 & 542
90	D	487.3	487
91	D	473.3	473
92	M	373.2	373
93	M	439.2	439
94	M	387.2	387
96	R	371.2	371.4
97	F	454.2	454
98	J	526.2	526.0
99	J	569.3	568.6
100	J	470.2	569.7
101	F	458.2	458
102	F	440.2	440

رقم المركب	الطريقة	الكتلة المحسوبة	الكتلة الناتجة
169	R	458.2	457.9
170	R	510.1	509.5
171	R	456.2	455.7
172	J	567.2	566.9
173	B	576.2	575.4
178	R	458.2	457.2
180	U	435.2	435.4
181	R	470.2	470.3
182	F	486.2	486
183	F	468.2	468.6
184	F	484.2	484
185	U	429.2	428.7
186	R	475.1	474.9
187	L	581.2	581.2
188	M	455.2	454.8
189	F	468.2	468.6
190	E	483.2	483.5
191	K	555.2	555.4
192	F	442.2	442
193	D	417.2	417
194	R	500.3	500
195	K	486.3	486
197	L	462.2	462.3
198	I	512.1	512 & 514
200	R	533.2	533.5
201	L	490.2	490.4
202	K	519.2	519.4
204	W	486.3	486.4
205	V	428.2	428.4
206	W	444.3	444.5
207	K	458.3	458.4
208	R,W	490.2	490.4

رقم المركب	الطريقة	الكتلة المحسوبة	الكتلة الناتجة
103	K	498.2	498.3
104	M	469.2	469.5
105	B	379.1	379.4
107	R	569.2	568.9
108	E	569.2	568.7

رقم المركب	الطريقة	الكتلة المحسوبة	الكتلة الناتجة
210	K	567.2	567.5
211	K	526.2	526.2
212	K	513.2	513.5
213	W	449.2	449.3

سيتم في الجدول التالي عرض طرق التخليق العامة والبيانات التحليلية لمركبات إضافية طبقاً للاختراع الحالي، الكتلة المحسوبة (أي Mass Calc) هي MH^+.

رقم المركب	الطريقة	الكتلة المحسوبة	الكتلة الناتجة
214	D	405.2	405.8
215	D	403.2	403.7
216	F	470.2	470.5
217	F	472.2	472.8
218	F	437.1	437.9
219	F	439.2	439.8
220	F	506.2	506.3
221	R	387.2	386.8
222	G	345.2	345
223	R	493.2	492.7 & 494.7
224	F	456.2	455.7
225	C,P,E,X,J	543.2	543.5
226	C,P,E,X,J	583.2	583.4
227	F	458.2	458.3
228	E	455.2	455.5
229	F	474.2	474
230	F	474.2	474
231	F	490.1	490
232	F	456.2	456
233	F	492.2	492
234	F	524.1	524

رقم المركب	الطريقة	الكتلة المحسوبة	الكتلة الناتجة
525	E	509.1	509
526	E	493.1	493
527	E	509.1	509
528	E	475.1	475
529	E	455.2	455
530	E	525.1	525
531	E	471.2	471
532	E	455.2	455
533	P,Q,E	473.2	473.2
534	P,Q,R	441.2	441.4
535	P,Q,E	457.2	457.2
536	P,J,Q,E	495.2	495.3
537	G, Q, E	455.2	455.4
538	G, Q, E	475.2	475.2
539	P,Q,E	459.2	459.2
540	P,Q,E	443.2	443.3
541	R	443.2	443
542	R	470.2	470
543	R	475.1	475
544	R	476.1	476
545	P,J,Q,E	479.1	479.2

رقم المركب	الطريقة	الكتلة المحسوبة	الكتلة الناتجة
235	F	558.1	558
236	F	470.2	470
237	F	486.2	486
238	W	457.3	456.7
239	C,P,E,X,J	586.1	586.3
240	K	443.3	442.9
241	B	421.1	421.2
242	B	377.2	377.2
243	D	402.2	402
244	D	416.3	416
245	F	424.2	424.8
246	F	424.2	424.5
247	F	436.2	436.8
248	F	440.2	440.7
249	G	359.2	359.2
250	F	504.1	504.3
251	F	488.2	488.3
252	F	550.1	550.6
253	F	552.1	552.3
254	F	582.0	582.2
255	F	584.1	584.3
256	F	548.1	548.3
257	F	550.1	550.2
258	F	492.2	492
259	F	524.2	524
260	F	486.2	486
261	F	498.2	498
262	F	492.2	492
263	F	492.2	492
264	F	592.1	592

رقم المركب	الطريقة	الكتلة المحسوبة	الكتلة الناتجة
546	P,J,Q,E	459.2	459.3
547	P,Q,E	423.2	423.2
548	B,Q,E	521.1	521.3 & 523.3
549	B,Q,E	490.1	490.1 & 492.1
550	R	537.1	537
551	R	503.2	503
552	R	537.1	537
553	R	499.2	499
554	R	485.2	485
555	B,Q,E	445.2	445.3
556	B,Q,E	429.1	429.1
557	B,Q,E	382.2	382.3
558	E	527.1	527
559	E	473.2	473
560	E	527.1	527
561	E	473.2	473
562	E	442.2	442
563	E	442.2	442
564	E	441.2	441
565	E	466.2	466
566	E	489.2	489.2
567	E	505.2	505.3
568	E	489.2	489.2
569	E	457.2	457.2
570	E	439.2	439.1
571	E	453.2	453.1
572	E	473.2	473.6
573	E	527.1	527
574	R	537.2	537
575	P,J,Q,E	475.2	475.2

رقم المركب	الطريقة	الكتلة المحسوبة	الكتلة الناتجة
265	F	506.2	506
266	G	423.1	422.8
267	F	534.1	534.2
268	F	536.1	536.2
269	E	533.1	533.3
270	F	518.1	518.4
271	E	405.2	404.9
272	E	447.1	447
273	E	459.2	459
274	E	489.1	489
275	J	449.1	449.2 & 451.2
276	J	506.2	506.3 & 508.3
277	J	479.2	479.3 & 481.2
278	G	409.1	408.7
279	F	520.1	520.4
280	B,Q,R	425.2	425.4
283	B,Q,E	491.2	491.3
284	F	522.1	522.2
285	F	504.1	504.3
286	F	504.1	504.3
287	E	431.1	431
288	E	459.2	459
289	E	459.2	459
290	F	420.2	420.4
291	F	431.2	431.9
292	F	438.2	438.2
293	G	371.2	370.8
294	E	369.2	368.9

رقم المركب	الطريقة	الكتلة المحسوبة	الكتلة الناتجة
576	P,J,Q,E	459.2	459.3
577	P,J,T,Q,E	523.1	525.4
578	J, Q, E	457.2	457.2
579	P,J,T,Q,E	519.1	521.5
580	P,J,T,Q,E	519.1	519.3
581		345.2	345.2
582	E	521.2	521
583	B,T,Q,E	491.1	491.2
584	R	475.2	475.6
585	B,T,Q,E	491.1	491.5
586	P,J,Q,R	475.2	475.3
587	B,Q,E	551.2	551.3
588	E	563.1	563.2
589	E	563.1	563.3
590	F	502.2	502.6
591	F	502.2	502.6
592	B,Q,E,A,E	461.2	461.4
593	B,Q,E,A,E	461.2	461.5
594	B	551.2	551.3
595	E	513.1	513.4
596	E	513.1	513.2
597	E	521.2	521.5
598	E	471.2	471.5
599	E	543.1	545.3
600	E	503.2	503.4
601	E	529.1	529.2
602	E	503.2	503.4
603	E	529.1	529.2

رقم المركب	الطريقة	الكتلة المحسوبة	الكتلة الناتجة
295	E	411.2	410.8
296	E	395.2	394.8
297	E	423.2	423
298	F	476.1	476.1
299	F	478.1	478.3
300	J	546.2	546.4
301	K	532.2	532.2
302	E	423.2	423.3
303	E	423.2	423.2
304	F	456.2	456.4
305	AF	447.1	447.1
306	R	463.1	463.4 & 465.4
307	R	491.2	491.3 & 493.3
308	E	449.1	448.6 & 450.6
309	R	463.1	462.7 & 464.7
310	R	477.1	477.3 & 479.3
311	F	455.2	455.8
312	F	457.2	457.7
313	R	491.2	491.3
314	F	472.2	472.2
315	F	484.2	484.4
316	F	484.1	484
317	F	490.2	490
318	F	474.2	474
319	F	482.2	481.6
320	F	484.2	484.4
321	F	466.3	465.8
322	B	632.2	632.3

رقم المركب	الطريقة	الكتلة المحسوبة	الكتلة الناتجة
604	E	567.1	567.1
605	E	567.1	567.2
606	E	585.1	585.3
607	E	531.1	531.5
608	E	585.1	585.4
609	E	569.1	569.43
610	E	569.1	569.43
611	F	518.2	518.5
612	E	587.1	587.4
613	F	518.2	518.5
614	E	587.1	587.3
615	P,J,T,Q,R	521.1	521.3
616	P,J,T,Q,R	519.1	521.5
617	B,Q,F	532.2	532.4
618	R	441.2	441.3 & 443.3
619	R	455.2	455.3 & 457.3
620	E	581.1	581.2
621	E	581.1	581.2
622	P,J,Q,E	488.2	488.2
623	P,J,Q,E	468.2	468.3
624	P,J,Q,E	452.2	452.3
625	R	489.2	489.3
626	R	489.2	489.3
627	J,Q,E	555.2	555.7
628	J,Q,E	535.2	535.4
629	J,Q,E	519.2	519.6
630	E	483.2	483.4
631	F	498.2	498.5

رقم المركب	الطريقة	الكتلة المحسوبة	الكتلة الناتجة
323	B	618.1	618.4
324	F	478.3	478.3
325	E	481.2	481.3
326	E	465.1	465.3
327	E	427.2	427.2
328	F	505.2	505.5
329	J	454.2	454.4 & 456.4
330	J	385.3	385.3
331	F,B	554.2	554.4
332	E	497.2	497
333	R	481.1	481.2
334	L	560.1	560.2
335	AG	532.1	532.2
336	E	397.2	396.8
337	E	441.2	441.4
338	E	413.2	413.5
339	V	454.2	454.5
340	F	482.2	482.5
341	R	519.1	519.4
342	R	509.1	509.4
343	Q, R	459.2	459.4
344	E & M	397.2	397
345	E	431.1	431.2
346	F	476.2	476.1
347	E	427.2	427.4
348	E	445.1	445.1
349	J	602.3	602.7
350	F	546.1	546.3
351	D	548.1	548.4
352	E	479.2	479.4

رقم المركب	الطريقة	الكتلة المحسوبة	الكتلة الناتجة
632	F	482.2	482.4
633	E	537.2	537
634	E	537.2	537
635	E	505.2	505
636	E	531.1	531
637	E	531.1	531
638	E	531.1	531.1
639	E	563.1	563.2
640	E	521.2	521
641	E	489.2	489
642	F	516.2	516
643	F	500.2	500
644	E	565.1	565
645	E	533.1	533
646	F	544.2	544
647	P,J,X, Q,E	488.1	488.2
648	F	504.1	504.1
649	F	488.2	488.2
650	F	488.2	488.2
651	J,Q,E	546.2	546.6
652	P,J,X, Q,E	472.1	472.3
653	J, Q, E	496.2	496.4
654	J, Q, E	527.2	527.6
655	P,J,Q, E	538.3	538.5
656	P,J,Q, E	588.3	588.6
657	E	568.3	568.3
658	F	524.2	524.3
659	J,Q,E	516.2	516.4
660	E	466.2	466.4
660	E	466.2	466

رقم المركب	الطريقة	الكتلة المحسوبة	الكتلة الناتجة
353	AI	468.2	468.5
354	R	569.1	569.3
355	F	470.2	470.4
356	Y	492.1	492.3
357	AG	411.2	411
358	F	472.2	472.4
359	F	454.2	454.5
360	E	487.1	487
361	E	517.1	517
362	R	475.2	475.3
363	AG	454.2	454
364	B,Q,R	527.2	527.4
365	B,Q,F	496.2	496.3
366	B,Q,R	531.2	531.6
367	E	469.2	469.5
368	R	505.2	505.4
369	AG	453.2	453
370	F	470.2	470.5
371	B,Q,R,V	427.1	427.2
372	B,Q,F,V	396.2	396.2
373	B,Q,R,V	431.2	431.3
374	T	507.2	507
375	F	472.2	472.4
376	E	469.2	469.5
377	E	473.1	473.2
378	F, M	504.1	504.1 & 506.1

رقم المركب	الطريقة	الكتلة المحسوبة	الكتلة الناتجة
661	J,Q,E	496.2	496.3
662	P,J,Q, E, V,D	510.2	510.5
663	P,J,Q, E,V,D	560.2	560.5
664	F	504.2	504
665	F	504.2	504
666	F	484.2	484
667	E	469.2	469
668	E	489.2	489
669	E	489.2	489
670	P,J,T, Q,E	532.1	534.2
671	F	468.2	468
672	E	455.2	455
673	E	457.2	457
674	J,T,Q, E	566.1	566.2 & 568.2
675	J,T,Q, F	547.1	547.3 & 549.3
676	F	468.2	468
677	J,T,Q, E	516.1	516.3 & 518.3
678	X,J,Q, E	536.2	536.3 & 538.3
679	E	473.2	473.2
680	E	473.2	473.2
681	E	439.2	439.5
682	E	441.2	441.5
683	E	453.2	453.3
684	F	456.2	456.3
685	F	454.2	454.2
686	F	468.2	468.4

رقم المركب	الطريقة	الكتلة المحسوبة	الكتلة الناتجة
379	Y	476.2	476.4
380	E & M	475.1	475
381	E & M	517.1	517
382	AG	489.1	489
383	AG	531.1	531
384	Y	494.1	494.4
385	Y	494.1	494.4
386	B,T,Q,R, V	509.1	511.3
387	B,T,Q,R, V	475.0	477.4
388	B,T,Q,R, V	459.1	459.2
389	B,T,Q,R, V	477.1	479.3
390	R	459.1	459.3
391	B,T,Q,F, V	490.1	492.3
392	B,T,Q,F, V	492.1	494.3
393	F,M	426.2	426.3 & 428.3
394	F, M	488.1	488.4 & 490.4
395	R, M	489.1	489.3 & 491.3
396	R, M	473.1	473.3 & 475.3
397	R, M	491.1	491.4 & 493.4
398	R, M	503.1	503.2 & 504.2
399	E	443.2	443.3
400	E	473.2	473.1
401	F	468.2	468.4
402	B,Q,R,M	445.2	445.5

رقم المركب	الطريقة	الكتلة المحسوبة	الكتلة الناتجة
687	J,X,Q, E	522.1	522.3 & 524.3
688	E	470.2	470
689	E	470.2	470
690	E	450.2	450
691	F	451.2	451
692	P,F	550.2	550.6
693	P,F,A, E	460.1	460.2
694	B,C,E	585.2	585.5
695	X,J,Q, E	502.1	502.6 & 504.6
696	B,C,E ,A,E	495.1	495.4
698	F	542.1	542.5
699	J	542.1	542.3
700	F	542.1	542.6
701	F	592.1	594.5
702	F	538.2	540.5
703	P,X,J, Q,E	550.2	550.6
704	P,X,J, Q,E	500.2	500.7
705	P,X,J, Q,E	516.1	516.3
706	P,J,Q, E	500.2	500.3
707	P,J,Q, E	516.2	516.4
708	P,J,Q, E	482.2	482.3
709	Y	592.1	592.3
710	Y	592.1	592.3
711	P,J,Q, F	481.2	481.3

رقم المركب	الطريقة	الكتلة المحسوبة	الكتلة الناتجة
403	F	452.2	452.4
404	E	467.2	467.6
405	F	466.2	466.2
406	F	450.2	450.4
407	F	470.2	470.4
408	E	441.2	441.4
409	E	473.1	473.3
410	E	473.1	473.6
411	E	491.2	491.3
412	E	491.2	491.4
413	E	441.2	441.5
414	E	473.2	473.3
415	R	481.2	481.4
416	R	479.2	479.3
417	R	545.1	545.1
418	R	543.1	543.6
419	R	533.1	533
420	Q,F,B,V, X,Y	502.2	502.3
421	J	458.2	458.3
422	F, M	426.2	426.2
423	E, M	425.2	425.4
424	E	441.2	441.3
425	E	473.2	473.6
426	E	473.2	473.6
427	E	465.2	465.4
428	F	468.2	468.5
429	F	468.2	468.5
430	E	451.2	451.1
431	E	435.2	435.3

رقم المركب	الطريقة	الكتلة المحسوبة	الكتلة الناتجة
712	F	558.1	560.3
713	J	536.2	536.4 & 538.4
714	C,P,E, X,J	536.2	536.5
715	C,P,E, X,J	550.2	550.4
716	C,P,E, X,J	551.2	551.3
717	B	363.2	363
718	G	622.2	622
719	M	522.2	522
720	E	564.2	564
721	F	558.1	558.2
722	F	464.2	464.3
723	C,P,E, X,J	579.2	579.5
724	C,P,E, X,J	550.2	550.4
725	C,P,E, X,J	529.1	529.3
726	E	493.2	493
727	B,Q,E	441.2	441.3
728	B	507.2	507
729	E	425.2	425
730	B,Q,E	443.2	443.3
731	J,Q,E	484.2	484.3
732	B,Q,E	439.2	439.5
733	E	437.2	437
734	Y	560.1	560.3
735	C,P,E, X,J	515.1	515.3
736	F	498.2	498.3
737	F	498.2	498.2
738	F	498.2	498.3
739	E	443.2	443.5
740	E	443.2	443.5

رقم المركب	الطريقة	الكتلة المحسوبة	الكتلة الناتجة
432	E	461.2	461.5
433	B,Q,R,M	425.2	425.3 & 427.3
434	B,Q,R,M	441.2	441.5 & 443.5
435	P,Q,R	459.2	459.4
436	E	425.2	425.2
437	R	529.2	529.2
438	F & M	428.2	428
439	F & M	426.2	426
440	E	509.1	509
441	E	477.1	477
442	F	468.2	468.6
443	E	467.2	467.6
444	E & M	413.2	413
445	E & M	445.2	445
446	E	487.2	487.7
447	R	531.1	531.3
448	R	547.1	547.3
449	E	501.1	501.4
450	E	501.1	501
451	E	485.2	485.4
452	E	551.1	551.5
453	E	519.1	519.4
454	E	537.1	537.4
455	E	487.1	487.4
456	E	505.1	505.4
457	E	487.2	487.4
458	E	437.2	437.5
459	E	455.2	455.5
460	F	468.2	468.6

رقم المركب	الطريقة	الكتلة المحسوبة	الكتلة الناتجة
741	E	443.2	443.5
742	E	455.2	455.3
743	E	439.2	439.4
744	E	457.2	457.3
745	E	457.2	457.4
746	F	480.2	480.3
747	P,V,E, J	466.2	466.4
748	P,V,E, J	467.2	467.4
749	F	494.2	494.5
750	E	451.2	451.2
751	R	536.2	536.2
752	P,V,E, J	452.2	452.2
753	P,V,E, J	502.2	502.1
754	V, E, J	491.2	491.3
755	P,V,E, J	478.2	478.3
756	M	522.1	522.4
758	J	532.2	532.4
759	B, Q, E	443.2	443.4
760	B,Q,E	467.2	467.5
761	B,Q,E	443.2	443.3
762	R	421.2	421.3
763	R	455.2	455.4
764	R	489.2	489.5
765	R	451.2	451.1
766	R	439.2	439.5
767	R	455.2	455.3
768	R	489.2	489.3
769	R	451.2	451.2
770	R	435.2	435.3

