مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية KACST

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

[11] رقم البراءة: ٢٦٤٥
[45] تاريخ المنح: ١٤٣٢/٠٦/٠١ هـ
الموافـــق: ٢٠١١/٠٥/٠٤ م

[12] براءة اختراع

[72] اسم المخترع: بيرنارد كريستوف بارلام، جيليز أوفري، كرايج ستيفن هاريس، كريستين ماري بول لامبيرت، بينديكت ديلوفيري، جستين فيرفيلد بوير، جاري فيرلي، جون جيمس جوردون وينتير

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

[74] الوكيل: سليمان ابراهيم العمار

[21] رقم الطلب: ٠٨٢٩٠٦٧٦
[22] تاريخ الإيداع : ١٤٢٩/١٠/٢٥ هـ
الموافق : ٢٠٠٨/١٠/٢٥ م

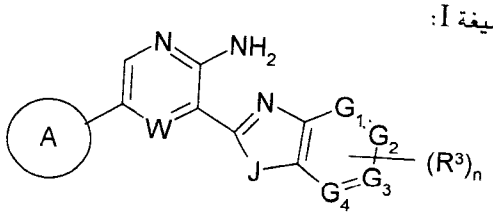
[30] بيانات الأسبقية:
EP ٠٧٣١٤٩١/٢ ٢٠٠٧/١٠/٢٥م
[51] التصنيف الدولي (IPC^8) : A61K 31/496
[56] المراجع:
WO ٠٣٠٩٣٢٩٧ ٢٠٠٣/١١/١٣م
WO ٢٠٠٤٠١٦٦٠٠ ٢٠٠٤/٠٢/٢٦م

اسم الفاحص: خالد بن أحمد الحازمي

[54] اسم الاختراع: مشتقات ٢- أمينو بيريدين وبيرازين بنزوكسازول وبنزوثيازول

2-Amino pyridine and pyrazine benzoxazole and benzothiazole derivatives

[57] الملخص: يتعلق الاختراع بمشتقات pyridine و pyrazine لها الصيغة I:



I

أو ملح منها مقبول صيدلانياً، حيث يكون لكل من W ، G1، G2، G3، G4، J، حلقة A، n وR3 أي من المعاني التي سبق تعريفها هنا في الوصف؛ وعمليات لتحضيرها، وتركيبات صيدلانية تحتوي عليها واستخدامها في تصنيع دواء لاستخدامه في علاج اضطراب تكاثر الخلايا treatment of cell proliferative disorders.

مشتقات ٢-أمينو بيريدين وبيرازين بنزوكسازول وبنزوثيازول

2-Amino pyridine and pyrazine benzoxazole and benzothiazole derivatives

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع ببعض مشتقات pyridine و pyridine الجديدة، أو أملاح منها مقبولة صيدلانياً تتسم بنشاط مضاد للسرطان anti-cancer ، وبالتالي فإنها تكون مفيدةً في طرق علاج جسم الإنسان أو الحيوان، كما يتعلق بعمليات لتصنيع مشتقات pyridine و pyridine المذكورة، والتركيبات الصيدلانية التي تحتوي عليها واستخدامها في طرق العلاج، على سبيل المثال في تصنيع أدوية تُستخدم في منع أو علاج أمراض السرطان في حيوان ذي دم حار مثل الإنسان، بما في ذلك منع أو علاج مرض الأورام الصلبة solid tumour disease.

تعتبر إنزيمات tyrosine kinases المستقبل (RTK) مستقبلات لسطح الخلية التي تنقل الإشارات من بيئة خارج الخلية للتحكم في نمو الخلايا، وتمايزها وبقائها. تحتوي كافة إنزيمات RTK على نطاق رابط للمجموعات الترابطية خارج الخلايا ونطاق cytoplasmic محافِظ لـtyrosine kinases بروتين، ويتم تنشيط RTK بعوامل النمو التي تعزز دايمرة dimerisation المستقبل والفسفرة phosphorylation التلقائية لوحدات tyrosine البنائية في نطاق الـ :

kinase (Schlessinger, Cell, 2000, 103, 211).

يمكن تصنيف إنزيمات RTKs إلى عائلات فرعية منفصلة بناء على أوجه تشابه المتواليات. حيث تعد العائلة الفرعية لمستقبل Axl إحدى هذه العائلات الفرعية وتتضمن Axl (التي يطلق

عليها أيضاً Ark، وUfo وTyro7)، وTyro3 (التي يطلق عليها أيضاً Rse، وBrt، وSky وDtk) وMer (التي يطلق عليها أيضاً Nyk وTyro12).

تتسم عائلة RTK هذه بنطاق خارج الخلية يشتمل على اثنين من النطاقات التي تشبه immunoglobulin المناعي وfibronectin، وتنشط عائلة Axl الخاصة بـ RTKs بـ protein أساسه vitamin K الذي يُعرف بالجين الخاص بإيقاف النمو (Gas6) 6. وتتمثل ألفة Gas6 تجاه هذه المستقبلات في :

Axl>Tyro3>Mer (Nagata et al., J. Biol. Chem., 1996, 271, 30022).

تم تحديد الجين المرمز لبروتين Axl أصلاحاً كجين محوّل في مرض الليوكيميا النخاعي المزمن chronic myeloid leukemia :

(O'Bryan et al., Mol. Cell. Biol., 1991, 11, 5031). وقد ثبت أن مستقبل Axl يتم التعبير عنه تعبيراً مفرطاً بصورة رئيسية في سرطانات القولون primary colon:

(Craven et al., Int. J. Cancer., 1995, 60, 791)، و

(Sawabu et al., Mol. Carcinog., 2007, 46, 155) gastric المعدة

(Nemoto et al., Pathobiology, 1997, 65, 195) oesophageal والمريئ، و

(Quong et al., Melanoma Res., 1994, 4, 313) melanoma، والمبيض ovarian

(Sun et al., Oncology, 2004, 66, 450.)، والكلى renal

(Chung et al., DNA Cell Biol., 2003, 22, 533)، وبطانة الرحم endometrial

thyroid والغدد الدرقية (Sun et al., Ann. Oncol., 2003, 14, 898)،

(Ito et al., Thyroid, 1999, 9, 563). ويرتبط وجود مستقبل Axl ارتباطاً وثيقاً بحالة العقد اللمفية ومرحلة سرطان الرئة lung cancer والتعبير عن ER في سرطان الثدي breast cancer (Berclaz et al., Ann.Oncol., 2001, 12, 819).

٥ وقد ثبت أن إشارات Gas6/Axl تلعب أدوراً من حيث التكاثر، والوقاية من تلاشي الموت، وتكوُّن الأوعية وغزو الخلايا. وقد ثبت أن الجين المرمِّز لـ Axl يحول أورمات NIH-3T3 الليفية transform both NIH-3T3 fibroblasts ، مما يساعد على نموها كطعمات خارجية في فئران عارية :

(O'Bryan et al., Mol. Cell. Biol., 1991, 11, 5031)، وخلايا 32D المكوِّنة للدم والمعتمدة على

١٠ IL-3، مما يساعد على النمو غير المعتمد على :

IL-3 (McCloskey et al., Cell Growth Differ., 1994, 5, 1105).

وتظهر تأثيرات إشارات Gas6/Axl المقاومة لموت الخلايا في خلايا :

NIH-3T3 10 (Bellosta et al., Oncogene, 1997, 15, 2387)، والخلايا البشرية قليلة التغصن (Shankar et al., J. Neurosci., 2006, 26, 5638) وفي سلالات خلايا ورم الميلانوم العنبي

١٥ uveal melanoma cell line

Mel 290 (Van Ginkel et al., Cancer Res., 2004, 64, 128). كما ثبت أن لإشارات Gas6/Axl دوراً ضعيفاً في إحداث تفتل خلايا الأرومية الليفية :

mouse NIH-3T3 fibroblasts (Goruppi et al., Oncogene, 1996, 12, 471)، وخلايا سـرطانة الثديية البشرية C57MG (Goruppi et al., Mol. Cell Biol., 2001, 21, 902) وخلايـا سـرطانة البروستاتة DU145 prostate carcinoma cells و PC3 البشرية :

(Sainaghi et al., J. Cell. Physiol., 2005, 204, 36).

وقد ثبت أن نفاد Axl protein يؤدي إلى إيقاف غزو خلايا سـرطانة CL1-5 الغديـة الرئويـة البشرية (Shieh et al., Neoplasia, 2005, 7, 1058) وخلايا بطانة الوريد السري البشري الرئيسية (HUVEC)، وانتقال الخلايا وتكون الأنابيب :

(Holland et al., Cancer Res., 2005, 65, 9294). علاوةً على ذلك، ثبت أن تثبيط Axl protein بخفض مستويات :

protein (Holland et al., Cancer Res., 2005, 65, 9294) أو إصابة جين Axl المتطفر السلبي السائد بالعدوى :

(Vajkoczy et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2006, 103, 5799)

يؤدي إلى كبت نمو الطعم الخارجي في الأحياء.

كما ثبت أن Axl RTKs تلعب أدوراً في المناعة :

(Lu et al., Science, 2001, 293, 25 306)

ووظائف الصفائح الدمويـة (Angelillo-Scherrer et al., Nat. Med., 2001, 7, 215)، وتكـوُّن الحيوانات المنوية (Lu et al., Nature, 1999, 398, 723)، وتكلس الأوعية :

(Son et al., Eur. J. Pharmacol., 2007, 556, 1)، وتكاثر خلايا العضلات الملساء الوعائية المستحثة بـ :

thrombin (Nakano et al., J. Biol. Chem., 1995, 270, 5702) (VSMC)، والعديد من أمراض الكلى، على سبيل المثال، الْتِهاب كُبَيباتِ الكُلَى الحاد والمزمن acute and chronic glomerulonephritis ، واعْتِلاَل الكُلْيَةِ السُّكَّرِيّ diabetic nephropathy diabetic nephropathy ورفض الانسجة المزروعة transplant rejection والمزمن chronic allograft rejection (Yanagita et al., J. Clin. Invest., 2002, 110, 239).

وفقاً لذلك، يتوقع أن تفيد مقاومة نشاط إنزيمات kinases مستقبل Axl في علاج عدد من اضطرابات تكاثر الخلايا cell proliferative disorders مثل السرطان (بما في ذلك الأورام الصلبة solid tumours مثل سرطانات، والساركومة sarcomas وأمراض الليوكيميا leukaemia واللمفاويات الخبيثة lymphoid malignancies)، وكذلك مرض القلب vascular disease (بما في ذلك، على سبيل بالمثال لا الحصر، التجلط thrombosis ، والتَصَلُّب العَصيدِيّ atherosclerosis وعَودَة التَّضَيُّق restenosis)، ومرض الكلى kidney disease (بما في ذلك، على سبيل بالمثال لا الحصر، الْتِهاب كُبَيباتِ الكُلَى الحاد والمزمن acute and chronic glomerulonephritis ، واعْتِلاَل الكُلْيَةِ السُّكَّرِيّ diabetic nephropathy ورفض الطعم transplant rejection)، والأمراض التي يكون فيها عدم انتظام تكون الأوعية هاماً (بما في ذلك، على سبيل المثال لا الحصر، اعْتِلاَل الشَّبَكِيَّةِ السُّكَّرِيّ retinopathy diabetic retinopathy ، واعْتِلاَل الشَّبَكِيَّةِ retinopathy ، والصَدَفِيَّة psoriasis ، والْتِهاب المَفاصِلِ الرُّوماتويدِيّ rheumatoid arthritis ، والتعصد atheroma ، وساركومة Kaposi's sarcoma والورم العرقي الدموي haemangioma).

كما يعد c-Met عبارةً عن tyrosine kinases مستقبل يعمل كمستقبل خلوي لعامل نمو الخلايا الكبدية (HGF/عامل تشتت)، وبروتين سكري دايمري dimeric glycoprotein يتم تخليقه كمادة منتجه أحادية السلسلة تسمى HGF أمامي ويشتمل على سلسلة ألفا ٥٠ كيلو دالتون وسلسلة بيتا ١٤٥ كيلو دالتون. عند ارتباط HGF بصورة غير تساهمية بنطاق c-Met خارج الخلايا، يتكون أوليجومر المستقبل. وينتج عن ذلك فسفرة phosphorylation عدد من المواقع داخل c-Met مثل $Y^{1234/5}$ لوحدة tyrosine البنائية التي تقع داخل حلقة تنشيط c-Met (منطقة الحمض الamine ي المرنة التي يتحكم شكلها في نشاط الـ kinase) و $Y^{1349/56}$ لوحدة tyrosine البنائية التي تمثل جزءًا من موقع إرساء protein الفريد من الصيغة البنائية. وينتج عن الفسفرة phosphorylation داخل حلقة التنشيط زيادة في نشاط c-Met kinases، في حين أن فسفرة phosphorylation موقع الإرساء ضرورية للارتباط وتنشيط بروتينات tyrosine kinases التقليدية داخل الخلايا لاحقاً مثل p85، وGab1 و(Ponzetto, C., et al. (1994), Cell 77, 261-271) Grb2.

يمكن أن يتم ربط مجموعة من proteins من مختلف مسارات الإشارات وفسفرتها عن طريق c-Met المنشط :

Giordano, S., et al. (1997), Proc. و FASEB J. 14, 401-408، (Giordano, S., et al. (2000) Natl. Acad. Sci. USA 94, 13868-13872)

حيث تتمثل نتيجة ذلك في ضرورة تنشيط c-Met لنقل الإشارات عبر مسارات الإشارات. على سبيل المثال، ينتج عن إقران c-Met-Gab1-Shp2 التنبيه المستدام لمسار Erk، وبالتالي تنبيه تحول الخلايا وتكاثرها :

(Maroun, C., et al. (2000), Mol. Cell. Biol. 20, 8513-8525; Schaeper, U., et al. (2000), J. Cell. Biol. 149, 1419-1432؛ و Paumelle, R., et al. (2002) Oncogene 21, 2309-2319).

على الرغم من ذلك، يؤدي إقران c-Met-p85 إلى تنبيه مسار PI3K، وبالتالي تعزيز انتقال الخلايا ووقايتها من الموت الذي يلي تلف الخلايا :

(Ponzetto, C., et al. (1993), Mol. Cell. Biol. 13, 46004608؛ و Xiao, G., (2001) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98, 247-252)

ويعني الدور الذي يعلبه c-Met في مختلف هذه المسارات أنه معني بتنظيم مجموعة من العمليات الخلوية المنتظمة مثل التكاثر، والموت، وتكوُّن الشكل والانتقال :

(Bardelli, A., et al. (1999) Oncogene 18, 1139-1146).

يعبَّر عن c-Met وHGF في عدة أنسجة. وعادةً ما يقتصر تعبير c-Met على الخلايا بطانية وظهارية المنشأ، وعادةً ما يعبَّر عن HGF في خلايا متوسطية المنشأ، ولذا فإنه يعد عامل نمو يعمل كنَظير صمَّاوِيّ يحث استجابات التكاثر، وتكون الشكل والحركة في الخلايا المستهدفة المجاورة :

(Birchmeier, C., et al. (2003), Nature Rev. Mol. Cell. Biol. 4, 915-925).

وأثبت عدة دراسات إكلينيكية أنه يعبَّر عن كل من c-Met وHGF بصورة شاذة ومتكررة في سرطانات فتاكة، وفي أنواع بشرية أخرى، وأورام صلبة، ونقائل (روجعت في :

Maulik, G., et al. (2002), Cytokine & Growth Factor ؛Truslino et al.; Birchmeier et al. Rev. 13, 41-59؛ و Danilkovitch-Miagkova, A. Zbar, B. (2002) J. Clin. Invest. 109, 863-867.

علاوةً على ذلك، غالباً ما يرتبط وجود c-Met أو HGF في العينات الإكلينيكية بضعف خلايا الإنذار لدى المريض (روجعت في Truslino et al.) مشيرةً إلى أن تنشيط c-Met يؤدي إلى تعزيز نمو الورم وانتشار النقائل.

غالباً ما يرجع تنشيط c-Met في خلايا السرطان إلى آليات مستقلة عن المجموعة الترابطية، على سبيل المثال، سرطانة الورم أو خلايا الورم البطانية التي تعبر عن c-Met وليس HGF الذي تنتجه الخلايا السدوية المجاورة. على الرغم من ذلك، في الأورام الأخرى، قد تعبر الخلايا عن c-Met وHGF مما يؤدي إلى تنشيط c-Met خارجية الإفراز. كما يمكن التنشيط المنفصل عن المجموعة الترابطية ويلاحظ في الخلايا التي تعبر عن مستويات عالية جداً من c-Met أو التي تحوي طفرات منشِّطة (Birchmeier et al.). وقد كُشف عن طفرات c-Met المنشِّطة في صور فردية أو مورثة سرطانة الحُلَيْمَاتِ الكُلْوِيَّة روجعت في :

Maulik et al. and Danilkovitch-Miagkova et al. وقد كشف حالياً عن ٢١ طفرة، وتقع أغلب هذه الطفرات داخل نطاق الـ kinase ويُعتقد أنها تحوِّل c-Met إلى صورة فعالة بنيوياً. وقد ظهر مؤخراً عدد من الطفرات الإضافية في أنواع أخرى للسرطان الأولي والأمراض النقيلة (Lorenzato, A., et al. (2002), Canc. Res. 62, 7025-7030).

ومن ثم، فإن هناك أدلةً كافية للنظرية التي مفادها أن نمو السرطان الأولي، وتكون الأوعية، وغزو الأورام المحلية وتكون النقائل البعيدة يستحثها أو يحسنها تنشيط c-Met المناسب. وبرز دور c-Met في تكون الأوعية من خلال التجارب التي تنطوي على تنبيه HGF لنمو الأوعية الدموية الجديدة ونماذج قرنيات جرذ ومترجل فأر :

(Rosen, E.m et al. (1997) Ciba Found. Symp. 212, 215-9 and Rosen, E. & Goldberg, I. (1995) Adv. Cancer Res. 67, 257-279).

لوحظت سلالات خلوية فأرية وبشرية تعبر تعبيراً مفرطاً وانتقالياً إما عن HGF أو c-Met، أو كليهما لتصبح مولِّدةً للورم في فئران عارية وعادةً ما تكتسب مثل هذه الخلايا نمطاً ظاهرياً متفشياً يمكنها من تكوين نقائل في الأعضاء البعيدة روجعت في :

Truslino, L. and Comoglio, P. (2002), Nature Rev. Canc. 2, 289-300 and Birchmeier et al.

كما ثبت أن انخفاض إشارات c-Met/HGF انخفاضاً متحكماً فيه في خلايا الأورام البشرية (إما من خلال سبل بيولوجية أو جزيئية) يؤدي بدرجة كبيرة إلى خفض احتمال تكوُّن الورم في الخلايا من خلال من خلال خفض التكاثر، وتكون الأوعية وغزو الخلايا :

(Abounader, R., et al. (2002), FASEB J. 16, 108-110 and Christensen, J., et al. (2003), Canc. Res. 63, 7345-7355).

أخيراً، ذُكر أيضاً أن نماذج الفأر التي تعبر عن c-Met أو HGF كجين متحول في أنسجة معينة تصاب في نهاية الأمر بمجموعة كبيرة من الأورام المتفشية الحادة والأمراض النقيلة :

(Wang, R., et al. (2001), J. Cell Biol. 153, 1023-1034; Gallego, M.,et al. (2003), Oncogene 22, 8498-8508؛ و Takayama, H., et al. (1997), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 701-706)

مما يشير إلى أن تنشيط c-Met يكفي لبدء تكون الأورام وتعزيز تكون الأوعية وغزو الخلايا (Rosen et al.).

لذا، فإن c-Met يمثل مستهدفاً جذاباً لعلاج السرطان، ويتوقع أن يتسم مثبط تنشيط c-Met بنشاط مقاوم للأورام، لا سيما الخواص المضادة للتكاثر، وتكون الأوعية والغزو. بالإضافة إلى ذلك، اتضح دور c-Met وHGF في إعادة تشكيل الأنسجة خاصةً في الرئتين والكبد : (Michalopoulos, G. & DeFrances, M. (1997) Science 276, 60-6621)، وارتفاع مستويات c-Met أو لوحظ HGF في مرضى التليف الكبدي، والالتهاب الكبدي المزمن والتليف الرئوي. لذا ، فإنه من المتوقع أيضاً أن تكون مثبطات c-Met مفيدةً لعلاج عدد من الأمراض الالتهابية : (Funakoshi, H. & Nakamura, T. (2003) Clin. Chim. Acta 327, 1-23).

وقد لاحظنا الآن على نحو مدهش أن بعض مشتقات pyridine وpyridine لها نشاط قوي مضاد لاضطرابات تكاثر الخلايا cell proliferative disorders . دون الحاجة إلى الإشارة إلى أن المركبات التي ورد الكشف عنها في الاختراع الحالي تتسم بنشاط فارماكولوجي pharmacological activity فقط بفضل أحد تأثيراتها على واحدة أو اثنتين من العمليات البيولوجية، فإنه يعتقد أن المركبات تمثل علاجاً مفيداً لاضطرابات تكاثر الخلايا cell proliferative disorders ، على سبيل المثال، لتوفير تأثير مضاد للأورام، عن طريق تثبيط إنزيمات tyrosine المستقبل Axl و/أو c-Met.

يتعلق طلب البراءة الدولي ٢٠٠٨/٠٢٥٨٢٠ ببعض مشتقات aminopyridine التي لها نشاط مثبط للـ kinases ، خاصةً لـ Itk tyrosine kinases. وقد ورد في ٢٠٠٨/٠٢٥٨٢٠ أن

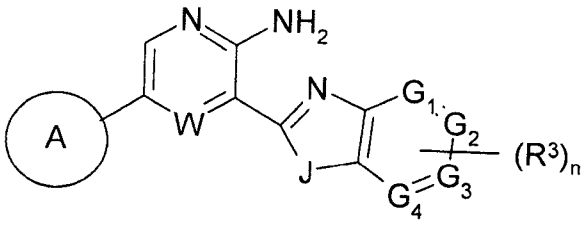
المركبات لها فائدة في علاج أو الوقاية من الاضطربات المناعية immunological ، أو الالتهابية inflammatory أو الأرجية allergic أو اضطرابات أخرى مقترنة بالـ Itk kinase.

يتعلق طلب البراءة الدولي ٢٠٠٨/٠٧٤٩٩٧ ببعض مشتقات pyridine و pyrazine benzamide التي لها، من بين الأشياء الأخرى، نشاط مثبط للـ kinases ومضاد لـ kinases بروتين serine/threonine D (PKD). وقد ورد في طلب البراءة الدولي ٢٠٠٨/٠٧٤٩٩٧ أن المركبات لها فائدة في علاج أو الوقاية من الأمراض الناشئة عن PKD، بما في ذلك الحالات المتكاثرة مثل السرطان.

ولم ترد إنزيمات tyrosine kinases المستقبل Axl أو c-Met في الطلبين الدوليين ٢٠٠٨/٠٧٤٩٩٧ او ٢٠٠٨/٠٢٥٨٢٠. علاوةً على ذلك، يعتقد بصفة عامة أن المركبات المطالب بحمايتها تتسم بفاعلية إنزيمات tyrosine kinases المستقبل Axl و/أو c-Met أفضل من المركبات التي ورد الكشف عنها في ٢٠٠٨/٠٢٥٨٢٠.

الوصف العام للاختراع

وفقاً لأحد جوانب الاختراع، تم توفير مشتق pyridine و pyrazine له الصيغة I



I

حيث :

W عبارة عن CH أو N؛

J عبارة عن O أو S؛

كل من G_1، G_2، G_3 وG_4 يتم اختيارها من CH و N بشرط أن لا يوجد أكثر من اثنان مـــن G_1، G_2، G_3 وG_4 تمثل N؛

يتم اختيار حلقة A من :

٥ i) phenyl به استبدال بـــ R^1 وبه استبدال اختياري حتى ثلاث مجموعات R^2؛ أو

ii) حلقة أريل غير متجانس heteroaryl أحادي الحلقة monocyclic heteroaryl ring بها ٥- أو ٦- ذرات مع ما يصل إلى ثلاث حلقات غير متجانسة تم اختيارهـــا مـــن oxygen ، nitrogen وكبريت sulphur ، يكون بالحلقة المذكورة استبدال بـــ R^1 وبها استبدال اختياري حتـــى ثـــلاث مجموعات R^2؛ أو

١٠ iii) نظام ثنائي الحلقة به ٨-، ٩- أو ١٠- ذرات، حيث تحتوي الحلقة الثنائية المذكورة اختيارياً على حوالي ثلاث ذرات حلقية غير متجانسة تم اختيارها مـــن oxygen ، nitrogen وكبريـــت sulphur وبها استبدال اختياري بـــ R^1 وبها استبدال اختياري حتى ثلاث مجموعات R^2؛

R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$R^4-X^1-$$

١٥ حيث X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من :

O ،S ،SO ،SO_2 ،$N(R^5)$ ،CO ،$CH(OR^5)$ ،$CON(R^5)$ ،$N(R^5)CO$ ،$N(R^5)CON(R^5)$ ،
$SO_2N(R^5)$ ،$N(R^5)SO_2$ ،$C(R^5)_2O$ ،$OC(R^5)_2$ ،$C(R^5)_2S$ ،$SC(R^5)_2$ ،$C(R^5)_2$ ،$C(R^5)_2N(R^5)$
$N(R^5)C(R^5)_2$ ،

حيث كل R^5 تم اختيارها على حدة من hydrogen :

(1-8C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl or amino-(1-6C)alkyl,

وعندما تكون X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من $CH(OR^5)$، $C(R^5)_2O$، $C(R^5)_2S$، $C(R^5)_2$ أو $C(R^5)_2N(R^5)$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي سبق تعريفها هنا، R^4 هي :

hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S, R^5-S(O), R^5-SO_2, R^5-SO_2-O, R^5-S-(1-6C)alkyl, R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-6C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$, R^5O-$CON(R^5)$, R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5O-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-6C)alkyl, R^5O-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-COO, $(R^5)_2NCOO$-(1-6C)alkyl, cyano, amino, (R^6)-amino, di-(R^6)-amino, amino-(1-6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن (1-6C) alkyl بها استبدال اختياري بواحدة، أو اثنتين أو ثلاث من مجموعات الاستبدال التي يتم اختيارها على حدة من :

halogeno, cyano, hydroxy and (1-6C)alkoxy;

وعندما يتم اختيار X^1 من :

O ،S ،SO ،SO_2 ،$N(R^5)$ ،CO ،$CON(R^5)$ ،$N(R^5)CO$ ،$N(R^5)CON(R^5)$ ،$SO_2N(R^5)$ ،
$N(R^5)SO_2$ ،$OC(R^5)_2$ ،$SC(R^5)_2$ و$N(R^5)C(R^5)_2$ ،

حيث R^5 لها أي من المعاني التي سبق تعريفها هنا، تكون R^4 عبارة عن :

٥ hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S-(1-6C)alkyl, R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-6C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5O-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-6C)alkyl, R^5O-CO, R^5O-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCOO$-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl

١٠

أو

di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن (1-6C) alkyl بها استبدال اختياري بواحدة، أو اثنتين أو ثلاث من مجموعات الاستبدال التي يتم اختيارها على حدة من halogeno ، cyano ، hydroxy و(1-6C) alkoxy ؛

١٥ أو R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$Q^1-X^2-$$

حيث X^2 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من :