رقم المركب	الطريقة	الكتلة المحسوبة	الكتلة الناتجة
461	E	531.1	531.5
462	E	565.1	565.3
463	E	504.1	504.4
464	E	498.1	498.4
465	E	513.1	513.4
466	E	527.2	527.5
467	E & M	425.2	425
468	P,Q,R	427.2	427.4
469	E	459.1	459.3
470	P,Q,R	477.2	477.3
471	P,Q,R	477.2	477.2
472	J,Q,E	423.2	423.5
473	J,Q,E	427.2	427.4
474	G,Q,R	505.1	505.5 & 507.5
475	G,Q,E	505.1	505.5 & 507.5
476	R	453.2	453.4
477	E	493.2	493.4
478	F	490.2	490.5
479	E	441.2	441.4
480	E	475.2	475
481	G,Q,E	491.2	491.4
482	G,Q,E	491.2	491.4
483	E	427.2	427
484	E	443.2	443
485	E	477.2	477
486	E	423.2	423
487	E	477.2	477
488	E	423.2	423
489	E	425.2	425
490	E	475.1	475.2
491	E	493.2	493.3

رقم المركب	الطريقة	الكتلة المحسوبة	الكتلة الناتجة
771	R	435.2	435.3
772	R	465.2	465.4
773	R	435.2	435.4
774	J	490.2	490.3
775	G	504.2	504.2
776	G	518.2	518.4
777	J	532.1	532.4
778	V,E,J	459.2	459.4
779	E	419.2	419
780	E	433.2	433
781	E	447.2	447
782	J	518.2	518.4
783	G	573.2	573.6
784	E	461.1	461.3
785	E	439.2	439.5
786	G	485.2	485
787	G	500.2	500
788	G	500.2	500
789	V,E,J	503.2	503.6
790	J	476.2	476.2
791	P,V,E,J	479.2	479.4
792	R	422.2	422.3
793	R	439.2	439.4
794	R	489.2	489.3
795	R	427.2	427.2
796	V,E,J	424.2	424.2
797	L	492.2	492.5
798	L	494.2	494.4
799	R	422.2	422.4
800	J,Q,E	502.2	502.2
801	J,Q,E	486.2	486.2 & 488.2

رقم المركب	الطريقة	الكتلة المحسوبة	الكتلة الناتجة
492	E	485.2	485.3
493	E	457.2	457.3
494	E	491.2	491.5
495	E	437.2	437.5
496	E	437.2	437.5
497	E	505.1	505.3
498	E	503.1	503.3
499	E	483.1	483.3
500	E	537.1	537.3
501	E	503.1	503.3
502	E	469.1	469.3
503	E	519.1	419.4
504	E	517.1	517.3
505	E	497.1	497.5
506	E	551.1	551.5
507	E	517.1	517.3
508	E	483.1	483.3
509	E	409.2	409
510	E	405.2	405
511	E	475.2	475
512	E	425.2	425
513	E	409.2	409
514	F	484.2	484.3
515	E	503.2	503.2
516	B,T,Q,E	503.1	505.3
517	B,T,Q,E	503.1	505.1
518	E	503.2	503.6
519	R	457.2	457.3
520	R	493.1	493
521	R	487.2	487

رقم المركب	الطريقة	الكتلة المحسوبة	الكتلة الناتجة
802	P,J,Q,E	502.2	502.6
803	P,J,Q,E	486.2	486.4
804	P,J,Q,E	502.2	502.3
805	P,J,Q,E,V	438.2	438.4
806	P,J,Q,E,V	488.2	488.3
807	E,M	468.2	468.5 & 470.5
808	AF	509.1	509.1
809	AF	475.1	475.1
810	AF	459.1	459.1
811	AF	459.1	459
812	AF	481.2	481.2
813	AF	431.2	431.3
814	AF	447.1	447.2
815	AF	431.2	431.3
816	AF	449.1	449.2
817	AF	497.1	497.1
818	AF	414.2	414.4
819	AG	546.1	546.4
820	E	475.1	475.1
821	E	487.1	487
822	E	517.1	517
823	E	473.1	473.6
824	E	473.2	473.3
825	E	501.1	501
826	E	521.2	521
831	B,Q,F	514.2	514.6
832	B,Q,F	512.1	512.4
833	B,Q,F	528.2	528.4
834	B,Q,F	510.2	510.5
834	B,Q,F,M	412.1	412.5

رقم المركب	الطريقة	الكتلة المحسوبة	الكتلة الناتجة
522	R	487.2	487
523	R	503.2	503
524	E	477.1	477

رقم المركب	الطريقة	الكتلة المحسوبة	الكتلة الناتجة
836	B,Q,F,M	410.2	410.3

مثال رقم (٢):

التعبير عن المستقبل:

أ- pCMV:

وبرغم توافر مجموعة مختلفة من النواقل التعبيرية للمهرة في هذا المجال بغرض الاستخدام في كل من المستقبلات الداخلية المنشأ وغير الداخلية المنشأ التي تمت مناقشتها في هذه الوثيقة، إلا أنه يفضل جداً أن يكون الناقل المستخدم عبارة عن PCMV. وتم ترسيب هذا الناقل باستخدام مجموعة مزرعة من النوع الأمريكي (ATCC) في ١٣ أكتوبر ١٩٩٨، (10801 University Blvd., Manassas, VA 20110-2209 USA) بموجب أحكام معاهدة بودابست للتعريف الدولي لإيداع الكائنات الحية الدقيقة لأغراض إجراءات البراءات. وتم اختبار الحمض النووي DNA بواسطة ATCC وتحديد ما إذا كان قابلاً للاستخدام. ولقد حددت الـ ATCC رقم الإيداع التالي للناقل PCMV: ATCC # 203351.

ب- إجراء نقل العدوى:

بالنسبة لإختبار تراكم IP (مثال ٣)، تم نقل الإصابة إلى خلايا HEK 293 بينما تم نقل الإصابة إلى الخلايا COS-7 في اختبار ربط DOI (مثال ٤). تعرف عدة طرق في هذا المجال يمكن

استخدامها لنقل الإصابة للخلايا. والطريقة التالية تمثل طريقة نموذجية لإجراءات نقل الإصابة المستخدمة هنا بالنسبة لخلايا COS-7 أو 293.

تم في اليوم الأول وضع خلايا COS-7 في أطباق بمعدل ١ × ١٠^{٧} خلية بكل طبق أو ٢ × ١٠^{٥} خلية في كل طبق، على الترتيب. في اليوم الثاني، تم نقل الإصابة إلى الخلايا أولاً بخلط ٠.٢٥ ميكرو جرام. cDNA في ٥٠ ميكرولتر DMEM خالي من المصل لكل عين ثم ٢ ميكرولتر ليبوفيكتامين في ٥٠ ميكرولتر DMEM خالي من المصل لكل عين. وتم بشكل ملائم خلط المحاليل solutions ("أوساط نقل الإصابة") وتمت حضانتها لمدة تتراوح من ١٥ إلى ٣٠ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. وتم غسل الخلايا باستخدام ٠.٥ مل PBS ثم تم خلط ٤٠٠ ميكرولتر أو ساط خالية من المصل مع أوساط نقل الإصابة وأضيفت إلى الخلايا. وتمت بعد ذلك الحضانة لمدة ٣ إلى ٤ ساعات عند ٣٧°م/ ٥٪ ثاني أكسيد كربون CO_2 . ثم تم نزع أوساط نقل الإصابة واستبدالها بأوساط نمو منتظمة بواقع ١ مل/ عين.

بالنسبة للخلايا 293 ، في اليوم الأول، تم فصل ١٣ × ١٠^{٦} من الخلايا 293 لكل طبق ١٥٠ مم من الأطباق. في اليوم الثاني، تمت إضافة٢ مل Optimen I المصل (شركة Invitrogen) لكل طبق وتبع ذلك إضافة ٦٠ ميكرولتر من lipofectamine و ١٦ ميكروجرام من cDNA . لاحظ أن lipofectamine يجب أن يضاف إلى Optimen I ويخلط جيداً قبل إضافة cDNA . بيما يتم تشكيل المعقدات بين lipofectamine و cDNA يتم بحرص شفط الأوساط ويتم بطريقة سلسلة شطف الخلايا باستخدام ٥ مل من أوساط Optemen I لكل طبق ويضاف ٢ مل من محلول نقل العدوى ويلي ذلك الحضانة لمدة ٥ ساعات عند ٣٧°م في حضانة CO_2 ٥٪. ويتم بعد ذلك شفط الأطباق بحرص ويضاف ٢٥ مل من أوساط كاملة لكل طبق ومن ثم تتم حضانة الخلايا إلى حين استخدامها.

مثال رقم (٣):

اختبارات تراكم فوسفات إنوسيتول (IP):

أ- مستقبل $5\text{-}HT_{2A}$:

تم اختبار مركبات الاختراع للوقوف على قدرتها على تنشيط استنساخ مستقبل $5\text{-}HT_{2A}$ باستخدام اختبار تراكم (IP). وبشكل مختصر، تم نقل الإصابة بشكل مؤقت إلى خلايا HEK293 بالناقل التعبيري pCMV الذي يحتوي على مستقبل $5\text{-}HT_{2A}$ بشري (للإطلاع على متوالية المستقبل، راجع براءة الاختراع الأمريكية رقم 6 541 209، هوية متوالية رقم : ٢٤) كما تم وصف ذلك في مثال (٢). تم إجراء اختبار تراكم IP كما سيتم وصف ذلك لاحقاً. ويكون لبعض مركبات الاختراع قيم نشاط تتراوح من حوالي ٧٥ ميكرومولار إلى حوالي ٠.٦ نانومولار في هذا الاختبار.

ب- مستقبل $5\text{-}HT_{2A}$ نشط من حيث التكوين:-

تم اختبار مركبات الاختراع للوقوف على قدرتها على تثبيط إستنساخ مستقبل $5\text{-}HT_{2A}$ نشط من حيث التكوين باستخدام اختبار تراكم IP . وبشكل مختصر، تم نقل الإصابة بشكل مؤقت إلى خلايا HEK293 بالناقل التعبيري pCMV الذي يحتوي على مستقبل $5\text{-}HT_{2A}$ بشري نشط من حيث التكوين (للإطلاع على متوالية المستقبل، راجع براءة الاختراع الأمريكية رقم 6 541 209، هوية متوالية رقم : ٣٠) كما تم وصف ذلك في مثال (٢). ثم يحتوي مستقبل $5\text{-}HT_{2A}$ البشري النشط من حيث التكوين على مستقبل $5\text{-}HT_{2A}$ بشري كما تم وصف ذلك في الجزء أ ماعدا أن الحلقة ٣ داخل الخلية (IC3) وكذلك الذيل السيتوبلامي cytoplamic tail تم استبدالهما بـ $5\text{-}HT_{2A}$ cDNA INI البشري المناظر. تم إجراء اختبار تراكم IP كما يتم وصف ذلك لاحقاً.

وكان لبعض مركبات الاختراع قيم نشاط تتراوح من حوالي ١٠ ميكرومولار إلى حـــوالي ٠.١ نانومولار في هذا الاختبار.

ج- طريقة اختبار تراكم IP:

في اليوم التالي لنقل الإصابة، تم نـــزع الأوساط وغسل الخلايا باستخدام ٥ مل PBS ومن ثـــم الشفط بحرص. وتمت معالجة الخلايا بالـــ trypsin باستخدام ٢ مل من trypsin ٠.٠٥٪ لمـــدة من ٢٠ إلى ٣٠ ثانية وتبع ذلك إضافة ١٠ مل من أوساط دافئة تسحق بلطف لفصـــل الخلايـــا، وتمت إضافة ١٣ مل إضافية من أوساط دافئة. وتم بعد ذلك عد الخلايا وإضافة ٥٥ ألف خليـــة إلى أطباق ٩٦ عين معالجة بـــ lysine D متعدد معقم. وسمح للخلايا بالربط لمدة ٦ ساعات من الحضانة عند ٣٧°م في من حضانة CO_2 ٥٪. وتم بعد ذلك شفط الأوسط بحرص وتمت إضافة ١٠٠ ميكرولتر من أوساط دافئة خالية من inositol إلـــى جانـــب إضـــافة ^3H – inositol ٠.٥ ميكروكوري لكل عين وتمت حضانة الأطباق لمدة من ١٨ إلى ٢٠ ساعة عند ٣٧°م في حضانة CO_2 ٥٪.

في اليوم التالي، تم بحرص شفط الأوساط ثم أضيف ٠.١ مل من وسط الاختبار تحتوي علـــى أوساط خالية من inositol خاليـــة مـــن المصـــل، و pargyline ١٠ ميكرومـــولار و lithium chloride ١٠ ملي مولار ومركب إختبار بالتركيزات الموضحة. ومن ثم تمت حضانة الأطبـــاق لمدة ثلاث ساعات عند ٣٧°م ثم تم شفط العيون بحرص. ثم أضيف ٢٠٠ ميكرولتر من formic acid ٠.١ مولار مبرد بالثلج لكل طبق. ويمكن بعد ذلك تجميد الأطباق عند تلك النقطة عنـــد – ٨٠°م لحين المعالجة التالية. وبعد ذلك تم فك تجميد الأطباق المجمدة على مدار ســـاعة، وتـــم وضع محتويات العيون (حوالي ٢٢٠ ميكرولتر) على راتنج تبادل أيـــوني ion-exchange resin مغسول (AG 1-X8) في طبق ترشيح مسح متعدد وتمت حضانته لمدة ١٠ دقائق تبعها ترشـــيح

تحت ضغط خوائي. وتم بعد ذلك غسيل resin تسع مرات باستخدام ٢٠٠ ميكرولتر من الماء ثم تمت تصفية tritiated inositol phosphates (IP و IP2 و IP3) في طبق تجميع بإضافة ٢٠٠ ميكرولتر من ammonium formate ١ مولار وتمت الحضانة لمدة ١٠ دقائق إضافية. وتم بعد ذلك نقل سائل التصفية إلى قوارير وميض ٢٠ مل، وتمت إضافة ٨ مل من SuperMix أو كوكتيلات وميض آمنة Hi-Safe scintillation cocktails وتم عد القوارير لمدة من ٠.٥ إلى دقيقة واحدة في عداد وميض من نوع Watlac 1414.

مثال رقم (٤):

اختبارات الربط:

تم اختبار مركبات الاختراع للوقوف على قدرتها على ربط مستحضر غشاء نسيلة مستقبل 5-HT_{2A} باستخدام اختبار ربط مركب ترابطي مشع.

وبشكل مختصر، تم بشكل مؤقت نقل الإصابة لخلايا CO_2 بالناقل التعبيري pCMV الذي يحتوي على مستقبل 5-HT_{2A} بشري (للإطلاع على متوالية المستقبل راجع براءة الاختراع الأمريكية رقم 6 541 209، هوية متوالية رقم : ٢٤) كما تم وصف ذلك في مثال (٢).

أ- تحضير مستحضرات أغشية خام لاختبارات ربط:-

تم استنبات خلايا COS 7 مصابة بمستقبلات 5-HT_{2A} نتاج عودة الإتحاد الجيني لمدة ٤٨ ساعة بعد الإصابة، وتم تجميعها وغسلها بمحلول ملحي منظم بفوسفات مبردة بالثلج، عند رقم هيدروجيني pH ٧.٤ (PBS)، ثم تم طردها مركبات ٤٨٠٠٠ × g لمدة ٢٠ دقيقة عند ٤°م. وأعيد بعد ذلك تعليق كرية الخلايا في محلول غسيل منظم للرقم هيدروجيني pH يحتوي على HEPES بتركيز ٢٠ ملي مولار عند رقم هيدروجيني pH ٧.٤ و EDTA بتركيز ٠.١ ملي

مولار، وتم جعلها متجانسة على ثلج باستخدام Brinkman polytron وأعيد طردها مركزياً عند ٤٨٠٠٠ × g لمدة ٢٠ دقيقة عند ٤°م. ومن ثم أعيد تعليق الكرية الناتجة في HEPES بتركيز ٢٠ ملي مولار عند رقم هيدروجيني pH ٧.٤ وجعلها متجانسة فوق ثلج وطردها مركزياً (٤٨٠٠٠ × g لمدة ٢٠ دقيقة عند ٤°م). تم تخزين كريات الغشاء الخام عند -٨٠°م لحين الحاجة إليها في اختبارات ربط المركب الترابطي المشبع.

ب- إختبار ربط المركب الترابطي المشع [^{125}I]DOI:-

تم إجراء اختبارات ربط المركب الترابطي المشع لمستقبل 5-HT_{2A} بشري باستخدام [^{125}I]DOI المساعد لـ 5-HT_{2A} كمركب ترابطي مشع. لتحديد الربط غير النوعي، تم استخدام ١٠ DOI ميكرومولار في كل الاختبارات. ولأغراض دراسات الربط التنافسية، تم استخدام [^{125}I]DOI بتركيز ٠.٥ نانومولار وتم اختبار المركبات في نطاق التركيزات من ٠.٠١ نانومولار إلى ١٠ ميكرومولار. وتم إجراء الاختبارات بحجم كلي ٢٠٠ ميكرولتر في أطباق ترشيح Perkin ElmerGF/C ٩٦ عين في محلول اختبار منظم (Tris-HCl ٥٠ ملي مولار - عند رقم هيدروجيني pH ٧.٤ و EDTA ٠.٥ ملي مولار و $MgCl_2$ ٥٨ ملي مولار و pargyline ١٠ ميكرومولار). وتمت الحضانة لمدة ٦٠ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة وتم الإنتهاء منها بالترشيح السريع تحت ضغط مخفض لخليط التفاعل فوق مرشحات filters من الألياف الزجاجية glass fiber من نوع Whatman GF/G منقوعة مسبقاً في PEI ٠.٥٪ باستخدام وسيلة حصد خلايا من نوع Brandell . ومن ثم تم غسيل المرشحات filters عدة مرات بمحلول غسيل منظم مبرد بالثلج (Tris-HCl ٥٠ ملي مولار، رقم هيدروجيني pH ٧.٤). ومن ثم تم تجفيف الأطباق عند درجة حرارة الغرفة وتم عدها في عداد وميض من نوع Wallac micro Beta .

ويتم في الجدول التالي عرض بعض مركبات الاختراع الحالي وقيم النشاط المناظرة لها:-

رقم المركب	IC_{50} في اختبار ربط DOI (نانومولار)
٢٣	١.١
٤٥	١٠.٢
٧٦	٥
١٦٠	١٣.٧

ويكون لبعض مركبات الاختراع الأخرى قيم نشاط تتراوح من حوالي ١٠ ميكرومولار إلى حوالي ٠.١ نانومولار في هذا الاختبار.

مثال رقم (٥):

٥ اختبارات تكتل الصفائح الدموية platelet aggreagation البشرية في المعمل:-

تم اختبار مركبات الاختراع للوقوف على قدرتها على تكتل الصفائح الدموية platelet aggreagation البشرية. تم إجراء اختبارات التكتل باستخدام مقياس التكتل الضوئي Chrono-Log من طراز 410 . ثم تجميع دم بشري (حوالي ١٠٠ مل) من مانحين بشريين في أنابيب Vacutainers زجاجية تحتوي على sodium citrate ٣.٨٪ (قمم زرقاء فاتحة) عند درجة حرارة الغرفة. ثم عزل بلازما غنية بالصفائح الدموية (PRP) عن طريق الطرد المركزي عند ١٠٠ × g لمدة ١٥ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. بعد نزع طبقة PRP المائية، تم تحضير بلازما قليلة الصفائح (PPP) عن طريق الطرد المركزي بسرعة عالية عند ٢٤٠٠ × g لمدة ٢٠ دقيقة. تم عد الصفائح وضبط تركيزها عند ٢٥٠٠٠٠ خلية / ميكرولتر بالتخفيف بـ PPPP . تم إجراء اختبارات التكتل طبقاً لتعليمات القائم بالتصنيع. وبشكل مختصر، تم تقليب معلق من ٤٥٠ ميكرولتر من PKP في كفيت زجاجية (١٢٠٠ لفة في الدقيقة) وبعد الوصول إلى خط

الأساسي، تمت إضافة ADP ١ ميكرومولار وتبع ذلك إضافة إما محلول ملحي أو 5HT بتركيز ١ ميكرومولار والمركب قيد البحث (بتركيزات مطلوبة) وتم تسجيل إستجابة التكتل. تؤدي تركيزات ADP المستخدمة إلى تكتل أقصى يتراوح من ١٠ إلى ٢٠٪ تقريباً. كان تركيز 5-HT مناظراً للتركيز الذي يعطى أقصى فعالية. تم حساب النسبة المئوية لتثبيط التكتل من أقصى نقص في الكثافة الضوئية لعينات المقارنة والعينات المحتوية على المثبطات. تم فقط تقييم التأثير التآزري. كان لبعض مركبات الاختراع قيم نشاط تتراوح من حوالي ٨٠ ميكرومولار إلى حوالي ١ نانومولار في هذا الاختبار. وكان لمركبات أخرى من الاختراع قيم نشاط تتراوح من حوالي ٨ ميكرمولار إلى حوالي ٢ نانومولار في هذا الاختبار.

مثال رقم (٦):

فعالية مركبات الاختراع في توهين الحركة الناتج عن DoI في الجرذان:

تم في هذا المثال اختبار مركبات للاختراع مثل المركب (١) والمركب (٢٦) لمعرفة فعالية العامل المساعد العكسية بتحديد ما إذا كان يمكن لتلك المركبات توهين الحركة الناتج عن DoI في الجرذان في بيئة جديدة. ويعتبر الـ DoI عامل مساعد لمستقبل $5\text{-}HT_{2A/2C}$ فعال يعبر حاجز المخ الدموي.

الحيوانات:

تم استخدام ذكور جرذان Sprague - Dawley (Harlan, san Diego, CA) تزن بين ٢٠٠-٣٠٠ جم في كل الاختبارات. وتم تسكين الجرذان بواقع ثلاثة إلى أربعة في كل قفص. وكانت تلك الجرذان جديدة ولم يسبق إخضاعها للتجارب أو العلاج بالعقاقير. وتم توفير الجرذان قبل الاختبار بفترة تتراوح بين يوم وثلاثة أيام لتأقلمها مع التعامل التجريبي. وتم منع الطعام والشراب عنها طوال الليل قبل الاختبار.

المركبات:

تم الحصول على (R) - DoI HCL ($C_{11}H_{16}$ INO_2 HCl) من شركة Sigma-Aldrich وتمت إذابته في محلول ملحي بتركيز ٠.٩٪. وتم تخليق مركبات الاختراع في شركة Arena Pharmaceuticals Inc وتمت إذابتها في ١٠٠٪ PEG400. وتم حقن DoI تحت الجلد بحجم مقداره ١ مل/ كجم، في حين تم إعطاء مركبات الاختراع عن طريق الفم بحجم مقداره ٢ مل/ كجم.

الإجراء:

تم استخدام "Motor Monitor" (من شركة: Hamilton-Kinder, Poway, CA) في قياس كل الفعاليات. ولقد سجل هذا الجهاز حركة الأجزاء الخلفية باستخدام أشعة ضوئية تحت حمراء.

ولقد تم إجراء اختبارات الفعلية الحركية أثناء الفترة النهارية (٦٣٠-١٨٣٠) بين التاسعة صباحاً والرابعة بعد الظهر. وتم السماح للحيوانات بالتأقلم لمدة ٣٠ دقيقة مع غرفة الاختبار قبل البدء في الاختبار.

وعند تحديد تأثيرات مركبات الاختراع على قلة الفعالية الناتج عن DoI، تم في البداية حقن الحيوانات بمادة حاملة carrier أو بمركب الاختراع (٥٠ ميكرومول/ كجم) في أقفاصها السكنية. وبعد مرور ستين دقيقة، تم الحقن بمحلول ملحي أو DoI (٠.٣ مجم/ كجم ملح). وبعد إعطاء DoI بفترة ١٠ دقائق، تم وضع الحيوانات في جهاز الفعالية وتم قياس فعالية الأجزاء الخلفية لمدة ١٠ دقائق.

تم تحليل النتائج (الحركات الخلفية الإجمالية خلال ١٠ دقائق) بواسطة اختبار -t. وكان احتمال الصدفة P أقل من ٠.٥٪ وهو ذات مغذى.

مثال (٧): ربط المستقبل $5\text{-}HT_{2A}$ في المعمل:

الحيوانات:

تم قتل الحيوانات (من جرذان Sprague-Dawley) وتم تشريح الأمخاخ بسرعة وتجميدها في أيزو بنتان والحفاظ عليها عند – ٤٢ °م. وتم تحضير القطاعات الأفقية على جهاز تثبيت درجات الحرارة المنخفضة والحفاظ عليها عند – ٢٠ °م.

نظام إزاحة الـ LSD:

ويعتبر مركب Lysergic acid diethylamide (LSD) مستقبل $5\text{-}HT_{2A}$ فعال ومجموعة ترابطية لمستقبل D2 dopamine. ويشتمل بيان لانتقائية المركبات لأي من هذية المستقبلين أو لكليهما على إزالة لمركب LSD مربوط بالترقيم الإشعاعي من قطاعات مخية معالجة مسبقاً. وتم من أجل هذه الدراسات استخدام ^{125}I-LSD مرقوم إشعاعياً :

(NEN Life Sciences, Boston, Mass., Catalogue Number NEX-199)، وتم أيضاً استخدام : spiperone (RBI, Natick, Mass. Catalogue number s-128). ومستقبل $5\text{-}HT_{2A}$ ومضاد لمستقبل D2– dopamine. ولقد تكّون المحلول المنظم من ٥٠ نانو مولار TRIS - HCL، بأس هيدروجيني pH ٧.٤.

وتم عمل حضانة لقطاعات المخ في (أ) محلول منظم بالإضافة إلى ١ نانو مولار ^{125}I-LSD، و(ب) محلول منظم بالإضافة إلى ١ نانو مولار ^{125}I-LSD و١ ميكرو مولار spiperone أو محلول منظم بالإضافة إلى ١ نانو مولار ^{125}I-LSD و١ ميكرو مولار من المركب (١) لمدة ٣٠

دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. وتم بعد ذلك غسيل القطاعات مرتان × ١٠ دقائق عند ٤° م في محلول منظم، ثم بعد ذلك في H_2O مقطر لمدة ٢٠ ثانية. وتم بعد ذلك تجفيف الشرائح بالهواء.

وبعد التجفيف، تم تراكم القطاعات على فيلم أشعة إكس (Kodak Hperfilm) وتعريضها لذلك لمدة ٤ أيام.

٥ مثال رقم (٨):

دراسات إحلال مستقبل serotonin 5-HT_{2A} لدى القردة:

تم في هذا المثال قياس إحلال المستقبل 5-HT_{2A} لمركب الاختراع رقم (١). وتم إجراء الدراسة على قردة الريّص باستخدام PET and ^{18}F-altanserin.

المجموعة الترابطية الإشعاعية:

١٠ كانت المجموعة الترابطية الإشعاعية PET المستخدمة في دراسات الإحلال عبارة عن ^{18}F-altanserin. ويتم تحقيق التخليق الإشعاعي لمجموعة ^{18}F-altanserin بفعاليات نوعية مرتفعة ويتناسب مع الترقيم الإشعاعي لمستقبلات $5HT_{2a}$ في الكائن الحي (أنظر: Staley et al., Nucl. Med. Biol., 28:271-279 (2001). والمراجع المذكورة فيه). وتم التحقق من نتائج رقابة الجودة (النقاء الكيميائي والكيميائي الإشعاعي والفعالية النوعية والثبات.. الخ) والربط الملائم للمجموعة

١٥ الترابطية الإشعاعية في شرائح مخ الجرذ قبل الاستخدام في تجارب الـ PET.

جرعات العقاقير والصيغ:

تمت إذابة المادة العلاجية الإشعاعية في محلول ملحي معقم بتركيز ٠.٩٪، وبأس هيدروجيني pH ٦-٧ تقريباً. وتمت إذابة مركبات الاختراع (المركب ١) في ٦٠٪ PEG 400 - ٤٠٪ محلول ملحي معقم في نفس يوم تجربة الـ PET.

ولقد أفادت دراسات إحلال مستقبل Serotonin $5HT_{2a}$ لدى البشر بالنسبة لـ

(grunder et al., Neuropsychopharmacology, 17:175-185 (1997), and Talvik- M100,907 Lofti et al., Psychophamacology, 148:400-403 (2000)).

ولقد ظهرت إحلالات كبيرة لمستقبلات $5HT_{2a}$ بالنسبة لجرعات مختلفة تعطي عن طريق الفم (تراوحت دراسات الجرعات من ٦ إلى ٢٠ مجم). فعلى سبيل المثال، تم الإفادة بإحلال يزيد عن ٩٠٪ بالنسبة لجرعة مقدارها ٢٠ مجم (Talvik-Lofti وآخرين، المرجع السابق)، والتي تترجم إلى ٠.٢٨ مجم/ كجم تقريباً. ويمكن بناء على ذلك توقيع توفير جرعة في الوريد مقدارها ٠.١ إلى ٠.٢ مجم/ كجم من M100,907 بصورة محتملة للإحلال الكبير للمستقبل. وتم استخدام جرعة من المركب (١) مقدارها ٠.٥ مجم/ كجم في هذه الدراسات.

تجارب PET:

تم تخدير القرد باستخدام كيتامين (١٠ مجم/ كجم) وتم إبقائه على تلك الحالة باستخدام ٠.٧ إلى ١.٢٥٪ أيزو فلوران. ويكون للقرد عادة خطين للحقن في الوريد، حيث يوجد واحد في كل ذراع. وتم استخدام أحد خطي الحقن في الوريد في إعطاء المجموعة الترابطية المشعة، في حين تم استخدام الخط الآخر في سحب عينات دم لبيانات الحركية الدوائية للمجموعة الترابطية المشعة بالإضافة إلى العقاقير الباردة. وتم بشكل عام أخذ عينات دم سريعة أثناء إعطاء المجموعة الترابطية المشعة التي كانت تتناقص بعد ذلك في نهاية الفحص الدقيق. وتم أخذ حجم من الدم مقداره ١ مل تقريباً بكل نقطة زمنية وكان يتم نبذه بالقوة الطاردة المركزية وتم عدّ جزء البلازما لتحديد الفعالية الإشعاعية في الدم.

وتم إجراء دراسة للتحكم المبدئي لقياس كثافات المستقبل الأساسية. وتم فصل فحوصات PET الدقيقة على القرد إلى أسبوعين على الأقل وتم إعطاء عقار (المركب ١) غير مرقم في الوريد، مذاب في ٨٠٪ PEG 400: ٤٠٪ محلول ملحي معقم.

تحليل بيانات PET:

تم تحليل بيانات PET باستخدام المخيخ كمنطقة مرجع واستخدام طريقة منقطة حجم التوزيع (DVR). ولقد تم تطبيق هذه الطريقة على تحليل بيانات PET ^{18}F-altanserin في دراسات الرئيسيات غير البشرية والبشرية (Smith et al., Synapse, 30: 380-392 (1998).

مثال رقم (٩):

تأثير مركبات الاختراع و Zolpidem على القدرة دلتا في الجرذان:

تم في هذا المثال مقارنة تأثير مركبات الاختراع، مثل المركب (١) والمركب (٢٦) على النوم والأرق مع عقار زولبيدم كعقار مقارنة. وتم إعطاء العقاقير أثناء منتصف الفترة النهارية (فترة الخمول).

وتم باختصار اختبار أربعة مركبات للاختراع تتضمن المركب (١) (١ مجم/ كجم) والمركب (٢٦) (١.٤ مجم/ كجم) لتحديد تأثيرها على متغيرات النوم وتمت مقارنتها مع الزولبيدم (٥ مجم/ كجم، Sigma, St. Louis) ومادة المقارنة الحاملة (٨٠٪ Tween 80، Sigma, St. Louis). وتم استخدام تصميم للمعايير المتكررة الذي كان كل جرذ فيه يتلقى سبعة جرعات منفصلة عن طريق التغذية بناسور معدي عن طريق الفم. وكانت الجرعات الأولى والسابعة مادة حاملة carrier وكانت الجرعات من الثانية إلى السادسة عبارة عن مركبات الاختبار والزولبيدم المعطاة بترتيب عكسي متوازن. وحيث يتم إعطاء كل الجرعات أثناء توصيل الجرذان بجهاز

التسجيل، وتم استخدام ٦٠٪ CO_2/ ٤٠٪ غاز O_2 للتسكين الخفيف أثناء عملية التغذية بالناسور المعدي عن طريق الفم. ولقد بدت الجرذان مسترجعة لصحتها بالكامل خلال ٦٠ ثانية من إتباع ذلك الإجراء. وقد مضت ثلاثة أيام على الأقل بين الجرعات. ولاختبار تأثير المركبات على ثبات النوم، أعطيت الجرعات خلال منتصف فترة الخمول العادية للجرذان (٦ ساعات بعد إضاءة النور). وأُعطيت الجرعات عادة بين ١٥: ١٣ و٤٥: ١٣ باستخدام تدوين لمدة ٢٤ ساعة. وتم جعل كل محاليل الجرعات جديدة في يوم إعطاء الجرعات. وبعد كل جرعة، تم بشكل مستمر التسجيل حتى يطفأ نور اليوم التالي (٣٠ ساعة تقريباً).

التسجيل للحيوانات والإجراءات الجراحية:

تم إيواء الحيوانات في غرفة تسجيل بدرجة حرارة مقننة بدورة للإضاءة والإظلام ١٢/ ١٢ (يُضاء النور في السابعة صباحاً) وبها طعام وماء متاح بدون قيد أو حد. وكانت درجة حرارة الغرفة (٢٤ + ٢ } م) ونسبة الرطوبة (٥٠ + ٢٠٪ كرطوبة نسبية) وتمت مراقبة ظروف الإضاءة باستمرار عن طريق جهاز كمبيوتر. وتم إعطاء العقاقير عن طريق التغذية بناسور عن طريق الفم مثلما سبق وصف ذلك، مع تحديد ثلاثة أيام على الأقل كفاصل زمني بين الجرعات وتمت معاينة الحيوانات يومياً طبقاً لإرشادات NIH.

وتم تجهيز ثمانية ذكور من جرذان ويستار (٣٠٠+٢٥ جم، Charles River, Wilmington, MA) بغرسات للتسجيل المستديم وللتسجيل المستمر للمخطط الدماغي الكهربائي (EEG) ومخطط العضلة الكهربائي (EMG). وتم تحت مخدر isoflurane (١-٤٪) حلاقة الفروة من الجزء العلوي للجمجمة وتم تطهير الجلد باستخدام Betadine and alcohol. وتم عمل تشريح لخط منتصف الظهر وانكمشت العضلة الصدغية وتم كي الجمجمة وتنظيفها بدقة باستخدام محلول hydrogen peroxide ٢٪. وتم غرس براغي من الصلب الذي لا يصدأ (000 #) في الجمجمة

واستخدامها كأقطاب خارج الأم الجافية. وتم وضع أقطاب الـ EEG بشكل جانبي عند AP + ٢ مم من اليافوخ وML ٢ مم وعند AP -٦ مم وML ٣ مم. وتمت خياطة أقطاب السلك الصلب الذي لا يصدأ العديدة الجدائل الملتوية بشكل جانبي في عضلات الرقبة لتسجيل الـ EMG. وتم لحام أقطاب الـ EMG وEEG مع موصل مقبس الرأس الذي تم تثبيته بالجمجمة باستخدام أكريلك سني. وتم قفل مواضع التشريح باستخدام خيط (حرير ٤-٠) وإعطاء مضادات حيوية موضعياً. وتم تخفيف الألم بواسطة مسكن ممتد المفعول (Buprenorphine) يتم إعطاؤه في العضل مرة واحدة بعد الجراحة. وتم بعد الجراحة وضع كل حيوان في قفص نظيف وملاحظته حتى يتم شفائه. وتم السماح للحيوانات بأسبوع واحد على الأقل بعد الجراحة للشفاء قبل بدء الدراسة.

وتم بالنسبة لتسجيلات النوم توصيل الحيوانات عن طريق كبل وعضو توحيد بالتوازن العكسي مع جهاز تجميع البيانات العصبية- موديل ١٥(Grass-Telefactor, West Warwick, RI). وتم السماح للحيوانات بفترة للتأقلم مقدارها ٤٨ ساعة على الأقل قبل بدء التجربة وتم توصيلها بجهاز التسجيل بشكل متصل طوال فترة التجريب فيما عدا فترات استبدال الكبلات التالفة. وتم تحويل إشارات الـ EEG وEMG المكبرة إلى أرقام وتخزينها في الكمبيوتر باستخدام برنامج Sleep Sign (Kissei Comtec, Irvine CA).

تحليل البيانات:

تم تسجيل بيانات EEG وEMG بصورة مرئية على فترات ١٠ ثواني لليقظة (W)، وREMS، وNREMS. وتم تحليل بيانات التقييم والتعبير عنها كفترة زمنية يتم قضائها في كل حالة كل نصف ساعة. وتم حساب طول نوبة النوم وعدد النوبات لكل حالة في خانات بالساعات. وتكونت "النوبة" من فترتين متتاليتين على الأقل لكل حالة. وتم أيضاً تحليل الموجة دلتا EEG (٠.٥ -

٣.٥ هيرتز) داخل NREMS في خانات بالساعات. وتم الحصول على أطياف الـ EEG أثناء NREMS بعيداً عن الكمبيوتر وباستخدام خوارزم فورير للتحويل السريع عن كل الفترات وبدون تدخل من الإنسان. وتمت معايرة الموجة دلتا إلى متوسط الموجة دلتا في NREMS بين ٠٠: ٢٣ و٠٠: ١، وهو الوقت الذي تكون فيه الموجة دلتا منخفضة عادة.