O ،S ،SO ،SO_2 ،$N)R^7$ ،$(N]C(O)R^7$ ،$[N]C(O)N(R^7)_2$ ،$[N]C(O)OR^7$ ،$[N]SO_2\text{-}N(R^7)_2$ ،

CO ،$CH(OR^7)$ ،$CON(R^7)$ ،$N(R^7)CO$ ،$N(R^7)CON(R^7)$ ،$SO_2N(R^7)$ ،$N(R^7)SO_2$ ،$O\text{-}SO_2$ ،

$SO_2\text{-}O$ ،$C(R^7)_2O$ ،$OC(R^7)_2$ ،$C(R^7)_2S$ ،$SC(R^7)_2$ ،$C(R^7)_2$ ،$C(R^7)_2N(R^7)$ و $N(R^7)C(R^7)_2$ ،

حيث كل R^7 تم اختيارها على حدة من :

hydrogen, (1-8C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, di-(R^8)amino-(1-6C)alkyl, (R^8)-amino-(1-6C)alkyl

بها استبدال اختياري بواحدة، أو اثنتين أو ثلاث من مجموعات الاستبدال التي يتم اختيارها على حدة من halogeno ، cyano ، hydroxy و(1-6C) alkoxy ؛

وQ^1 عبارة عن :

aryl, aryl-(1-6C)alkyl, (3-8C)cycloalkyl, (3-8C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl, heterocyclyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl or heteroaryl-(1-6C)alkyl,

حيث أي aryl أو مجموعة (3-8C) cycloalkyl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل واحدةً، أو اثنتين أو ثلاث مجموعات استبدال وأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl أو أريل غير متجانس heteroaryl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً ١، ٢ أو ٣ مجموعات استبدال، حيث يتم اختيار مجموعات الاستبدال المذكورة على حدة من :

halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, ureido, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl,

(2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkyl,

(1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylsulphonyl-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, (2-6C)alkanoyl, hydroxy-(2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkoxy-(2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, carbamoyl-(1-6C)alkyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkylureido, *N'*-(1-6C)alkylureido, *N'*,*N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*,*N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*,*N'*,*N'*-tri-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*-(1-6C)alkylsulphamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxycarbonyl, (1-6C)alkylamino-(2-6C)alkanoyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkanoylamino-(2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy-(2-6C)alkanoyl, heterocyclyl, heterocyclyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl or heteroaryl-(1-6C)alkyl

وأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً مجموعة أو مجموعتي oxo بها استبدال ؛

حيث، أي CH، CH_2، أو CH_3 في أي مجموعة alkyl موجودة في تعريف R^4 التي تتصل بـ X^1 أو موجودة في تعريف Q^1 التي تتصل بـ X^2، تحمل اختيارياً مجموعة hydroxy أو cyano وتحمل اختيارياً حوالي ثلاث مجموعات halogeno ، ويمكن اختيارياً استبدالها بواسطة ذرة تم

اختيارها من مجموعة O، S أو N أو SO_2 وذرات كربون مجاورة في سلسلة alkyl يمكن فصلها اختيارياً بإدخالها داخل سلسلة مجموعة C≡C؛

كل مجموعة R^2 يمكن أن تكون متشابهةً أو مختلفة ويتم اختيارها من :

halogeno, cyano, hydroxy, amino, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy,(2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, carbamoyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (1-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanoylamino, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkoxy, amino-(1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkoxy and di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkoxy;

n عبارة عن ٠، ١، ٢ أو ٣، وعندما تكون n عبارةً عن ٢ أو ٣، كل مجموعة R^3 يمكن أن تكون متشابهةً أو مختلفة، وكل مجموعة R^3 موجودة يتم اختيارها من :

hydrogen, halogeno, amino, cyano, sulphamoyl, OR^9, *N*-(1-6C)alkylsulphamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, trifluoromethyl, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkoxycarbonyl, halogeno-(1-6C)alkoxy, carbamoyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (1-6C)alkanoylamino, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, hydroxy-(1-6C)alkyl,

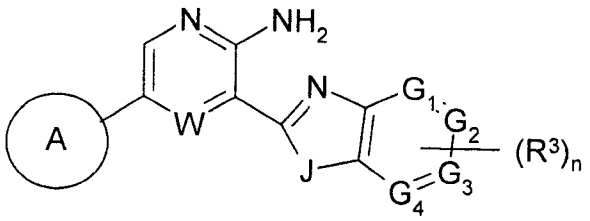
(1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkoxy, amino-(1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkoxy and di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkoxy, wherein R^9 is fluoro-(1-6C)alkyl, aryl, aryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl, heterocyclyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl or heteroaryl-(1-6C)alkyl,

حيث أي مجموعة aryl ، سيكليل غير متجانس heterocyclyl أو أريل غير متجانس heteroaryl داخل تعريف R^9 تحمل اختيارياً ١، ٢ أو ٣ مجموعات الاستبدال التي يتم اختيارها على حدة من :

halogeno, fluoro-(1-6C)alkyl, oxo, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl or (1-6C)alkoxy;

أو ملح منها مقبول صيدلانياً.

وفقاً لسمة أخرى للاختراع يتم توفير مشتق pyridine أو pyrazine له الصيغة I



I

حيث :

W عبارة عن CH أو N؛

J عبارة عن O أو S؛

كل من G_1، G_2، G_3 وG_4 يتم اختيارها من CH و N بشرط أن لا يوجد أكثر من اثنان من G_1، G_2، G_3 وG_4 تمثل N؛ يتم اختيار حلقة A من :

i) phenyl به استبدال بـ R^1 وبه استبدال اختياري حتى ثلاث مجموعات R^2؛ أو

ii) حلقة أريل غير متجانس أحادي الحلقة monocyclic heteroaryl ring بها ٥- أو ٦- ذرات مع ما يصل إلى ثلاث حلقات غير متجانسة تم اختيارها من oxygen ، nitrogen وكبريت sulphur ، يكون بالحلقة المذكورة استبدال بـ R^1 وبها استبدال اختياري حتى ثلاث مجموعات R^2؛ أو

iii) نظام ثنائي الحلقة به ٨-، ٩- أو ١٠- ذرات، حيث تحتوي الحلقة الثنائية المذكورة اختيارياً على حوالي ثلاث ذرات حلقية غير متجانسة تم اختيارها من oxygen ، nitrogen وكبريت sulphur وبها استبدال اختياري بـ R^1 وبها استبدال اختياري حتى ثلاث مجموعات R^2؛

R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$R^4\text{-}X^1\text{-}$$

حيث X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، S، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CH(OR^5)$، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $N(R^5)CON(R^5)$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $C(R^5)_2O$، $OC(R^5)_2$، $C(R^5)_2S$، $SC(R^5)_2$، $C(R^5)_2$، $C(R^5)_2N(R^5)$ و$N(R^5)C(R^5)_2$، حيث كل R^5 تم اختيارها على حدة من :

hydrogen, (1-8C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl or amino-(1-6C)alkyl,

وعندما تكون X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من $CH(OR^5)$، $C(R^5)_2O$، $C(R^5)_2S$، $C(R^5)_2$ أو $C(R^5)_2N(R^5)$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي سبق تعريفها هنا، R^4 هي :

hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S, R^5-S(O), R^5-SO_2, R^5-SO_2-O, R^5-S-(1-6C)alkyl, R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-6C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$, R^5O-$CON(R^5)$, R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5O-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-6C)alkyl, R^5O-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-COO, $(R^5)_2NCOO$-(1-6C)alkyl, cyano, amino, (R^6)-amino, di-(R^6)-amino, amino-(1-6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن alkyl (1-6C) بها استبدال اختياري بواحدة، أو اثنتين أو ثلاث من مجموعات الاستبدال التي يتم اختيارها على حدة من halogeno ، cyano ، hydroxy و alkoxy (1-6C) ؛

وعندما يتم اختيار X^1 من O، S، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $N(R^5)CON(R^5)$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $OC(R^5)_2$، $SC(R^5)_2$ و $N(R^5)C(R^5)_2$، حيث R^5 لها

أي من المعاني التي سبق تعريفها هنا، تكون R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S-(1-6C)alkyl, R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-6C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5O-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-6C)alkyl, R^5O-CO, R^5O-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCOO$-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن (1-6C) alkyl بها استبدال اختياري بواحدة، أو اثنتين أو ثلاث من مجموعات الاستبدال التي يتم اختيارها على حدة مـــن halogeno ، cyano ، hydroxy و(1-6C) alkoxy ؛

أو R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$Q^1\text{-}X^2\text{-}$$

حيث X^2 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، S، SO، SO_2، $N(R^7)$، $N[C(O)R^7]$، $N[C(O)N(R^7)_2]$، $N[C(O)OR^7]$، $N[SO_2\text{-}N(R^7)_2]$، CO، $CH(OR^7)$، $CON(R^7)$، $N(R^7)CO$، $N(R^7)CON(R^7)$، $SO_2N(R^7)$، $N(R^7)SO_2$، $O\text{-}SO_2$، $SO_2\text{-}O$، $C(R^7)_2O$، $OC(R^7)_2$، $C(R^7)_2S$، $SC(R^7)_2$، $C(R^7)_2$، $C(R^7)_2N(R^7)$ و $N(R^7)C(R^7)_2$، حيث كل R^7 تم اختيارها على حدة من :

hydrogen, (1-8C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, di-(R^8)amino-(1-6C)alkyl, (R^8)-amino-(1-6C)alkyl or amino-(1-6C)alkyl,

حيث R^8 عبارة عن (1-6C) alkyl بها استبدال اختياري بواحدة، أو اثنتين أو ثلاث من مجموعات الاستبدال التي يتم اختيارها على حدة من halogeno ، cyano ، hydroxy و(1-6C) alkoxy ؛

وQ^1 عبارة عن :

aryl, aryl-(1-6C)alkyl, (3-8C)cycloalkyl, (3-8C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl, heterocyclyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl or heteroaryl-(1-6C)alkyl,

حيث أي aryl أو مجموعة (3-8C) cycloalkyl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل واحدةً، أو اثنتين أو ثلاث مجموعات استبدال وأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl أو أريل غير متجانس heteroaryl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً ١، ٢ أو ٣ مجموعات استبدال، حيث يتم اختيار مجموعات الاستبدال المذكورة على حدة من :

halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, ureido, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkyl,(1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylsulphonyl-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, (2-6C)alkanoyl, hydroxy-(2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkoxy-(2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, carbamoyl-(1-6C)alkyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl,

N,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkylureido, *N'*-(1-6C)alkylureido, *N'*,*N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*,*N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*,*N'*,*N'*-tri-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*-(1-6C)alkylsulphamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, heterocyclyl, heterocyclyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl or heteroaryl-(1-6C)alkyl

وأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً مجموعة أو مجموعتي oxo بها استبدال ؛

حيث، أي CH، CH_2، أو CH_3 في أي مجموعة alkyl موجودة في تعريف R^4 التي تتصل بـ X^1 أو موجودة في تعريف Q^1 التي تتصل بـ X^2، تحمل اختيارياً مجموعة hydroxy أو cyano وتحمل اختيارياً حوالي ثلاث مجموعات halogeno ، ويمكن اختيارياً استبدالها بواسطة ذرة تم اختيارها من مجموعة O، S أو N أو SO_2 وذرات كربون مجاورة في سلسلة alkyl يمكن فصلها اختيارياً بإدخالها داخل سلسلة مجموعة C≡C؛

كل مجموعة R^2 يمكن أن تكون متشابهةً أو مختلفة ويتم اختيارها من :

halogeno, cyano, hydroxy, amino, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (1-6C)alkanoylamino, *N*-(1-

6C)alkyl-(1-6C)alkanoylamino,(1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkoxy, amino-(1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkoxy and di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkoxy;

٥ n عبارة عن ٠، ١، ٢ أو ٣، وعندما تكون n عبارةً عن ٢ أو ٣، كل مجموعة R^3 يمكن أن تكون متشابهةً أو مختلفة، وكل مجموعة R^3 موجودة يتم اختيارها من :

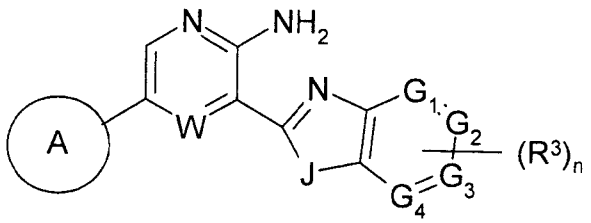
hydrogen, halogeno, amino, cyano, sulphamoyl, OR^9, *N*-(1-6C)alkylsulphamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, trifluoromethyl, (1-8C)alkyl,(2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkoxycarbonyl, halogeno-(1-6C)alkoxy, carbamoyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (1-6C)alkanoylamino, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkoxy, amino-(1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkoxy and di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkoxy, wherein R^9 is fluoro-(1-6C)alkyl, aryl, aryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl, heterocyclyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl or heteroaryl-(1-6C)alkyl,

حيث أي مجموعة aryl ، سيكليل غير متجانس heterocyclyl أو أريل غير متجانس heteroaryl داخل تعريف R^9 تحمل اختيارياً ١، ٢ أو ٣ مجموعات الاستبدال التي يتم اختيارها على حدة من

halogeno, fluoro-(1-6C)alkyl, oxo, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl or (1-6C)alkoxy;

أو ملح منها مقبول صيدلانياً.

وفقاً لسمة أخرى أيضاً للاختراع يتم توفير مشتق pyridine أو pyrazine له الصيغة I:



I

حيث :

W عبارة عن CH أو N؛

J عبارة عن O أو S؛

كل من G_1، G_2، G_3 وG_4 يتم اختيارها من CH وN بشرط أن لا يوجد أكثر من اثنان من G_1، G_2، G_3 وG_4 تمثل N؛

يتم اختيار حلقة A من :

i) phenyl به استبدال بـ R^1 وبه استبدال اختياري حتى ثلاث مجموعات R^2؛ أو

ii) حلقة أريل غير متجانس أحادي الحلقة monocyclic heteroaryl ring بها ٥- أو ٦- ذرات مع ما يصل إلى ثلاث حلقات غير متجانسة تم اختيارها من oxygen ، nitrogen وكبريت sulphur ، يكون بالحلقة المذكورة استبدال بـ R^1 وبها استبدال اختياري حتى ثلاث مجموعات

R^2؛ أو

iii) نظام ثنائي الحلقة به ٨-، ٩- أو ١٠- ذرات، حيث تحتوي الحلقة الثنائية المذكورة اختيارياً على حوالي ثلاث ذرات حلقية غير متجانسة تم اختيارها من oxygen ، nitrogen وكبريت sulphur وبها استبدال اختياري بـ R^1 وبها استبدال اختياري حتى ثلاث مجموعات R^2؛

٥ R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$R^4\text{-}X^1\text{-}$$

حيث X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، S، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CH(OR^5)$، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $N(R^5)CON(R^5)$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $C(R^5)_2O$، $OC(R^5)_2$، $C(R^5)_2S$، $SC(R^5)_2$، $C(R^5)_2$، $C(R^5)_2N(R^5)$ و $N(R^5)C(R^5)_2$، حيث كل R^5 تم

١٠ اختيارها على حدة من :

hydrogen, (1-8C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl,cyano-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, 1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl or amino-(1-6C)alkyl,

وعندما تكون X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من $CH(OR^5)$، $C(R^5)_2O$، $C(R^5)_2S$، $C(R^5)_2$ أو $C(R^5)_2N(R^5)$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي سبق تعريفها هنا، R^4

١٥ هي :

hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S, R^5-S(O), R^5-SO_2, R^5-SO_2-O, R^5-S-(1-6C)alkyl, R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl,

N,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-6C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$, R^5O-$CON(R^5)$, R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5O-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-6C)alkyl, R^5O-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-COO, $(R^5)_2NCOO$-(1-6C)alkyl, cyano, amino, (R^6)-amino, di-(R^6)-amino, amino-(1-6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن (1-6C) alkyl بها استبدال اختياري بواحدة، أو اثنتين أو ثلاث من مجموعات الاستبدال التي يتم اختيارها على حدة من halogeno ، cyano ، hydroxy و (1-6C) alkoxy ؛

وعندما يتم اختيار X^1 من O، S، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $N(R^5)CON(R^5)$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $OC(R^5)_2$، $SC(R^5)_2$ و $N(R^5)C(R^5)_2$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي سبق تعريفها هنا، تكون R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S-(1-6C)alkyl, R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-6C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5O-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-6C)alkyl, R^5O-CO, R^5O-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCOO$-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن alkyl (1-6C) بها استبدال اختياري بواحدة، أو اثنتين أو ثلاث من مجموعات الاستبدال التي يتم اختيارها على حدة من halogeno ، cyano ، hydroxy و alkoxy (1-6C) ؛

أو R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$Q^1\text{-}X^2\text{-}$$

حيث X^2 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، S، SO، SO_2، $N(R^7)$، $N[C(O)R^7]$، $N[C(O)N(R^7)_2]$، $N[C(O)OR^7]$، $N[SO_2\text{-}N(R^7)_2]$، CO، $CH(OR^7)$، $CON(R^7)$، $N(R^7)CO$، $N(R^7)CON(R^7)$، $SO_2N(R^7)$، $N(R^7)SO_2$، $O\text{-}SO_2$، $SO_2\text{-}O$، $C(R^7)_2O$، $OC(R^7)_2$، $C(R^7)_2S$، $SC(R^7)_2$، $C(R^7)_2$، $C(R^7)_2N(R^7)$ و $N(R^7)C(R^7)_2$، حيث كل R^7 تم اختيارها على حدة من :

hydrogen, (1-8C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, di-(R^8)amino-(1-6C)alkyl, (R^8)-amino-(1-6C)alkyl or amino-(1-6C)alkyl,

حيث R^8 عبارة عن alkyl (1-6C) بها استبدال اختياري بواحدة، أو اثنتين أو ثلاث من مجموعات الاستبدال التي يتم اختيارها على حدة من halogeno ، cyano ، hydroxy و alkoxy (1-6C) ؛

و Q^1 عبارة عن :

aryl, aryl-(1-6C)alkyl, (3-8C)cycloalkyl, (3-8C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl, heterocyclyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl or heteroaryl-(1-6C)alkyl,

حيث أي أريل أو مجموعة cycloalkyl (3-8C) داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل واحدةً، أو اثنتين أو ثلاث مجموعات استبدال وأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl أو أريل غير متجانس heteroaryl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً ١، ٢ أو ٣ مجموعات استبدال، حيث يتم اختيار مجموعات الاستبدال المذكورة على حدة من :

halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, ureido, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylsulphonyl-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (1-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkylureido, *N'*-(1-6C)alkylureido, *N'*,*N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*,*N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*,*N'*,*N'*-tri-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*-(1-6C)alkylsulphamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

وأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً مجموعة أو مجموعتي oxo بها استبدال ؛

كل مجموعة R^2 يمكن أن تكون متشابهةً أو مختلفة ويتم اختيارها من :

halogeno, cyano, hydroxy, amino, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino,(1-6C)alkoxycarbonyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (1-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanoylamino,(1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkoxy, amino-(1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkoxy and di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkoxy;

n عبارة عن ٠، ١، ٢ أو ٣، وعندما تكون n عبارةً عن ٢ أو ٣، كل مجموعة R^3 يمكن أن تكون متشابهةً أو مختلفة، وكل مجموعة R^3 موجودة يتم اختيارها من :

hydrogen, halogeno, amino, cyano, sulphamoyl, OR^9, *N*-(1-6C)alkylsulphamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, trifluoromethyl, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkoxycarbonyl, halogeno-(1-6C)alkoxy, carbamoyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (1-6C)alkanoylamino, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkoxy, amino-(1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkoxy and di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkoxy, wherein R^9 is

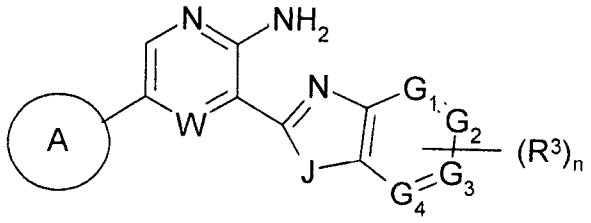
fluoro-(1-6C)alkyl, aryl, aryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl, heterocyclyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl or heteroaryl-(1-6C)alkyl,

حيث أي مجموعة aryl ، سيكليل غير متجانس heterocyclyl أو أريل غير متجانس heteroaryl داخل تعريف R^9 تحمل اختيارياً ١، ٢ أو ٣ مجموعات الاستبدال التي يتم اختيارها على حدة من :

halogeno, fluoro-(1-6C)alkyl, oxo, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl or (1-6C)alkoxy;

أو ملح منها مقبول صيدلانياً.

وفقاً لسمة أخرى أيضاً للاختراع يتم توفير مشتق pyridine أو pyrazine له الصيغة I:



I

حيث :

W عبارة عن CH أو N؛

J عبارة عن O أو S؛

كل من G_1، G_2، G_3 وG_4 يتم اختيارها من CH وN بشرط أن لا يوجد أكثر من اثنان من G_1، G_2، G_3 وG_4 تمثل N؛ يتم اختيار حلقة A من :

i) phenyl به استبدال بـ R^1 وبه استبدال اختياري حتى ثلاث مجموعات R^2؛ أو

ii) حلقة أريل غير متجانس أحادي الحلقة monocyclic heteroaryl ring بها ٥- أو ٦- ذرات مع ما يصل إلى ثلاث حلقات غير متجانسة تم اختيارها من oxygen ، nitrogen وكبريت sulphur ، يكون بالحلقة المذكورة استبدال بـ R^1 وبها استبدال اختياري حتى ثلاث مجموعات R^2؛ أو

iii) نظام ثنائي الحلقة به ٨-، ٩- أو ١٠- ذرات، حيث تحتوي الحلقة الثنائية المذكورة اختيارياً على حوالي ثلاث ذرات حلقية غير متجانسة تم اختيارها من oxygen ، nitrogen وكبريت sulphur وبها استبدال اختياري بـ R^1 وبها استبدال اختياري حتى ثلاث مجموعات R^2؛

R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$R^4\text{-}X^1\text{-}$$

حيث X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، S، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CH(OR^5)$، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $N(R^5)CON(R^5)$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $C(R^5)_2O$، $OC(R^5)_2$، $C(R^5)_2S$، $SC(R^5)_2$، $C(R^5)_2$، $C(R^5)_2N(R^5)$ و $N(R^5)C(R^5)_2$، حيث كل R^5 تم اختيارها على حدة من :

hydrogen, (1-8C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl or amino-(1-6C)alkyl,

وعندما تكون X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من $CH(OR^5)$، $C(R^5)_2O$، $C(R^5)_2S$، $C(R^5)_2$ أو $C(R^5)_2N(R^5)$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي سبق تعريفها هنا، R^4 هي :

hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S, R^5-S(O), R^5-SO_2, R^5-S-(1-6C) alkyl, R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl, *N*,*N*-di-(R^5) sulphamoyl-(1-6C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$, R^5O-$CON(R^5)$, R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5O-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-6C)alkyl, R^5O-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-COO, $(R^5)_2NCOO$-(1-6C)alkyl, cyano, amino, (R^6)-amino, di-(R^6)-amino, amino-(1-6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن (1-6C) alkyl بها استبدال اختياري بواحدة، أو اثنتين أو ثلاث من مجموعات الاستبدال التي يتم اختيارها على حدة من halogeno ، cyano ، hydroxy و(1-6C) alkoxy ؛

وعندما يتم اختيار X^1 من O، S، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $N(R^5)CON(R^5)$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $OC(R^5)_2$، $SC(R^5)_2$ و$N(R^5)C(R^5)_2$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي سبق تعريفها هنا، تكون R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S-(1-6C)alkyl, R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-6C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-

$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5O-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-6C)alkyl, R^5O-CO, R^5O-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCOO$-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl,

٥ حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن (1-6C) alkyl بها استبدال اختياري بواحدة، أو اثنتين أو ثلاث من مجموعات الاستبدال التي يتم اختيارها على حدة مـــن halogeno ، cyano ، hydroxy و(1-6C) alkoxy ؛

أو R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$Q^1\text{-}X^2\text{-}$$

١٠ حيث X^2 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، S، SO، SO_2، $N(R^7)$، $[C(O)R^7]N$، $[C(O)N(R^7)_2]N$، $[C(O)OR^7]N$، $[SO_2\text{-}N(R^7)_2]N$، CO، $CH(OR^7)$، $CON(R^7)$، $N(R^7)CO$، $N(R^7)CON(R^7)$، $N(R^7)SO_2$، $SO_2N(R^7)$، $O\text{-}SO_2$، $SO_2\text{-}O$، $C(R^7)_2O$، $OC(R^7)_2$، $C(R^7)_2S$، $SC(R^7)_2$، $C(R^7)_2$، $C(R^7)_2N(R^7)$ و $N(R^7)C(R^7)_2$، حيث كل R^7 تم اختيارها على حدة من :

hydrogen, (1-8C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, di-(R^8)amino-(1-6C)alkyl, (R^8)-amino-(1-6C)alkyl or amino-(1-6C)alkyl, wherein R^8 is (1-6C)alkyl optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from halogeno, cyano, hydroxy and (1-6C)alkoxy;

و Q^1 عبارة عن :

aryl, aryl-(1-6C)alkyl, (3-8C)cycloalkyl, (3-8C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl, heterocyclyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl or heteroaryl-(1-6C)alkyl,

حيث أي aryl أو مجموعة cycloalkyl (3-8C) داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل واحدةً، أو اثنتين أو ثلاث مجموعات استبدال وأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl أو أريل غير متجانس heteroaryl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً ١، ٢ أو ٣ مجموعات استبدال، حيث يتم اختيار مجموعات الاستبدال المذكورة على حدة من :

halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, ureido, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylsulphonyl-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (1-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanoylamino,*N*-(1-6C)alkylureido, *N'*-(1-6C)alkylureido, *N'*,*N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*,*N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*,*N'*,*N'*-tri-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*-(1-6C)alkylsulphamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

وأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختياريـاً مجموعة أو مجموعتي oxo بها استبدال ؛

كل مجموعة R^2 يمكن أن تكون متشابهةً أو مختلفة ويتم اختيارها من :

halogeno, cyano, hydroxy, amino, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy,(2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (1-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanoylamino,(1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl,(1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkoxy, amino-(1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkoxy and di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkoxy;

n عبارة عن صفر ، ١، ٢ أو ٣، وعندما تكون n عبارةً عن ٢ أو ٣، كل مجموعة R^3 يمكن أن تكون متشابهةً أو مختلفة، وكل مجموعة R^3 موجودة يتم اختيارها من:

hydrogen, halogeno, amino, cyano, sulphamoyl, OR^9, *N*-(1-6C)alkylsulphamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, trifluoromethyl, (1-8C)alkyl,(2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkoxycarbonyl, halogeno-(1-6C)alkoxy, carbamoyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (1-6C)alkanoylamino, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, hydroxy-(1-6C)alkyl,

(1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkoxy, amino-(1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkoxy and di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkoxy, wherein R^9 is fluoro-(1-6C)alkyl, aryl, aryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl, heterocyclyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl or heteroaryl-(1-6C)alkyl,

حيث R^9 عبارة عن :

halogeno, fluoro-(1-6C)alkyl, oxo, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, (1-8C)alkyl,(2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl or (1-6C)alkoxy;

أو ملح منها مقبول صيدلانياً.