وتم تحليل البيانات باستخدام المعايير المتكررة ANOVA. وتم بشكل منفصل تحليل بيانات مرحلة الإضاءة ومرحلة الإظلام. وتم تحليل كل من تأثير العلاج في كل جرذ وتأثير فترة العلاج المنقضية في كل جرذ. وحيث تم إجراء مقارنتين، فإن أقل قيمة لاحتمال صدفة "أ" أقل من ٠.٠٢٥ كان مطلوباً للتحليل العام. وعندما تم كشف المغذى الإحصائي من معايير ANOVA، تم إجراء اختبارات t- التي تقارن كل المركبات مع مادة حاملة carrier ومركبات الاختبار مع الزولبدم.

مثال رقم (١٠):

كفاءة مركبات الاختراع في تثبيط إصابة الخلايا الدبقية البشرية بفيروس IC:

يمكن أن يظهر مركب الاختراع تثبيطاً لإصابة الخلايا الدبقية البشرية بفيروس JC باستخدام نموذجي معملي لـ Elphick et al. [*Science* (2004) 306:1380-1383]، كما تم وصف ذلك أساساً هنا بشكل مختصر.

الخلايا وفيروس JC:

يتم استخدام سلالة الخلايا الدبقية البشرية SVG (أو نسيلة فرعية منها مناسبة، مثل SVG-A) لإجراء تلك التجارب. SVG هي سلالة خلايا دبقية بشرية يتم الحصول عليها بتحويل خلايا دبقية لجنين بشري عن طريق طفرة SV 40 ناقصة المنشأ [Major et al., *Proc. Natl. Acad.*

[*Sci. USA* (1985) 82:1257-1261]. يتم استنبات خلايا SVG في وسط إيجل عطري أقل ما يمكن (Mediatech Inc., Herndon, VA) مضافاً إليه ١٠٪ مصل جنين بقري مثبط بالحرارة وحفظ في وسط رطب عند درجة حرارة ٣٧°م) في حضانة CO_2 ٥٪.

يتم استخدام سلالة Mad-1/SVEΔ من فيروس JC [Vacante et al., *Virology* (1989) 170:353-361] لإجراء تلك التجارب. بينما يحدد مجال حاضن الفيروس JC نمطياً بالنمو في خلايا دبقية في جنين بشري، يمتد نطاق الحاضن لـ Mad-1/SVEΔ إلى كلية بشرية وأنواع خلايا من القرود. يتم نشر Mad-1/SVEΔ في خلايا HEK.

اختبار لتثبيط الإصابة بفيروس JC:

تتم حضانة خلايا SVG التي تنمو على شرائح سائرة بشكل مسبق عند ٣٧°م لمدة ٤٥ دقيقة مع أو بدون مركب الاختراع مخففاً في أوساط تحتوي على FCS ٢٪. وعلى سبيل التوضيح وليس الحصر، يتم استخدام مركب الاختراع بتركيز يتراوح من حوالي ١ نانومولار إلى حوالي ١٠٠ ميكرومولار أو بتركيز يتراوح من حوالي ١٠ نانومولار إلى حوالي ١٠٠ ميكرومولار أو عند تركيز يتراوح من حوالي ١ نانومولار إلى حوالي ١٠ ميكرومولار أو عند تركيز يتراوح من حوالي ١٠ نانومولار إلى حوالي ١٠ ميكرومولار.

تتم بعد ذلك إضافة فيروس JC (Mad-1/SVEΔ) بقيمة MoI تبلغ ١ وتتم حضانة الخلايا لمدة ساعة عند ٣٧°م في الوجود المستمر لمركب الاختراع. ويتم بعد ذلك غسل الخلايا ٣ مرات في PBS ويضاف إليها أوساط نمو تحتوي على مركب الاختراع.

وبعد ٧٢ ساعة من الإصابة، يتم تقييم الخلايا الموجبة المولدة للضد ٧ بالوميض المناعي غير المباشر (راجع ما يلي). تحتوي عينات المقارنة على إضافة مركب الاختراع بعد فترة من

الإصابة تتراوح من ٢٤ إلى ٤٨ ساعة. ويتم ضبط النسبة المئوية للخلايا المصابة في مستنبتات غير معالجة عند ١٠٠٪.

الوميض المناعي غير المباشر:

لتحليل الوميض المناعي غير المباشر للتعبير عن مولد الضد V، يتم تثبيت خلايا SVG تنمو على شرائح ساترة في أسيتون مبرد بالماء. لكشف التعبير عن مولد الضد V ، تتم حضانة الخلايا لمدة ٣٠ دقيقة عند ٣٧°م بالتخفيف بنسبة ١: ١٠ للمادة الطافية من الورم الهجيني PAB 597 – ينتج الورم الهجيني PAB 97 لجسم المضاد وحيد النسيلة المضاد لبروتين كابسيد SV 40 (VP1) والذي أتضح أنه يتفاعل بشكل تبادلي مع فيروس JC (VP1) . ويتم بعد ذلك غسل الخلايا وحضانتها مع جسم مضاد ثانوي Alexa Fluor 488 مضاد للفئران من الماعز لمدة ٣٠ دقيقة أخرى. وبعد الغسيل النهائي، تم إخضاع الخلايا للصيغ المضاد باستخدام ٠.٠٠٥٪ أزرق إيفان، مجهز على شرائح زجاجية باستخدام ٩٠٪ جليسرول في PBS وتمت مراقبته على منظار وميض فوقي E800 . يتم إلتقاط الصور باستخدام كاميرا رقمية Hamamatsu ويتم تحليلها باستخدام برامج استنباط.

مثال رقم (١١):

اختبارات تكتل الصفائح الدموية platelet aggreagation لكلب في المعمل:

تم تجميع ٥٠ مل تقريباً من الدم من ٣ كلاب صيد ذكور. وكانت طريقة تحليل تأثيرات المركبات على تكتل الصفائح مماثلاً لتلك المستخدمة للصفائح الدموية البشرية (راجع مثال ٥ السابق) ماعدا أنه قد تم استخدام ADP ٥ ميكرومولار و 5-HT ٢ ميكرومولار لمحاكاة تكبير

الصفائح. النتائج: تم عمل منحنيات IC_{50} لكل مركب تم اختباره والذي تراوح تركيزه من ٢ نانومولار إلى أكبر من ١٠ ميكرومولار.

مثال رقم (١٢):

تكتل الدم الكامل لكلب خارج الكائن الحي:

بعد تناول جرعة من مركب الاختراع عن طريق الفم بمدة ساعة، ثم تجميع دم كامل من كلاب صيد ذكور في أنابيب خوائية مع هيبارين خارجي المنشأ (٥ وحدات/ مل) مضافة إلى الأنابيب. وتم تقييم دراسات التكتل باستخدام مقياس تكتل دم كامل (شركة Chronolog). وبشكل مختصر، تمت إضافة الدم الكامل (٤٠٠ ميكرولتر) إلى محلول ملحي (٦٠٠ ميكرولتر) مع التقليب المستمر وتم تنشيطه بإضافة ٥ ميكروجرام من كولاجين (شركة Chronolog). تم الحصول على استجابة سبروتونين بإضافة 5-HT (سيجما) عند تركيز نهائي يبلغ ٢.٥ ميكرولتر. وكانت النتائج كالتالي: تم اختبار مركبات مختارة للوقوف على النشاط المضاد لتكتل الصفائح بعد إعطاء جرعة من كتلة مستحضر دوائي فردية عن طريق الفم. تم تحديد الجرعة التي أعطت أقصى تثبيط لتكتل الصفائح المكبرة 5-HT واستخدامها للمقارنة. أظهرت بعض المركبات تثبيطا واضحاً لتكتل صفائح الكولاجين الكبرة 5-HT في نطاق تركيزات من ٠.٠١ مجم/ كجم إلى ٥ مجم/ كجم.

مثال رقم (١٢):

اختبار التجلط، النزف، التكتل، PK في الكائن الحي في جرذ تكون الجلطة وزمن النزف:

يتم في تلك النماذج وبشكل مترافق قياس تكون الجلطات وزمن النزف وتكتل الصفائح الدموية platelet aggreagation وتعرض العقار في جرذ حي واحد تم إعطاؤه جرعة. تم إعطاء مركبات الاختراع للجرذان الذكور (تزن من ٢٥٠ إلى ٣٥٠ جم) عن طريق الحقن في الفم بتركيزات

مختلفة إعتماداً على نطاق فعالية المركب الذي يتراوح من ١ mpk إلى ١٠٠ mpk . تم بعد ذلك تخدير الحيوانات باستخدام Nembutal بعد ٣٠ دقيقة تقريباً من الإعطاء عن طريق الفم. بمجرد التخدير الكامل للحيوانات باستخدام تقنيات جراحية محسنة، ثم عزل الشريان الفخدي الأيمن في الحيوانات في قطاعين مختلفين بطول يتراوح من ٤ إلى ٦ تقريباً، ومتطعة واحدة لوضع المسبار وواحدة لوضع رقعة كلوريد حديديك. وسمح بعد ذلك للشريان بالثبات لإمكانية الشفاء من الجراحة. أثناء الثبات، تمت حضانة الحيوان ووضع على جهاز تهوية (Harvard Apparatus, Inc.) عند ٧٥ شوط في الدقيقة بحجم ٢.٥ سم^{٣}. وبعد الحضانة والثبات تم وضع مسبار شرياني صغير (Transonic Systems, Inc) على الشريان الفخدي المعزول الأبعد. بمجرد أن يصبح المسبار في مكانه تتم مراقبة التدفق باستخدام نظام تسجيل Powerlab (أجهزة AD) لمراقبة معدل التدفق النبضي. تم وضع قطعة صغيرة من ورقة ترشيح مشربة ferric chloride ٣٠٪ على منطقة الشريان الواقعة بعد المسبار لمدة ١٠ دقائق. وبعد ٥ دقائق من وضع لطخة كلوريد الحديديك تم نزع آخر ٣ مم من ذيل الجرذ. ومن ثم تم وضع الذيل في قارورة زجاجية مملؤة بمحلول ملحي عند ٣٧°م، وتم تسجيل الوقت المستغرق لتوقف النزف. وتم نزع لطخة كلوريد الحديديك تم تسجيل التدفق حتى إنسداد الشريان وتم تسجيل الزمن المستغرق للإنسداد.

تكتل الدم الكامل و PK:

بعد قياس النزف وزمن الإنسداد، تم الحصول على ٥ مل دم لتحليل التكتل خارج الكائن الحي بالبزل القلبي في هيبارين (٥ وحدات/ مل). وتم تجميع ٥٠٠ مل دم إضافية في أنبوبة خوائية منفصلة لتحليل PK (تركيز عقار بلازمي). تم تقييم دراسات التكتل خارج الكائن الحي باستخدام مقياس تكتل دم كامل (Chronolog Corp). وبشكل مختصر، تمت إضافة دم كامل (٤٠٠

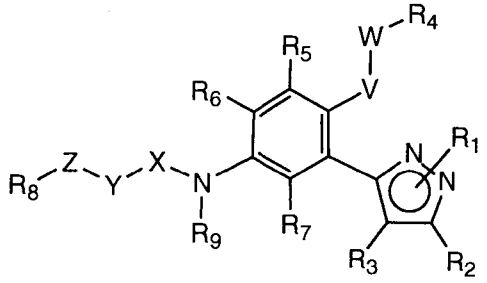
ميكرولتر) إلى محلول ملحي (٦٠٠ ميكرولتر) مع التقليب الثابت وتم التنشيط بإضافة ٢.٥٥ ميكروجرام من الكولاجين (Chronolog Crop). تم الحصول على استجابة serotonin بإضافة 5-HT (سيجما) إلى تركيز نهائي ٢.٥ ميكرومولار. النتائج كانت كالتالي: تم تقييم مركبات الاختراع أو المركبات المرجعية بمستويات مقبولة من الربط مع مستقبلات $5\text{-}HT_{2A}$ في جرذان للوقوف على تأثيراتها في تكوين الجلطة والنزف ونشاط الصفائح في نموذج فردي. ويسمح ذلك بالتوضيح الأكثر دقة لفصل تأثيرات مركب الاختبار على تكوين جلطة ناشئة عن الصفائح عن التأثيرات على النزف. على سبيل المثال، أظهر ED_{50} المتولد من المركب (٥) بالنسبة لزمن الإنسداد وزمن النزف في النموذج حوالي ٧ أضعاف الفصل (مقياس لوغاريتمي) في ذلك المؤشر العلاجي.

ويدرك المهرة في هذا المجال أنه يمكن إجراء تعديلات وإضافات واستبدالات وتغييرات عديدة على الأمثلة الإيضاحية المبينة في هذه الوثيقة بدون الابتعاد عن روح الاختراع ويتم بالتالي اعتبارها ضمن مجال الاختراع. ويتم في هذه الوثيقة تضمين كل الوثائق المذكورة سابقاً، التي تشتمل على غير سبيل الحصر على النشرات المطبوعة وطلبات البراءات المؤقتة وغير المؤقتة، وذلك بالإشارة إليها بكاملها.

عناصر الحماية

١ ١- مركب له الصيغة (Ia) وأملاحه و hydrates و ذواباته solvates solvates

٢ المقبولة صيدلانياً:

٣ 

(Ia)

٤ حيث:-

٥ • V هي O؛

٦ • W هي C_{1-4} alkylene به استبدال اختياري بعدد من الاستبدالات يتراوح

٧ من ١ إلى ٨ يتم اختيارها كل على حدة من C_{1-3} alkyl وC_{1-4} alkoxy و

٨ carboxy و cyano وC_{1-3} haloalkyl و halogen و oxo ؛ أو W لا

٩ تكون موجودة.

١٠ • X هي C(=O) أوC(=S) أو لا تكون موجودة؛

١١ • Y هي O أو NR_{11} أو لا تكون موجودة؛

١٢ • Z هي C_{1-4} alkylene ، أو C_{3-6} cycloalkylene ، بكل منها استبدال

١٣ اختياري بعدد من الاستبدالات يتراوح من ١ إلى ٨ يتم اختيارها كل على

١٤ حدة من C_{1-3} alkyl وC_{1-4} alkoxy وcarboxy وcyano وC_{1-3} haloalkyl

١٥ وhalogen وhydroxyl وoxo ؛ أو Z لا تكون موجودة؛

١٦ • R_1 يتم اختيارها من H وC_{1-6} alkyl وC_{2-6} alkenyl وC_{2-6} alkynyl وC_{3-}

١٧ $_7$ cycloalkyl ؛

١٨ • R_2 يتم اختيارها من H وC_{1-6} acyl وC_{1-6} acyloxy و C_{2-6} alkenyl و

١٩ C_{1-6} و alkynyl C_{2-6} و alkylcarboxamide C_{1-6} و alkyl C_{1-6} و alkoxy C_{1-6}

٢٠ C_{1-6} و alkylsulfonyl C_{1-6} و alkylsulfinyl C_{1-6} و alkylsulfonamide

٢١ C_{2-8} و alkylamino C_{1-6} و amino و alkylureyl C_{1-6} و alkylthio

٢٢ carboxy و carboxamide و alkoxy C_{1-6} - carbo و dialkylamino

٢٣ C_{2-8} و dialkylcarboxamide C_{2-8} و cycloalkyl C_{3-7} و cyano

٢٤ و haloalkyl C_{1-6} و haloalkoxy C_{1-6} و halogen و dialkylsulfonamide

٢٥ haloalkylthio C_{1-6} و haloalkylsulfonyl C_{1-6} haloalkylsulfinyl C_{1-6}

٢٦ و hydroxyl و thiol و nitro و sulfonamide ،

٢٧ • R_3 يتم اختيارها من H و alkenyl C_{2-6} و alkyl C_{1-6} و C_{1-6}

٢٨ - carbo و alkylsulfonamide C_{1-6} و alkynyl C_{2-6} و alkylcarboxamide

٢٩ cycloalkyl C_{3-7} و cyano و carboxy و carboxamide و alkoxy $-C_{1-6}$

٣٠ ؛ phenyl و heteroaryl و halogen و dialkylcarboxamide C_{2-8} و

٣١ وحيث أن كل من alkenyl C_{2-6} و alkyl C_{1-6} و alkynyl C_{2-6} و C_{1-6}

٣٢ ومجموعات heteroaryl و cycloalkyl C_{3-7} و alkylsulfonamide

٣٣ phenyl بها استبدال اختياري بعدد من الاستبدال من (١) إلى (٥) المذكورة

٣٤ يتم اختيارها كل على حدة من acyl C_{1-5} و alkoxy C_{1-5} و alkenyl C_{2-6}

٣٥ dialkylamino C_{2-8} و alkylamino C_{1-6} و alkyl C_{1-8} و alkoxy C_{1-4} و

٣٦ C_{1-} و alkylsulfonamide C_{1-4} و alkynyl C_{2-6} و alkylcarboxamide C_{1-4} و

٣٧ C_{1-4} و alkylthio C_{1-4} و alkylsulfonyl C_{1-4} و alkylsulfinyl $_4$

٣٨ carboxamide و alkoxy - C_{1-6}- carbo و amino و alkylureyl

٣٩ dialkylcarboxamide C_{2-6} و cycloalkyl C_{3-6} و cyano و carboxy و

٤٠ C_{1-4} و haloalkyl C_{1-4} و haloalkoxy C_{1-4} و halogen و

٤١ haloalkylthio C_{1-4} و haloalkylsulfonyl C_{1-4} و haloalkylsulfinyl

وhydroxyl وnitro وsulfonamide ؛

• R_4 هي مجموعة ثنائية الحلقات غير متجانسة أو مجموعة حلقية غير متجانسة أو heteroaryl ؛

بكل منها استبدال اختياري يتم اختياره كل على حدة من acyl C_{1-6} وC_{1-12} acyloxy وalkenyl C_{2-6} وalkoxy C_{1-4} وalkoxycarbonylamino C_{1-6} وalkyl C_{1-6} وalkylamino C_{1-6} وdialkylamino C_{2-8} وC_{1-4} alkylcarboxamide وalkynyl C_{2-6} وalkylsulfonamide C_{1-4} وC_{1-4} alkylsulfinyl وalkylsulfonyl C_{1-4} وalkylthio C_{1-4} وalkylureyl C_{1-4} amino وcarbo $-C_{1-6}-$ alkoxy وcarboxamide وcarboxy وcyano cycloalkyl C_{3-6} وcycloalkylcarbonyl C_{3-7} وC_{2-6} dialkylcarboxamide وformyl وhalogen وhaloalkoxy C_{1-4} وC_{1-4} haloalkyl وhaloalkylsulfinyl C_{1-4} وhaloalkylsulfonyl C_{1-4} وC_{1-4} haloalkylthio وhydroxyl وnitro وphenyl وsulfonamide ، حيث يكون بكل من مجموعات acyl C_{1-5} وacyloxy C_{1-5} وalkoxy C_{1-4} وC_{1-6} alkyl وalkylcarboxamide C_{1-4} وamino وcarbo $-C_{1-6}-$ alkoxy وheteroaryl على حدة استبدال اختياري بمجموعات استبدال يتم اختيارها من alkyl C_{1-6} وacyl C_{1-5} وalkoxy C_{1-4} وalkylamino C_{1-6} وC_{2-8} dialkylamino وalkylcarboxamide C_{1-4} وalkylsulfonyl C_{1-4} amino وcarbo $-C_{1-6}-$ alkoxy وcarboxamide وcarboxy وcyano cycloalkyl C_{3-6} وhalogen وhaloalkoxy C_{1-4} وhaloalkyl C_{1-4} وhydroxyl وphenyl ؛