في هذه المواصفة يتضمن التعبير العام "alkyl (1-8C)" مجموعات alkyl بها سلسلة خطية ومتفرعة مثل propyl ، isopropyl و tert-butyl ، وأيضاً مجموعات (3-8C)cycloalkyl مثل :

cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl،، وأيضاً مجموعات :

alkyl (1-2C) – cycloalkyl (3-6C) مثل :

cyclopropylmethyl, 2-cyclopropylethyl, cyclobutylmethyl, 2-cyclobutylethyl, cyclopentylmethyl, 2-cyclopentylethyl, cyclohexylmethyl and 2-cyclohexylethyl.

ومع ذلك بالرجوع إلى مجموعات alkyl المنفردة مثل "propyl " هي تحديد لنوع السلسلة المستقيمة فقط، بالرجوع إلى مجموعات alkyl المنفردة التي بها سلسلة متفرعة مثل " isopropyl " تعتبر تحديد لنوع السلسلة المتفرعة فقط وبالرجوع إلى مجموعات cycloalkyl المنفردة مثل "cyclopentyl " تعتبر تحديداً لحلقة ذات ٥ ذرات فقط. يتم تطبيق اصطلاح مشابه على تعبيرات أخرى، على سبيل المثال (1-6C) alkoxy تتضمن مجموعات (3-6C) cycloalkyloxy ومجموعات cycloalkyl – alkoxy بها من ٤ إلى ٦ ذرات كربون، على سبيل المثال :

methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, cyclopropylmethoxy, 2-cyclopropylethoxy, cyclobutylmethoxy, 2-cyclobutylethoxy and cyclopentylmethoxy; (1-6C)alkylamino

تتضمن مجموعات (3-6C) cycloalkyl amino ومجموعات (3-6C)cycloalkylamino بها من ٤ إلى ٦ ذرات كربون، على سبيل المثال :

methylamino, ethylamino, propylamino, cyclopropylamino, cyclobutylamino, cyclohexylamino, cyclopropylmethylamino, 2-cyclopropylethylamino, cyclobutylmethylamino, 2-cyclobutylethylamino and cyclopentylmethylamino; and di-[(1-6Calkyl]amino

تتضمن مجموعات di-[(3-6C)cycloalkyl]amino ومجموعات di-[cycloalkylalkyl]amino حيث يكون جزء cycloalkyl alkyl به من ٤ إلى ٦ ذرات كربون، على سبيل المثال :

dimethylamino, diethylamino, dipropylamino, *N*-cyclopropyl-*N*-methylamino, *N*-cyclobutyl-*N*-methylamino, *N*-cyclohexyl-*N*-ethylamino, *N*-cyclopropylmethyl-*N*-methylamino, *N*-(2-cyclopropylethyl)-*N*-methylamino and *N*-cyclopentylmethyl-*N*-methylamino.

تم تطبيق اصطلاح مشابه أيضاً على المجموعات العامة الأخرى المستخدمة داخل التحديد، على سبيل المثال :

(1-6C)alkylthio,(1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, *N*-(1-6C)alkylsulphamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl, R^5-$SO_2N(R^5)$, (1-6C)alkyl-$SO_2N(R^5)$, R^5-$CON(R^5)$, (1-6C)alkyl-$CON(R^5)$, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, $(R^5)_2NCO$ and *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl.

سوف يدرك الشخص الماهر في المجال أن التعبيرات :

"(1-6C)alkyl", "(1-4C)alkyl", "(1-3C)alkyl" and "(1-2C)alkyl" المستخدمة هنا تشير إلى أي مجموعات alkyl معرفة أعلاه لعمليات من ١ إلى ٦، من ١ إلى ٤، من ١ إلى ٣ ومن ١ إلى ٢ ذرة كربون على التوالي. ينطبق نفس الاصطلاح على التعبيرات الأخرى المستخدمة هنا، على سبيل المثال "(1-6C)alkoxy", "(1-4C)alkoxy", "(1-3C)alkoxy" and "(1-2C)alkoxy" .

في هذا المواصفة، ما لم يحدد خلاف ذلك، يشير التعبير " heterocyclyl سيكليل غير متجانس " إلى، على سبيل المثال، حلقة غير عطرية مشبعة أو مشبعة جزئياً بها من ٣ إلى ١٢ ذرة أحادية أو ثنائية الحلقة مع ما يصل إلى خمس ذرات غير متجانسة منتقاة من oxygen ، nitrogen وكبريت sulphur ، حيث يتم أكسدة oxidation حلقة ذرة الكبريت sulphur أو nitrogen

اختيارياً لتكوين N or S-oxide(s) . من المفهوم أن تعريف سيكليل غير متجـانس heterocyclyl يتضمن أنظمةً حلقية مجسرة وأنظمة حلقة متشابكة. تتضمن الأمثلة المناسبة :

oxiranyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, oxepanyl, tetrahydrothienyl, 1,1-dioxotetrahydrothienyl, tetrahydrothiopyranyl, 1,1-dioxotetrahydrothiopyranyl, aziridinyl, azetidinyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, morpholinyl, tetrahydro-1,4-thiazinyl, 1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazinyl, piperidinyl, homopiperidinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, 2-azabicyclo[2.2.1]heptyl, quinuclidinyl, chromanyl, isochromanyl, indolinyl, isoindolinyl, dihydropyridinyl, tetrahydropyridinyl, dihydropyrimidinyl, tetrahydropyrimidinyl or 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decanyl.

في هذه المواصفة، ما لم يحدد خلاف ذلك، يشير التعبير "أريل غير متجانس heteroaryl " إلى، على سبيل المثال حلقة عطرية بها ٥- أو ٦- ذرات أحادية الحلقة أو حلقـة بهـا ٩- أو ١٠- ذرات ثنائية الحلقة مع ما يصل إلى خمس حلقة غير متجانسة بها خمس ذرات تم اختيارها مـن oxygen ، nitrogen وكبريت sulphur ، حيث يـتم أكـسدة oxidation حلقـة ذرة الكبريـت sulphur أو nitrogen اختيارياً لتكوين N or S oxide(s) ، على سبيل المثال :

furyl, pyrrolyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, 1,3,5-triazenyl, benzofuranyl, indolyl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, indazolyl, benzofurazanyl, quinolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, cinnolinyl or naphthyridinyl.

من المفهوم، بقدر إمكانية وجود بعض مركبات لها الصيغة I المحددة أعلاه في صور فعالة أو racemic ضوئياً نظراً لوجود واحدة أو أكثر من ذرات كربون غير متناظرة، أن الاختراع يتضمن في تعريفه أياً من مثل هذه الصور الفعالة أو racemic ضوئياً التي تتسم بالنشاط المذكور أعلاه. يمكن تخليق الصور الفعالة ضوئياً بالتقنيات القياسية للكيمياء العضوية المعروفة جيداً في المجال، على سبيل المثال بالتخليق من مواد بادئة فعالة ضوئياً أو إعادة ذوبان صور راسيمية. بصورة مشابهة، يمكن تقييم النشاط المذكور أعلاه بالتقنيات المعملية القياسية.

من المفهوم أن بعض المركبات التي لها الصيغة I المحددة أعلاه قد تتسم بظاهرة الصور الصنوية، ومن المفهوم أن الاختراع الحالي يتضمن في تعريفه أياً من مثل هذه الصور الصنوية، أو خليط منها يتسم بالنشاط المذكور أعلاه ولا يقتصر صورة صنوية واحدة فقط استُخدمت في أشكال الصيغ أو سميت في الأمثلة. بصفة عامة، سميت إحدى هذه الصور الصنوية فقط في الأمثلة التالية أو التي توجد في أي من أشكال الصيغ التالية.

لإزالة الشك، من المعرف أنه عندما تكون أي G_1، G_2، G_3 وG_4 عبارةً عن CH وتكون مجموعة R^3 موجودة، يمكن أن يحدث بالمجموعات G_1، G_2، G_3 وG_4 التي تكون عبارةً عن CH استبدال بالمجموعة R^3 لتعطي C (R^3).

في الصيغة البنائية I، من المفهوم أن أي CH، CH_2، أو CH_3 في أي مجموعة alkyl موجودة في تعريف R^4 التي تتصل بـ X^1 أو موجودة في تعريف Q^1 التي تتصل بـ X^2، تحمل اختيارياً مجموعة hydroxy أو cyano وتحمل اختيارياً حوالي ثلاث مجموعات halogeno ، يفضل مجموعات fluoro . على سبيل المثال، حيث Q^1 تكون عبارة عن سيكليل غير متجانس heterocyclyl – propyl –، أي CH_2 داخل مجموعة propyl يمكن أن يكون بها استبدال، لتعطي، على سبيل المثال، سيكليل غير متجانس heterocyclyl $-CH_2CH(OH)\,CH_2-$ أو

سيكليل غير متجانس heterocyclyl $-CH_2C(F)_2CH_2-$ - وحيث تكون Q^1 عبارة عن سيكليل غير متجانس heterocyclyl butyl-، أي CH، CH_2، أو CH_3 داخل butyl مجموعة يمكن أن يكون بها استبدال، لتعطي، على سبيل المثال، سيكليل غير متجانس heterocyclyl - propyl - hydroxy -، حيث يمكن أن تكون CH_2 في مجموعة propyl بها استبدال، لتعطي، على سبيل المثال، hydroxy $-CH_2C(F)_2CH_2-$.

في الصيغة البنائية I ، من المفهوم أن أي CH، CH_2، أو CH_3 في أي مجموعة alkyl موجودة في تعريف R^4 التي تتصل بـ X^1 أو موجودة في تعريف Q^1 التي تتصل بـ X^2، يمكن استبدالها اختيارياً بواسطة ذرة تم اختيارها من O، S أو N أو مجموعة مثل SO_2. على سبيل المثال، حيث تكون Q^1 عبارة عن سيكليل غير متجانس heterocyclyl butyl- -، أي CH_2 داخل مجموعة butyl التي يمكن استبدالها، لتعطي، على سبيل المثال، سيكليل غير متجانس heterocyclyl $-CH_2OCH_2CH_2-$ heterocyclyl، سيكليل غير متجانس heterocyclyl $-OCH_2CH_2CH_2-$ أو سيكليل غير متجانس heterocyclyl $-SO_2\ CH_2CH_2CH_2-$. يمكن أن يكون مثال أخرى حيث R^4 تكون عبارة عن butyl- hydroxy -، حيث في حالة أي CH_2 في مجموعة الbutyl التي يمكن أن تستبدل، لتعطي على سبيل المثال hydroxy $-CH_2OCH_2CH_2-$. من المفهوم أيضاً أنه يمكن فصل ذرات الكربون المجاورة في أي مجموعة alkyl موجودة في تعريف R^4 التي تتصل بـ X^1 أو موجودة في تعريف Q^1 التي تتصل بـ X^2، اختيارياً بإدخالها داخل سلسلة مجموعة مثل C≡C. على سبيل المثال، يؤدي إدخال مجموعة C≡C داخل سلسلة ethylene داخل مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl - ethyl إلى تكوين مجموعة مثل سيكليل غير متجانس heterocyclyl -but-2-ynyl.

تتضمن القيم العامة المشار إليها أعلاه تلك المبينة فيما بعد. تقوم قيمة حلقة A المناسبة عندما تكون عبارة عن حلقة أريل غير متجانس heteroaryl بها من ٥ – إلى ٦- ذرات أحادية الحلقة مع ما يصل إلى ثلاث ذرات حلقية غير متجانسة تم اختيارها من oxygen ، nitrogen وكبريت sulphur تكون عبارة عن، على سبيل المثال:

furyl, pyrrolyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl or 1,3,5-triazinyl.

في مجموعة خاصة من المركبات التي لها الصيغة I، تكون حلقة A عبارة عن حلقة pyrazolyl أو pyridinyl . في مجموعة خاصة من المركبات التي لها الصيغة I، تكون حلقة A عبارة عن حلقة pyrazol-4-yl ، أو pyridin-3-yl . في مجموعة خاصة من المركبات التي لها الصيغة I، تكون حلقة A عبارة عن حلقة pyrazolyl ، pyridinyl أو thienyl . في مجموعة خاصة من المركبات التي لها الصيغة I، تكون حلقة A عبارة عن حلقة pyrazol-4-yl ، pyridin-3-yl أو thien-2-yl . في مجموعة أخرى خاصة أيضاً للمركبات، تكون حلقة A عبارة عن حلقة pyrazolyl ، pyridinyl ، thienyl ، thiazolyl أو 1*H*-1,2,3-triazolyl وبصورة خاصة حلقة pyrazol-4-yl ، pyridin-3-yl ، thien-2-yl و thiazol-5-yl, 1*H*-1,2,3-triazol-4-yl or 3*H*-1,2,3-triazol-5-yl. في مجموعة أخرى خاصة أيضاً للمركبات، تكون حلقة A عبارة عن حلقة pyrazolyl ، وبصورة خاصة، حلقة pyrazol-4-yl .

تكون قيمة حلقة A المناسبة عندما تكون عبارةً عن نظام ثنائي الحلقة بـه ٨-، ٩- أو ١٠- ذرات مع ما يصل إلى ثلاث ذرات حلقية غير متجانسة تم اختيارها من oxygen ، nitrogen وكبريت sulphur ، عبارةً عن، على سبيل المثال :

naphthyl, benzofuranyl, indolyl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, indazolyl, benzofurazanyl, quinolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, cinnolinyl, naphthyridinyl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl, 1,3-benzodioxolyl or thienopyrrolyl.

في مجموعة خاصة من المركبات التي لها الصيغة I، تكون حلقة A عبارة عن naphthyl . في مجموعة خاصة أيضاً للمركبات التي لها الصيغة I، تكون حلقة A عبارة عن حلقة :

quinolyl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl, 1*H*-indazolyl, 1*H*-indolyl or 1,3-benzodioxolyl

في مجموعة أخرى خاصة أيضاً للمركبات التي لها الصيغة I، تكون حلقة A عبارة عن حلقة :

quinol-8-yl, quinol-3-yl, quinol-4-yl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl, 1*H*-indazol-5-yl, 1*H*-indol-5-yl, 1*H*-indol-6-yl or 1,3-benzodioxol-5-yl.

تكون القيمة المناسبة لمجموعة السيكليل غير المتجانس داخل مجموعة R^1 عبارةً عن، على سبيل المثال، حلقة غير عطرية مشبعة أو مشبعة جزئياً بها من ٣ إلى ١٢ ذرة أحادية أو ثنائية الحلقة مع ما يصل إلى خمس ذرات غير متجانسة تم اختيارها من oxygen ، nitrogen و sulphur ، حيث تمت أكسدة oxidation ذرة حلقة الكبريت sulphur أو nitrogen اختيارياً لتكوين N or S oxide(s), f. من المفهوم أن تعريف سيكليل غير متجانس heterocyclyl يتضمن أنظمة حلقية مجسرة وأنظمة حلقة متشابكة. تتضمن الأمثلة المناسبة :

oxiranyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, oxepanyl, azepanyl, tetrahydrothienyl, 1,1-dioxotetrahydrothienyl, tetrahydrothiopyranyl, 1,1-dioxotetrahydrothiopyranyl, aziridinyl, azetidinyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, morpholinyl, tetrahydro-1,4-thiazinyl, 1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazinyl, piperidinyl, homopiperidinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, 2-azabicyclo[2.2.1]heptyl, quinuclidinyl, chromanyl, isochromanyl, indolinyl, isoindolinyl, dihydropyridinyl, tetrahydropyridinyl, dihydropyrimidinyl, tetrahydropyrimidinyl or 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decanyl.

عندما تكون Q^1 بها استبدال اختياري بسيكليل غير متجانس heterocyclyl ، سيكليل غير متجانس heterocyclyl – alkyl (1-6C) أو سيكليل غير متجانس heterocyclyl – alkyl (1-3C) ، تحتوي الأمثلة الخاصة لحلقة سيكليل غير متجانس heterocyclyl على :

piperidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, piperazinyl and especially piperidin-4-yl, piperidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, morpholin-4-yl and piperazin-1-yl.

في مجموعة معينة من المركبات، عندما تكون Q^1 بها استبدال اختياري بسيكليل غير متجانس heterocyclyl ، سيكليل غير متجانس heterocyclyl – alkyl (1-6C) أو سيكليل غير متجانس heterocyclyl – alkyl (1-3C) ، تحتوي الأمثلة الخاصة لحلقة سيكليل غير متجانس heterocyclyl على :

piperidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, piperazinyl, tetrahydro-2*H*-pyranyl, azetidinyl, 1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazinyl, imidazolinyl, azepanyl, 1*H*-imidazolyl, 1,4-

diazepanyl, (1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octanyl, quinuclidinyl, (3R)-quinuclidinyl, 3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-2*H*-quinolinyl, 3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-c]pyrazinyl and especially piperidin-4-yl, piperidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, morpholin-4-yl, piperazin-1-yl, tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl, piperidin-3-yl, azetidin-3-yl, 1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazin-4-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, imidazolin-1-yl, azepan-1-yl, morpholin-2-yl, 1*H*-imidazol-1-yl, 1,4-diazepan-1-yl, (1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl, quinuclidin-3-yl, (3R)-quinuclidin-3-yl, 3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-2*H*-quinolin-4-yl and 3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-c]pyrazin-2-yl.

في مجموعة معينة من المركبات، عندما تكون Q^1 بها استبدال اختياري بسيكليل غير متجانس heterocyclyl ، سيكليل غير متجانس heterocyclyl – alkyl (1-6C) أو سيكليل غير متجانس heterocyclyl – alkyl (1-3C) ، تحتوي الأمثلة الخاصة لحلقة سيكليل غير متجانس heterocyclyl على :

piperidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, piperazinyl, tetrahydro-2*H*-pyranyl, azetidinyl, 1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazinyl, imidazolinyl, azepanyl, 1*H*-imidazolyl, 1,4-diazepanyl, (1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octanyl, quinuclidinyl, (3R)-quinuclidinyl, 3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-2*H*-quinolinyl, 3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-c]pyrazinyl, 3,8-diazaspiro[5.5]undecanyl, 2,8-diazaspiro[4.5]decanyl, 4,9-diazaspiro[5.5]undecanyl, 2,3,3a,4,6,6a-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,4-c]pyrrolyl, 3,9-diazaspiro[5.5]undecanyl, (1S,4S)-3,6-diazabicyclo[2.2.1]heptanyl

وبصفة خاصة :

piperidin-4-yl, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, , morpholin-4-yl, piperazin-1-yl, tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl, tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl, piperidin-3-yl, azetidin-3-yl, 1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazin-4-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, imidazolin-1-yl, azepan-1-yl, azepan-4-yl, morpholin-2-yl, 1*H*-imidazol-1-yl, 1,4-diazepan-1-yl, (1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl, quinuclidin-3-yl, (3R)-quinuclidin-3-yl, 3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-2*H*-quinolin-4-yl, 3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-c]pyrazin-2-yl, 3,8-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl, 2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl, 4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-yl, 2,3,3a,4,6,6a-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-5-yl, 3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl and (1S,4S)-3,6-diazabicyclo[2.2.1]heptan-6-yl.

عندما تشتمل Q^1 على مجموعة استبدال سيكليل غير متجانس heterocyclyl أو سيكليل غير متجانس heterocyclyl - alkyl (1-6C) على حلقة سيكليل غير متجانس heterocyclyl ، سيكليل غير متجانس heterocyclyl - alkyl (1-6C) ، أريل غير متجانس heteroaryl أو أريل غير متجانس heteroaryl - alkyl (1-6C) ، تحتوي قيم مجموعة استبدال السيكليل غير متجانس heterocyclyl الخاصة على :

piperidinyl, morpholinyl, pyrrolidinyl, azepanyl and piperazinyl وبصفة خاصة :

piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, morpholin-4-yl, pyrrolidin-1-yl, azepan-1-yl and piperazin-1-yl.

في مجموعة معينة من المركبات، عندما تشتمل Q^1 على مجموعة استبدال سيكليل غير متجانس heterocyclyl أو سيكليل غير متجانس heterocyclyl - alkyl (1-6C) على حلقة سيكليل غير متجانس heterocyclyl ، سيكليل غير متجانس heterocyclyl - alkyl (1-6C) ، أريل غير متجانس heteroaryl أو أريل غير متجانس heteroaryl - alkyl (1-6C) ، تحتوي قيم مجموعة استبدال السيكليل غير متجانس heterocyclyl الخاصة على :

piperidinyl, morpholinyl, pyrrolidinyl, azepanyl and piperazinyl وبصفة خاصة :

piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-4-yl, morpholin-4-yl, pyrrolidin-1-yl, azepan-1-yl and piperazin-1-yl.

تكون القيمة المناسبة لمجموعة الأريل غير المتجانس داخل R^1 أو مجموعة R^3 عبارة عن، على سبيل المثال، حلقة عطرية بها ٥- أو ٦- ذرات أحادية الحلقة أو حلقة بها ٩- أو ١٠- ذرات ثنائية الحلقة مع ما يصل إلى حلقة غير متجانسة بها خمس ذرات تم اختيارها من oxygen ، nitrogen وكبريت sulphur ، حيث تكون ذرة حلقة الكبريت sulphur أو nitrogen تمت أكسدة oxidation اختيارياً لتكوين N or S oxide(s), f، على سبيل المثال :

furyl, pyrrolyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, 1,3,5-triazenyl, benzofuranyl, indolyl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, indazolyl, benzofurazanyl, quinolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, cinnolinyl or naphthyridinyl.

عندما تكون Q^1 بها استبدال اختياري أريل غير متجانس heteroaryl ، أريل غير متجانس heteroaryl – alkyl (1-6C) أو أريل غير متجانس heteroaryl – alkyl (1-3C) ، تحتوي الأمثلة الخاصة لحلقة أريل غير متجانس heteroaryl على pyrazolyl وبصفة خاصة pyrazol-3-yl . في مجموعة معينة من المركبات، عندما تكون Q^1 بها استبدال اختياري أريل غير متجانس heteroaryl ، أريل غير متجانس heteroaryl – alkyl (1-6C) أو أريل غير متجانس heteroaryl – alkyl (1-3C) ، تحتوي الأمثلة الخاصة لحلقة أريل غير متجانس heteroaryl على pyrazolyl وthienyl وبصفة خاصة pyrazol-3-yl وthien-2-yl . عندما تشتمل Q^1 على مجموعة استبدال أريل غير متجانس heteroaryl أو أريل غير متجانس heteroaryl – alkyl (1-6C) على حلقة سيكليل غير متجانس heterocyclyl ، سيكليل غير متجانس heterocyclyl – alkyl (1-6C) ، أريل غير متجانس heteroaryl أو أريل غير متجانس heteroaryl – alkyl (1-6C) ، تكون القيم الخاصة لمجموعة استبدال أريل غير متجانس heteroaryl هي pyridinyl وبصفة خاصة pyridin-3-yl أو pyridin-4-yl . في مجموعة معينة من المركبات، عندما تشتمل Q^1 على مجموعة استبدال أريل غير متجانس heteroaryl أو أريل غير متجانس heteroaryl – alkyl (1-6C) على حلقة سيكليل غير متجانس heterocyclyl ، سيكليل غير متجانس heterocyclyl – alkyl (1-6C) ، أريل غير متجانس heteroaryl أو أريل غير متجانس heteroaryl – alkyl (1-6C) ، تحتوي القيم الخاصة لمجموعة استبدال أريل غير متجانس heteroaryl على pyridinyl وبصفة خاصة pyridin-3-yl ، pyridin-4-yl أو pyridin-2-yl .

تكون القيمة المناسبة لمجوعة aryl داخل أي من مجموعة R^1 أو R^3، على سبيل المثال، phenyl أو naphthyl ، على نحو ملائم phenyl .

تكون القيمة المناسبة لـ مجموعة cycloalkyl (3-8C) داخل أي مجموعة R^1 عبارة عن، على سبيل المثال :

cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, bicyclo[2.2.1]heptyl or cyclooctyl.

تكون القيمة المناسبة لسيكليل غير متجانس heterocyclyl - alkyl (1-6C) عبارة عن، على سبيل المثال :

heterocyclylmethyl, 2-heterocyclylethyl and 3-heterocyclylpropyl. يشتمل الاختراع على قيم مناسبة متناظرة عندما، على سبيل المثال، بدلاً من مجموعة :

heterocyclyl-(1-6C)alkyl group, a heteroaryl-(1-6C)alkyl, an aryl-(1-6C)alkyl or a (3-8C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl

تكون موجودة.

تكون القيمة المناسبة لأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل مجموعة R^3 عبارة عن، على سبيل المثال، حلقة غير عطرية مشبعة أو مشبعة جزئياً بها من ٣ إلى ١٢ ذرة أحادية أو ثنائية الحلقة مع ما يصل إلى خمس ذرات غير متجانسة تم اختيارها من oxygen ، nitrogen وكبريت sulphur ، حيث تكون ذرة حلقة الكبريت sulphur أو nitrogen تمت أكسدة oxidation اختيارياً لتكوين N or S oxide(s), f. من المفهوم أن تعريف سيكليل غير متجانس heterocyclyl يتضمن أنظمة حلقية مجسرة وأنظمة حلقة متشابكة. تتضمن الأمثلة المناسبة :

oxiranyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, oxepanyl, tetrahydrothienyl, 1,1-dioxotetrahydrothienyl, tetrahydrothiopyranyl, 1,1-dioxotetrahydrothiopyranyl, aziridinyl, azetidinyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, morpholinyl, tetrahydro-1,4-thiazinyl, 1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazinyl, piperidinyl, homopiperidinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, 2-azabicyclo[2.2.1]heptyl, quinuclidinyl, chromanyl, isochromanyl, indolinyl, isoindolinyl, dihydropyridinyl, tetrahydropyridinyl, dihydropyrimidinyl, tetrahydropyrimidinyl or 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decanyl.

القيم المناسبة لأي من مجموعات 'R' (من R^1 إلى R^3)، أو لمجموعات مختلفة مثل R^4 إلـــى R^8 داخل مجموعة استبدال R^1 أو لمجموعات مختلفة مثل R^9 داخل مجموعة R^3 تتضمن، على سبيل المثال :-

للـــ halogeno :	fluoro, chloro, bromo and iodo;
لـــ (1-8C)alkyl	methyl, ethyl, propyl, isopropyl, *tert*-butyl, cyclobutyl, cyclohexyl, cyclohexylmethyl and 2-cyclopropylethyl;
لـــ (2-8C)alkenyl	vinyl, isopropenyl, allyl and but-2-enyl;
لـــ (2-8C)alkynyl	ethynyl, 2-propynyl and but-2-ynyl;
لـــ (1-6C)alkoxy	methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy and butoxy;
لـــ (2-6C)alkenyloxy	vinyloxy and allyloxy;

ethynyloxy and 2-propynyloxy;	(2-6C)alkynyloxy ـــ
methylthio, ethylthio and propylthio;	(1-6C)alkylthio ـــ
methylsulphinyl and ethylsulphinyl;	(1-6C)alkylsulphinyl ـــ
methylsulphonyl and ethylsulphonyl;	(1-6C)alkylsulphonyl ـــ
methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino and butylamino;	(1-6C)alkylamino ـــ
dimethylamino, diethylamino, *N*-ethyl-*N*-methylamino and diisopropylamino;	di-[(1-6C)alkyl]amino ـــ
methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl and *tert*-butoxycarbonyl;	(1-6C)alkoxycarbonyl ـــ
N-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl and *N*-propylcarbamoyl;	*N*-(1-6C)alkylcarbamoyl ـــ
N,*N*-dimethylcarbamoyl, *N*-ethyl-*N*-methylcarbamoyl and *N*,*N*-diethylcarbamoyl;	*N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl ـــ
acetyl, propionyl and isobutyryl;	(2-6C)alkanoyl ـــ
acetoxy and propionyloxy;	(2-6C)alkanoyloxy ـــ
formamido, acetamido and propionamido;	(1-6C)alkanoylamino ـــ
N-methylformamido, *N*-methylacetamido and *N*-methylpropionamido;	*N*-(1-6C)alkyl-(1- ـــ 6C)alkanoylamino
N′-methylureido and *N′*-ethylureido;	*N′*-(1-6C)alkylureido ـــ
N′,*N′*-dimethylureido and *N′*-methyl-*N′*-ethylureido;	*N′*,*N′*-di-[(1-6C)alkyl]ureido ـــ
N-methylureido and *N*-ethylureido;	*N*-(1-6C)alkylureido ـــ

N,*N*′-dimethylureido, *N*-methyl-*N*′-ethylureido and *N*-ethyl-*N*′-methylureido;	*N*,*N*′-di-[(1-6C)alkyl]ureido
N,*N*′,*N*′-trimethylureido, *N*-ethyl-*N*′,*N*′-dimethylureido and *N*-methyl-*N*′,*N*′-diethylureido;	*N*,*N*′,*N*′-tri-[(1-6C)alkyl]ureido
N-methylsulphamoyl and *N*-ethylsulphamoyl;	*N*-(1-6C)alkylsulphamoyl
N,*N*-dimethylsulphamoyl;	*N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl
methanesulphonylamino and ethanesulphonylamino;	(1-6C)alkanesulphonylamino
N-methylmethanesulphonylamino and *N*-methylethanesulphonylamino	*N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino
chloromethyl, 2-fluoroethyl, 2-chloroethyl, 1-chloroethyl, 2,2-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 3-fluoropropyl, 3-chloropropyl, 3,3-difluoropropyl and 3,3,3-trifluoropropyl;	halogeno-(1-6C)alkyl
fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2-fluoroethyl, 1-fluoroethyl, 2,2-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 3-fluoropropyl, 3,3-difluoropropyl and 3,3,3-trifluoropropyl;	fluoro-(1-6C)alkyl
fluoromethoxy, chloroethoxy, trifluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, 3,3-difluoropropoxy, 3,3,3-trifluoropropoxy	halogeno-(1-6C)alkoxy
hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 1-hydroxyethyl and 3-hydroxypropyl;	hydroxy-(1-6C)alkyl
methoxymethyl, ethoxymethyl, 1-methoxyethyl, 2-methoxyethyl, 2-	(1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl

ethoxyethyl and 3-methoxypropyl;	
methylsulphonylmethyl, ethylsulphonylmethyl, 2-methylsulphonylethyl, 1- methylsulphonylethyl and 3-methylsulphonylpropyl;	(1-6C)alkylsulphonyl-(1- 6C)alkyl
cyanomethyl, 2-cyanoethyl, 1-cyanoethyl and 3-cyanopropyl;	cyano-(1-6C)alkyl
aminomethyl, 2-aminoethyl, 1-aminoethyl, 3-aminopropyl and 1-aminopropyl;	amino-(1-6C)alkyl
methylaminomethyl, ethylaminomethyl, 1-methylaminoethyl, 2-methylaminoethyl, 2-ethylaminoethyl and 3-methylaminopropyl;	(1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl
dimethylaminomethyl, diethylaminomethyl, 1-dimethylaminoethyl, 2-dimethylaminoethyl and 3-dimethylaminopropyl;	di-[(1-6C)alkyl]amino-(1- 6C)alkyl
methoxymethoxy, ethoxymethoxy, 1-methoxyethoxy, 2-methoxyethoxy, 2-ethoxyethoxy and 3-methoxypropoxy;	(1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy
hydroxymethoxy, 2-hydroxyethoxy, 1-hydroxyethoxy and 3-hydroxypropoxy;	hydroxy-(1-6C)alkoxy
aminomethoxy, 2-aminoethoxy, 1- aminoethoxy, 3-aminopropoxy and 1-aminopropoxy;	amino-(1-6C)alkoxy
methylaminomethoxy, ethylaminomethoxy, 1-methylaminoethoxy, 2-methylaminoethoxy, 2-ethylaminoethoxy and 3- methylaminopropoxy;	(1-6C)alkylamino-(1-6C)alkoxy

dimethylaminomethoxy, diethylaminomethoxy, 1-dimethylaminoethoxy, 2-dimethylaminoethoxy and 3-dimethylaminopropoxy;	di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkoxy
2-hydroxyacetyl, 2-hydroxypropionyl, 3-hydroxypropionyl, 2-hydroxyisobutyryl and 3-hydroxyisobutyryl;	hydroxy-(2-6C)alkanoyl
2-methoxyacetyl, 2-methoxypropionyl, 3-methoxypropionyl, 2-methoxyisobutyryl and 3-methoxyisobutyryl;	(1-6C)alkoxy-(2-6C)alkanoyl
carbamoylmethyl, 1-carbamoylethyl, 2-carbamoylethyl and 3-carbamoylpropyl;	carbamoyl-(1-6C)alkyl
N-methylcarbamoylmethyl, *N*-ethylcarbamoylmethyl, *N*-propylcarbamoylmethyl, 1-(*N*-methylcarbamoyl)ethyl, 1-(*N*-ethylcarbamoyl)ethyl, 2-(*N*-methylcarbamoyl)ethyl, 2-(*N*-ethylcarbamoyl)ethyl and 3-(*N*-methylcarbamoyl)propyl;	*N*-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl
N,*N*-dimethylcarbamoylmethyl, *N*-ethyl-*N*-methylcarbamoylmethyl, *N*,*N*-diethylcarbamoylmethyl, 1-(*N*,*N*-diethylcarbamoyl)ethyl, 2-(*N*,*N*-dimethylcarbamoyl)ethyl, 2-(*N*,*N*-diethylcarbamoyl)ethyl, 3-(*N*,*N*-dimethylcarbamoyl)propyl and 4-(*N*,*N*-dimethylcarbamoyl)butyl;	*N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl
methoxymethoxycarbonyl, 2-methoxyethoxycarbonyl,	(1-6C)alkoxy-(1-

3-methoxypropoxycarbonyl, ethoxymethoxycarbonyl, 2-ethoxyethoxycarbonyl;	6C)alkoxycarbonyl
methylaminoacetyl, 3-methylaminopropionyl, ethylaminoacetyl, 3-ethylaminopropionyl, propylaminoacetyl, 3-propylaminopropionyl, butylaminoacetyl, 3-butylaminopropionyl, isopropylaminoacetyl, 3-isopropylaminopropionyl,;	(1-6C)alkylamino-(2-__| 6C)alkanoyl
dimethylaminoacetyl, 3-dimethylaminopropionyl, diethylaminoacetyl, 3-diethylaminopropionyl, (*N*-ethyl-*N*-methylamino)acetyl, 3-(*N*-ethyl-*N*-methylamino)propionyl, diisopropylaminoacetyl and 3-diisopropylaminopropionyl;	di-[(1-6C)alkyl]amino-(2-__| 6C)alkanoyl
formamidoacetyl, 3-formamidopropionyl, acetamidoacetyl, 3-acetamidopropionyl, propionamidoacetyl and 3-propionamidopropionyl;	(1-6C)alkanoylamino-(2-__| 6C)alkanoyl
methoxymethoxyacetyl, 3-(methoxymethoxy)propionyl, ethoxymethoxyacetyl, 3-(ethoxymethoxy)propionyl, 1-methoxyethoxyacetyl, 3-(1-methoxyethoxy)propionyl, 2-methoxyethoxyacetyl, 3-(2-methoxyethoxy)propionyl, 3-methoxypropoxy acetyl and 3-(3-methoxypropoxy)propionyl.	(1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy-(2-__| 6C)alkanoyl

عندما، كما تم تعريفه هنا سابقاً، مجموعة R^1 تكون مجموعة لها الصيغة $-X^1-R^4$، وعلى سبيل المثال، X^1 عبارة عن مجموعة $OC(R^5)_2$ رابطة، تكون عبارة عن ذرة كربون، ليست ذرة oxygen ،لمجموعة $OC(R^5)_2$ الرابطة حيث تكون مرتبطة مع حلقة A وذرة oxygen مرتبطة مع مجموعة R^4.

بصورة مشابهة، عندما، كما تم تعريفه هنا سابقاً، تكون مجموعة R^1 مجموعة لها الصيغة $-R^4-X^1-$، وعلى سبيل المثال، X^2 عبارة عن مجموعة $OC(R^7)_2$ رابطة، تكون عبارة عن ذرة oxygen للمجموعة الرابطة $OC(R^7)_2$ حيث تكون مرتبطة مع مجموعة Q^1.

تكون القيمة المناسبة لمجموعة :

(R^6)-amino-(1-6C)alkyl group or an (R^8)-amino-(1-6C)alkyl group is, for example, trifluoromethylaminomethyl, cyanomethylaminomethyl, 2-cyanoethylaminomethyl, 2-hydroxyethylaminomethyl, 2-methoxyethylaminomethyl, 2-trifluoromethylaminoethyl, 2-(2-hydroxyethylamino)ethyl and 2-(2-methoxyethylamino)ethyl.

تكون القيمة المناسبة لمجموعة di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl أو مجموعة di-(R^8)-amino-(1-6C)alkyl عبارة عن، على سبيل المثال :

[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]methyl, di-(2-hydroxyethyl)aminomethyl, di-(2-methoxyethyl)aminomethyl and 1-[(hydroxymethyl)(methyl)amino]ethyl.

يكون ملح مناسب مقبول صيدلانياً من مركب له الصيغة I عبارةً عن، على سبيل المثال، ملح

حمض إضافة من مركب له الصيغة I، على سبيل المثال ملح حمض إضافة مع حمض غير عضوي أو عضوي مثل hydrochloric ، hydrobromic ، sulphuric ، trifluoroacetic أو citric ؛ أو، على سبيل المثال، ملح لمركب له الصيغة I حيث يكون حمضياً بصورة كافية، على سبيل المثال ملح قلوي أو فلز أرضي قلوي مثل ملح calcium أو magnesium ، أو ملح ammonium ، أو ملح مع قاعدة عضوية مثل :

methylamine, dimethylamine, trimethylamine, piperidine, morpholine or tris-(2-hydroxyethyl)amine.

.يكون ملح أخر مناسب مقبول صيدلانياً من مركب له الصيغة I عبارة عن، على سبيل المثال، ملح متكون داخل جسم بشري أو حيواني بعد إعطاء مركب له الصيغة I.

من المفهوم أيضاً أن ذوابة مقبولة صيدلانياً من مركب له الصيغة I تمثل أيضاً إحدى سمات الاختراع الحالي. تكون ذوابة مقبولة صيدلانياً عبارةً عن، على سبيل المثال، hydrate مثل hemi hydrate, a mono hydrate, a di hydrate or a tri hydrate أو كمية بديلة منه.

من المفهوم أيضاً أن عقاراً أولياً مناسباً مقبولاً صيدلانياً من مركب له الصيغة I يمثل أيضاً إحدى سمات الاختراع الحالي. وفقاً لذلك، يمكن إعطاء المركبات الخاصة بالاختراع في صورة عقار أولي، حيث يكون عبارة عن مركب متفكك داخل جسم بشري أو حيواني لإطلاق مركب الاختراع. يمكن استخدام عقار أولي لاستبدال الخصائص الفيزيائية و/أو الخصائص الدوائية الحراكية لمركب الاختراع. يمكن تكوين عقار أولي عندما يحتوي مركب الاختراع على مجموعة مناسبة أو مجموعة استبدال يمكن أن يرتبط بها مجموعة ذات خصائص تعديل. تتضمن أمثلة العقاقير الأولية مشتقات استر منشطرة cleavable esters داخل جسم الكائن الحي

حيث يمكن تكوينها عند مجموعة carboxy أو مجموعة hydroxy في مركب له الصيغة I ومشتقات amide منشطرة داخل جسم الكائن الحي حيث يمكن تكوينها عند مجموعة carboxy أو مجموعة amino في مركب له الصيغة I. وفقاً لذلك، يتضمن الاختراع الحالي تلك المركبات التي لها الصيغة I كما تم التعريف أعلاه في هذا الطلب عندما تكون متاحة عن طريق التخليق العضوي وعندما تكون متاحة داخل جسم بشري أو حيواني عن طريق ملصق من عقار أولي منه. وفقاً لذلك، يتضمن الاختراع الحالي تلك المركبات التي لها الصيغة I التي تم إنتاجها عن طريق طرق التخليق العضوي وأيضاً تلك المركبات التي تم إنتاجها في جسم بشري أو حيواني بواسطة طريقة أيض المركب البادئ، يمكن أن يكون المركب الذي له الصيغة I عبارة عن مركب منتج تخليقياً أو مركب منتج بالإيض.

يكون عقار أولي مناسب مقبول صيدلانياً من مركب له الصيغة I عبارةً عن أحد تلك العقاقير المستندة إلى حكم طبي معقول حيث تكون مناسبةً للإعطاء لجسم إنسان أو حيوان بدون أنشطة فارماكولوجية وسمية غير مرغوب فيها.

تم وصف أشكال متعددة من عقار أولي، على سبيل المثال في الوثائق التالية:-

- Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985);
- Design of Pro-drugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);

- H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);
- H. Bundgaard, *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);
- N. Kakeya, *et al.*, Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984);
- T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14; and
- E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

يكون عقار أولي مناسب مقبول صيدلانياً من مركب الصيغة I الذي يحتوي على مجموعة carboxy عبارةً عن، على سبيل المثال، استر منشطر cleavable ester في جسم الكائن الحي. استر منشطر cleavable ester في جسم الكائن الحي لمركب له الصيغة I يحتوي على مجموعة carboxy عبارة عن، على سبيل المثال، ester مقبول صيدلانياً حيث يكون منشطراً في جسم بشري أو حيواني لإنتاج الحمض الأبوي parent acid. esters مناسبة مقبولة صيدلانياً لـ carboxy تتضمن esters alkyl (1-6C) مثل :

: مثل methyl, ethyl and *tert*-butyl, (1-6C)alkoxymethyl esters

: مثل methoxymethyl esters, (1-6C)alkanoyloxymethyl esters

pivaloyloxymethyl esters,3-phthalidyl esters, (3-8C)cycloalkylcarbonyloxy-(1-6C)alkyl esters

مثل :

cyclopentylcarbonyloxymethyl and 1-cyclohexylcarbonyloxyethyl esters, 2-oxo-1,3-dioxolenylmethyl esters such as 5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ylmethyl esters and (1-6C)alkoxycarbonyloxy-(1-6C)alkyl esters

مثل :

methoxycarbonyloxymethyl and 1-methoxycarbonyloxyethyl esters.

يكون عقار أولي مناسب مقبول صيدلانياً من مركب الصيغة I الذي يحتوي على مجموعة hydroxy عبارة عن، على سبيل المثال، استر منشطر cleavable ester في جسم كائن حي أو ether منه. استر منشطر cleavable ester في جسم كائن حي أو ether لمركب له الصيغة I يحتوي على مجموعة hydroxy عبارة عن، على سبيل المثال، ester مقبول صيدلانياً أو ether حيث يكون منشطراً في جسم بشري أو حيواني لإنتاج مركب parent hydroxy . يكون مجموعات ester مناسب مقبول صيدلانياً لمجموعات مجموعة hydroxy تتضمن esters غير عضوية مثل phosphate esters (تتضمن phosphoramidic cyclic esters). تكون مجموعات ester مناسبة أخرى مقبولة صيدلانياً مجموعات لمجموعة hydroxy تتضمن (1-10C) مجموعات alkanoyl مثل مجموعات acetyl ، benzoyl ، phenyl acetyl ومجموعات benzoyl بها استبدال ومجموعات phenyl acetyl ، (1-10C) alkoxycarbonyl مثل :

ethoxycarbonyl, *N*,*N*-[di-(1-4C)alkyl]carbamoyl, 2-dialkylaminoacetyl and 2-carboxyacetyl.

تحتوي أمثلة حلقة مجموعات استبدال في مجموعات acetyl phenyl وbenzoyl على :

aminomethyl, *N*-alkylaminomethyl, *N*,*N*-dialkylaminomethyl, morpholinomethyl, piperazin-1-ylmethyl and 4-(1-4C)alkylpiperazin-1-ylmethyl.

مناسب مقبول صيدلانياً يكون مجموعات لمجموعة hydroxy تتضمن α- acyloxyalkyl مجموعات مثل مجموعات acetoxymethyl and pivaloyloxymethyl .

يكون عقار أولي مناسب مقبول صيدلانياً من مركب الصيغة I الذي يحتوي على مجموعة carboxy عبارة عن، على سبيل المثال، amide قابل للالتصاق في جسم الكائن الحي منه، على سبيل المثال amide متكون مع amine مثل ammonia ، amine alkyl (1-4C) مثل methylamine, a di-(1-4C)alkylamine مثل dimethylamine ، N-ethyl N-methylamine أو diethylamine, a (1-4C)alkoxy-(2-4C)alkylamine مثل :

2-methoxyethylamine, a phenyl-(1-4C)alkylamine مثل benzylamine وamino acids مثل glycine أو ester منه.

يكون عقار أولي مناسب مقبول صيدلانياً من مركب الصيغة I الذي يحتوي على مجموعة amino عبارة عن، على سبيل المثال، مشتق amide منشطر في جسم الكائن الحي منه. تتضمن amides المناسبة المقبولة صيدلانياً من مجموعة amino ، على سبيل المثال amide متكون مع مجموعات alkanoyl (1-10C) مثل acetyl ، benzoyl ، acetyl phenyl ومجموعات benzoyl بها استبدال acetyl phenyl و . تحتوي أمثلة حلقة مجموعات استبدال في مجموعات phenyl acetyl وbenzoyl على aminomethyl و

N-alkylaminomethyl, *N*,*N*-dialkylaminomethyl, morpholinomethyl, piperazin-1-ylmethyl and 4-(1-4C)alkylpiperazin-1-ylmethyl.

يمكن ممارسة التأثيرات داخل جسم الكائن الحي لمركب له الصيغة I جزئياً بواسطة واحـــدة أو أكثر من عمليات أيض التي تتكون داخل جسم إنسان أو حيوان بعد إعطاء مركب له الصيغة I.

كما تمت الإشارة إليه هنا مسبقاً، يمكن ممارسة التأثيرات داخل جسم الكائن الحي لمركب له الصيغة I بواسطة طريقة تأيض المركب المنتج (عقار أولي pro-drug).

تتضمن المركبات الجديدة الخاصة بالاختراع، على سبيل المثال، مشتقات pyridine وpyrazine لها الصيغة I، أو أملاح منها مقبولة صيدلانياً، حيث، ما لم يحدد خلاف ذلك، كل من حلقـــة W، G_1، G_3، G_4، J، حلقة A، R^1، R^2، n وR^3 لها أي من المعاني المعرفة هنا سابقاً أو في الفقرات (أ) إلى (eeee) هنا سابقاً:-

أ) W عبارة عن CH؛

ب) W عبارة عن N؛

ج) J عبارة عن O؛

(د) J عبارة عن S؛

(هـــ) كل من G_1، G_2، G_3 وG_4 يتم اختيارها من CH وN بشرط أن أكثر من G_1، G_2، G_3 وG_4 لا تمثل N؛

(و) G_1 عبارة عن N وG_2، G_3 وG_4 هي CH؛

(ز) G_2 عبارة عن N وG_1، G_3 وG_4 هي CH؛

(ح) G_3 عبارة عن N وG_1، G_2 وG_4 هي CH؛

(ط) G_4 عبارة عن N وG_1، G_2 وG_3 هي CH؛

(ي) G_1، G_2، G_3 وG_4 هي كل CH؛

٥ (ك) يتم اختيار حلقة A من :

i) phenyl به استبدال بـ R^1 وبه استبدال اختياري بمجموعة R^2؛ أو

ii) حلقة أريل غير متجانس heteroaryl أحادي الحلقة monocyclic heteroaryl ring بها ٥- أو ٦- ذرات مع ما يصل إلى ثلاث حلقات غير متجانسة تم اختيارها من oxygen ، nitrogen وكبريت sulphur ، يكون بالحلقة المذكورة استبدال بـ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛

١٠ أو

iii) نظام ثنائي الحلقة به ٨-، ٩- أو ١٠- ذرات، حيث تحتوي الحلقة الثنائية المذكورة اختيارياً على حوالي ثلاث ذرات حلقية غير متجانسة تم اختيارها من oxygen ، nitrogen وكبريت sulphur وبها استبدال اختياري بـ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛

(ل) يتم اختيار حلقة A من :

١٥ i) phenyl به استبدال بـ R^1 وبه استبدال اختياري بمجموعة R^2؛ أو

ii) حلقة أريل غير متجانس أحادي الحلقة monocyclic heteroaryl ring بها ٥- أو ٦- ذرات مع ما يصل إلى ثلاث حلقات غير متجانسة لذرات nitrogen ، يكون بالحلقة المذكورة استبدال

بـــ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛ أو

iii) نظام ثنائي الحلقة به ٨-، ٩- أو ١٠- ذرات، حيث تكون الحلقة المرتبطة بحلقـــة القلـــب المركزي عبارة عن حلقة phenyl أو أريل غير متجانس heteroaryl أحادية الحلقـــة، وحيـــث يحتوي نظام حلقة ثنائية الحلقة المذكور اختيارياً على حوالي حلقتين بهما ذرات غير متجانسة تم اختيارها من oxygen وnitrogen وبها استبدال اختياري بـــــ R^1 وبهـــا اســـتبدال اختيـــاري بمجموعة R^2؛

(م) يتم اختيار حلقة A من :

i) phenyl به استبدال بـــ R^1 وبه استبدال اختياري بمجموعة R^2؛ أو

(ii) :

furyl, pyrrolyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl or 1,3,5-triazinyl,

يكون بالحلقة المذكورة استبدال بـــ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛ أو

(iii) :

naphthyl, benzofuranyl, indolyl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, indazolyl, benzofurazanyl, quinolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, cinnolinyl, naphthyridinyl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl or 1,3-benzodioxolyl,

حيث يكون نظام الحلقة الثنائية المذكور به استبدال اختياري بـ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛

(ن) يتم اختيار حلقة A من :

i) phenyl به استبدال بـ R^1 وبه استبدال اختياري بمجموعة R^2؛ أو

(ii) pyrazolyl أو pyridinyl ، يكون بالحلقة المذكورة استبدال بـ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛ أو

(iii) :

naphthyl, quinolyl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl, 1*H*-indazolyl, 1*H*-indolyl or 1,3-benzodioxolyl,

حيث يكون نظام الحلقة الثنائية المذكور به استبدال اختياري بـ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛

(س) يتم اختيار حلقة A من :

i) phenyl به استبدال بـ R^1 وبه استبدال اختياري بمجموعة R^2؛ أو

(ii) pyrazol-4-yl أو pyridin-3-yl ، يكون بالحلقة المذكورة استبدال بـ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛ أو

: (iii)

naphthyl, quinol-8-yl, quinol-3-yl, quinol-4-yl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl, 1*H*-indazol-5-yl, 1*H*-indol-5-yl, 1*H*-indol-6-yl or 1,3-benzodioxol-5-yl,

حيث يكون نظام الحلقة الثنائية المذكور به استبدال اختياري بـ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛

(ع) تكون حلقة A عبارة عن phenyl به استبدال بـ R^1 وبه استبدال اختياري بمجموعة R^2؛

(ف) تكون حلقة A عبارةً عن حلقة أريل غير متجانسة heteroaryl بها ٥- أو ٦- ذرات أحادية الحلقة مع ما يصل إلى ثلاث حلقات ذرات nitrogen ، يكون بالحلقة المذكورة استبدال بـ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛

(ص) تكون حلقة A عبارة عن نظام حلقة ثنائي الحلقة به ٨-، ٩- أو ١٠- ذرات، حيث يكون نظام الحلقة الثنائية المذكور يحتوي اختيارياً على حوالي ذرات بحلقة غير متجانسة تم اختيارها من oxygen ، nitrogen وكبريت sulphur وبها استبدال اختياري بـ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛

(ق) تكون حلقة A عبارة عن نظام حلقة ثنائي الحلقة به ٨-، ٩- أو ١٠- ذرات، حيث تكون حلقة الربط مع القلب المركزي لحلقة pyridinyl عبارة عن حلقة phenyl أو أريل غير متجانس heteroaryl أحادية الحلقة، وحيث يكون نظام الحلقة الثنائية المذكور يحتوي اختيارياً على حوالي حلقتين غير متجانستين بهما ذرات تم اختيارها من oxygen وnitrogen وبها استبدال اختياري بـ R^1 واختيارياً بها استبدال بمجموعة R^2؛

(ر) تكون حلقة A عبارة عن naphthyl به استبدال اختياري بـ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛

(ش) تكون حلقة A عبارة عن :

quinol-8-yl, quinol-3-yl, quinol-4-yl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl, 1*H*-indazol-5-yl, 1*H*-indol-5-yl, 1*H*-indol-6-yl or 1,3-benzodioxol-5-yl,

حيث يكون نظام الحلقة الثنائية المذكور به استبدال اختياري بـ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛

(ت) تكون R^1 عبارة عن مجموعة من الصيغة :

$$R^4-X^1-$$

حيث X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من :

O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $C(R^5)_2O$، $OC(R^5)_2$، $C(R^5)_2$، $C(R^5)_2N(R^5)$ و $N(R^5)C(R^5)_2$.