• R_5 وR_6 وR_7 كل على حدة يتم اختيارها من H وacyl C_{1-6} وacyloxy C_{1-6} وalkenyl C_{2-6} وalkoxy C_{1-6} وalkyl C_{1-6} وalkylcarboxamide C_{1-6}

C_{1-6} و alkylsulfinyl C_{1-6} و alkylsulfonamide C_{1-6} و alkynyl C_{2-6} و

C_{1-6} و amino و alkylureyl C_{1-6} و alkylthio C_{1-6} و alkylsulfonyl

alkoxy C_{1-6} – carbo و dialkylamino C_{2-8} و alkylamino

C_{2-8} و cycloalkyl C_{3-7} و cyano و carboxy و carboxamide و

C_{1-6} و halogen و dialkylsulfonamide C_{2-8} و dialkylcarboxamide

C_{1-6} و haloalkylsulfinyl C_{1-6} و haloalkyl C_{1-6} و haloalkoxy

ومجموعة حلقية غير متجانسة haloalkylthio C_{1-6} و haloalkylsulfonyl

و hydroxyl و thiol و nitro و phenoxy و phenyl ؛

• R_8 هي alkyl C_{1-8} أو alkenyl C_{2-6} أو aryl أو cycloalkyl C_{3-7} أو

heteroaryl ؛

بكل منها استبدال اختياري بعدد من الاستبدالات يتم اختيارها كل على حدة

من H و acyl C_{1-6} و acyloxy C_{1-6} و alkenyl C_{2-6} و alkoxy C_{1-6} و

C_{1-6} و alkynyl C_{2-6} و alkylcarboxamide C_{1-6} و alkyl

C_{1-6} و alkylsulfonyl C_{1-6} و alkylsulfinyl C_{1-6} و alkylsulfonamide

C_{2-8} و alkylamino C_{1-6} و amino و alkylureyl C_{1-6} و alkylthio

alkoxy C_{1-6} – carbo و alkylimino C_{1-6} و dialkylamino

C_{2-8} و cycloalkyl C_{3-7} و cyano و carboxy و carboxamide و

C_{1-6} و halogen و dialkylsulfonamide C_{2-8} و dialkylcarboxamide

C_{1-6} و haloalkylsulfinyl C_{1-6} و haloalkyl C_{1-6} و haloalkoxy

ومجموعة حلقية غير متجانسة haloalkylthio C_{1-6} و haloalkylsulfonyl

و hydroxyl و thiol و nitro و phenoxy و phenyl ، أو تشكل مجموعتا

استبدال متجاورتان مع مجموعة aryl أو heteroaryl المذكورة C_{5-7}

cycloalkyl يشتمل اختياريا على ذرة oxygen أو ذرتين وبه استبدال

اختياري بـــ F أو Cl أو Br؛

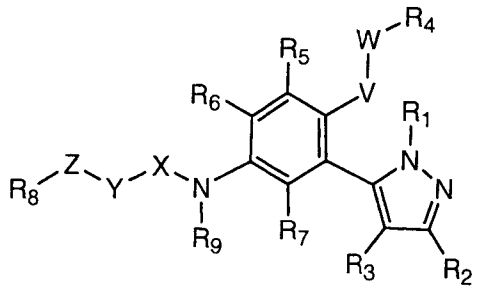
وحيث يكون بكل من المجموعات المذكورة alkenyl C_{2-6} وalkyl C_{1-6} و C_{2-6} alkynyl وalkylamino C_{1-6} وalkylimino C_{1-6} وdialkylamino C_{2-8} والمجموعة الحلقية غير المتجانسة وphenyl استبدال اختياري بعدد من الاستبدالات من ١ إلى ٥ يتم اختيارها كل على حدة من acyl C_{1-6} وC_{1-6} acyloxy و alkenyl C_{2-6} وalkoxy C_{1-6} وalkyl C_{1-6} وC_{1-6} alkylcarboxamide وalkynyl C_{2-6} وC_{1-6} alkylsulfonamide وalkylsulfinyl C_{1-6} وalkylsulfonyl C_{1-6} وalkylthio C_{1-6} وalkylureyl C_{1-6} وamino وalkylamino C_{1-6} وdialkylamino C_{2-8} وcarbo – C_{1-6} alkoxy وcarboxamide وcarboxy وcyano وcycloalkyl C_{3-7} وC_{2-8} dialkylcarboxamide وdialkylsulfonamide C_{2-8} وhalogen وC_{1-6} haloalkoxy وhaloalkyl C_{1-6} وhaloalkylsulfinyl C_{1-6} وC_{1-6} haloalkylsulfonyl وhaloalkylthio C_{1-6} وhydroxyl وthiol وnitro ، و

- R_9 وR_{10} وR_{11} كل على حدة يتم اختيارها من H أو alkyl C_{1-8} ؛

بشرط أن تكون R_4 مجموعة بخلاف مجموعة oxiranyl .

٢- مركب طبقاً لعنصر الحماية رقم (١) مختار من مركبات لها الصـــيغة (Ic) وأملاحه وhydrates وذواباته solvates المقبولة صيدلانياً.

٣



(Ic)

٣- مركب طبقاً لعنصر الحماية رقم (١) أو (٢)، حيث W هـي $-CH_2-$، أو $-CH_2CH_2-$، أو $-CH_2C(=O)-$، أو $-CH_2CH_2CH_2-$، أو $-C(CH_3)_2C(=O)-$، أو $-CH_2CH(CH_3)-$، أو $-CH(CH_3)CH_2-$، أو $-C(CH_3)_2CH_2-$، أو $-CH_2C(CH_3)_2-$.

٤- مركب طبقاً لعنصر الحماية (١) أو (٢)، حيث W غير موجودة.

٥- مركب طبقاً لأي من عناصر الحماية من (١) إلـى (٤)، حيـث X هـي $C(=O)$.

٦- مركب طبقاً لأي من عناصر الحماية من (١) إلـى (٤)، حيـث X غيـر موجودة.

٧- مركب طبقاً لأي من عناصر الحماية من (١) إلى (٦)، حيث Y هي NH أو O أو غير موجودة.

٨- مركب طبقاً لأي من عناصر الحماية من (١) إلـى (٧)، حيـث Z غيـر موجودة أو هـي $-CH_2-$ أو $-CH(OH)-$ أو $-CF_2-$ أو $-C(CH_3)_2-$ أو ١، ١-سـيكلو بروبيـل أو $-CH_2CH_2-$ أو $-CH_2CH_2CH_2-$ أو $-CH(CH_3)-$ أو $-C(=O)-$.

٩- مركب طبقاً لأي من عناصر الحماية من (١) إلى (٨)، حيث R_1 هي CH_3.

١٠- مركب طبقاً لأي من عناصر الحماية من (١) إلى (٩)، حيث R_2 هي H.

١١- مركب طبقاً لأي من عناصر الحماية من (١) إلى (١٠)، حيث R_3 هي H أو F أو Cl أو Br.

١٢- مركب طبقاً لأي من عناصر الحماية من (١) إلى (١١)، حيث R_4 هي مجموعة ثنائية الحلقات غير متجانسة أو حلقية غير متجانسة أو heteroaryl بكل منها استبدال اختياري بعدد من مجموعات الاستبدال يتم اختيارها من : acyl C_{1-6} و acyloxy C_{1-12} و alkoxycarbonylamino C_{1-4} و alkoxy C_{1-4} و alkyl C_{1-6} و alkylcarboxamide C_{1-4} و alkylsulfonamide C_{1-4} و alkylsulfonyl C_{1-4} و alkylureyl و amino و carbo- C_{1-6} - alkoxy و carboxamide و carboxy و cyano و dialkylcarboxamide C_{2-6} و formyl و halogen و haloalkyl C_{1-4} و heteroaryl و hydroxyl و phenyl

حيث يكون بكل من مجموعات acyl C_{1-5} و acyloxy C_{1-5} و alkoxy C_{1-4} و alkyl C_{1-6} و alkylcarboxamide C_{1-4} و amino و carbo- C_{1-6} - alkoxy و heteroaryl على حدة استبدال اختياري بمجموعات استبدال يتم اختيارها من alkyl C_{1-6} و carbo- C_{1-6} - alkoxy و carboxy و phenyl .

بشرط R_4 تكون مجموعة بخلاف مجموعة oxiranyl .

١٣- مركب طبقاً لأي من عناصر الحماية من (١) إلى (١١)، حيث يتم اختيـــار R_4 من:

pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, piperidin-1-yl, piperidin-4-yl, piperidin-3-yl, morpholin-4-yl, piperazin-1-yl, pyridin-3-yl, pyridin-2-yl, pyridin-4-yl, azetidin-1-yl, thiomorpholin-4-yl, morpholin-2-yl, 2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl, [1,4]oxazepan-4-yl, 1,1-dioxo-$1\lambda^6$-thiomorpholin-4-yl, piperidin-2-yl, azepan-1-yl, pyrrolidin-3-yl, 3-oxo-piperazin-1-yl, 7-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl, and imidazol-1-yl,

بكل منها استبدال اختياري بمجموعات استبدال يتم اختيارها من :

CH_3, C(=O)O-*t*-butyl, C(=O)OH, C(=O)OEt, NHC(=O)O-*t*-butyl, OH, $C(=O)NHCH_2C(=O)OCH_3$, $NHC(=O)CH_2C(=O)OCH_3$, $C(=O)NHCH_2C(=O)OH$, $NHC(=O)CH_2C(=O)OH$, $C(=O)OCH_3$, $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, $OC(=O)CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2C(=O)OCH_2CH_3$, OCH_3, $CH_2C(=O)OH$, $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, $CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, $C(=O)CH_3$, and $C(=O)OCH_2$-phenyl, $C(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, $C(=O)CH_2CH_2C(=O)OH$, F, phenyl, $CH_2C(=O)OCH_3$, $S(=O)_2CH_3$, OCH_2-phenyl, CH_2-phenyl, $C(=O)NH_2$, CHO, $-NH_2$, $NHC(=O)CH_3$, $C(=O)N(CH_3)_2$, $NHS(=O)_2CH_3$, $-CF_3$, 3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl, and $CH(CH_3)_2$.

١٤- مركب طبقاً لأي من عناصر الحماية من (١) إلـى (١٣)، حيـث R_5 وR_6 وR_7 هي H.

١٥- مركب طبقاً لأي من عناصر الحماية من (١) إلى (١٤)، حيث R_8 هي C_{1-8} alkyl أو alkenyl C_{2-6} أو aryl أو cycloalkyl C_{3-7} أو heteroaryl ؛ بكل منها استبدال اختياري بعدد من الاستبدالات يتم اختيارها كل على حدة من acyl C_{1-6} و alkoxy C_{1-6} و alkyl C_{1-6} وcyano وhalogen و C_{1-6} haloalkoxy و haloalkyl C_{1-6} وhydroxyl ، أو تشـكل مجموعتـان متجاورتان مع aryl أو heteroaryl cycloalkyl C_{5-7} يشـتمل بشـكل اختياري على ذرة أو ذرتين oxygen وبه استبدال اختياري بـ F.

١٦- مركب طبقاً لأي من عناصر الحماية من (١) إلـى (١٤)، حيـث R_8 يـتم اختيارها من :

methyl, iso-propyl, iso-butyl, n-propyl, n-butyl, 2-methyl-propenyl, phenyl, naphthalen-1-yl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, 1H-benzoimidazol-2-yl, benzooxazol-2-yl, benzothiazol-2-yl, thiophen-2-yl, furan-2-yl, benzothiophen-2-yl, thiazol-2-yl, isoxazol-3-yl, and pyridin-4-yl,

بكل منها استبدال اختياري بمجموعات استبدال يتم اختيارها كل على حـدة مـن $C(=O)CH_3$ و OCH_3 و CH_3 و F و Cl و Br وCF_3 وhydroxyl و OCF_3 و CN،

أو تشكل مجموعتان متجاورتان مـع phenyl مجموعـة C_5 cycloalkyl تشتمل على ذرتي oxygen وبها استبدال اختياري بـ F.

١٧- مركب طبقاً لأي من عناصر الحماية من (١) إلـى (١٤)، حيـث R_8 يـتم اختيارها من :

4-chloro-phenyl, 2,4-difluoro-phenyl, 4-fluoro-phenyl, 3-chloro-phenyl, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl, 4-hydroxy-phenyl, 4-chloro-2-hydroxy-phenyl, phenyl, 3-fluoro-phenyl, 2-fluoro-phenyl, 2-chloro-phenyl, 4-bromo-phenyl, 4-methoxy-phenyl, 4-trifluoromethyl-phenyl, 3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl, 2-fluoro-5-methyl-phenyl, 3-methoxy-phenyl, 3-acetyl-phenyl, 4-methyl-phenyl, 3-trifluoromethyl-phenyl, 3,5-difluoro-phenyl, 2,4-dichloro-phenyl, 4-chloro-2-trifluoromethyl-phenyl, 3,4-difluoro-phenyl, 2,5-difluoro-phenyl, 2,6-difluoro-phenyl, naphthalen-1-yl, 4-trifluoromethoxy-phenyl, 3-cyano-phenyl, 2-trifluoromethoxy-phenyl, 4-chloro-2-fluoro-phenyl, 2,3-difluoro-phenyl, 2,4,5-trifluoro-phenyl, 2,3,4-trifluoro-phenyl, 3,4-dichloro-phenyl, 4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl, 5-fluoro-2-trifluoromethyl-phenyl, 2-trifluoromethyl-phenyl, 3-methyl-phenyl, 2-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl, 4-chloro-3-fluoro-phenyl, 3-fluoro-4-methyl-phenyl, 4-fluoro-3-methyl-phenyl, 3-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl, 3-chloro-4-fluoro-phenyl, 2,6-dichloro-phenyl, 4-cyano-phenyl, 2,5-dichloro-phenyl, and benzo[1,3]dioxol-5-yl.

١٨- مركب طبقاً لأي من عناصر الحماية من (١) إلـى (١٤)، حيـث R_8 يـتم اختيارها من:-

methyl, *iso*-propyl, *iso*-butyl, *n*-propyl, *n*-butyl, 2-methyl-propenyl, 3-

methyl-butyl, cyclopropyl, cyclobutyl, and cyclopentyl.

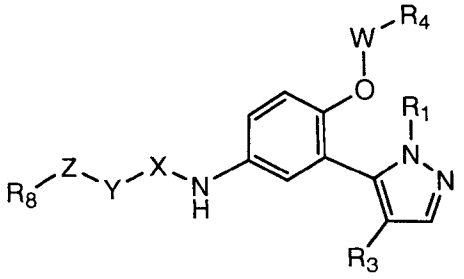
١٩- مركب طبقاً لأي من عناصر الحماية من (١) إلى (١٤)، حيث R_8 يتم اختيارها من:-

pyridin-3-yl, 6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl, 3-hydroxy-pyridin-2-yl, 6-methyl-pyridin-3-yl, 6-hydroxy-pyridin-3-yl, 1*H*-benzoimidazol-2-yl, benzooxazol-2-yl, benzothiazol-2-yl, thiophen-2-yl, furan-2-yl, 5-chloro-thiophen-2-yl, benzothiophen-2-yl, thiazol-2-yl, 5-methyl-isoxazol-3-yl, and pyridin-4-yl.

٢٠- المركب طبقاً لأي من عناصر الحماية من (١) إلى (١٩)، حيث R_9 هي H.

٢١- المركب طبقاً لأي من عناصر الحماية من (١) إلى (٢٠)، حيث R_{11} هي H.

٢٢- مركب طبقاً لعنصر الحماية رقم (١) مختار من مركبات لها الصيغة (Ik) وأملاحه وhydrates وذواباته solvates المقبولة صيدلانياً:



(Ik)

حيث:-

- W هي -CH_2- أو -CH_2CH_2- أو -$CH_2C(=O)$- أو -$CH_2CH_2CH_2$- أو -$C(CH_3)_2C(=O)$- أو -$CH_2CH(CH_3)$- أو -$CH(CH_3)CH_2$- أو -$C(CH_3)_2CH_2$-

أو $-CH_2C(CH_3)_2-$ ؛ أو W لا تكون موجودة؛

- X هي C(=O) أو غير موجودة؛
- Y هي NH أو O أو غير موجودة؛
- Z غير موجودة أو هـي $-CH_2-$ أو $-CH(OH)-$ أو $-CF_2-$ أو $-C(CH_3)_2-$ أو 1,1-cyclopropyl أو $-CH_2CH_2-$ أو $-CH_2CH_2CH_2-$ أو $-CH(CH_3)-$ أو $-C(=O)-$؛
- R_1 هي alkyl C_{1-6} ؛
- R_3 هي H أو halogen ؛
- R_4 هي مجموعة ثنائية الحلقات غير متجانسة أو مجموعة حلقية غير متجانسة أو heteroaryl ؛

بكل منها استبدال اختياري يتم اختياره كل على حدة من acyl C_{1-6} وC_{1-12} acyloxy و alkoxy C_{1-4} و alkoxycarbonylamino C_{1-6} و alkyl C_{1-6} وC_{1-4} alkylcarboxamide و alkylsulfonamide C_{1-4} و alkylsulfonyl C_{1-4} وC_{1-4} alkylureyl و amino و carbo $C_{1-6}-$ alkoxy – carboxamide و carboxy و dialkylcarboxamide C_{2-6} و formyl و halogen وC_{1-4} haloalkyl و heteroaryl و hydroxyl و phenyl ،

حيث يكون بكل من مجموعات acyl C_{1-5} و acyloxy C_{1-5} و alkoxy C_{1-4} و alkyl C_{1-6} و alkylcarboxamide C_{1-4} و amino و carbo $C_{1-6}-$ alkoxy – heteroaryl على حدة استبدال اختياري بمجموعات استبدال يتم اختيارها من carbo و alkyl C_{1-6} alkoxy – $C_{1-6}-$ و carboxy و phenyl ؛

- R_8 هـي alkyl C_{1-8} و alkenyl C_{2-6} أو aryl أو cycloalkyl C_{3-7} أو heteroaryl بكل منها استبدال اختياري بعدد من الاستبدالات يتم اختيارها من كل على حدة من acyl C_{1-6} و alkoxy C_{1-6} و alkyl C_{1-6} و C_{1-6}

٣٠ alkylsulfonyl وamino و alkylamino C_{1-6} و dialkylamino C_{2-8}

٣١ و alkylamino C_{1-6} و carbo$_{C_{1-6}}$- alkoxy و carboxamide و carboxy

٣٢ وcyano و cycloalkyl C_{3-7} وhalogen و haloalkoxy C_{1-6} و C_{1-6}

٣٣ haloalkyl ومجموعة حلقية غير متجانسة وhydroxyl وnitro وphenyl ، أو

٣٤ تشكل مجموعتان متجاورتان مع aryl أو heteroaryl cycloalkyl C_{5-7}

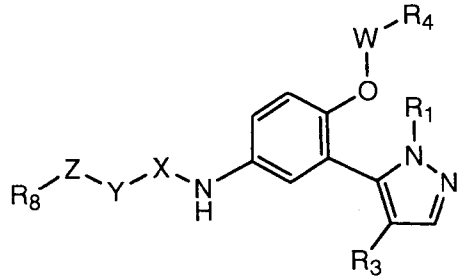
٣٥ يشتمل بشكل اختياري على ذرة أو ذرتين oxygen وبه استبدال اختياري بـ F.