حيث كل R^5 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ؛

وعندما تكون X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من $C(R^5)_2O$، $C(R^5)_2$ أو $C(R^5)_2N(R^5)$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي سبق تعريفها هنا، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S, R^5-S(O), R^5-SO_2, R^5-S-(1-6C)alkyl, R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-6C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$, R^5O-$CON(R^5)$, R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5O-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-6C)alkyl, R^5O-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-COO, $(R^5)_2NCOO$-(1-6C)alkyl, cyano, amino, (R^6)-amino, di-(R^6)-amino, amino-(1-6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن (1-6C) alkyl بها استبدال اختياري بواحدة، أو اثنتين أو ثلاث من مجموعات الاستبدال التي يتم اختيارها على حدة من halogeno ، cyano ، hydroxy و(1-6C) alkoxy ؛

وعندما X^1 يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $OC(R^5)_2$ و $N(R^5)C(R^5)_2$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي تم تعريفها هنا سابقاً، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S-(1-6C)alkyl, R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-6C)alkyl,R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5O-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-6C)alkyl, R^5O-CO, R^5O-CO-(1-

6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCOO$-(1-6C)alkyl, amino- (1-6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن alkyl (1-6C) بها استبدال اختياري بواحدة، أو اثنتين أو ثلاث من مجموعات الاستبدال التي يتم اختيارها على حدة مـــن halogeno ، cyano ، hydroxy و alkoxy (1-6C) ؛ أو R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$Q^1-X^2-$$

حيث X^2 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها مـــن O، SO، SO_2، $N(R^7)$، $N[C(O)R^7]$، $N[C(O)N(R^7)_2]$، $N[C(O)OR^7]$، $N[SO_2-N(R^7)_2]$، CO، $CON(R^7)$، $N(R^7)CO$، $N(R^7)SO_2$، $O-SO_2$، SO_2-O، $C(R^7)_2O$، $OC(R^7)_2$، $C(R^7)_2$، $C(R^7)_2N(R^7)$ و $N(R^7)C(R^7)_2$، حيث كل R^7 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ؛ و Q^1 عبارة عن :

aryl, aryl-(1-6C)alkyl, (3-8C)cycloalkyl, (3-8C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl, heterocyclyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl or heteroaryl-(1-6C)alkyl,

حيث أي aryl أو مجموعة cycloalkyl (3-8C) داخل مجموعة R^1 استبدال تحمـــل واحـــدةً، أو اثنتين أو ثلاث مجموعات استبدال وأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl أو أريـــل غير متجانس heteroaryl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختياريـــاً ١، ٢ أو ٣ مجموعـــات استبدال، حيث يتم اختيار مجموعات الاستبدال المذكورة على حدة من :

halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, ureido, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy,

hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylsulphonyl-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino,(1-6C)alkoxycarbonyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (1-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkylureido, *N'*-(1-6C)alkylureido, *N'*,*N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*,*N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*,*N'*,*N'*-tri-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*-(1-6C)alkylsulphamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

وأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختياريـاً مجموعة أو مجموعتي oxo بها استبدال ؛

(ث) R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$R^4-X^1-$$

حيث X^1 عبارة عن رابطـة مباشـرة أو يـتم اختيارهـا مـن O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $N(R^5)SO_2$، $SO_2N(R^5)$، $C(R^5)_2O$، $OC(R^5)_2$، $C(R^5)_2$، $C(R^5)_2N(R^5)$ و $N(R^5)C(R^5)_2$، حيث كل R^5 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ،

وعندما تكون X^1 عبارة عن رابطـة مباشـرة أو يـتم اختيارهـا مـن $C(R^5)_2O$، $C(R^5)_2$ أو $C(R^5)_2N(R^5)$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي تم تعريفها هنا سابقاً، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S, R^5-S(O), R^5-SO_2, R^5-S-(1-6C)alkyl, R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-6C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$, R^5O-$CON(R^5)$, R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5O-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-6C)alkyl, R^5O-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-COO, $(R^5)_2NCOO$-(1-6C)alkyl, cyano, amino, (R^6)-amino, di-(R^6)-amino, amino-(1-6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن (1-6C) alkyl بها استبدال اختياري بواحدة، أو اثنتين أو ثلاث من مجموعات الاستبدال التي يتم اختيارها على حدة مـــن halogeno ، cyano ، hydroxy و(1-6C) alkoxy ؛

وعندما X^1 يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $OC(R^5)_2$ و$N(R^5)C(R^5)_2$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي سبق تعريفها هنا، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S-(1-6C)alkyl, R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-6C)alkyl,R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5O-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-6C)alkyl, R^5O-CO, R^5O-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCOO$-(1-6C)alkyl,amino-(1-

6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن (1-6C) alkyl بها استبدال اختياري بواحدة، أو اثنتين أو ثلاث من مجموعات الاستبدال التي يتم اختيارها على حدة من halogeno ، cyano ، hydroxy و(1-6C) alkoxy ؛ أو R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$Q^1\text{-}X^2\text{-}$$

حيث X^2 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^7)$، $N[C(O)R^7]$، $N[C(O)N(R^7)_2]$، $N[C(O)OR^7]$، $N[SO_2\text{-}N(R^7)_2]$، CO، $CON(R^7)$، $N(R^7)CO$، $(R^7)SO_2N$، $N(R^7)SO_2$، SO2-O، SO2-O، $C(R^7)_2O$، $OC(R^7)_2$، $C(R^7)_2$، $C(R^7)_2N(R^7)$ و $N(R^7)C(R^7)_2$، حيث كل R^7 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو (1-8C) alkyl ؛

و Q^1 عبارة عن سيكليل غير متجانس heterocyclyl ، سيكليل غير متجانس heterocyclyl - (1-6C) alkyl ، أريل غير متجانس heteroaryl أو أريل غير متجانس heteroaryl - (1-6C) alkyl ، حيث أي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl أو أريل غير متجانس heteroaryl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً ١، ٢ أو ٣ مجموعات استبدال، حيث يتم اختيار مجموعات الاستبدال المذكورة على حدة من :

halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, ureido, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-

6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl,(1-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkylsulphamoyl, or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

وأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً مجموعة أو مجموعتي oxo بها استبدال ؛

(خ) R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$R^4-X^1-$$

حيث X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $N(R^5)SO_2$، $SO_2N(R^5)$، $C(R^5)_2O$، $OC(R^5)_2$، $C(R^5)_2$، $C(R^5)_2N(R^5)$ و $N(R^5)C(R^5)_2$، حيث كل R^5 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ،

وعندما تكون X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من $C(R^5)_2O$، $C(R^5)_2$ أو $C(R^5)_2N(R^5)$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي تم تعريفها هنا سابقاً، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S, R^5-S(O), R^5-SO_2, R^5-S-(1-6C)alkyl, R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-6C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$, R^5O-$CON(R^5)$, R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5O-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-6C)alkyl, R^5O-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-

COO, $(R^5)_2NCOO$-(1-6C)alkyl, cyano, amino, (R^6)-amino, di-(R^6)-amino, amino-(1-6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن (1-6C) alkyl بها استبدال اختياري بواحدة، أو اثنتين أو ثلاث من مجموعات الاستبدال التي يتم اختيارها على حدة مـــن halogeno ، cyano ، hydroxy و(1-6C) alkoxy ؛

وعندما X^1 يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $OC(R^5)_2$ و $N(R^5)C(R^5)_2$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي تم تعريفها هنا سابقاً، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S-(1-6C)alkyl, R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-6C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5O-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-6C)alkyl, R^5O-CO, R^5O-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCOO$-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن (1-6C) alkyl بها استبدال اختياري بواحدة، أو اثنتين أو ثلاث من مجموعات الاستبدال التي يتم اختيارها على حدة مـــن halogeno ، cyano ، hydroxy و(1-6C) alkoxy ؛ أو R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$Q^1-X^2-$$

حيث X^2 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها مـــن O، SO، SO_2، $N(R^7)$، $N[C(O)R^7]$،

$N[C(O)N(R^7)_2]$، $N[C(O)OR^7]$، $N[SO_2\text{-}N(R^7)_2]$، CO، $CON(R^7)$، $N(R^7)CO$، $(R^7)SO_2N$، $N(R^7)SO_2$، SO2-O، SO2-O، $C(R^7)_2O$، $OC(R^7)_2$، $C(R^7)_2$، $C(R^7)_2N(R^7)$ و $N(R^7)C(R^7)_2$، حيث كل R^7 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ؛ و Q^1 عبارة عن سيكليل غير متجانس heterocyclyl ، سيكليل غير متجانس heterocyclyl – alkyl (1-6C) ، أريل غير متجانس heteroaryl أو أريل غير متجانس heteroaryl – alkyl (1-6C) ، حيث أي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl أو أريل غير متجانس heteroaryl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً ١، ٢ أو ٣ مجموعات استبدال، حيث يتم اختيار مجموعات الاستبدال المذكورة على حدة من :

halogeno, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, amino, carboxy, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, (1-6C)alkanoylamino or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

وأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل R^1 بها استبد الاختياري ينتج مجموعة أو مجموعتي oxo بها استبدال ؛

(ذ) R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

حيث X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $C(R^5)_2O$، $OC(R^5)_2$، $C(R^5)_2$، $C(R^5)_2N(R^5)$

و$N(R^5)C(R^5)_2$، حيث كل R^5 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ،

وعندما تكون X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من $C(R^5)_2O$، $C(R^5)_2$ أو $C(R^5)_2N(R^5)$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي تم تعريفها هنا سابقاً، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S, R^5-S(O), R^5-SO_2, R^5-S-(1-6C)alkyl, R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-6C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$, R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl, cyano, amino, (R^6)-amino, di-(R^6)-amino, amino-(1-6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن alkyl (1-6C) ؛

وعندما X^1 يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $OC(R^5)_2$ و$N(R^5)C(R^5)_2$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي سبق تعريفها هنا، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S-(1-6C)alkyl, R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن alkyl (1-6C) ؛ أو R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها

الصيغة :

$$R^4\text{-}X^1\text{-}$$

حيث X^2 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^7)$، $N[C(O)R^7]$، $N[C(O)N(R^7)_2]$، $N[C(O)OR^7]$، $N[SO_2\text{-}N(R^7)_2]$، CO، $CON(R^7)$، $N(R^7)CO$، $N(R^7)SO_2N$، SO_2O، SO2-O، $C(R^7)_2O$، $OC(R^7)_2$، $C(R^7)_2$، $C(R^7)_2N(R^7)$ و $N(R^7)C(R^7)_2$، $N(R^7)SO_2$ حيث كل R^7 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ؛ و Q^1 عبارة عن سيكليل غير متجانس heterocyclyl ، سيكليل غير متجانس heterocyclyl - alkyl (1-6C) ، أريل غير متجانس heteroaryl أو أريل غير متجانس heteroaryl - alkyl (1-6C) ، حيث أي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl أو أريل غير متجانس heteroaryl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً ١، ٢ أو ٣ مجموعات استبدال، حيث يتم اختيار مجموعات الاستبدال المذكورة على حدة من :

halogeno, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, amino, carboxy, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, (1-6C)alkanoylamino or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

وأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً مجموعة أو مجموعتي oxo بها استبدال ؛

(ض) R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$Q^1-X^2-$$

حيث X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $C(R^5)_2O$، $OC(R^5)_2$، $C(R^5)_2$، $C(R^5)_2N(R^5)$ و $N(R^5)C(R^5)_2$، حيث كل R^5 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ،

وعندما تكون X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من $C(R^5)_2O$، $C(R^5)_2$ أو $C(R^5)_2N(R^5)$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي تم تعريفها هنا سابقاً، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-3C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-3C)alkyl, R^5-S, R^5-S(O), R^5-SO_2, R^5-S-(1-3C)alkyl, R^5-S(O)-(1-3C)alkyl, R^5-SO_2-(1-3C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-3C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-3C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$, R^5-$CON(R^5)$-(1-3C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-3C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-3C)alkyl, cyano, amino, (R^6)-amino, di-(R^6)-amino, amino-(1-3C)alkyl, (R^6)-amino-(1-3C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-3C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن alkyl (1-3C) ؛

وعندما X^1 يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $OC(R^5)_2$ و $N(R^5)C(R^5)_2$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي تم تعريفها هنا سابقاً، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-3C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-3C)alkyl, R^5-S-(1-3C)alkyl, R^5-S(O)-(1-3C)alkyl, R^5-SO_2-(1-3C)alkyl, R^5-CON(R^5)-(1-3C)alkyl, R^5-CO-(1-3C)alkyl, $(R^5)_2$NCO-(1-3C)alkyl, amino-(1-3C)alkyl, (R^6)-amino-(1-3C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-3C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن alkyl (1-3C) ؛ أو R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$R^4-X^1-$$

حيث X^2 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^7)$، $N[C(O)R^7]$، $N[C(O)N(R^7)_2]$، $N[C(O)OR^7]$، $N[SO_2-N(R^7)_2]$، CO، $CON(R^7)$، $N(R^7)CO$، $N(R^7)SO_2N$، $N(R^7)SO_2$، SO2-O، SO2-O، $C(R^7)_2O$، $OC(R^7)_2$، $C(R^7)_2$، $C(R^7)_2N(R^7)$ و $N(R^7)C(R^7)_2$،

حيث كل R^7 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ؛

و Q^1 عبارة عن سيكليل غير متجانس heterocyclyl أو سيكليل غير متجانس heterocyclyl - alkyl (1-3C) ، حيث أي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً :

halogeno, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, amino, carboxy, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, (1-6C)alkanoylamino or heterocyclyl-(1-6C)alkyl

وأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختياريـاً مجموعة أو مجموعتي oxo بها استبدال ؛

(أأ) R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$Q^1\text{-}X^2\text{-}$$

حيث X^1 عبارة عن رابطـة مباشـرة أو يـتم اختيارهـا مـن O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $C(R^5)_2O$، $OC(R^5)_2$، $C(R^5)_2$، $C(R^5)_2N(R^5)$ و $N(R^5)C(R^5)_2$، حيث كل R^5 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ،

وعندما تكون X^1 عبارة عن رابطـة مباشـرة أو يـتم اختيارهـا مـن $C(R^5)_2O$، $C(R^5)_2$ أو $C(R^5)_2N(R^5)$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي تم تعريفها هنا سابقاً، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-3C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-3C)alkyl, R^5-S, R^5-S(O), R^5-SO_2, R^5-S-(1-3C)alkyl, R^5-S(O)-(1-3C)alkyl, R^5-SO_2-(1-3C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-3C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-3C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$, R^5-$CON(R^5)$-(1-3C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-3C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-3C)alkyl, cyano, amino, (R^6)-amino, di-(R^6)-amino, amino-(1-3C)alkyl, (R^6)-amino-(1-3C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-3C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن alkyl (1-3C) ؛

وعندما X^1 يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $OC(R^5)_2$ و $N(R^5)C(R^5)_2$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي سبق تعريفها هنا، R^4

عبارة عن :

hydroxy-(1-3C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-3C)alkyl, R^5-S-(1-3C)alkyl, R^5-S(O)-(1-3C)alkyl, R^5-SO_2-(1-3C)alkyl, R^5-CON(R^5)-(1-3C)alkyl, R^5-CO-(1-3C)alkyl, $(R^5)_2$NCO-(1-3C)alkyl, amino-(1-3C)alkyl, (R^6)-amino-(1-3C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-3C)alkyl,

٥ حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن (1-3C) alkyl ؛ أو R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$R^4\text{-}X^1\text{-}$$

حيث X^2 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^7)$، $N[C(O)R^7]$، $N[C(O)N(R^7)_2]$، $N[C(O)OR^7]$، $N[SO_2\text{-}N(R^7)_2]$، CO، $CON(R^7)$، $N(R^7)CO$، $(R^7)SO_2N$، $N(R^7)SO_2$، SO2-O، SO2-O، $C(R^7)_2O$، $OC(R^7)_2$، $C(R^7)_2$، $C(R^7)_2N(R^7)$ و $N(R^7)C(R^7)_2$،

١٠ حيث كل R^7 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو (1-8C) alkyl ؛

وQ^1 عبارة عن سيكليل غير متجانس heterocyclyl أو سيكليل غير متجانس heterocyclyl - (1-3C) alkyl ، حيث سيكليل غير متجانس heterocyclyl المذكور أو مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل سيكليل غير متجانس heterocyclyl - (1-3C) alkyl يتم

١٥ اختيارها من piperidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl and piperazinyl ، حيث ينتج كل منهم اختيارياً :

halogeno, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, amino, carboxy, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-

6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl,di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, (1-6C)alkanoylamino or heterocyclyl-(1-6C)alkyl

وأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختياريـاً مجموعة أو مجموعتي oxo بها استبدال ؛

(بب) R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$Q^1\text{-}X^2\text{-}$$

حيث X^2 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها مـن O، SO، SO_2، $N(R^7)$، $N[C(O)R^7]$، $N[C(O)N(R^7)_2]$، $N[C(O)OR^7]$، $N[SO_2\text{-}N(R^7)_2]$، CO، $CON(R^7)$، $N(R^7)CO$، $(R^7)SO_2N$، $N(R^7)SO_2$، SO2−O، SO2-O، $C(R^7)_2O$، $OC(R^7)_2$، $C(R^7)_2$، $C(R^7)_2N(R^7)$ و $N(R^7)C(R^7)_2$، حيث كل R^7 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ؛ و Q^1 عبارة عن سـيكليل غير متجانس heterocyclyl أو سيكليل غير متجانس heterocyclyl – alkyl (1-3C) ، حيـث سيكليل غير متجانس heterocyclyl المذكور أو مجموعة سيكليل غير متجـانس heterocyclyl داخل سيكليل غير متجانس heterocyclyl – alkyl (1-3C) يتم اختيارها من :

piperidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl and piperazinyl ، حيث ينتج كل منهم اختيارياً :

halogeno, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, amino, carboxy, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-

6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, (1-6C)alkanoylamino or heterocyclyl-(1-6C)alkyl

وأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختياريـاً مجموعة أو مجموعتي oxo بها استبدال ؛

(ج ج) R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$Q^1-X^2-$$

حيث X^1 عبارة عن رابطـة مباشـرة أو يـتم اختيارهـا مـن O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $C(R^5)_2O$، $OC(R^5)_2$، $C(R^5)_2$، $C(R^5)_2N(R^5)$ و $N(R^5)C(R^5)_2$، حيث كل R^5 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ،

وعندما تكون X^1 عبارة عن رابطـة مباشـرة أو يـتم اختيارهـا مـن $C(R^5)_2O$، $C(R^5)_2$ أو $C(R^5)_2N(R^5)$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي تم تعريفها هنا سابقاً، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-3C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-3C)alkyl, R^5-S, R^5-S(O), R^5-SO_2, R^5-S-(1-3C)alkyl, R^5-S(O)-(1-3C)alkyl, R^5-SO_2-(1-3C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-3C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-3C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$, R^5-$CON(R^5)$-(1-3C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-3C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-3C)alkyl,

cyano, amino, (R^6)-amino, di-(R^6)-amino, amino-(1-3C)alkyl, (R^6)-amino-(1-3C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-3C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن (1-3C) alkyl ؛

وعندما X^1 يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $OC(R^5)_2$ و $N(R^5)C(R^5)_2$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي تم تعريفها هنا سابقاً،

R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-3C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-3C)alkyl, R^5-S-(1-3C)alkyl, R^5-S(O)-(1-3C)alkyl, R^5-SO_2-(1-3C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$-(1-3C)alkyl, R^5-CO-(1-3C)alkyl, $(R^5)_2NCO$-(1-3C)alkyl, amino-(1-3C)alkyl, (R^6)-amino-(1-3C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-3C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن (1-3C) alkyl ؛

(دد) R^1 عبارة عن :

hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, methoxymethyl, ethoxymethyl, propoxymethyl, 2-methoxyethoxy, 2-ethoxyethoxy, methylsulphonyl, ethylsulphonyl, propylsulphonyl, methylsulphamoyl, ethylsulphamoyl, propylsulphamoyl, dimethylsulphamoyl, diethylsulphamoyl, cyclopropylsulphamoyl, methanesulphonamido, ethanesulphonamido, acetamido, carbamoyl, methylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, 2-dimethylaminoethylcarbamoyl, dimethylaminomethylcarbamoyl, cyano, aminomethyl, 2-aminoethyl, 3-aminopropyl, dimethylaminomethyl, diethylaminomethyl, 2-dimethylaminoethyl, 2-diethylaminoethyl, 3-

dimethylaminopropoxy, 2-dimethylaminoethoxy, dimethylaminomethoxy, pyrrolidin-1-yl, piperazin-1-yl, piperidin-4-yl, morpholino, pyrrolidin-1-ylmethyl, morpholinomethyl, piperazin-1-ylmethyl, piperidin-4-ylmethyl, 2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl, 2- orpholino)ethyl, 2-(piperazin-1-yl)ethyl, 2-(piperidin-4-yl)ethyl, 4-hydroxypiperidine-1-carbonyl, 1-methyl-4-piperidyl, 1-ethyl-4-piperidyl, 1-isopropyl-4-piperidyl, 1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl or 1-methyl-1-oxido-piperidin-1-ium-4-yl R^1 is hydroxymethyl, methoxymethyl, 2-methoxyethoxy, ethylsulphonyl, methylsulphamoyl, dimethylsulphamoyl, cyclopropylsulphamoyl, ethanesulphonamido, acetamido, carbamoyl, methylcarbamoyl, 2-dimethylaminoethylcarbamoyl, cyano, aminomethyl, dimethylaminomethyl, pyrrolidin-1-yl, piperazin-1-yl, piperidin-4-yl, pyrrolidin-1-ylmethyl, morpholinomethyl, 4-hydroxypiperidine-1-carbonyl, 1-methyl-4-piperidyl, 1-ethyl-4-piperidyl, 1-isopropyl-4-piperidyl, 3-dimethylaminopropoxy, 1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl or 1-methyl-1-oxido-piperidin-1-ium-4-yl;

(هـ هـ) كل مجموعة R^2 يمكن أن تكون متشابهةً أو مختلفة ويتم اختيارها من halogeno ، cyano ،

(ز ز) (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy

(ح ح):

(2-6C)alkynyloxy, fluoro-(1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (2-6C)alkanoyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (1-6C)alkanoylamino,

N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanoylamino, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy or hydroxy-(1-6C)alkoxy;

(ط ط) كل مجموعة R^2 يمكن أن تكون متشابهةً أو مختلفة ويتم اختيارها من :

halogeno, cyano, (1-8C)alkyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy or hydroxy-(1-6C)alkoxy;

(ي ي) كل مجموعة R^2 عبارة عن methoxy ، ethoxy ، propoxy ، fluoro ، bromo أو chloro ؛

(ك ك) كل مجموعة R^2 عبارة عن methoxy ؛

(ل ل) n عبارة عن ٠، ١ أو ٢، وعندما تكون n عبارةً عن ٢، كل مجموعة R^3 يمكن أن تكون متشابهةً أو مختلفة، وكل R^3 مجموعة موجودة يتم اختيارها من :

hydrogen, halogeno, cyano, OR^9, trifluoromethyl, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, carbamoyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (1-6C)alkanoylamino, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkoxy, amino-(1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkoxy and di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkoxy,

حيث ان fluoro-(1-6C)alkyl .

(م م) n عبارة عن ٠، ١ أو ٢، وعندما تكون n عبارةً عن ٢، كل مجموعة R^3 يمكن أن تكون متشابهةً أو مختلفة، وكل مجموعة R^3 موجودة يتم اختيارها من :

hydrogen, halogeno, cyano, OR^9, trifluoromethyl, (1-8C)alkyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkanoylamino, (1-6C)alkylthio, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkoxy,

حيث R^9 عبارة عن fluoro - (1-6C) alkyl ؛

(ن ن) n عبارة عن ٠، ١ أو ٢، وعندما تكون n عبارةً عن ٢، كل مجموعة R^3 يمكن أن تكون متشابهةً أو مختلفة، وكل مجموعة R^3 موجودة يتم اختيارها من hydrogen ، halogeno ، cyano ، OR^9 ، trifluoromethyl, (1-4C)alkyl, methoxy, ethoxy, propoxy ، حيث R^9 عبارة عن trifluoromethyl or 2,2,2-trifluoroethyl ؛

(س س) n عبارة عن ٠، ١ أو ٢، وعندما تكون n عبارةً عن ٢، كل مجموعة R^3 يمكن أن تكون متشابهةً أو مختلفة، وكل مجموعة R^3 موجودة يتم اختيارها من hydrogen ، halogeno ، OR^9، trifluoromethyl, (1-4C)alkyl ، حيث R^9 عبارة عن trifluoromethyl ؛

(ع ع) n عبارة عن ٠، ١ أو ٢، وعندما تكون n عبارةً عن ٢، كل مجموعة R^3 يمكن أن تكون متشابهةً أو مختلفة، وكل مجموعة R^3 موجودة يتم اختيارها من hydrogen ، fluoro ، bromo ، chloro ، OR^9، trifluoromethyl ، methyl أو propyl ، حيث R^9 عبارة عن trifluoromethyl

(ف ف) n عبارة عن صفر ؛

(ص ص) يتم اختيار حلقة A من :

(i) phenyl بها استبدال بـــ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛ أو

(ii) pyrazolyl ، thienyl أو pyridinyl ، يكون بالحلقة المذكورة استبدال بـــ R^1 وبها اســـتبدال اختياري بمجموعة R^2؛ أو

(iii) :

naphthyl, quinolyl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl, 1*H*-indazolyl, 1*H*-indolyl or 1,3-benzodioxolyl,

حيث يكون نظام الحلقة الثنائية المذكور به استبدال اختياري بـــ R^1 وبها اســـتبدال اختيـــاري بمجموعة R^2؛

(ق ق) يتم اختيار حلقة A من :

(i) phenyl بها استبدال بـــ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛ أو

(ii) pyrazol-4-yl ، pyridin-3-yl أو thien-2-yl ، يكون بالحلقة المذكورة استبدال بـــ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛ أو

(iii) :

naphthyl, quinol-8-yl, quinol-3-yl, quinol-4-yl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl, 1*H*-indazol-5-yl, 1*H*-indol-5-yl, 1*H*-indol-6-yl or 1,3-benzodioxol-5-yl,

حيث يكون نظام الحلقة الثنائية المذكور اختياري بها استبدال بـــ R^1 وبهـــا اســـتبدال اختيـــاري بمجموعة R^2؛

(رر) R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$R^4-X^1-$$

حيث X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $N(R^5)SO_2$، $SO_2N(R^5)$، $C(R^5)_2O$، $OC(R^5)_2$، $C(R^5)_2$، $C(R^5)_2N(R^5)$ و $N(R^5)C(R^5)_2$، حيث كل R^5 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ؛ وعندما تكون X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من $C(R^5)_2O$، $C(R^5)_2$ أو $C(R^5)_2N(R^5)$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي سبق تعريفها هنا، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S, R^5-S(O), R^5-SO_2, R^5-SO_2-O, R^5-S-(1-6C)alkyl, R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-6C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$, R^5O-$CON(R^5)$, R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5O-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-6C)alkyl, R^5O-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-COO, $(R^5)_2NCOO$-(1-6C)alkyl, cyano, amino, (R^6)-amino, di-(R^6)-amino, amino-(1-6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن alkyl (1-6C) بها استبدال اختياري بواحدة، أو اثنتين أو ثلاث من مجموعات الاستبدال التي يتم اختيارها على حدة من halogeno ، cyano ، hydroxy و alkoxy (1-6C) ؛ وعندما X^1 يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$،

$N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $OC(R^5)_2$ و $N(R^5)C(R^5)_2$، حيث R^5 لها أي من المعـــاني التي تم تعريفها هنا سابقاً، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S-(1-6C)alkyl, R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-6C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5O-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-6C)alkyl, R^5O-CO, R^5O-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCOO$-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن alkyl (1-6C) بها استبدال اختياري بواحدة، أو اثنتين أو ثلاث من مجموعات الاستبدال التي يتم اختيارها على حدة مـــن halogeno ، cyano ، hydroxy و alkoxy (1-6C) ؛

أو R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$R^4\text{-}X^1\text{-}$$

حيث X^2 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها مـــن O، SO، SO_2، $N(R^7)$، $N[C(O)R^7]$، $N[C(O)N(R^7)_2]$، $N[C(O)OR^7]$، $N[SO_2\text{-}N(R^7)_2]$، CO، $CON(R^7)$، $N(R^7)CO$، $(R^7)SO_2N$، $N(R^7)SO_2$، SO2−O، SO2-O، $C(R^7)_2O$، $OC(R^7)_2$، $C(R^7)_2$، $C(R^7)_2N(R^7)$ و $N(R^7)C(R^7)_2$، حيث كل R^7 تم اختيارها على حدة من :

hydrogen أو alkyl (1-8C) ؛ و Q^1 عبـــارة عـــن أريـــل، أريـــل - alkyl (1-6C) ، cycloalkyl (3-8C) ، سيكليل غيـــر متجـــانس heterocyclyl ، cycloalkyl (3-8C) - alkyl (1-6C)

سيكليل غير متجانس heterocyclyl – (1-6C) alkyl ، أريل غير متجانس heteroaryl أو أريل غير متجانس heteroaryl – (1-6C) alkyl ، حيث أي أريل أو مجموعة (3-8C) cycloalkyl داخل مجموعة R^1 استبدال تحمل واحدةً، أو اثنتين أو ثلاث مجموعات استبدال وأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl أو أريل غير متجانس heteroaryl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً ١، ٢ أو ٣ مجموعات استبدال، حيث يتم اختيار مجموعات الاستبدال المذكورة على حدة من :

halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, ureido, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl,(2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylsulphonyl-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino,(1-6C)alkoxycarbonyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (1-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanoylamino,*N*-(1-6C)alkylureido, *N'*-(1-6C)alkylureido, *N'*,*N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido,

N,*N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*,*N'*,*N'*-tri-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*-(1-6C)alkylsulphamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

وأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً

مجموعة أو مجموعتي oxo بها استبدال ؛

(ش ش) R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$Q^1-X^2-$$

حيث X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $C(R^5)_2O$، $OC(R^5)_2$، $C(R^5)_2$، $C(R^5)_2N(R^5)$ و $N(R^5)C(R^5)_2$، حيث كل R^5 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ،

وعندما تكون X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من $C(R^5)_2O$، $C(R^5)_2$ أو $C(R^5)_2N(R^5)$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي تم تعريفها هنا سابقاً، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S, R^5-S(O), R^5-SO_2, R^5-SO_2-O, R^5-S-(1-6C)alkyl, R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-6C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$, R^5O-$CON(R^5)$, R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5O-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-6C)alkyl, R^5O-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-COO, $(R^5)_2NCOO$-(1-6C)alkyl, cyano, amino, (R^6)-amino, di-(R^6)-amino, amino-(1-6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن alkyl (1-6C) بها استبدال اختياري بواحدة، أو اثنتين أو ثلاث من مجموعات الاستبدال التي يتم اختيارها على حدة من halogeno ، cyano ، hydroxy

و alkoxy (1-6C) ؛

وعندما X^1 يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $OC(R^5)_2$ و $N(R^5)C(R^5)_2$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي سبق تعريفها هنا، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S-(1-6C)alkyl, R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-6C)alkyl,R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5O-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-6C)alkyl, R^5O-CO, R^5O-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCOO$-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن alkyl (1-6C) بها استبدال اختياري بواحدة، أو اثنتين أو ثلاث من مجموعات الاستبدال التي يتم اختيارها على حدة من halogeno ، cyano ، hydroxy و alkoxy (1-6C) ؛

أو R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$R^4-X^1-$$

حيث X^2 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^7)$، $N[C(O)R^7]$، $N[C(O)N(R^7)_2]$، $N[C(O)OR^7]$، $N[SO_2-N(R^7)_2]$، CO، $CON(R^7)$، $N(R^7)CO$، $(R^7)SO_2N$، $N(R^7)SO_2$، O-SO_2، O-SO_2، $C(R^7)_2O$، $OC(R^7)_2$، $C(R^7)_2$، $C(R^7)_2N(R^7)$ و $N(R^7)C(R^7)_2$،

حيث كل R^7 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ؛ و Q^1 عبارة عن سيكليل غير متجانس heterocyclyl ، سيكليل غير متجانس heterocyclyl – alkyl (1-6C) ، أريل غير متجانس heteroaryl أو أريل غير متجانس heteroaryl – alkyl (1-6C) ، حيث أي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl أو أريل غير متجانس heteroaryl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً ١، ٢ أو ٣ مجموعات استبدال، حيث يتم اختيار مجموعات الاستبدال المذكورة على حدة من :

halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, ureido, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (1-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkylsulphamoyl, or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

وأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً مجموعة أو مجموعتي oxo بها استبدال ؛

(ت ت) R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$Q^1-X^2-$$

حيث X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $C(R^5)_2O$، $OC(R^5)_2$، $C(R^5)_2$، $C(R^5)_2N(R^5)$ و$N(R^5)C(R^5)_2$، حيث كل R^5 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C)،

وعندما تكون X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من $C(R^5)_2O$، $C(R^5)_2$ أو $C(R^5)_2N(R^5)$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي سبق تعريفها هنا، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S, R^5-S(O), R^5-SO_2, R^5-SO_2-O, R^5-S-(1-6C)alkyl, R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-6C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$, R^5O-$CON(R^5)$, R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5O-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-6C)alkyl, R^5O-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-COO, $(R^5)_2NCOO$-(1-6C)alkyl, cyano, amino, (R^6)-amino, di-(R^6)-amino, amino-(1-6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن alkyl (1-6C) بها استبدال اختياري بواحدة، أو اثنتين أو ثلاث من مجموعات الاستبدال التي يتم اختيارها على حدة من halogeno ، cyano ، hydroxy و alkoxy (1-6C) ؛

وعندما X^1 يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $OC(R^5)_2$ و$N(R^5)C(R^5)_2$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي تم تعريفها هنا سابقاً، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S-(1-6C)alkyl, R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-6C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5O-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-6C)alkyl, R^5O-CO, R^5O-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCOO$-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن (1-6C) alkyl بها استبدال اختياري بواحدة، أو اثنتين أو ثلاث من مجموعات الاستبدال التي يتم اختيارها على حدة من halogeno ، cyano ، hydroxy و (1-6C) alkoxy ؛ أو R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$R^4\text{-}X^1\text{-}$$

حيث X^2 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^7)$، $N[C(O)R^7]$، $N[C(O)N(R^7)_2]$، $N[C(O)OR^7]$، $N[SO_2\text{-}N(R^7)_2]$، CO، $CON(R^7)$، $N(R^7)CO$، $(R^7)SO_2N$، $N(R^7)SO_2$، SO2-O، SO2-O، $C(R^7)_2O$، $OC(R^7)_2$، $C(R^7)_2$، $C(R^7)_2N(R^7)$ و $N(R^7)C(R^7)_2$، حيث كل R^7 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو (1-8C) alkyl ؛

و Q^1 عبارة عن سيكليل غير متجانس heterocyclyl ، سيكليل غير متجانس heterocyclyl - (1-6C) alkyl ، أريل غير متجانس heteroaryl أو أريل غير متجانس heteroaryl - (1-6C) alkyl ، حيث أي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl أو أريل غير متجانس heteroaryl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً ١، ٢ أو ٣ مجموعات استبدال، حيث يتم اختيار مجموعات الاستبدال المذكورة على حدة من :

halogeno, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, amino, carboxy, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy- (1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, (1-6C)alkanoylamino or

heterocyclyl-(1-6C)alkyl, and any heterocyclyl

وأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختياريـاً مجموعة أو مجموعتي oxo بها استبدال ؛

(ث ث) R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$Q^1-X^2-$$

حيث X^1 عبارة عن رابطـة مباشـرة أو يـتم اختيارهـا مـن O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $C(R^5)_2O$، $OC(R^5)_2$، $C(R^5)_2$، $C(R^5)_2N(R^5)$ و$N(R^5)C(R^5)_2$، حيث كل R^5 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ،

وعندما تكون X^1 عبارة عن رابطـة مباشـرة أو يـتم اختيارهـا مـن $C(R^5)_2O$، $C(R^5)_2$ أو $C(R^5)_2N(R^5)$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي تم تعريفها هنا سابقاً، R^4 عبارة عن :

halogeno, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, amino, carboxy, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino,

(1-6C)alkoxycarbonyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, (1-6C)alkanoylamino or

heterocyclyl-(1-6C)alkyl, and any heterocyclyl

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن alkyl (1-6C) ؛

وعندما X^1 يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $OC(R^5)_2$ و $N(R^5)C(R^5)_2$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي سبق تعريفها هنا، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S, R^5-S(O), R^5-SO_2, R^5-SO_2-O, R^5-S-(1-6C)alkyl, R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-6C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$, R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl, cyano, amino, (R^6)-amino, di-(R^6)-amino, amino-(1-6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن alkyl (1-6C) ؛

أو R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$R^4\text{-}X^1\text{-}$$

حيث X^2 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها مـــن O، SO، SO_2، $N(R^7)$، $N[C(O)R^7]$، $N[C(O)N(R^7)_2]$، $N[C(O)OR^7]$، $N[SO_2\text{-}N(R^7)_2]$، CO، $CON(R^7)$، $N(R^7)CO$، $SO_2N(R^7)$، $N(R^7)SO_2$، SO2-O، SO2-O، $C(R^7)_2O$، $OC(R^7)_2$، $C(R^7)_2$، $C(R^7)_2N(R^7)$ و $N(R^7)C(R^7)_2$،

حيث كل R^7 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ؛ وQ^1 عبارة عن سيكليل غير متجانس heterocyclyl ، سيكليل غير متجانس heterocyclyl – alkyl (1-6C) ، أريل غير متجانس heteroaryl أو أريل غير متجانس heteroaryl – alkyl (1-6C) ، حيث أي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl أو أريل غير متجانس heteroaryl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً ١، ٢ أو ٣ مجموعات استبدال، حيث يتم اختيار مجموعات الاستبدال المذكورة على حدة من :

halogeno, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, amino, carboxy, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, (1-6C)alkanoylamino or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

وأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً مجموعة أو مجموعتي oxo بها استبدال ؛

R^1 (خ خ) تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$Q^1\text{-}X^2\text{-}$$

حيث X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$،

$SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $C(R^5)_2O$، $OC(R^5)_2$، $C(R^5)_2$، $C(R^5)_2N(R^5)$ و $N(R^5)C(R^5)_2$، حيث كل R^5 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ،

وعندما تكون X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من $C(R^5)_2O$، $C(R^5)_2$ أو $C(R^5)_2N(R^5)$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي تم تعريفها هنا سابقاً، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-3C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-3C)alkyl, R^5-S, R^5-S(O), R^5-SO_2, R^5-SO_2-O, R^5-S-(1-3C)alkyl, R^5-S(O)-(1-3C)alkyl, R^5-SO_2-(1-3C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-3C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-3C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$, R^5-$CON(R^5)$-(1-3C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-3C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-3C)alkyl, cyano, amino, (R^6)-amino, di-(R^6)-amino, amino-(1-3C)alkyl, (R^6)-amino-(1-3C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-3C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن alkyl (1-3C) ؛

وعندما X^1 يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $OC(R^5)_2$ و $N(R^5)C(R^5)_2$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي تم تعريفها هنا سابقاً، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-3C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-3C)alkyl, R^5-S-(1-3C)alkyl, R^5-S(O)-(1-3C)alkyl, R^5-SO_2-(1-3C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$-(1-3C)alkyl, R^5-CO-(1-3C)alkyl, $(R^5)_2NCO$-(1-3C)alkyl, amino-(1-3C)alkyl, (R^6)-amino-(1-3C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-3C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن (1-3C) alkyl ؛

أو R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$R^4\text{-}X^1\text{-}$$

حيث X^2 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها مـــن O، SO، SO_2، $N(R^7)$، $N[C(O)R^7]$، $N[C(O)N(R^7)_2]$، $N[C(O)OR^7]$، $N[SO_2\text{-}N(R^7)_2]$، CO، $CON(R^7)$، $N(R^7)CO$، $(R^7)SO_2N$، $N(R^7)SO_2$، SO2-O، SO2-O، $C(R^7)_2O$، $OC(R^7)_2$، $C(R^7)_2$، $C(R^7)_2N(R^7)$ و $N(R^7)C(R^7)_2$،

حيث كل R^7 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو (1-8C) alkyl ؛

و Q^1 عبارة عن سيكليل غير متجانس heterocyclyl أو سيكليل غير متجـــانس heterocyclyl – (1-3C) alkyl ، حيث أي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً :

halogeno, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, amino, carboxy, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, (1-6C)alkanoylamino or heterocyclyl-(1-6C)alkyl

وأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختياريـــاً مجموعة أو مجموعتي oxo بها استبدال ؛

(ذذ) R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$Q^1-X^2-$$

حيث X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $C(R^5)_2N(R^5)$ ،$C(R^5)_2$ ،$OC(R^5)_2$ ،$C(R^5)_2O$ ،$N(R^5)SO_2$ ،$SO_2N(R^5)$ ،$N(R^5)CO$ ،$CON(R^5)$ و$N(R^5)C(R^5)_2$، حيث كل R^5 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ،

وعندما تكون X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من $C(R^5)_2O$، $C(R^5)_2$ أو $C(R^5)_2N(R^5)$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي تم تعريفها هنا سابقاً، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-3C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-3C)alkyl, R^5-S, R^5-S(O), R^5-SO_2, R^5-SO_2-O, R^5-S-(1-3C)alkyl, R^5-S(O)-(1-3C)alkyl, R^5-SO_2-(1-3C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-3C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-3C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$, R^5-$CON(R^5)$-(1-3C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-3C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-3C)alkyl, cyano, amino, (R^6)-amino, di-(R^6)-amino, amino-(1-3C)alkyl, (R^6)-amino-(1-3C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-3C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن alkyl (1-3C) ؛ وعندما X^1 يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $OC(R^5)_2$ و$N(R^5)C(R^5)_2$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي سبق تعريفها هنا، R^4 عبارة عن hydroxy - (1-3C) - R^5-S(O) ، alkyl (1-3C)- R^5-S ، alkyl (1-3C)- alkoxy (1-6C) ، alkyl (1-3C) ، alkyl (1-3C)-CO-R^5 ، alkyl (1-3C) - R^5-$CON(R^5)$ ، alkyl (1-3C)-R^5-SO_2 ، alkyl أو alkyl (1-3C) - amino - (R^6) ، alkyl (1-3C) - amino ، alkyl (1-3C)-$(R^5)_2NCO$

داي - (R^6) - amino - alkyl (1-3C) ، حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن (1-3C) alkyl ؛

أو R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$R^4\text{-}X^1\text{-}$$

حيث X^2 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، SO، SO_2، N(R^7)، [$N[C(O)R^7]$، $N(R^7)SO_2$، $CON(R^7)$، CO، $N[SO_2\text{-}N(R^7)_2]$، $N[C(O)OR^7]$، $N[C(O)N(R^7)_2]$، $N(R^7)CO$، $SO_2N(R^7)$، $N(R^7)SO_2$، SO2-O، SO2-O، $C(R^7)_2O$، $OC(R^7)_2$، $C(R^7)_2$، $C(R^7)_2N(R^7)$ و $N(R^7)C(R^7)_2$، حيث كل R^7 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ؛

و Q^1 عبارة عن سيكليل غير متجانس heterocyclyl ، سيكليل غير متجانس heterocyclyl - alkyl (1-3C) ، أريل غير متجانس heteroaryl أو أريل غير متجانس heteroaryl - (1-3C) alkyl ، حيث سيكليل غير متجانس heterocyclyl المذكور أو مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل سيكليل غير متجانس heterocyclyl - alkyl (1-3C) يتم اختيارها من piperidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl and piperazinyl ، وأريل غير متجانس heteroaryl المذكور أو مجموعة aryl غير متجانس heteroaryl داخل أريل غير متجانس heteroaryl - alkyl (1-3C) عبارة عن pyrazolyl ، حيث ينتج كل منهم اختيارياً :

halogeno, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, amino, carboxy, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino,

di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl,

(1-6C)alkanoylamino or heterocyclyl-(1-6C)alkyl

وأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً مجموعة أو مجموعتي oxo بها استبدال ؛

(ض ض) R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$Q^1\text{-}X^2\text{-}$$

حيث X^2 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $(R^7)N$، $N[C(O)R^7]$، $N[C(O)N(R^7)_2]$، $N[C(O)OR^7]$، $N[SO_2\text{-}N(R^7)_2]$، CO، $CON(R^7)$، $N(R^7)CO$، $(R^7)SO_2N$، $N(R^7)SO_2$، SO2−O، SO2-O، $C(R^7)_2O$، $OC(R^7)_2$، $C(R^7)_2$، $C(R^7)_2N(R^7)$ و $N(R^7)C(R^7)_2$، حيث كل R^7 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ؛ و Q^1 عبارة عن سيكليل غير متجانس heterocyclyl ، سيكليل غير متجانس heterocyclyl − alkyl (1-3C) ، أريل غير متجانس heteroaryl أو أريل غير متجانس heteroaryl − alkyl (1-3C) ، حيث سيكليل غير متجانس heterocyclyl المذكور أو مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل سيكليل غير متجانس heterocyclyl − alkyl (1-3C) يتم اختيارها من piperidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl and piperazinyl ، وأريل غير متجانس heteroaryl المذكور أو مجموعة aryl غير متجانس heteroaryl داخل أريل غير متجانس heteroaryl − alkyl (1-3C) عبارة عن pyrazolyl ، حيث ينتج كل منهم اختيارياً :

halogeno, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, amino, carboxy, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-

6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, (1-6C)alkanoylamino or heterocyclyl-(1-6C)alkyl

وأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً مجموعة أو مجموعتي oxo بها استبدال ؛

(أأأ) R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$Q^1-X^2-$$

حيث X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $C(R^5)_2O$، $OC(R^5)_2$، $C(R^5)_2$، $C(R^5)_2N(R^5)$ و $N(R^5)C(R^5)_2$، حيث كل R^5 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو (1-8C) alkyl ،

وعندما تكون X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من $C(R^5)_2O$، $C(R^5)_2$ أو $C(R^5)_2N(R^5)$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي تم تعريفها هنا سابقاً، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-3C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-3C)alkyl, R^5-S, R^5-S(O), R^5-SO_2, R^5-SO_2-O, R^5-S-(1-3C)alkyl, R^5-S(O)-(1-3C)alkyl, R^5-SO_2-(1-3C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-3C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-3C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$, R^5-$CON(R^5)$-(1-3C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-3C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-3C)alkyl, cyano, amino, (R^6)-amino, di-(R^6)-amino, amino-(1-3C)alkyl, (R^6)-amino-(1-

3C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-3C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن (1-3C) alkyl ؛

وعندما X^1 يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $OC(R^5)_2$ و $N(R^5)C(R^5)_2$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي تم تعريفها هنا سابقاً،

R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-3C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-3C)alkyl, R^5-S-(1-3C)alkyl, R^5-S(O)-(1-3C)alkyl, R^5-SO_2-(1-3C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$-(1-3C)alkyl, R^5-CO-(1-3C)alkyl, $(R^5)_2NCO$-(1-3C)alkyl, amino-(1-3C)alkyl, (R^6)-amino-(1-3C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-3C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن (1-3C) alkyl ؛

R^1 عبارة عن : (ب ب ب)

hydroxymethyl, methoxymethyl, 2-methoxyethoxy, ethylsulphonyl, methylsulphonyl, methylsulphonyloxy, methylsulphamoyl, cyclopropylsulphamoyl, dimethylsulphamoyl, 2-hydroxyethylsulphamoyl, cyclopropylsulphamoyl, methanesulphonamido, acetamido, carbamoyl, methylcarbamoyl, cyclopropylcarbamoyl, 2-hydroxyethylcarbamoyl, dimethylamino, 2-dimethylaminoethylcarbamoyl, 2-diethylaminoethylcarbamoyl, 3-diethylaminopropylcarbamoyl, cyano, cyanomethyl, aminomethyl, dimethylaminomethyl, pyrrolidin-1-yl, piperazin-1-yl, piperidin-4-yl, pyrazol-3-yl, pyrrolidin-1-ylmethyl, morpholino, morpholinomethyl, 2-morpholinoethylcarbamoyl,

morpholine-4-carbonyl, morpholinosulphonyl, 4-hydroxypiperidine-1-carbonyl, 2-pyrrolidin-1-ylethylcarbamoyl, piperidin-1-yl, piperidin-4-yl, 1-methyl-4-piperidyl, 1-ethyl-4-piperidyl, 1-isopropyl-4-piperidyl, 1-piperidylmethyl, piperidine-4-carbonylamino, 4-methylpiperazine-1-carbonyl, 4-methylpiperazin-1-yl, 3-dimethylaminopropoxy, 1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl or 1-methyl-1-oxido-piperidin-1-ium-4-yl;

(ج ج ج) كل مجموعة R^2 عبارة عــن methyl ، methoxy ، ethoxy ، propoxy ، fluoro ، bromo أو chloro ؛

(ددد) كل مجموعة R^2 عبارة عن methyl ، methoxy أو fluoro ؛

(هــ هــ هــ) يتم اختيار حلقة A من :

(i) phenyl بها استبدال بـــ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛ أو

(ii) pyrazol-4-yl, pyridin-3-yl, thien-2-yl, thiazol-5-yl, 1*H*-1,2,3-triazol-4-yl or 3*H*-1,2,3-triazol-5-yl تكون الحلقة المذكورة بها استبدال بـــ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛ أو

(iii) :

naphthyl, quinol-8-yl, quinol-3-yl, quinol-4-yl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl, 1*H*-indazol-5-yl, 1*H*-indol-5-yl, 1*H*-indol-6-yl or 1,3-benzodioxol-5-yl,

حيث يكون نظام الحلقة الثنائية المذكور به استبدال اختياري بـــ R^1 وبهــا اســتبدال اختيــاري بمجموعة R^2؛

(ووو) يتم اختيار حلقة A من :

(i) phenyl بها استبدال بـــ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛ أو

(ii) حلقة pyrazol-4-yl, pyridin-3-yl, thien-2-yl, thiazol-5-yl, 1*H*-1,2,3-triazol-4-yl or 3*H*-1,2,3-triazol-5-yl ، ، يكون بالحلقة المذكورة استبدال بـــ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعـــة R^2؛ أو

(iii) :

naphthyl, quinol-8-yl, quinol-3-yl, quinol-4-yl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl, 1*H*-indazol-5-yl, 1*H*-indol-5-yl, 1*H*-indol-6-yl or 1,3-benzodioxol-5-yl,

حيث يكون نظام الحلقة الثنائية المذكور اختيارياً به استبدال بـــــ R^1 وبـــه اســـتبدال اختيـــاري بمجموعة R^2؛

(زززز) R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$R^4\text{-}X^1\text{-}$$

حيث X^1 عبارة عن رابطـــة مباشـــرة أو يـــتم اختيارهـــا مـــن O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $C(R^5)_2O$، $OC(R^5)_2$، $C(R^5)_2$، $C(R^5)_2N(R^5)$ و $N(R^5)C(R^5)_2$، حيث كل R^5 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ؛

وعندما تكون X^1 عبارة عن رابطـــة مباشـــرة أو يـــتم اختيارهـــا مـــن $C(R^5)_2O$، $C(R^5)_2$ أو $C(R^5)_2N(R^5)$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي تم تعريفها هنا سابقاً، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S, R^5-S(O), R^5-SO_2, R^5-SO_2-O, R^5-S-(1-6C)alkyl, R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-6C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$, R^5O-$CON(R^5)$, R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5O-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-6C)alkyl, R^5O-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-COO, $(R^5)_2NCOO$-(1-6C)alkyl, cyano, amino, (R^6)-amino, di-(R^6)-amino, amino-(1-6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن (1-6C) alkyl بها استبدال اختياري بواحدة، أو اثنتين أو ثلاث من مجموعات الاستبدال التي يتم اختيارها على حدة من halogeno ، cyano ، hydroxy و(1-6C) alkoxy ؛

وعندما X^1 يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $OC(R^5)_2$ و$N(R^5)C(R^5)_2$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي سبق تعريفها هنا، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S-(1-6C)alkyl, R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-6C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5O-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-6C)alkyl, R^5O-CO, R^5O-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl,

$(R^5)_2NCOO$-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن alkyl (1-6C) بها استبدال اختياري بواحدة، أو اثنتين أو ثلاث من مجموعات الاستبدال التي يتم اختيارها على حدة من halogeno ، cyano ، hydroxy و alkoxy (1-6C) ؛

أو R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$R^4-X^1-$$

حيث X^2 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^7)$، $N[C(O)R^7]$، $N[C(O)N(R^7)_2]$، $N[C(O)OR^7]$، $N[SO_2-N(R^7)_2]$، CO، $CON(R^7)$، $N(R^7)CO$، $N(R^7)SO_2N$، SO_2-O، SO2-O، $OC(R^7)_2$، $C(R^7)_2O$، $C(R^7)_2$، $C(R^7)_2N(R^7)$ و $N(R^7)C(R^7)_2$، $N(R^7)SO_2$ حيث كل R^7 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ؛ و Q^1 عبارة عن aryl ، سيكليل alkyl (1-6C) – aryl ، cycloalkyl (3-8C) ، alkyl (1-6C) – cycloalkyl (3-8C) غير متجانس heterocyclyl ، سيكليل غير متجانس heterocyclyl – alkyl (1-6C) ، أريل غير متجانس heteroaryl أو أريل غير متجانس heteroaryl – alkyl (1-6C) ، حيث أي أريل أو مجموعة cycloalkyl (3-8C) داخل مجموعة R^1 استبدال تحمل واحدةً، أو اثنتين أو ثلاث مجموعات استبدال وأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl أو أريل غير متجانس heteroaryl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً ١، ٢ أو ٣ مجموعات استبدال، حيث يتم اختيار مجموعات الاستبدال المذكورة على حدة من :

halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, ureido, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl,

(2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkyl,

(1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylsulphonyl-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl,

halogeno-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl,

di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio,

(1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino,

(1-6C)alkoxycarbonyl, (2-6C)alkanoyl, hydroxy-(2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkoxy-(2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, carbamoyl-(1-6C)alkyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanoylamino,

N-(1-6C)alkylureido, *N'*-(1-6C)alkylureido, *N'*,*N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido,

N,*N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*,*N'*,*N'*-tri-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*-(1-6C)alkylsulphamoyl,

N,*N*-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino,

N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, heterocyclyl, heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

heteroaryl or heteroaryl-(1-6C)alkyl

وأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختياريـــاً مجموعة أو مجموعتي oxo بها استبدال ؛ حيث، أي CH، CH_2، أو CH_3 فـــي أي مجموعـــة

alkyl موجودة في تعريف R^4 التي تتصل بـ X^1 أو موجودة في تعريف Q^1 التي تتصل بـ X^2، تحمل اختيارياً مجموعة hydroxy أو cyano وتحمل اختيارياً حوالي ثلاث مجموعات halogeno ، ويمكن اختيارياً استبدالها بواسطة ذرة تم اختيارها من O، S أو N أو مجموعة SO_2 وذرات كربون مجاورة في سلسلة alkyl يمكن فصلها اختيارياً بإدخالها داخل سلسلة مجموعة $C\equiv C$ ؛

(ح ح ح) R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$R^4\text{-}X^1\text{-}$$

حيث X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $C(R^5)_2O$، $OC(R^5)_2$، $C(R^5)_2$، $C(R^5)_2N(R^5)$ و $N(R^5)C(R^5)_2$، حيث كل R^5 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ،

وعندما تكون X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من $C(R^5)_2O$، $C(R^5)_2$ أو $C(R^5)_2N(R^5)$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي تم تعريفها هنا سابقاً، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-6C)alkyl,

(1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S, R^5-S(O), R^5-SO_2, R^5-SO_2-O, R^5-S-(1-6C)alkyl,

R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-6C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$, R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl, cyano, amino, (R^6)-amino, di-(R^6)-amino, amino-(1-6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl,

وعندما X^1 يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $OC(R^5)_2$ و $N(R^5)C(R^5)_2$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي تم تعريفها هنا سابقاً، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S-(1-6C)alkyl, R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن (1-6C) alkyl ؛

أو R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$Q^1\text{-}X^2\text{-}$$

حيث X^2 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^7)$، $N[C(O)R^7]$، $N[C(O)N(R^7)_2]$، $N[C(O)OR^7]$، $N[SO_2\text{-}N(R^7)_2]$، CO، $CON(R^7)$، $N(R^7)CO$، $N(R^7)SO_2N$، $N(R^7)SO_2$، SO2-O، SO2-O، $C(R^7)_2O$، $OC(R^7)_2$، $C(R^7)_2$، $C(R^7)_2N(R^7)$ و $N(R^7)C(R^7)_2$، حيث كل R^7 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو (1-8C) alkyl ؛