٣٦ بشرط أن تكون R_4 مجموعة بخلاف مجموعة oxiranyl .

١ ٢٣- مركب طبقاً لعنصر الحماية رقم (١) مختار من مركبات لها الصيغة (Ik)

٢ وأملاحه وhydrates وذواباته solvates المقبولة صيدلانياً:

٣



(Ik)

٤ حيث:

٥ • W هي -CH_2- أو-CH_2CH_2- أو-$CH_2C(=O)$- أو-$CH_2CH_2CH_2$- أو-

٦ -$C(CH_3)_2C(=O)$-

٧ أو-$CH_2CH(CH_3)$- أو-$CH(CH_3)CH_2$- أو-$C(CH_3)_2CH_2$- أو-

٨ -$CH_2C(CH_3)_2$-؛ أو W لا تكون موجودة؛

٩ • X هي C(=O) أو غير موجودة؛

١٠ • Y هي NH أو O أو غير موجودة؛

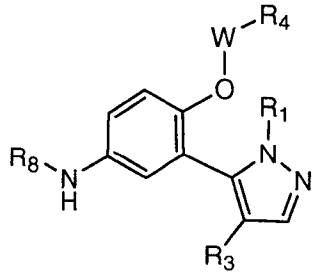
١١ • Z غير موجودة أو هي -CH_2- أو-$CH(OH)$- أو-CF_2- أو-$C(CH_3)_2$- أو

١٢ -CH_2CH_2- 1,1-cyclopropyl أو-$CH_2CH_2CH_2$- أو-$CH(CH_3)$- أو-

phenyl, 3,4-difluoro-phenyl, 2,5-difluoro-phenyl, 2,6-difluoro-phenyl, naphthalen-1-yl, 4-trifluoromethoxy-phenyl, 3-cyano-phenyl, 2-trifluoromethoxy-phenyl, 4-chloro-2-fluoro-phenyl, 2,3-difluoro-phenyl, 2,4,5-trifluoro-phenyl, 2,3,4-trifluoro-phenyl, 3,4-dichloro-phenyl, 4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl, 5-fluoro-2-trifluoromethyl-phenyl, 2-trifluoromethyl-phenyl, 3-methyl-phenyl, 2-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl, 4-chloro-3-fluoro-phenyl, 3-fluoro-4-methyl-phenyl, 4-fluoro-3-methyl-phenyl, 3-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl, 3-chloro-4-fluoro-phenyl, 2,6-dichloro-phenyl, 4-cyano-phenyl, 2,5-dichloro-phenyl, and benzo[1,3]dioxol-5-yl;

بشرط أن تكون R^4 عبارة عن مجموعة غير مجموعة oxiranyl .

٢٤- مركب طبقاً لعنصر الحماية رقم (١)، مختار من مركبات لها الصيغة (Io) وأملاحه وhydrates وذواباته solvates المقبولة صيدلانياً:



(Io)

حيث:

- W هي $-CH_2-$ أو $-CH_2CH_2-$ أو $-CH_2C(=O)-$ ؛
- R_1 هي alkyl C_{1-6} ؛
- R_3 هي H أو halogen ؛
- R_4 هي :

pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, piperidin-1-yl, piperidin-4-yl, piperidin-3-yl, morpholin-4-yl, piperazin-1-yl, pyridin-3-yl, pyridin-2-yl, or pyridin-4-yl,

بكل منها استبدال اختياري بمجموعات يتم اختيارها من:

CH3, C(=O)O-t-butyl, C(=O)OH, C(=O)OEt, NHC(=O)O-t-butyl, OH, C(=O)NHCH2C(=O)OCH3, NHC(=O)CH2C(=O)OCH3, C(=O)NHCH2C(=O)OH, NHC(=O)CH2C(=O)OH, C(=O)OCH3, OC(=O)CH2CH2C(=O)OCH3, OC(=O)CH2CH2CH2CH2CH3, CH2C(=O)OCH2CH3, OCH3, CH2C(=O)OH, OC(=O)CH2CH2C(=O)OCH3, CH2CH2C(=O)OCH3, C(=O)CH3, and C(=O)OCH2-phenyl;

- R_8 يتم اختيارها من :

1*H*-benzoimidazol-2-yl, benzooxazol-2-yl, and benzothiazol-2-yl.

٢٥- مركب طبقاً لعنصر الحماية رقم (١)، مختار من المركبات التالية وأملاحه وhydrates وذواباته solvates المقبولة صيدلانياً:

١-1-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea (Compound 1);

N-(3-(4-Chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(2-morpholinoethoxy)phenyl) cyclopropanecarboxamide (Compound 271);

N-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-

ethoxy]-phenyl}-3-fluoro-benzamide (Compound 637);

N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-fluoro-4-methyl-benzamide (Compound 559);

1-(3-(4-Chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(2-morpholinoethoxy)phenyl)-3-(3-chlorophenyl)urea (Compound 231);

1-(4-Chloro-benzyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-phenyl]-urea (Compound 666);

3-Chloro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide (Compound 512);

3-Fluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide (Compound 487);

1-{3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(3-hydroxy-azetidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-chloro-phenyl)-urea (Compound 298);

1-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(3-trifluoromethyl-benzyl)-urea (Compound 710);

1-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(2,4-difluoro-benzyl)-urea (Compound 734);

4-Fluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide (Compound 280);

N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide (Compound 282);

N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide (Compound 435);

N-[4-[2-(3,3-Difluoro-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-4-fluoro-3-methyl-benzamide (Compound 546);

4-Fluoro-3-methyl-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(1-methyl-pyrrolidin-2-ylmethoxy)-phenyl]-benzamide (Compound 547);

N-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3, 4-difluoro-benzamide (Compound 579);

N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(1-methyl-pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl]-3, 4-difluoro-benzamide (Compound 585);

N-[4-[2-(3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide (Compound 586);

3-Fluoro-N-[4-[2-(4-formyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-benzamide (Compound 752);

N-[4-[2-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-methoxy-benzamide (Compound 755);

N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-2-phenyl-acetamide) (Compound 762);

2-(3-Fluoro-phenyl)-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamide (Compound 766);

2-(3-Chloro-phenyl)-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamide (Compound 767);

N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide (Compound 768);

2-(3-Methoxy-phenyl)-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-

yl-ethoxy)-phenyl]-acetamide (Compound 769);

N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-2-m-tolyl-acetamide (Compound 770);

N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-2-p-tolyl-acetamide (Compound 771);

2-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamide (Compound 772);

N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide (Compound 794);

N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-2-thiophen-2-yl-acetamide (Compound 795);

1-[4-(2-Azetidin-1-yl-ethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea (Compound 86);

1-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(3-methoxy-azetidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-chloro-phenyl)-urea (Compound 267);

N-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(3-methoxy-azetidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-methyl-butyramide (Compound 326);

Benzooxazol-2-yl-[3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-amine (Compound 199);

5-Chloro-thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-amide (Compound 333);

3,4-Difluoro-N-[4-[2-(2-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-benzamide (Compound 459);

N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-4-fluoro-3-methyl-benzamide (Compound 745); ٧٧ ٧٨

1-(2-Fluoro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-urea (Compound 65); ٧٩ ٨٠

N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-fluoro-benzamide (Compound 455); ٨١ ٨٢

Cyclopentanecarboxylic acid [3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-amide (Compound 310); ٨٣ ٨٤

N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide (Compound 343); ٨٥ ٨٦

N-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(3-fluoro-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-fluoro-benzamide (Compound 475); ٨٧ ٨٨

3-Chloro-4-fluoro-N-[4-[2-(4-fluoro-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-benzamide (Compound 538); ٨٩ ٩١

N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(piperidin-3-yloxy)-phenyl]-4-fluoro-benzamide (Compound 396); ٩١ ٩٢

N-[4-[2-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-fluoro-benzamide (Compound 660); ٩٣ ٩٤

N-[4-[2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-fluoro-benzamide (Compound 778); ٩٥ ٩٦

3-Fluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide (Compuond 729); ٩٧ ٩٨

3-Methoxy-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)- ٩٩

phenyl]-benzamide (Compound 733);

1-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea (Compound 5);

1-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyridin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea (Compound 145);

1-(2,4-Difluoro-phenyl)-3-[4-(2-imidazol-1-yl-ethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea (Compound 219);

[4-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-carbamic acid isopropyl ester (Compound 352);

N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide (Compound 568);

N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-fluoro-4-trifluoromethyl-benzamide (Compound 606);

[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-thiomorpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-carbamic acid isopropyl ester (Compound 214);

[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-yl-ethoxy)-phenyl]-carbamic acid isopropyl ester (Compound 215);

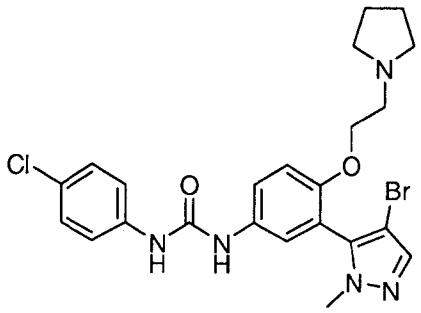
N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide (Compound 527);

2,4-Difluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide (Compound 281);

1-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea (Compound 16); and

N-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(3-methoxy-azetidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-(4-chloro-phenyl)-acetamide (Compound 269).

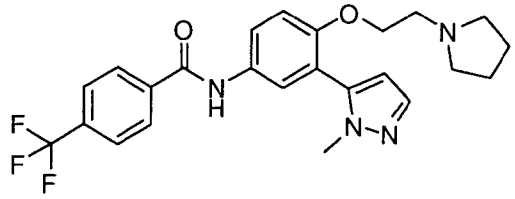
٢٦- مركب طبقاً لعنصر الحماية (١)، مختار من المركب التالي وأملاحه وhydrates وذواباته solvates المقبولة صيدلانياً:



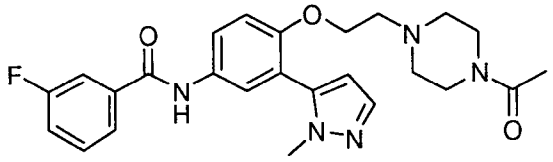
٢٧ - مركب طبقاً لعنصر الحماية (١)، مختار من المركب التالي وأملاحه وhydrates وذواباته solvates المقبولة صيدلانياً:

N-(3-(4-Chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(2-morpholinoe-thoxy)phenyl)cyclopropanecarboxamide (Compound 271).

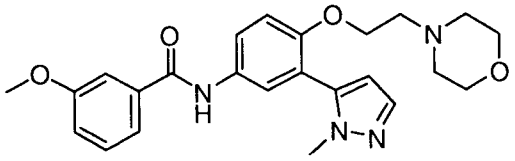
٢٨ - مركب طبقاً لعنصر الحماية (١)، مختار من المركب التالي وأملاحه وhydrates وذواباته solvates المقبولة صيدلانياً:



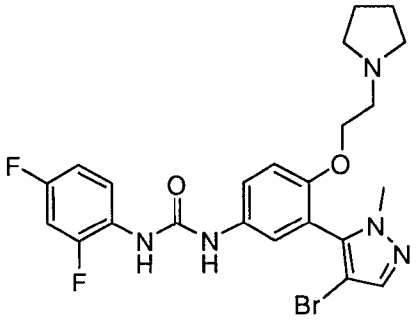
٢٩ - مركب طبقاً لعنصر الحماية (١)، مختار من المركب التالي وأملاحه وhydrates وذواباته solvates المقبولة صيدلانياً:



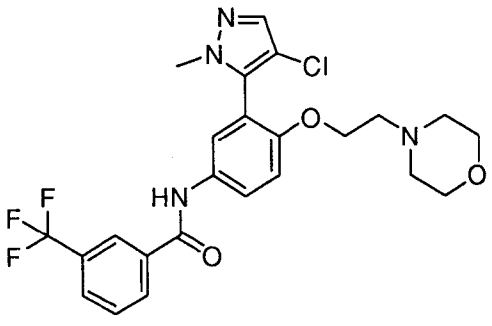
٣٠ - مركب طبقاً لعنصر الحماية (١)، مختار من المركب التالي وأملاحه وhydrates وذواباته solvates المقبولة صيدلانياً:



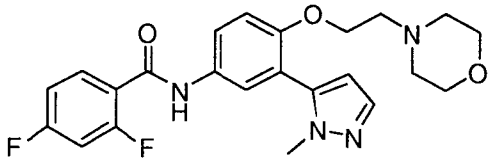
٣١ - مركب طبقاً لعنصر الحماية (١)، مختار من المركب التالي وأملاحه وhydrates وذواباته solvates المقبولة صيدلانياً:



٣٢ - مركب طبقاً لعنصر الحماية (١)، مختار من المركب التالي وأملاحه وhydrates وذواباته solvates المقبولة صيدلانياً:



٣٣ - مركب طبقاً لعنصر الحماية (١)، مختار من المركب التالي وأملاحه وhydrates وذواباته solvates المقبولة صيدلانياً:



٣٤ - مركب طبقاً لعنصر الحماية (١)، مختار من المركب التالي وأملاحه وhydrates وذواباته solvates المقبولة صيدلانياً:

1-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea (Compound 16).

٣٥ - مركب طبقاً لعنصر الحماية (١)، مختار من المركب التالي وأملاحه وhydrates وذواباته solvates المقبولة صيدلانياً:

N-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(3-methoxy-azetidin-1-yl)ethoxy]-phenyl}-2-(4-chloro-phenyl)-acetamide (Compound 269).

٣٦ - تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب طبقاً لأي من عناصر الحماية من (١) إلى (٣٥) ومادة حاملة carrier مقبولة صيدلانياً.

٣٧ - استخدام مركب طبقاً لأي من عناصر الحماية من (١) إلى (٣٥) لإنتاج عقار للاستخدام في علاج اضطراب ناشئ عن $5\text{-}HT_{2A}$.

٣٨ - استخدام مركب طبقاً لأي من عناصر الحماية من (١) إلى (٣٥) لإنتاج عقار للاستخدام في علاج اضطراب ناشئ عن $5\text{-}HT_{2A}$ يتم اختياره من المجموعة المكونة من مرض شريان تاجي واحتشاء عضلي قلبي ونوبة فقر الدم المؤقتة transient ischemic attack والذبحة angina والسكتة الدماغية stroke والتليف الأذيني atrial fibrillation .

٣٩ - استخدام مركب طبقاً لأي من عناصر الحماية من (١) إلى (٣٥) لإنتاج عقار للاستخدام في علاج حالة مصاحبة لتكتل الصفائح.

٤٠ - استخدام مركب طبقاً لأي من عناصر الحماية من (١) إلى (٣٥) للاستخدام في طريقة لتقليل مخاطر تكون الجلطات الدموية في جراحة تقويم الأوعية أو تحويل الشريان التاجي في شخص ما.

٤١ - استخدام مركب طبقاً لأي من عناصر الحماية من (١) إلى (٣٥) لإنتاج عقار للاستخدام في تقليل مخاطر تكون الجلطات الدموية لدى شخص ما.

٤٢ - استخدام مركب طبقاً لأي من عناصر الحماية من (١) إلى (٣٥) لإنتاج عقار للاستخدام في تقليل مخاطر تكون الجلطات الدموية لدى شخص ما يعاني من تليف أذيني.

٤٣ - استخدام مركب طبقاً لأي من عناصر الحماية من (١) إلى (٣٥) لإنتاج

عقار للاستخدام في علاج الاضطراب النوم sleep disorder .

٤٤ - استخدام مركب طبقاً لأي من عناصر الحماية من (١) إلى (٣٥) لإنتاج عقار للاستخدام في علاج إختلال النوم.

٤٥- استخدام مركب طبقاً لأي من عناصر الحماية من (١) إلى (٣٥) لإنتاج عقار للاستخدام في علاج اضطراب النوم sleep disorder غير السوي.

٤٦ - استخدام مركب طبقاً لأي من عناصر الحماية من (١) إلى (٣٥) لإنتاج عقار للاستخدام في علاج اضطراب متعلق بمرض السكر.

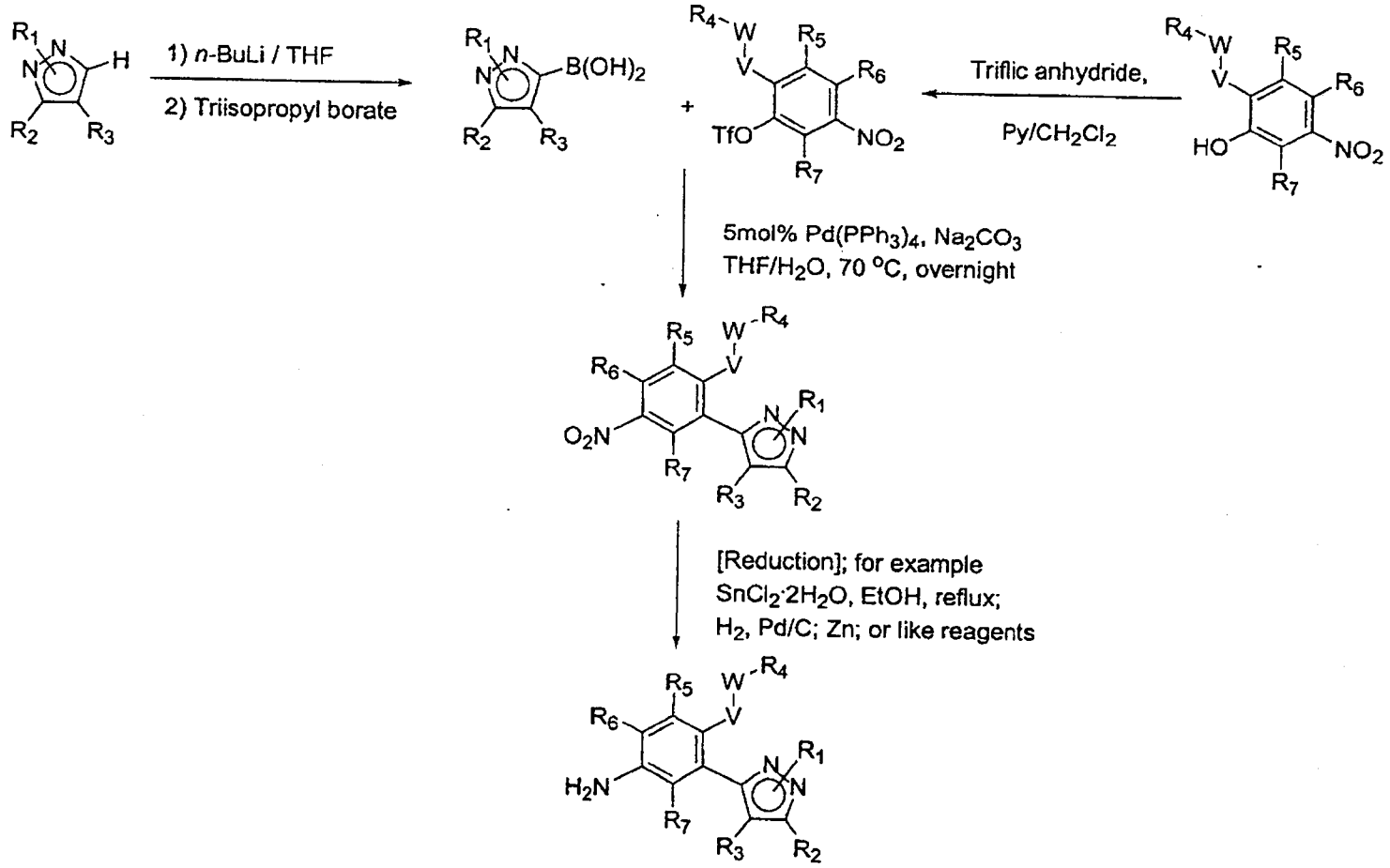
٤٧ - استخدام مركب طبقاً لأي من عناصر الحماية من (١) إلى (٣٥) لإنتاج عقار للاستخدام في علاج إعتلال بيضاء الدماغ متعدد البؤرات progressive multifocal leukoencephalopathy المتقدم.