و Q^1 عبارة عن سيكليل غير متجانس heterocyclyl ، سيكليل غير متجانس heterocyclyl - (1-6C) alkyl ، أريل غير متجانس heteroaryl أو أريل غير متجانس heteroaryl - (1-6C) alkyl ، حيث أي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl أو أريل غير متجانس heteroaryl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً ١، ٢ أو ٣ مجموعات استبدال، حيث يتم

اختيار مجموعات الاستبدال المذكورة على حدة من :

hydrogen or (1-8C)alkyl; and Q^1 is heterocyclyl, heterocyclyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl or heteroaryl-(1-6C)alkyl, wherein any heterocyclyl or heteroaryl group within a R^1 substituent optionally bears 1, 2 or 3 substituents, wherein said substituents are independently selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, amino, carboxy, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl,di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, (1-6C)alkanoylamino, hydroxy-(2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkoxy-(2-6C)alkanoyl, carbamoyl-(1-6C)alkyl,*N*-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl, heterocyclyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl or heteroaryl-(1-6C)alkyl,

وأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً مجموعة أو مجموعتي oxo بها استبدال ؛ حيث، أي CH، CH_2، أو CH_3 في أي مجموعة alkyl موجودة في تعريف R^4 التي تتصل بـ X^1 أو موجودة في تعريف Q^1 التي تتصل بـ X^2، يمكن أن يتم استبدالها اختيارياً بواسطة ذرة O أو مجموعة SO_2 وذرات كربون مجاورة في سلسلة alkyl يمكن فصلها اختيارياً بإدخالها داخل سلسلة مجموعة C≡C؛

(ط ط ط) R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$R^4\text{-}X^1\text{-}$$

حيث X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $N(R^5)SO_2$، $SO_2N(R^5)$، $C(R^5)_2O$، $OC(R^5)_2$، $C(R^5)_2$، $C(R^5)_2N(R^5)$ و $N(R^5)C(R^5)_2$، حيث كل R^5 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ، وعندما تكون X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من $C(R^5)_2O$، $C(R^5)_2$ أو $C(R^5)_2N(R^5)$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي سبق تعريفها هنا، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-3C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-3C)alkyl, R^5-S, R^5-S(O), R^5-SO_2, R^5-SO_2-O, R^5-S-(1-3C)alkyl, R^5-S(O)-(1-3C)alkyl, R^5-SO_2-(1-3C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-3C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-3C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$, R^5-$CON(R^5)$-(1-3C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-3C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-3C)alkyl, cyano, amino, (R^6)-amino, di-(R^6)-amino, amino-(1-3C)alkyl, (R^6)-amino-(1-3C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-3C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن alkyl (1-3C) ؛

وعندما X^1 يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $OC(R^5)_2$ و $N(R^5)C(R^5)_2$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي سبق تعريفها هنا، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-3C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-3C)alkyl, R^5-S-(1-3C)alkyl, R^5-S(O)-(1-3C)alkyl, R^5-SO_2-(1-3C)alkyl, R^5-CON(R^5)-(1-3C)alkyl, R^5-CO-(1-3C)alkyl, $(R^5)_2$NCO-(1-3C)alkyl, amino-(1-3C)alkyl, (R^6)-amino-(1-3C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-3C)alkyl,

٥ حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن alkyl (1-3C) ؛

أو R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$Q^1\text{-}X^2\text{-}$$

حيث X^2 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها مـن O، SO، SO_2، $(R^7)N$، $N[C(O)R^7]$، $N[C(O)N(R^7)_2]$، $N[C(O)OR^7]$، $N[SO_2\text{-}N(R^7)_2]$، CO، $CON(R^7)$، $N(R^7)CO$، $(R^7)SO_2N$، $N(R^7)SO_2$، O-SO_2، O-SO2، $C(R^7)_2O$، $OC(R^7)_2$، $C(R^7)_2$، $C(R^7)_2N(R^7)$ و $N(R^7)C(R^7)_2$،

١٠ حيث كل R^7 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ؛ و Q^1 عبارة عن سـيكليل غير متجانس heterocyclyl ، سيكليل غير متجانس heterocyclyl - alkyl (1-3C) ، أريل غير متجانس heteroaryl أو أريل غير متجانس heteroaryl - alkyl (1-3C) ، حيث سيكليل غيـر متجانس heterocyclyl المذكور أو مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل سيكليل

١٥ غير متجانس heterocyclyl - alkyl (1-3C) يتم اختيارها من :

piperidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, piperazinyl, tetrahydro-2*H*-pyranyl, azetidinyl, 1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazinyl, imidazolinyl, azepanyl, 1*H*-imidazolyl, 1,4-diazepanyl, (1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octanyl, quinuclidinyl, (3R)-quinuclidinyl, 3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-2*H*-quinolinyl, 3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-c]pyrazinyl,

٢٠

وأريل غير متجانس heteroaryl المذكور أو مجموعة aryl غير متجانس heteroaryl داخل أريل غير متجانس heteroaryl – (1-3C) alkyl عبارة عن pyrazolyl ، حيث ينتج كل منهم اختيارياً :

halogeno, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, amino, carboxy, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, (1-6C)alkanoylamino, hydroxy-(2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkoxy-(2-6C)alkanoyl, carbamoyl-(1-6C)alkyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl, heterocyclyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl or heteroaryl-(1-6C)alkyl,

وأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً مجموعة أو مجموعتي oxo بها استبدال ؛ حيث، أي CH، CH_2، أو CH_3 في أي مجموعة alkyl موجودة في تعريف R^4 التي تتصل بـ X^1 أو موجودة في تعريف Q^1 التي تتصل بـ X^2، يمكن أن يتم استبدالها اختيارياً بواسطة ذرة O أو مجموعة SO_2 وذرات كربون مجاورة في سلسلة alkyl يمكن فصلها اختيارياً بإدخالها داخل سلسلة مجموعة C≡C؛

(ي ي ي) R^1 عبارة عن :

hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, methoxymethyl, cyanomethyl, acetyl, 2-methoxyacetyl, hydroxyacetyl, 2-hydroxypropionyl, 2-aminoethoxy, 2-

methylaminoethoxy, 3-aminopropoxy, 3-methylaminopropoxy, 4-methylaminobutoxy, 2-methoxyethoxy, ethylsulphonyl, methylsulphonyl, methylsulphonyloxy, methylsulphamoyl, cyclopropylsulphamoyl, dimethylsulphamoyl, 2-hydroxyethylsulphamoyl, cyclopropylsulphamoyl, methanesulphonamido, acetamido, carbamoyl, methylcarbamoyl, cyclopropylcarbamoyl, 2-hydroxyethylcarbamoyl, dimethylamino, 2-dimethylaminoethylcarbamoyl, 3-dimethylaminopropylcarbamoyl, 2-diethylaminoethylcarbamoyl, 3-diethylaminopropylcarbamoyl, cyano, cyanomethyl, aminomethyl, dimethylaminomethyl, 2-(dimethylamino)ethoxy, 2-(diethylamino)ethoxy, 3-(dimethylamino)propoxy, 3-(diethylamino)propoxy, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-3-yl, pyrrolidin-2-yl, piperazin-1-yl, piperidin-4-yl, piperidin-3-yl, pyrazol-3-yl, tetrahydropyran -2-yl, tetrahydropyran-4-yl, azetidinyl, 1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazinyl, imidazolinyl, azepanyl, 1*H*-imidazolyl, 1,4-diazepanyl, (1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octanyl, quinuclidinyl, (3R)-quinuclidinyl, 3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-2*H*-quinolinyl, 3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-c]pyrazinyl, pyrrolidin-1-ylmethyl, piperidin-4-ylmethyl, 1-methylpyrrolidin-3-yl, 1-methylpyrrolidin-3-ylmethyl, 1-methylpyrrolidin-3-ylmethoxy, 1-methylpyrrolidin-3-yloxy, 2-(1-methylpyrrolidin-3-yl)ethoxy, 2-pyrrolidin-1-ylethyl, 3-pyrrolidin-1-ylpropyl, 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethoxy, 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethylcarbamoyl, piperidin-3-ylmethyl, 1-methyl-piperidin-3-yl, 1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy, 1-methyl-piperidin-3-yloxy, piperidin-3-ylmethoxy, 2-(1-methyl-piperidin-3-yl)ethoxy, 3-(1-methyl-piperidin-3-yl)propoxy,

piperidin-4-yloxy, 1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy, azetidin-3-ylmethyl, 2-azetidinylethyl, 3-azetidinylpropyl, 1-methyl-azetidin-3-yl, 1-methyl-azetidin-3-ylmethyl, 2-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)ethyl, 3-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)propyl, 3-(3-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)propyl, 2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethyl, 3-(4-hydroxypiperidin-1-yl)propyl, 1-acetylpiperidin-4-yl, 1-methoxyacetylpiperidin-4-yl, 1-hydroxyacetylpiperidin-4-yl, 1-hydroxyacetylpiperidin-4-yl, 1-(2-hydroxypropionyl) piperidin-4-yl, 5-(methylcarbamoyl)-1-methyl-pyrrolidin-3-yl, 3-pyrrolidin-1-ylpropoxy, 2-pyrrolidin-1-ylethoxy, 2-(1-methylpiperidin-2-yl)ethoxy, 3-(1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazin-4-yl)propoxy, 2-(piperazin-1-yl)ethyl, 2-(1-methyl-piperazin-4-yl)ethoxy, 3-(1-methyl-piperazin-4-yl)propoxy, 2-(1-methyl-piperazin-4-yl)ethyl, 3-(1-methyl-piperazin-4-yl)propyl, 3-(1-sulphonyl-piperazin-4-yl)propoxy, 3-(1-methylsulphonylpiperazin-4-yl)-propoxy, 3-(1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazin-4-yl)propoxy, (1R,5S)-8-azabicyclo [3.2.1]octan-3-yloxy, [(2E)-4-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)but-2-en-1-yl]oxidanyl, (3R)-quinuclidin-8-ylcarbamoyl, morpholino, morpholinomethyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, 2-morpholinoethoxy, 3-morpholinopropoxy, 2-(2-morpholinoethoxy) ethoxy, 2-piperazin-4-ylethoxy, 2-(piperidin-4-yloxy)ethoxy, 2-(azetidin-3-yloxy)ethoxy, 3-(2,6-dimethylpiperazin-4-yl)propoxy, 1-methylpyrrolidin-3-yl-N-methylcarbamoyl, quinuclidinylcarbonyl, 2-imidazolin-1-ylethylcarbamoyl, 2-(piperidin-1-ylmethyl) piperidin-1-ylcarbonyl, 1-ethoxypiperidin-4-ylcarbamoyl, 2-pyrrolidin-1-ylcyclohex-1-yl-N-methylcarbamoyl, 2-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)ethylcarbamoyl, 4-(2-dimethylamino-

ethyl) piperidin-1-ylcarbonyl, 2-(1-methylpiperidin-2-yl)-pyrrolidin-1-ylcarbonyl, 5-(morpholinylmethyl)pyrrolidin-1-ylcarbonyl, 5-(azepan-1-yl)pyrrolidin-1-ylcarbonyl, 2-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)ethylcarbamyl, 2-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)ethylcarbamyl, 3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-2*H*-quinolin-4-ylcarbamoyl, 1-dimethylaminocyclohex-1-ylmethylcarbamoyl, 2-morpholinoethylcarbamoyl, 2-1*H*-imidazolylethylcarbamoyl, 1-(pyridin-3-yl)piperazin-4-ylcarbonyl, 1-(pyridin-4-yl)piperazin-4-ylcarbonyl, 1,4-diazepanylcarbonyl, 1-(N-dimethylcarbamoylmethyl)piperazin-4-ylcarbonyl, 1-(carbamoylethyl)piperazin-4-ylcarbonyl, 3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-c]pyrazin-1-ylcarbonyl, morpholine-4-carbonyl, morpholinosulphonyl, 4-hydroxypiperidine-1-carbonyl, 2-pyrrolidin-1-ylethylcarbamoyl, piperidin-1-yl, piperidin-4-yl, 1-methyl-4-piperidyl, 1-methylpiperidin-4-ylmethyl, 1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-ylcarbamoyl, 1-ethyl-4-piperidyl, 1-isopropyl-4-piperidyl, 1-piperidylmethyl, piperidine-4-carbonylamino, 4-methylpiperazine-1-carbonyl, 4-methylpiperazin-1-yl, 3-dimethylaminopropoxy, 1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl or 1-methyl-1-oxido-piperidin-1-ium-4-yl;

(ك ك ك) كل مجموعة R^2 عبارة عن methyl ، methoxy ، ethoxy ، propoxy ، fluoro ، bromo ، chloro أو methyl hydroxy ؛

(ل ل ل) كل مجموعة R^2 عبارة عن methyl ، methoxy ، ethoxy ، fluoro أو hydroxy methyl ؛

(م م م) n عبارة عن ٠، ١ أو ٢، وعندما تكون n عبارةً عن ٢، كل مجموعة R^3 يمكن أن تكون متشابهةً أو مختلفة، وكل R^3 مجموعة موجودة يتم اختيارها من hydrogen ، fluoro ، bromo ، chloro ، OR^9، trifluoromethyl ، methyl أو propyl ، حيث R^9 عبارة عن methyl أو trifluoromethyl ؛

(ن ن ن) كل من G_1، G_2، G_3 وG_4 يتم اختيارها من CH وN بشرط أن واحدة من G_1، G_2، G_3 ،G_4 تمثل N؛

(س س س) تكون حلقة A عبارة عن pyrazolyl ، يكون بالحلقة المذكورة استبدال بـ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛

(ع ع ع) تكون حلقة A عبارة عن pyrazol-4-yl ، يكون بالحلقة المذكورة استبدال بـ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛

(ف ف ف) تكون حلقة A عبارة عن pyrazol-4-yl ، يكون بالحلقة المذكورة استبدال بـ R^1 ويكون بها استبدال بمجموعة R^2؛

(ص ص ص) تكون حلقة A عبارة عن pyrazol-4-yl ، يكون بالحلقة المذكورة استبدال بـ R^1 ويكون بها استبدال بمجموعة R^2 حيث تكون موجودة عند الموقع ٣ لحلقة pyrazol-4-yl ؛

(ق ق ق) تكون حلقة A عبارة عن pyrazol-4-yl ، يكون بالحلقة المذكورة استبدال بـ R^1 ويكون بها استبدال بمجموعة R^2 حيث تكون موجودة في الموقع ٣ لحلقة pyrazol-4-yl ، حيث يتم اختيار R^2 من أي واحدة من :

methyl, methoxy, ethoxy, fluoro, hydroxymethyl, methoxymethyl, ethoxymethyl, cyano, 1-hydroxyethyl, dimethylcarbamoyl, dimethylamino, methylcarbamoyl, methylaminomethyl or carbamoyl;

(رور) تكون حلقة A عبارة عن pyrazol-4-yl ، يكون بالحلقة المذكورة استبدال بـــ R^1 ويكون بها استبدال بمجموعة R^2 حيث تكون موجودة في الموقع ٣ لحلقة pyrazol-4-yl حلقة، حيث يتم اختيار R^2 من أي واحدة من :

methyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl, methoxymethyl, cyano or dimethylcarbamoyl;

(ش ش ش) R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$R^4-X^1-$$

حيث X^1 عبارة عن رابطـــة مباشـــرة أو يـــتم اختيارهـــا مـــن O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $C(R^5)_2O$، $OC(R^5)_2$، $C(R^5)_2$، $C(R^5)_2N(R^5)$ و$N(R^5)C(R^5)_2$، حيث كل R^5 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ؛

وعندما تكون X^1 عبارة عن رابطـــة مباشـــرة أو يـــتم اختيارهـــا مـــن $C(R^5)_2O$، $C(R^5)_2$ أو $C(R^5)_2N(R^5)$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي تم تعريفها هنا سابقاً، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S, R^5-S(O), R^5-SO_2, R^5-SO_2-O, R^5-S-(1-6C)alkyl, R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-6C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$, R^5O-$CON(R^5)$, R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5O-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$,

$(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-6C)alkyl, R^5O-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-COO, $(R^5)_2NCOO$-(1-6C)alkyl, cyano, amino, (R^6)-amino, di-(R^6)-amino, amino-(1-6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl,

٥ حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن (1-6C) alkyl بها استبدال اختياري بواحدة، أو اثنتين أو ثلاث من مجموعات الاستبدال التي يتم اختيارها على حدة مـــن halogeno ، cyano ، hydroxy و(1-6C) alkoxy ؛

وعندما X^1 يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $OC(R^5)_2$ و$N(R^5)C(R^5)_2$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي سبق تعريفها هنا، R^4 ١٠ عبارة عن :

hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S-(1-6C)alkyl, R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-6C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5O-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-6C)alkyl, R^5O-CO, R^5O-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCOO$-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl, ١٥

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن (1-6C) alkyl بها استبدال اختياري بواحدة، أو اثنتين أو ثلاث من مجموعات الاستبدال التي يتم اختيارها على حدة مـــن halogeno ، cyano ، hydroxy و(1-6C) alkoxy ؛

أو R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$Q^1-X^2-$$

حيث X^2 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها مـــن O، SO، SO_2، $(R^7)N$، $N[C(O)R^7]$، $N[C(O)N(R^7)_2]$، $N[C(O)OR^7]$، $N[SO_2-N(R^7)_2]$، CO، $CON(R^7)$، $N(R^7)CO$، $(R^7)SO_2N$، $N(R^7)SO_2$، SO2-O، SO2-O، $C(R^7)_2O$، $OC(R^7)_2(R^7)_2$، $C(R^7)_2$، $C(R^7)_2N(R^7)$ و$N(R^7)C(R^7)_2$، حيث كل R^7 تم اختيارها على حـــدة مـــن hydrogen أو alkyl (1-8C) ؛ و Q^1 عبارة عن aryl، aryl–alkyl (1-6C) ، cycloalkyl (3-8C) ، cycloalkyl (3-8C) – alkyl (1-6C) ، سيكليل غير متجانس heterocyclyl ، سيكليل غير متجـــانس heterocyclyl – alkyl (1-6C) ، أريل غير متجانس heteroaryl أو أريل غير متجـــانس heteroaryl – alkyl (1-6C) ، حيث أي أريل أو مجموعة cycloalkyl (3-8C) داخل مجموعة R^1 استبدال تحمـــل واحـــدةً، أو اثنتين أو ثلاث مجموعات استبدال وأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl أو أريـــل غير متجانس heteroaryl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختياريـــاً ١، ٢ أو ٣ مجموعـــات استبدال، حيث يتم اختيار مجموعات الاستبدال المذكورة على حدة من :

halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, ureido, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylsulphonyl-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-

6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, (2-6C)alkanoyl, hydroxy-(2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkoxy-(2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, carbamoyl-(1-6C)alkyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkylureido, *N'*-(1-6C)alkylureido, *N'*,*N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*,*N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*,*N'*,*N'*-tri-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*-(1-6C)alkylsulphamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxycarbonyl, (1-6C)alkylamino-(2-6C)alkanoyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkanoylamino-(2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy-(2-6C)alkanoyl, heterocyclyl, heterocyclyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl or heteroaryl-(1-6C)alkyl

وأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً مجموعة أو مجموعتي oxo بها استبدال ؛ حيث، أي CH، CH_2، أو CH_3 في أي مجموعة alkyl موجودة في تعريف R^4 التي تتصل بـ X^1 أو موجودة في تعريف Q^1 التي تتصل بـ X^2، تحمل اختيارياً مجموعة hydroxy أو cyano وتحمل اختيارياً حوالي ثلاث مجموعات halogeno ، ويمكن اختيارياً استبدالها بواسطة ذرة تم اختيارها من O، S أو N أو مجموعة SO_2 وذرات كربون مجاورة في سلسلة alkyl يمكن فصلها اختيارياً بإدخالها داخل سلسلة مجموعة C≡C؛

(ت ت ت) R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$R^4-X^1-$$

حيث X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $N(R^5)SO_2$، $SO_2N(R^5)$، $C(R^5)_2O$، $OC(R^5)_2$، $C(R^5)_2$، $C(R^5)_2N(R^5)$ و $N(R^5)C(R^5)_2$، حيث كل R^5 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ،

وعندما تكون X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من $C(R^5)_2O$، $C(R^5)_2$ أو $C(R^5)_2N(R^5)$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي تم تعريفها هنا سابقاً، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-6C)alkyl,(1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S, R^5-S(O), R^5-SO_2, R^5-SO_2-O, R^5-S-(1-6C)alkyl,R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-6C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$, R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl, cyano, amino, (R^6)-amino, di-(R^6)-amino, amino-(1-6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن alkyl (1-6C) ؛

وعندما X^1 يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $OC(R^5)_2$ و $N(R^5)C(R^5)_2$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي سبق تعريفها هنا، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S-(1-6C)alkyl, R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$-(1-

6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن alkyl (1-6C) ؛

أو R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$Q^1-X^2-$$

حيث X^2 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^7)$، $N[C(O)R^7]$، $N[C(O)N(R^7)_2]$، $N[C(O)OR^7]$، $N[SO_2-N(R^7)_2]$، CO، $CON(R^7)$، $N(R^7)CO$، $N(R^7)SO_2N$، $N(R^7)SO_2$، SO2−O، SO2-O، $C(R^7)_2O$، $OC(R^7)_2$، $C(R^7)_2$، $C(R^7)_2N(R^7)$ و $N(R^7)C(R^7)_2$، حيث كل R^7 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ؛ و Q^1 عبارة عن سيكليل غير متجانس heterocyclyl ، سيكليل غير متجانس heterocyclyl – alkyl (1-6C) ، أريل غير متجانس heteroaryl أو أريل غير متجانس heteroaryl – alkyl (1-6C) ، حيث أي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl أو أريل غير متجانس heteroaryl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً ١، ٢ أو ٣ مجموعات استبدال، حيث يتم اختيار مجموعات الاستبدال المذكورة على حدة من :

halogeno, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, amino, carboxy, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, *N*-

(1-6C)alkylcarbamoyl, (1-6C)alkanoylamino, (2-6C)alkanoyl, hydroxy-(2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkoxy-(2-6C)alkanoyl, carbamoyl-(1-6C)alkyl,*N*-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C) alkoxycarbonyl, (1-6C)alkylamino-(2-6C)alkanoyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkanoylamino-(2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy-(2-6C)alkanoyl, heterocyclyl, heterocyclyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl or heteroaryl-(1-6C)alkyl,

وأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً مجموعة أو مجموعتي oxo بها استبدال ؛ حيث، أي CH، CH_2، أو CH_3 في أي مجموعة alkyl موجودة في تعريف R^4 التي تتصل بـ X^1 أو موجودة في تعريف Q^1 التي تتصل بـ X^2، يمكن أن يتم استبدالها اختيارياً بواسطة ذرة O أو مجموعة SO_2 وذرات كربون مجاورة في سلسلة alkyl يمكن فصلها اختيارياً بإدخالها داخل سلسلة مجموعة C≡C؛

(ث ث ث) R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$R^4\text{-}X^1\text{-}$$

حيث X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $C(R^5)_2O$، $OC(R^5)_2$، $C(R\text{-}C(R^5)_2N(R^5)$ و$N(R^5)C(R^5)_2$، حيث كل R^5 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C)،

وعندما تكون X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من $C(R^5)_2O$، $C(R^5)_2$ أو $C(R^5)_2N(R^5)$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي تم تعريفها هنا سابقاً، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-3C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-3C)alkyl, R^5-S, R^5-S(O), R^5-SO_2, R^5-SO_2-O, R^5-S-(1-3C)alkyl, R^5-S(O)-(1-3C)alkyl, R^5-SO_2-(1-3C)alkyl, *N,N*-di-(R^5)sulphamoyl, *N,N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-3C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-3C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$, R^5-$CON(R^5)$-(1-3C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-3C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-3C)alkyl, cyano, amino, (R^6)-amino, di-(R^6)-amino, amino-(1-3C)alkyl, (R^6)-amino-(1-3C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-3C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن (1-3C) alkyl ؛

وعندما X^1 يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $OC(R^5)_2$ و$N(R^5)C(R^5)_2$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي سبق تعريفها هنا، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-3C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-3C)alkyl, R^5-S-(1-3C)alkyl, R^5-S(O)-(1-3C)alkyl, R^5-SO_2-(1-3C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$-(1-3C)alkyl, R^5-CO-(1-3C)alkyl, $(R^5)_2NCO$-(1-3C)alkyl, amino-(1-3C)alkyl, (R^6)-amino-(1-3C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-3C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن (1-3C) alkyl ؛

أو R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

Q^1-X^2-

حيث X^2 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها مـــن O، SO، SO_2، $(R^7)N$، $N[C(O)R^7]$، $N[C(O)N(R^7)_2]$، $N[C(O)OR^7]$، $N[SO_2$-$N(R^7)_2]$، CO، $CON(R^7)$، $N(R^7)CO$، $(R^7)SO_2N$، $N(R^7)SO_2$، SO2−O، SO2-O، $C(R^7)_2O$، $OC(R^7)_2$، $C(R^7)_2$، $C(R^7)_2N(R^7)$ و$N(R^7)C(R^7)_2$،

حيث كل R^7 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ؛ و Q^1 عبارة عن سيكليل غير متجانس heterocyclyl ، سيكليل غير متجانس heterocyclyl – alkyl (1-3C) ، أريل غير متجانس heteroaryl أو أريل غير متجانس heteroaryl – alkyl (1-3C) ، حيث سيكليل غير متجانس heterocyclyl المذكور أو مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل سيكليل غير متجانس heterocyclyl – alkyl (1-3C) تم اختيارها من :

piperidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, piperazinyl, tetrahydro-2*H*-pyranyl, azetidinyl, 1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazinyl, imidazolinyl, azepanyl, 1*H*-imidazolyl, 1,4-diazepanyl, (1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octanyl, quinuclidinyl, (3R)-quinuclidinyl, 3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-2*H*-quinolinyl, 3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-c]pyrazinyl, 3,8-diazaspiro[5.5]undecanyl, 2,8-diazaspiro[4.5]decanyl, 4,9-diazaspiro[5.5]undecanyl, 2,3,3a,4,6,6a-hexahydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyrrolyl, 3,9-diazaspiro[5.5]undecanyl and (1S,4S)-3,6-diazabicyclo[2.2.1]heptanyl,

وأريل غير متجانس heteroaryl المذكور أو مجموعة aryl غير متجانس heteroaryl داخل أريل غير متجانس heteroaryl – alkyl (1-3C) عبارة عن pyrazolyl ، حيث ينتج كل منهم اختيارياً :

halogeno, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, amino, carboxy, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-

6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, (1-6C)alkanoylamino, (2-6C)alkanoyl, hydroxy-(2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkoxy-(2-6C)alkanoyl, carbamoyl-(1-6C)alkyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxycarbonyl, (1-6C)alkylamino-(2-6C)alkanoyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkanoylamino-(2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy-(2-6C)alkanoyl, heterocyclyl, heterocyclyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl or heteroaryl-(1-6C)alkyl,

وأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً مجموعة أو مجموعتي oxo بها استبدال ؛ حيث، أي CH، CH_2، أو CH_3 في أي مجموعة alkyl موجودة في تعريف R^4 التي تتصل بـ X^1 أو موجودة في تعريف Q^1 التي تتصل بـ X^2، يمكن أن يتم استبدالها اختيارياً بواسطة ذرة O أو مجموعة SO_2 ومجاورة لذرات كربون في سلسلة alkyl يمكن فصلها اختيارياً بإدخالها داخل سلسلة مجموعة C≡C؛