٤٨ - استخدام مركب طبقاً لأي من عناصر الحماية من (١) إلى (٣٥) لإنتاج عقار للاستخدام في علاج ارتفاع ضغط الدم hypertension.

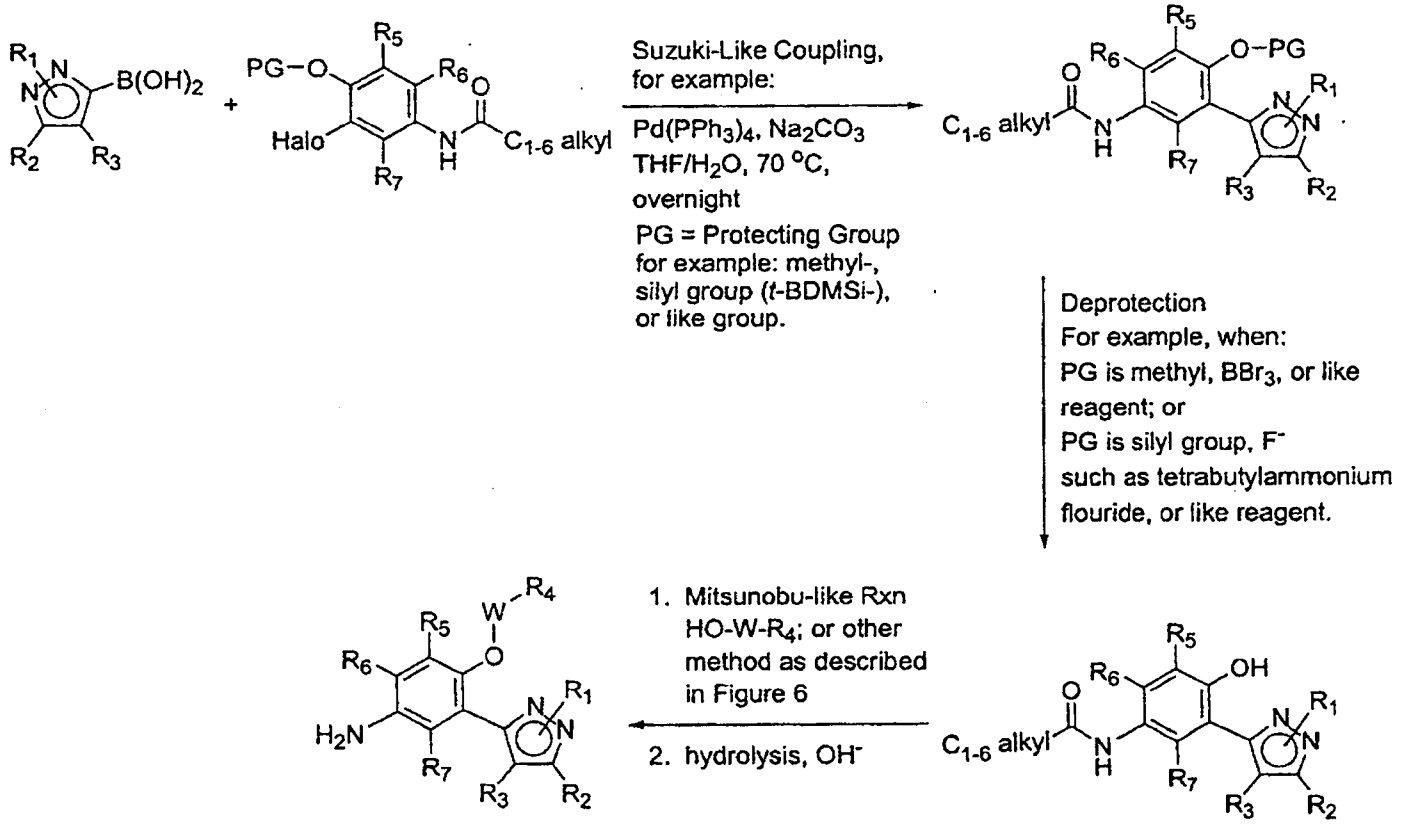
٤٩ - استخدام مركب طبقاً لأي من عناصر الحماية من (١) إلى (٣٥) لإنتاج عقار للاستخدام في علاج الألم treatment of pain .

١ ٥٠ - عملية لتحضير تركيبة تشتمل على خلط مركب طبقاً لأي من عناصر

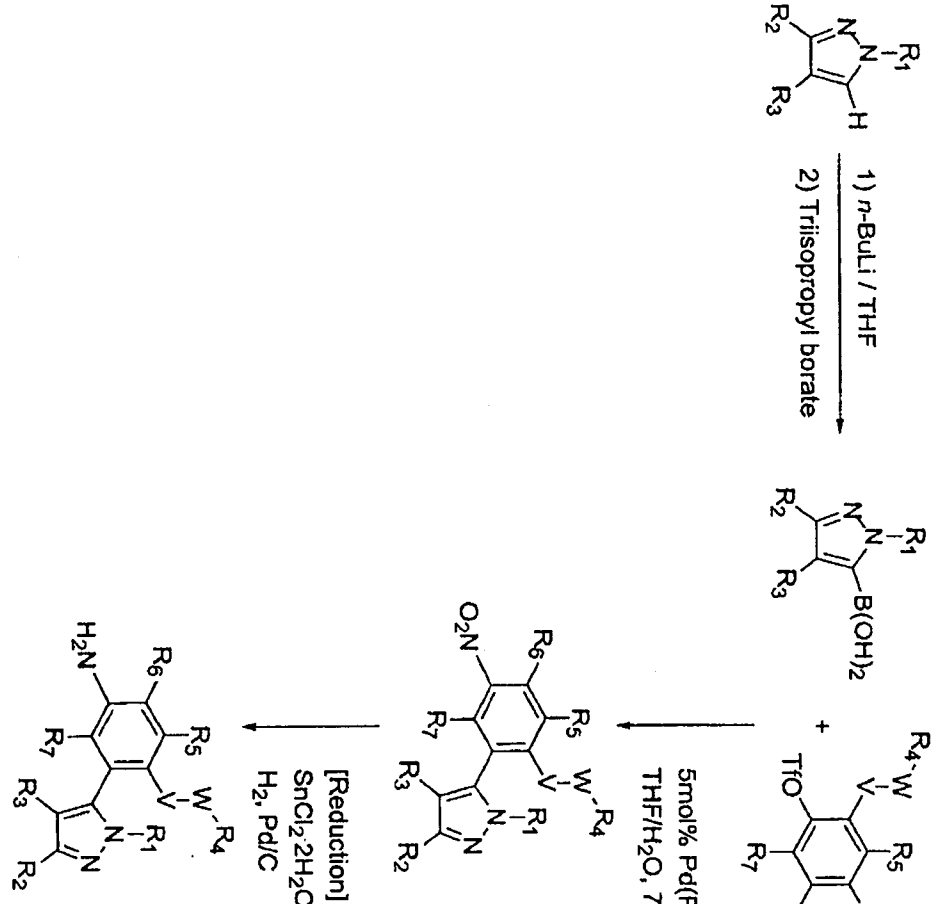
٢ الحماية من (١) إلى (٣٥) ومادة حاملة carrier مقبولة صيدلانياً.


1) n-BuLi / THF
2) Triisopropyl borate
Triflic anhydride,
Py/CH2Cl2
5mol% Pd(PPh3)4, Na2CO3
THF/H2O, 70 °C, overnight
[Reduction]; for example
SnCl2·2H2O, EtOH, reflux;
H2, Pd/C; Zn; or like reagents

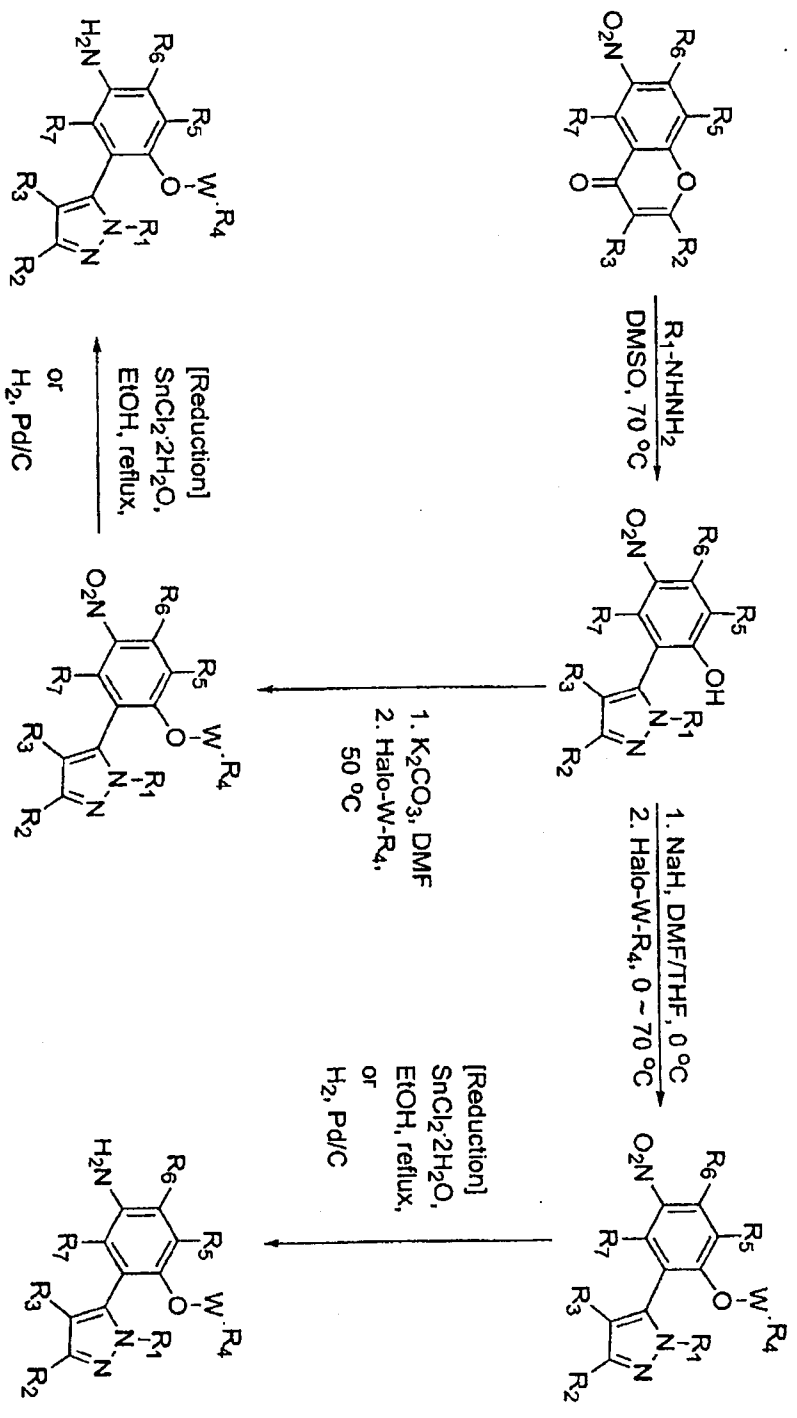
شكل رقم ١


Suzuki-Like Coupling, for example:
Pd(PPh3)4, Na2CO3
THF/H2O, 70 °C,
overnight
PG = Protecting Group for example: methyl-, silyl group (t-BDMSi-), or like group.
Deprotection
For example, when:
PG is methyl, BBr3, or like reagent; or
PG is silyl group, F-
such as tetrabutylammonium flouride, or like reagent.
1. Mitsunobu-like Rxn HO-W-R4; or other method as described in Figure 6
2. hydrolysis, OH-

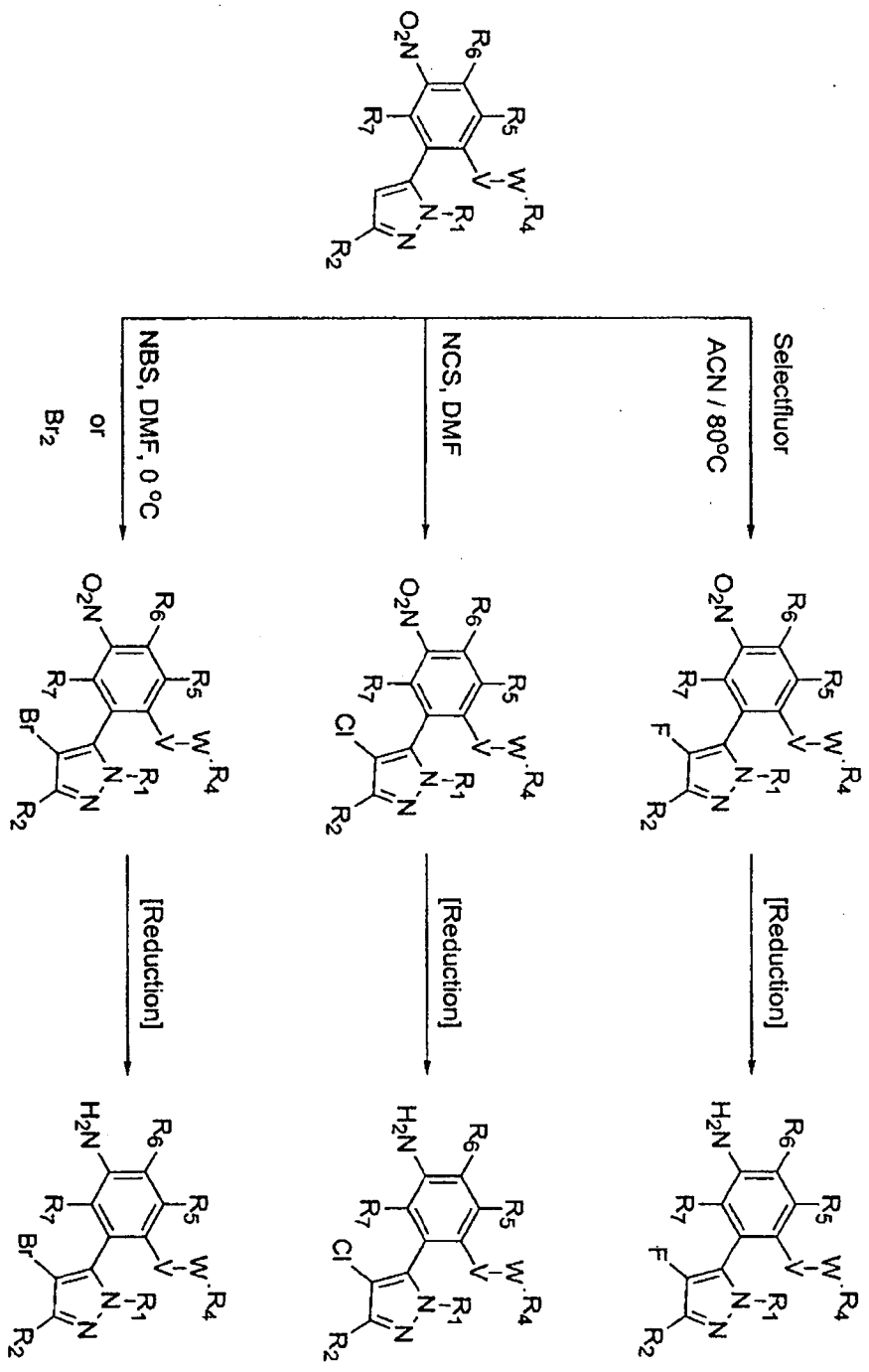
شكل رقم ٢


1) n-BuLi / THF
2) Triisopropyl borate
Triflic anhydride,
Py/CH2Cl2
5mol% Pd(PPh3)4, Na2CO3
THF/H2O, 70 °C, overnight
[Reduction]
SnCl2 2H2O, EtOH, reflux, or
H2, Pd/C

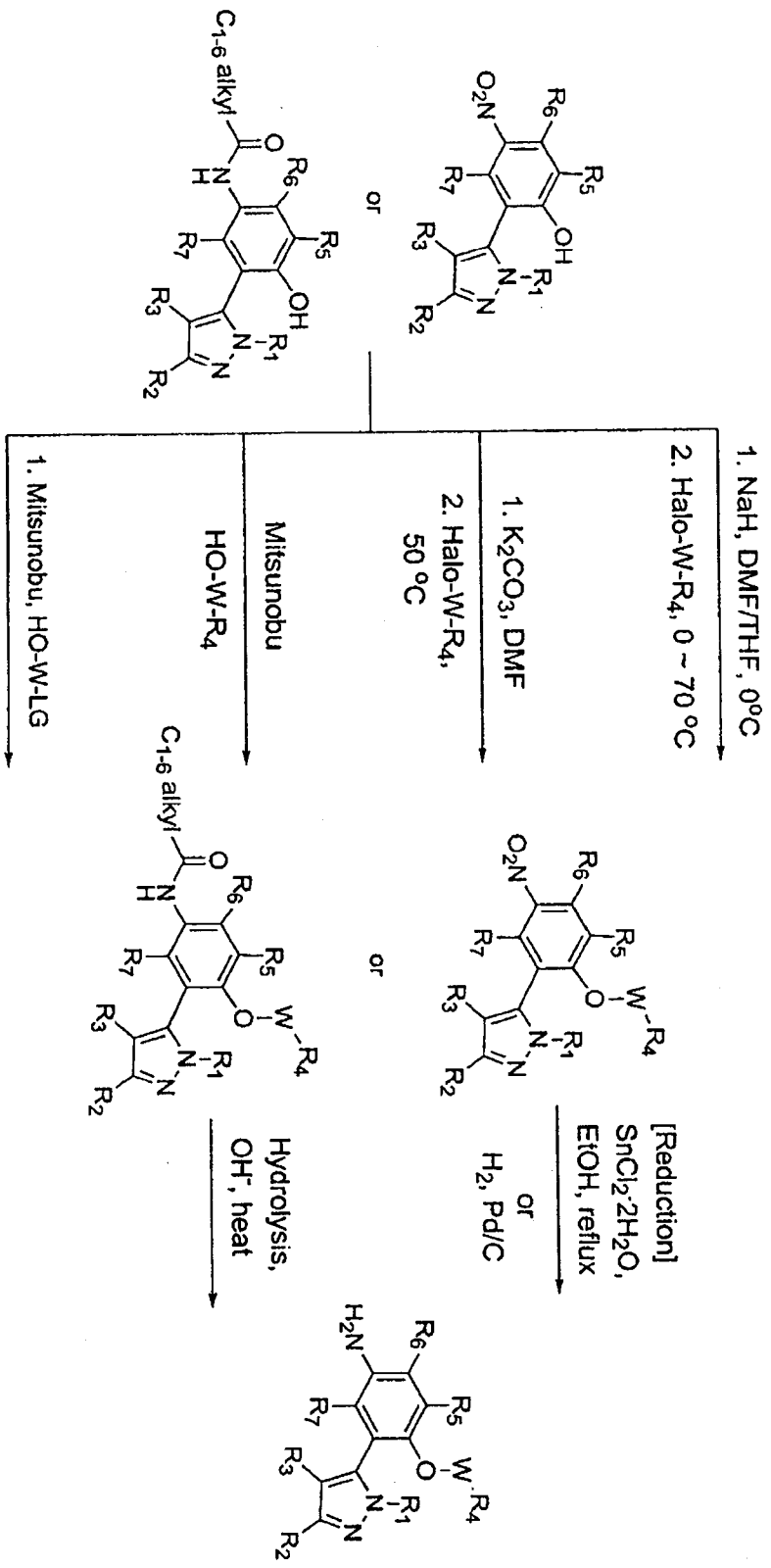
شكل رقم ٣


R1-NHNH2
DMSO, 70 °C
1. NaH, DMF/THF, 0 °C
2. Halo-W-R4, 0 ~ 70 °C
1. K2CO3, DMF
2. Halo-W-R4,
50 °C
[Reduction]
SnCl2·2H2O,
EtOH, reflux,
or
H2, Pd/C
[Reduction]
SnCl2·2H2O,
EtOH, reflux,
or
H2, Pd/C

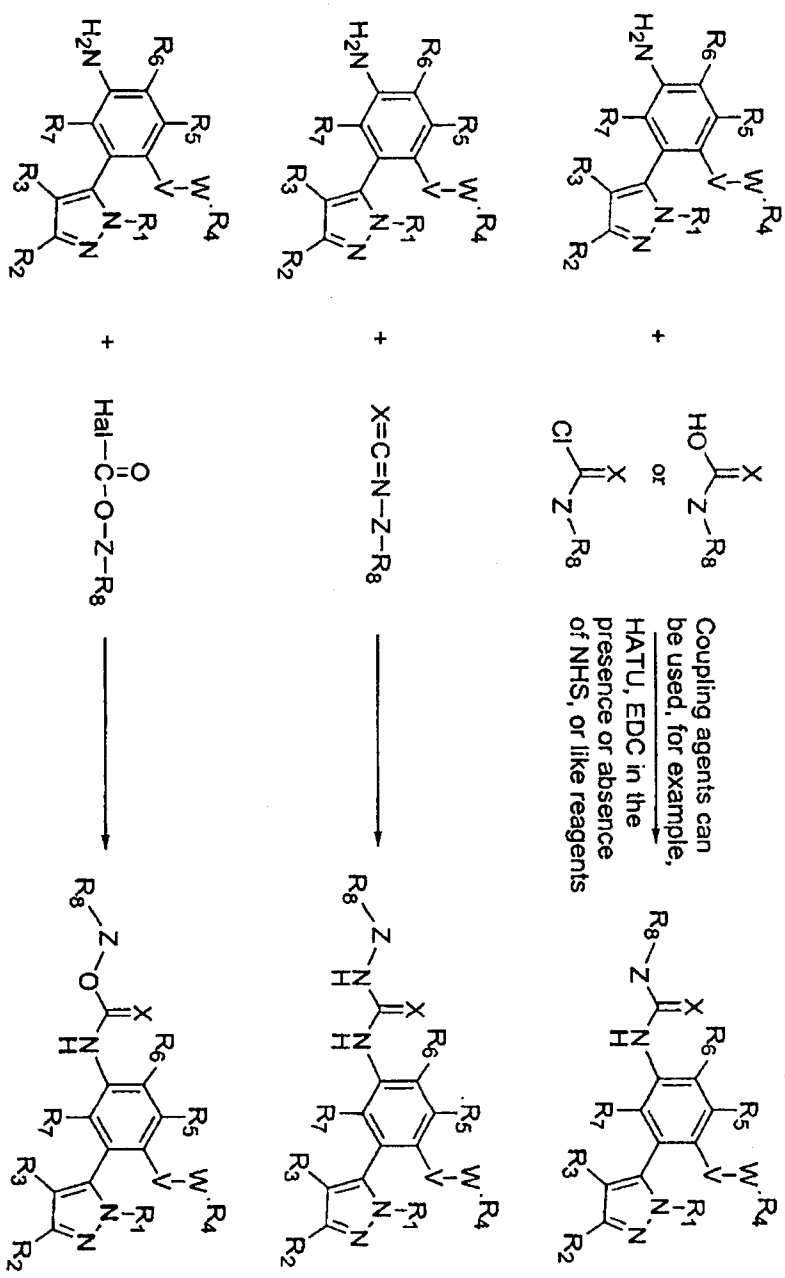
شكل رقم ٤


Selectfluor
ACN / 80°C
NCS, DMF
NBS, DMF, 0 °C
or
Br2
[Reduction]
[Reduction]
[Reduction]

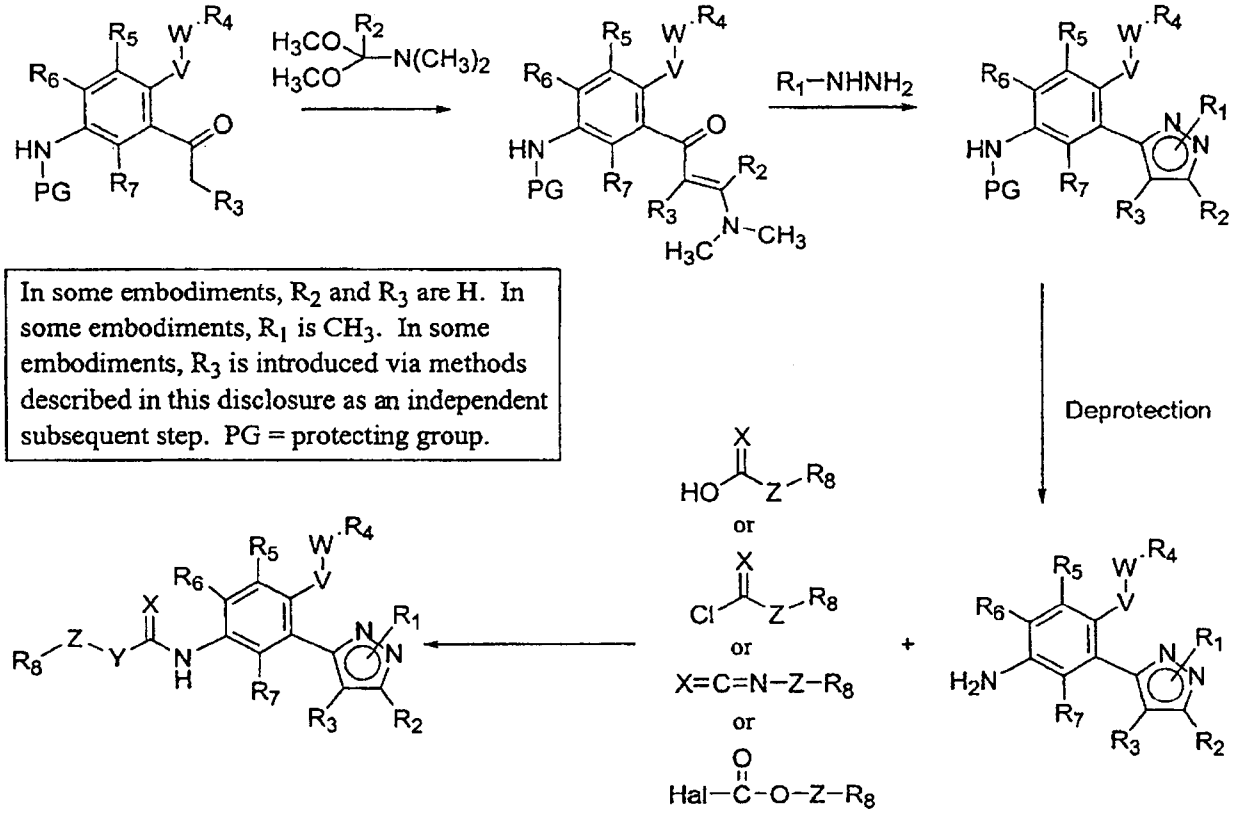
شكل رقم ٥


1. NaH, DMF/THF, 0°C
2. Halo-W-R4, 0 ~ 70 °C
1. K2CO3, DMF
2. Halo-W-R4, 50 °C
Mitsunobu
HO-W-R4
1. Mitsunobu, HO-W-LG
2. H-R4, Base
[Reduction]
SnCl2·2H2O, EtOH, reflux
or
H2, Pd/C
Hydrolysis, OH-, heat
or
or
C1-6 alkyl

شكل رقم ٦


Coupling agents can be used, for example, HATU, EDC in the presence or absence of NHS, or like reagents
or

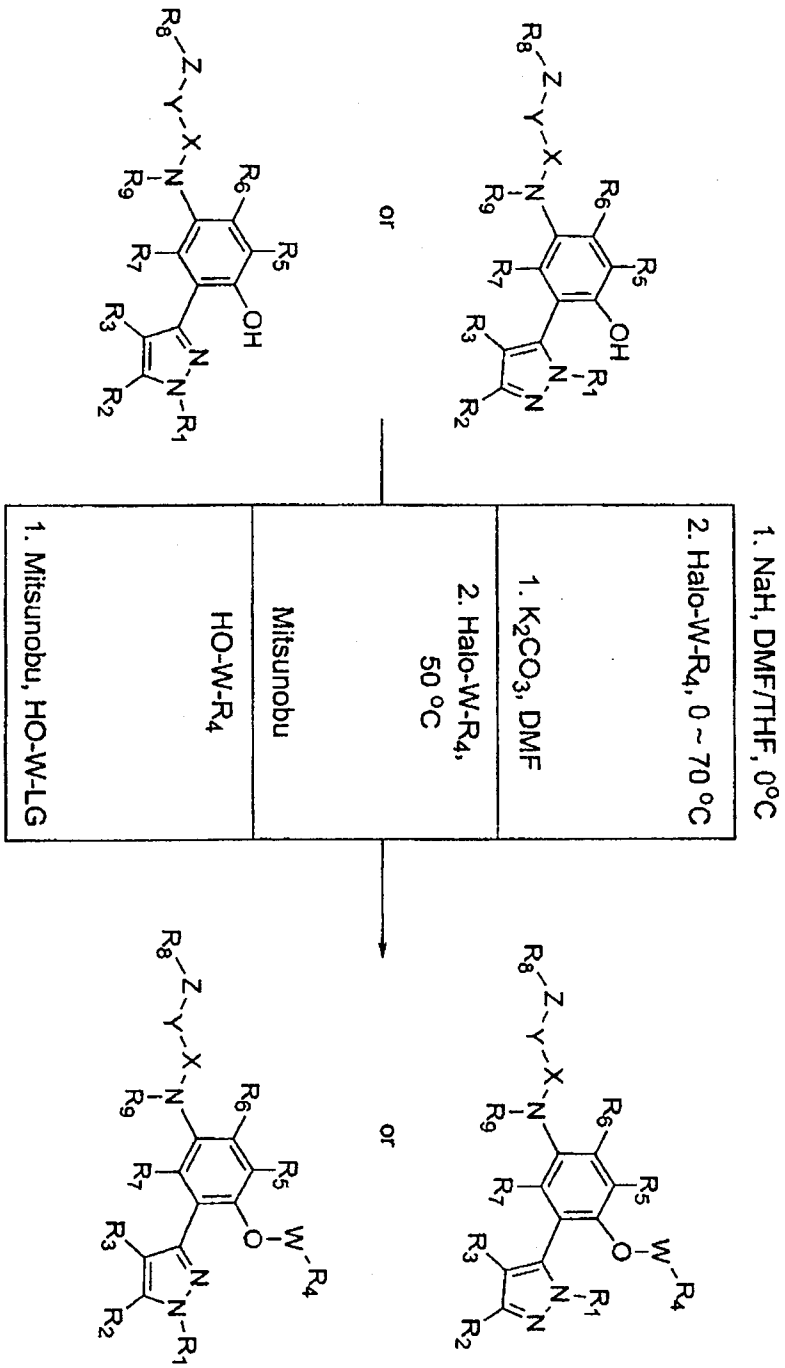
شكل رقم ٧


In some embodiments, R_2 and R_3 are H. In some embodiments, R_1 is CH_3. In some embodiments, R_3 is introduced via methods described in this disclosure as an independent subsequent step. PG = protecting group.
Deprotection
or
or
or

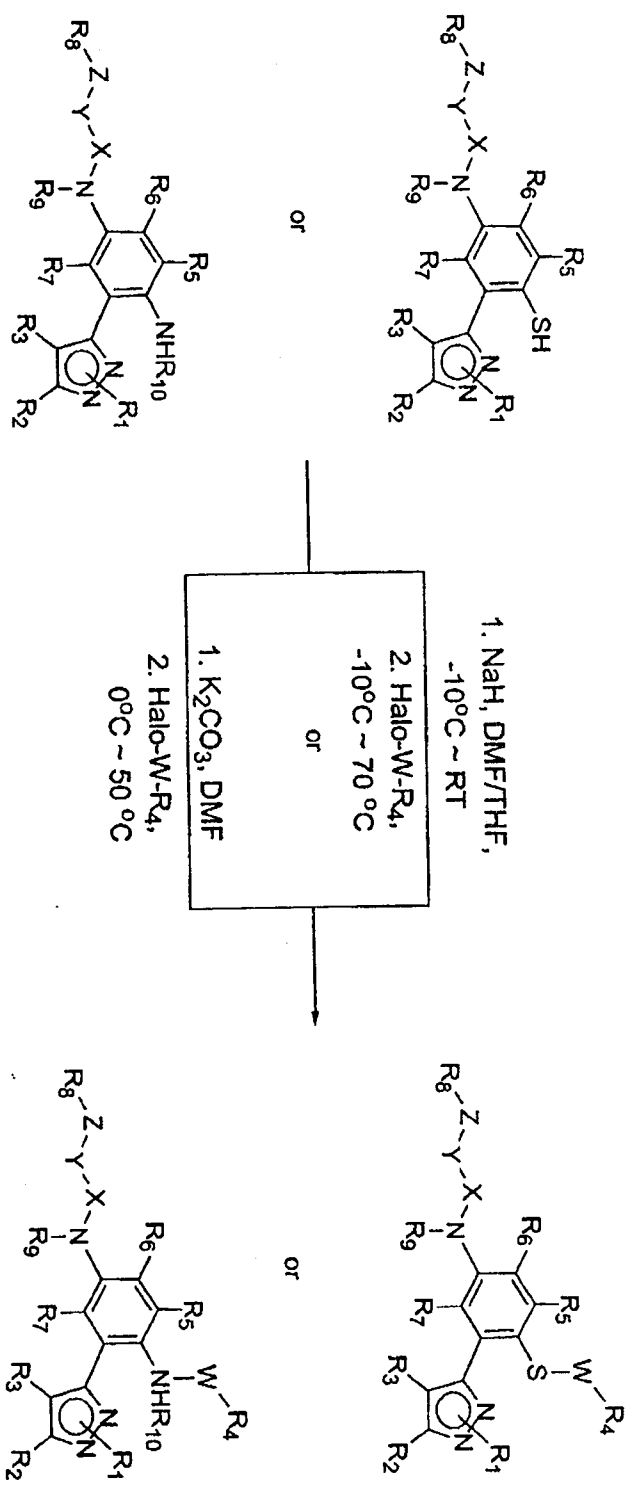
شكل رقم ٨

R8—Halo
+
Coupling Rxn
For example using
heat and/or microwaves
Wherein R8 is
aryl or heteroaryl
R8—B(OH)2
+
Cu(OAc)2

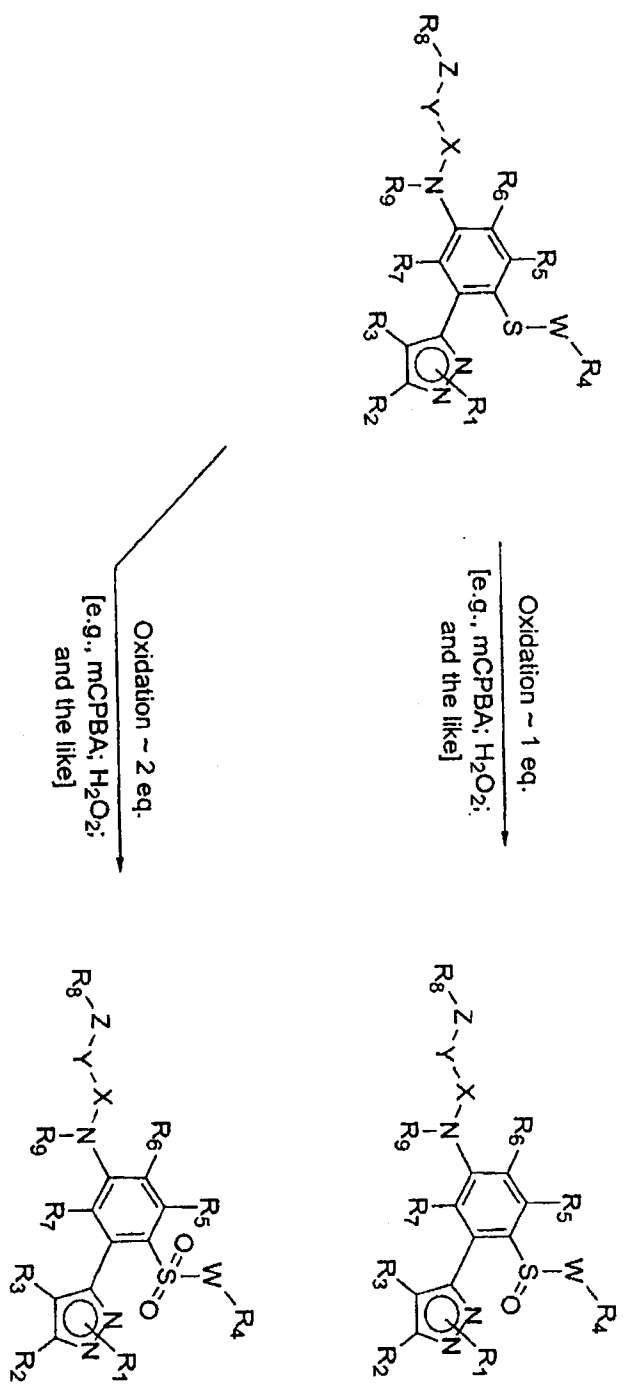
شكل رقم ٩


1. NaH, DMF/THF, 0°C
2. Halo-W-R4, 0 ~ 70 °C
1. K2CO3, DMF
2. Halo-W-R4, 50 °C
Mitsunobu
HO-W-R4
1. Mitsunobu, HO-W-LG
2. H-R4, Base
or
or

شكل رقم ١٠


1. NaH, DMF/THF,
-10°C ~ RT
2. Halo-W-R4,
-10°C ~ 70 °C
or
1. K2CO3, DMF
2. Halo-W-R4,
0°C ~ 50 °C
or
or

شكل رقم ١١


Oxidation ~ 1 eq.
[e.g., mCPBA; H_2O_2; and the like]
Oxidation ~ 2 eq.
[e.g., mCPBA; H_2O_2; and the like]

شكل رقم ١٢