(خ خ خ) R^1 عبارة عن :

hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, methoxymethyl, cyanomethyl, acetyl, 2-methoxyacetyl, 3-methoxypropionyl, 3-methoxy-2-methyl-propionyl, hydroxyacetyl, 2-hydroxypropionyl, 2-aminoethyl, 2-methylaminoethyl, 3-methylaminopropyl-carbamoyl, 2-methylaminoethylcarbamoyl, 2-dimethylaminoethyl-N-methylcarbamoyl, 2-aminoethoxy, 2-methylaminoethoxy, 3-aminopropoxy, 3-methylaminopropoxy, 4-methylaminobutoxy, 2-methoxyethoxy, ethylsulphonyl, methylsulphonyl,

methylsulphonyloxy, methylsulphamoyl, cyclopropylsulphamoyl, dimethylsulphamoyl, 2-hydroxyethylsulphamoyl, cyclopropylsulphamoyl, methanesulphonamido, acetamido, carbamoyl, methylcarbamoyl, cyclopropylcarbamoyl, 2-hydroxyethylcarbamoyl, dimethylamino, 2-dimethylaminoethylcarbamoyl, 3-dimethylaminopropylcarbamoyl, 2-diethylaminoethylcarbamoyl, 3-diethylaminopropylcarbamoyl, cyano, cyanomethyl, aminomethyl, dimethylaminomethyl, 2-(dimethylamino)ethoxy, 2-(diethylamino)ethoxy, 3-(dimethylamino)propoxy, 3-(diethylamino)propoxy, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-3-yl, pyrrolidin-2-yl, piperazin-1-yl, piperidin-4-yl, piperidin-3-yl, pyrazol-3-yl, tetrahydropyran-2-yl, tetrahydropyran-4-yl, azetidinyl, 1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazinyl, imidazolinyl, azepanyl, 4-aminoazepan-1-ylcarbonyl, azepan-4-yloxy, 4-(4-piperidyl)piperidin-1-ylcarbonyl, 1*H*-imidazolyl, 1,4-diazepanyl, (1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octanyl, quinuclidinyl, (3R)-quinuclidinyl, 3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-2*H*-quinolinyl, 3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-c]pyrazinyl, 3,8-diazaspiro[5.5]undecan-3-ylcarbonyl, 2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-ylcarbonyl, 3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl carbonyl, (1S,4S)-3,6-diazabicyclo[2.2.1]heptan-6-ylcarbonyl, 3-aminoazetidin-1-ylcarbonyl, pyrrolidin-1-ylmethyl, (3S)-3-aminopiperidin-1-ylcarbonyl, (2S)-pyrrolidin-2-yl]methylcarbamoyl, 4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-ylcarbonyl, 2,3,3a,4,6,6a-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-5-ylcarbonyl, (3R)-3-(2-aminoethyl)-1-piperidylcarbonyl, piperidin-4-ylmethyl, 1-methylpyrrolidin-3-yl, 1-methylpyrrolidin-3-

ylmethyl, 1-methylpyrrolidin-3-ylmethoxy, pyrrolidin-3-yloxy, pyrrolidin-2-yloxy, 1-methylpyrrolidin-3-yloxy, 2-(1-methylpyrrolidin-3-yl)ethoxy, 2-pyrrolidin-1-ylethyl, 3-pyrrolidin-1-ylpropyl, 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethoxy, 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethylcarbamoyl, piperidin-3-ylmethyl, 1-methyl-piperidin-3-yl, 1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy, 1-methyl-piperidin-3-yloxy, piperidin-3-ylmethoxy, 2-(1-methyl-piperidin-3-yl)ethoxy, 3-(1-methyl-piperidin-3-yl)propoxy, piperidin-3-ylcarbamoyl, (3R)-piperidin-3-ylmethylcarbamoyl, piperidin-4-yloxy, 1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy, azetidin-3-ylmethyl, 2-azetidinylethyl, 3-azetidinylpropyl, 1-methyl-azetidin-3-yl, 1-methyl-azetidin-3-ylmethyl, 2-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)ethyl, 3-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)propyl, 3-(3-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)propyl, 3-(2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)propyl, 2-(2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)ethyl, 2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethyl, 3-(4-hydroxypiperidin-1-yl)propyl, 1-acetylpiperidin-4-yl, 1-methoxyacetylpiperidin-4-yl, 1-hydroxyacetylpiperidin-4-yl, 1-hydroxyacetylpiperidin-4-yl, 1-(2-hydroxypropionyl) piperidin-4-yl, 5-(methylcarbamoyl)-1-methyl-pyrrolidin-3-yl, 3-pyrrolidin-1-ylpropoxy, 2-pyrrolidin-1-ylethoxy, 2-(1-methylpiperidin-2-yl)ethoxy, 3-(1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazin-4-yl)propoxy, 2-(piperazin-1-yl)ethyl, 2-(1-methyl-piperazin-4-yl)ethoxy, 3-(1-methyl-piperazin-4-yl)propoxy, 2-(1-methyl-piperazin-4-yl)ethyl, 3-(1-methyl-piperazin-4-yl)propyl, (1-methyl-piperazin-4-yl)carbonyl, 3-(1-sulphonyl-piperazin-4-yl)propoxy, 3-(1-methylsulphonylpiperazin-4-yl)-propoxy, 1-(methylsulphonyl)piperidin-4-yl, 1-(cyclopropylsulphonyl)piperidin-4-yl, 1-(methoxycarbonyl)piperidin-4-yl, 1-

(methoxymethylcarbonyl)piperidin-4-yl, 3-(1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazin-4-yl)propoxy, (1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy, [(2E)-4-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)but-2-en-1-yl]oxidanyl, (3R)-quinuclidin-8-ylcarbamoyl, morpholino, morpholinomethyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, 2-morpholinoethoxy, 3-morpholinopropoxy, 2-(2-morpholinoethoxy)ethoxy, 3-[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]propoxy, (3S,5S)-5-(methoxymethyl)pyrrolidin-3-yloxy, (3S,4R)-3-methylaminotetrahydropyran-4-yloxy, 4-(2-pyridylmethyl)piperazin-1-ylcarbonyl, 2-piperazin-4-ylethoxy, 2-(piperidin-4-yloxy)ethoxy, 2-(azetidin-3-yloxy)ethoxy, 3-(2,6-dimethylpiperazin-4-yl)propoxy, 1-methylpyrrolidin-3-yl-N-methylcarbamoyl, quinuclidinylcarbonyl, 2-imidazolin-1-ylethylcarbamoyl, 2-(piperidin-1-ylmethyl) piperidin-1-ylcarbonyl, 1-ethoxypiperidin-4-ylcarbamoyl, 2-pyrrolidin-1-ylcyclohex-1-yl-N-methylcarbamoyl, 2-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)ethylcarbamoyl, 4-(2-dimethylaminoethyl) piperidin-1-ylcarbonyl, 2-(1-methylpiperidin-2-yl)-pyrrolidin-1-ylcarbonyl, 5-(morpholinylmethyl)pyrrolidin-1-ylcarbonyl, 5-(azepan-1-yl)pyrrolidin-1-ylcarbonyl, 2-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)ethylcarbamyl, 2-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)ethylcarbamyl, 3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-2*H*-quinolin-4-ylcarbamoyl, 1-dimethylaminocyclohex-1-ylmethylcarbamoyl, 2-morpholinoethylcarbamoyl, 2-1*H*-imidazolylethylcarbamoyl, 1-(pyridin-3-yl)piperazin-4-ylcarbonyl, 1-(pyridin-4-yl)piperazin-4-ylcarbonyl, 1,4-diazepanylcarbonyl, 1-(N-dimethylcarbamoylmethyl)piperazin-4-ylcarbonyl, 1-(carbamoylethyl)piperazin-4-ylcarbonyl, 3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-

c]pyrazin-1-ylcarbonyl, morpholine-4-carbonyl, morpholinosulphonyl, 4-hydroxypiperidine-1-carbonyl, 2-pyrrolidin-1-ylethylcarbamoyl, piperidin-1-yl, 4-(aminomethyl) piperidin-1-ylcarbonyl, 3-aminopyrrolidin-1-ylcarbonyl, 3-methylamino-pyrrolidin-1-ylcarbonyl, piperidin-4-yl-*N*-methylcarbamoyl, 4-methylaminopiperidin-1-ylcarbonyl, 4-(piperazin-1-ylmethyl)piperidin-1-ylcarbonyl, 4-methylaminocyclohexylcarbonyl, pyrrolidin-3-ylcarbamoyl, 4-pyrrolidin-1-ylpiperidin-1-ylcarbonyl, 1-(dimethylcarbamoylmethyl)piperazin-4-ylcarbonyl, 5-(*N*-methylcarbamoyl)pyrrolidin-3-yl, 1-(*N,N*-dimethylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl, 1-(methylcarbamoylmethyl) piperidin-4-yl, 1-(carbamoylmethyl)piperidin-4-yl, 1-isopropylpiperidin-4-yl, 1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl, 1-(*N,N*-dimethylaminomethylcarbonyl)piperidin-4-yl, 1-methyl-4-piperidyl, 1-methylpiperidin-4-ylmethyl, 1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-ylcarbamoyl, 1-ethyl-4-piperidyl, 1-isopropyl-4-piperidyl, 1-piperidylmethyl, piperidine-4-carbonylamino, 4-methylpiperazine-1-carbonyl, 4-methylpiperazin-1-yl, 1-(4-methylpiperazin-1-ylcarbonyl) piperidin-4-yl, 3-dimethylaminopropoxy, 1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl or 1-methyl-1-oxido-piperidin-1-ium-4-yl;

(ذذذ) كل مجموعة R^2 يمكن أن تكون متشابهةً أو مختلفة ويتم اختيارها من :

halogeno, cyano, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C) alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, fluoro-(1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C) alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (2-6C)alkanoyl, carbamoyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (1-

6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanoylamino, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy or hydroxy-(1-6C)alkoxy;

(ض ض ض) كل مجموعة R^2 يمكن أن تكون متشابهةً أو مختلفة ويتم اختيارها من :

halogeno, cyano, (1-8C)alkyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkylamino, carbamoyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl or hydroxy-(1-6C)alkoxy;

(أأأأ) كل مجموعة R^2 عبارة عن :

methyl, methoxy, ethoxy, fluoro, hydroxymethyl, methoxymethyl, ethoxymethyl, cyano, 1-hydroxyethyl, dimethylcarbamoyl, dimethylamino, methylcarbamoyl, methylaminomethyl or carbamoyl;

(ب ب ب ب) كل مجموعة R^2 عبارة عن :

methyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl, methoxymethyl, cyano or dimethylcarbamoyl;

(ج ج ج ج) R^2 يتم اختيارها من أي واحدة من :

methyl, methoxy, ethoxy, fluoro, hydroxymethyl, methoxymethyl, ethoxymethyl, cyano, 1-hydroxyethyl, dimethylcarbamoyl, dimethylamino, methylcarbamoyl, methylaminomethyl or carbamoyl

وموجودة على الموقع ٣ للحلقة A؛

(ددد) n عبارة عن ٠، ١ أو ٢، وعندما تكون n عبارةً عن ٢، كل مجموعة R^3 يمكن أن تكون متشابهةً أو مختلفة، وكل مجموعة R^3 موجودة يتم اختيارها من :

hydrogen, fluoro, bromo, chloro, cyano, hydroxymethyl, methylcarbamoyl, OR^9, trifluoromethyl, methyl or propyl,

٥ حيث R^9 عبارة عن methyl أو trifluoromethyl ؛ أو

(هـ هـ هـ هـ) n عبارة عن ٠، ١ أو ٢ وتم اختيار مجموعات $(R^3)_n$ من :

4-fluoro, 5-fluoro, 6-fluoro, 6-bromo, 6-propan-2-yl, 5-bromo, 4,6-difluoro, 6-chloro, 5-methyl, 6-methyl, 6-trifluoromethoxy, 5-trifluoromethyl, 6-methoxy, 7-methyl, 6,7-difluoro, 7-fluoro, 5-methoxy, 7-methoxy, 4-methoxy, 4-cyano, 7-cyano, 7-hydroxymethyl or 7-methylcarbamoyl.

١٠

تقدم سمة أخرى للاختراع مركبات خاصة حيث J عبارة عن O وحلقة A عبارة عن pyrazol-4-yl ، يكون بالحلقة المذكورة استبدال بـ R^1 ويكون بها استبدال بمجموعة R^2 حيث تكون موجودة في الموقع ٣ لحلقة pyrazol-4-yl ، حيث كل من W، G_1، G_3 G_4 R^1، R^2، n و R^3 لها أي من المعاني التي سبق تعريفها هنا. تقدم أيضاً سمة أخرى للاختراع مركبات خاصة حيث J

١٥ عبارة عن O وحلقة A عبارة عن pyrazol-4-yl ، يكون بالحلقة المذكورة استبدال بـ R^1 ويكون بها استبدال بمجموعة R^2 حيث تكون موجودة في الموقع ٣ لحلقة pyrazol-4-yl ويتم اختيارها من أي واحدة من :

methyl, methoxy, ethoxy, fluoro, hydroxymethyl, methoxymethyl, ethoxymethyl, cyano, 1-hydroxyethyl, dimethylcarbamoyl, dimethylamino, methylcarbamoyl, methylaminomethyl or carbamoyl.

وبصفة خاصة :

methyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl, methoxymethyl, cyano or dimethylcarbamoyl, ٥

حيث كل من W، G_1، G_3 G_4 R^1، n وR^3 لها أي من المعاني التي سبق تعريفها هنا. في مجموعة معينة من المركبات للسمات الخاصة للاختراع الموصوفة الأن أعلاه، W عبارة عن CH.

تكون مجموعة خاصة لمركبات خاصة بالاختراع هي مشتقات pyridine وpyrazine لها الصيغة I أعلاه حيث :-W عبارة عن CH أو N؛ J عبارة عن O أو S؛ ١٠

كل من G_1، G_2، G_3 وG_4 يتم اختيارها من CH وN بشرط أن لا يوجد أكثر من G_1، G_2، G_3 وG_4 تمثل N؛

يتم اختيار حلقة A من :

(i) phenyl بها استبدال بـ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛ أو

(ii) حلقة أحادية الحلقة بها ٥- أو ٦- ذرات أريل غير متجانس heteroaryl مع ما يصل إلى ثلاث ذرات ذات حلقة غير متجانسة تم اختيارها من oxygen ، nitrogen وكبريت sulphur ، الحلقة المذكورة يكون بها استبدال بـ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛ أو ١٥

(iii) نظام حلقة ثنائي الحلقة به ٨-، ٩- أو ١٠- ذرات، حيث يكون نظام الحلقة ثنائي الحلقة المذكور يحتوي اختيارياً على حوالي ثلاث ذرات ذات حلقة غير متجانس تم اختيارها من oxygen ، nitrogen وكبريت sulphur وبها استبدال اختياري بـ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛ R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$Q^1\text{-}X^2\text{-}$$

حيث X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $C(R^5)_2O$، $OC(R^5)_2$، $RC(R^5)_2N(R^5))C$ و$N(R^5)C(R^5)_2$، حيث كل R^5 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ؛

وعندما تكون X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من $C(R^5)_2O$، $C(R^5)_2$ أو $C(R^5)_2N(R^5)$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي تم تعريفها هنا سابقاً، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-6C)alkyl,(1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S, R^5-S(O), R^5-SO_2, R^5-S-(1-6C)alkyl, R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-6C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$, R^5O-$CON(R^5)$, R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5O-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-6C)alkyl, R^5O-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-COO, $(R^5)_2NCOO$-(1-6C)alkyl, cyano, amino, (R^6)-amino, di-(R^6)-amino, amino-(1-6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن alkyl (1-6C) بها استبدال اختياري بواحدة، أو اثنتين أو ثلاث من مجموعات الاستبدال التي يتم اختيارها على حدة مـــن hydroxy ، cyano ، halogeno و alkoxy (1-6C) ؛

وعندما X^1 يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $OC(R^5)_2$ و $N(R^5)C(R^5)_2$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي تم تعريفها هنا سابقاً، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S-(1-6C)alkyl, R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-6C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5O-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-6C)alkyl, R^5O-CO, R^5O-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCOO$-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن alkyl (1-6C) بها استبدال اختياري بواحدة، أو اثنتين أو ثلاث من مجموعات الاستبدال التي يتم اختيارها على حدة مـــن hydroxy ، cyano ، halogeno و alkoxy (1-6C) ؛

أو R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

Q^1-X^2-

حيث X^2 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها مـــن O، SO، SO_2، $N(R^7)$، $N[C(O)R^7]$، $N[C(O)OR^7]$، $N[C(O)N(R^7)_2]$، $N[SO_2\text{-}N(R^7)_2]$، CO، $CON(R^7)$، $N(R^7)CO$، $N(R^7)SO_2N$، $N(R^7)SO_2$، SO2-O، SO2-O، $C(R^7)_2O$، $OC(R^7)_2$، $C(R^7)_2$، $C(R^7)_2N(R^7)$ و $N(R^7)C(R^7)_2$، حيث كل R^7 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ؛

٥ وQ^1 عبارة عن aryl ، aryl – alkyl (1-6C) ، cycloalkyl (3-8C) ، cycloalkyl (3-8C) – heterocyclyl ، سيكليل غير متجانس heterocyclyl ، سيكليل غير متجـــانس heterocyclyl – alkyl (1-6C) ، أريل غير متجانس heteroaryl أو أريل غير متجـــانس heteroaryl – (1-6C) alkyl ، حيث أي أريل أو مجموعة cycloalkyl (3-8C) داخل مجموعـــة R^1 اســـتبدال تحمـــل واحدةً، أو اثنتين أو ثلاث مجموعات استبدال وأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl

١٠ أو أريل غير متجانس heteroaryl داخل مجموعة اســـتبدال R^1 تحمـــل اختياريـــاً ١، ٢ أو ٣ مجموعات استبدال، حيث يتم اختيار مجموعات الاستبدال المذكورة على حدة من :

halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, ureido, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylsulphonyl-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (1-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkylureido, *N'*-(1-6C)alkylureido, *N'*,*N'*-di-

[(1-6C)alkyl]ureido,*N*,*N*′-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*,*N*′,*N*′-tri-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*-(1-6C)alkylsulphamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

وأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختياريـاً مجموعة أو مجموعتي oxo بها استبدال ؛ كل مجموعة R^2 يمكن أن تكون متشابهةً أو مختلفـة ويتم اختيارها من :

halogeno, cyano, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C) alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, fluoro-(1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (2-6C)alkanoyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (1-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanoylamino, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy or hydroxy-(1-6C)alkoxy;

و

n عبارة عن ٠، ١ أو ٢، وعندما تكون n عبارةً عن ٢، كل مجموعـة R^3 يمكـن أن تكـون متشابهةً أو مختلفة، وكل مجموعة R^3 موجودة يتم اختيارها من :

hydrogen, halogeno, cyano, OR^9, trifluoromethyl, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, carbamoyl,*N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (1-6C)alkanoylamino,(1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-

6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkoxy, amino-(1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkoxy and di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkoxy,

حيث R^9 عبارة عن fluoro - alkyl (1-6C) ؛ أو ملح منها مقبول صيدلانياً. مجموعة خاصة لمركبات خاصة بالاختراع هي مشتقات pyridine وpyrazine لها الصيغة I أعلاه حيث :-W عبارة عن CH أو N؛ J عبارة عن O أو S؛

كل من G_1، G_2، G_3 وG_4 يتم اختيارها من CH وN بشرط أن لا يوجد أكثر من G_1، G_2، G_3 وG_4 تمثل N؛

يتم اختيار حلقة A من :

(i) phenyl به استبدال بـ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛ أو

(ii) حلقة أحادية الحلقة بها ٥- أو ٦- ذرات أريل غير متجانس heteroaryl مع ما يصل إلى ثلاث ذرات ذات حلقة غير متجانسة تم اختيارها من oxygen ، nitrogen وكبريت sulphur ، يكون بالحلقة المذكورة استبدال بـ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛ أو

(iii) نظام حلقة ثنائي الحلقة به ٨-، ٩- أو ١٠- ذرات، حيث يكون نظام الحلقة الثنائية المذكور يحتوي اختيارياً على حوالي ثلاث ذرات ذات حلقة غير متجانسة تم اختيارها من oxygen ، nitrogen وكبريت sulphur وبها استبدال اختياري بـ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛

R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$Q^1\text{-}X^2\text{-}$$

حيث X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $C(R^5)_2O$، $OC(R^5)_2$، $C(R^5)_2$، $C(R^5)_2N(R^5)$ و $N(R^5)C(R^5)_2$، حيث كل R^5 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ؛ وعندما تكون X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من $C(R^5)_2O$، $C(R^5)_2$ أو $C(R^5)_2N(R^5)$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي تم تعريفها هنا سابقاً، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-6C)alkyl,(1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S, R^5-S(O), R^5-SO_2, R^5-SO_2-O, R^5-S-(1-6C)alkyl, R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-6C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$, R^5O-$CON(R^5)$, R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5O-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-6C)alkyl, R^5O-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-COO, $(R^5)_2NCOO$-(1-6C)alkyl, cyano, amino, (R^6)-amino, di-(R^6)-amino, amino-(1-6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن alkyl (1-6C) بها استبدال اختياري بواحدة، أو اثنتين أو ثلاث من مجموعات الاستبدال التي يتم اختيارها على حدة من halogeno ، cyano ، hydroxy و alkoxy (1-6C) ؛

وعندما X^1 يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $OC(R^5)_2$ و$N(R^5)C(R^5)_2$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي سبق تعريفها هنا، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S-(1-6C)alkyl, R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-6C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5O-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-6C)alkyl, R^5O-CO, R^5O-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCOO$-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن (1-6C) alkyl بها استبدال اختياري بواحدة، أو اثنتين أو ثلاث من مجموعات الاستبدال التي يتم اختيارها على حدة من halogeno ، cyano ، hydroxy و(1-6C) alkoxy ؛

أو R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$Q^1-X^2-$$

حيث X^2 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^7)$، $N[C(O)R^7]$، $N[C(O)N(R^7)_2]$، $N[C(O)OR^7]$، $N[SO_2-N(R^7)_2]$، CO، $CON(R^7)$، $N(R^7)CO$، $N(R^7)SO_2N$، $N(R^7)SO_2$، SO2-O، SO2-O، $C(R^7)_2O$، $OC(R^7)_2$، $C(R^7)_2$، $C(R^7)_2N(R^7)$ و$N(R^7)C(R^7)_2$، حيث كل R^7 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو (1-8C) alkyl ؛ وQ^1 عبارة عن :

، alkyl (1-6C) – cycloalkyl (3-8C) ، cycloalkyl (3-8C) ، alkyl (1-6C) – aryl ،aryl
سيكليل غير متجانس heterocyclyl ، سيكليل غير متجـــانس heterocyclyl – alkyl (1-6C) ،
أريل غير متجانس heteroaryl أو أريل غير متجانس heteroaryl – alkyl (1-6C) ، حيث أي
مجموعة aryl أو cycloalkyl (3-8C) داخل مجموعة R^1 استبدال تحمل واحدةً، أو اثنتـــين أو
ثلاث مجموعات استبدال وأي مجموعة سيكليل غير متجـــانس heterocyclyl أو أريـــل غيـــر
متجانس heteroaryl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً ١، ٢ أو ٣ مجموعات استبدال،
حيث يتم اختيار مجموعات الاستبدال المذكورة على حدة من :

halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, ureido, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylsulphonyl-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino,(1-6C)alkoxycarbonyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (1-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkylureido, *N'*-(1-6C)alkylureido, *N'*,*N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*,*N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*,*N'*,*N'*-tri-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*-(1-6C)alkylsulphamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino,

N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino or heterocyclyl-(1-6C)alkyl, and any heterocyclyl group within a R^1 substituent optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

each R^2 group may be the same or different and is selected from halogeno, cyano, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, fluoro-(1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (2-6C)alkanoyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (1-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanoylamino, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy or hydroxy-(1-6C)alkoxy;

و

n عبارة عن ٠، ١ أو ٢، وعندما تكون n عبارةً عن ٢، كل مجموعة R^3 يمكن أن تكون متشابهةً أو مختلفة، وكل مجموعة R^3 موجودة يتم اختيارها من :

hydrogen, halogeno, cyano, OR^9, trifluoromethyl, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, carbamoyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (1-6C)alkanoylamino, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkoxy, amino-(1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkoxy and di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkoxy,

حيث R^9 عبارة عن fluoro – (1-6C) alkyl ؛ أو ملح منها مقبول صيدلانياً.

مجموعة خاصة أخرى للمركبات خاصة بالاختراع هي مشتقات pyridine وpyrazine لها الصيغة I أعلاه حيث :-

W عبارة عن CH أو N؛

J عبارة عن O أو S؛

٥ كل من G_1، G_2، G_3 وG_4 يتم اختيارها من CH وN بشرط أن لا يوجد أكثر من G_1، G_2، G_3 وG_4 تمثل N؛

يتم اختيار حلقة A من :

(i) phenyl بها استبدال بـ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛ أو

(ii) حلقة أحادية الحلقة بها ٥- أو ٦- ذرات أريل غير متجانس heteroaryl مع ما يصل إلى ١٠ ثلاث ذرات ذات حلقة nitrogen ، يكون بالحلقة المذكورة استبدال بـ R^1 واختيارياً بها استبدال بمجموعة R^2؛ أو

(iii) نظام حلقة ثنائي الحلقة به ٨-، ٩- أو ١٠- ذرات، حيث تكون حلقة pyridinyl الارتباط مع حلقة قلب المركز عبارة عن حلقة phenyl أو أريل غير متجانس heteroaryl أحادية الحلقة، وحيث يكون نظام الحلقة الثنائية المذكور يحتوي اختيارياً على حوالي ذرتين ذات حلقة غير ١٥ متجانسة تم اختيارها من oxygen وnitrogen وبها استبدال اختياري بـ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛

R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$Q^1\text{-}X^2\text{-}$$

حيث X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $N(R^5)SO_2$، $SO_2N(R^5)$، $C(R^5)_2O$، $OC(R^5)_2$، $C(R^5)_2$، $C(R^5)_2N(R^5)$ و$N(R^5)C(R^5)_2$، حيث كل R^5 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ،

وعندما تكون X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من $C(R^5)_2O$، $C(R^5)_2$ أو $C(R^5)_2N(R^5)$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي سبق تعريفها هنا، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S, R^5-S(O), R^5-SO_2, R^5-S-(1-6C)alkyl, R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-6C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$, R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl, cyano, amino, (R^6)-amino, di-(R^6)-amino, amino-(1-6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن alkyl (1-6C) ؛

وعندما X^1 يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $OC(R^5)_2$ و$N(R^5)C(R^5)_2$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي سبق تعريفها هنا، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S-(1-6C)alkyl, R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن alkyl (1-6C) ؛

أو R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$Q^1-X^2-$$

حيث X^2 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها مـــن O، SO، SO_2، $N(R^7)$، $N[C(O)R^7]$، $N[C(O)N(R^7)_2]$، $N[C(O)OR^7]$، $N[SO_2-N(R^7)_2]$، CO، $CON(R^7)$، $N(R^7)CO$، $N(R^7)SO_2$، SO_2-O، SO2-O، $OC(R^7)_2$، $C(R^7)_2O$، $C(R^7)_2$، $C(R^7)_2N(R^7)$ و $N(R^7)C(R^7)_2$، حيث كل R^7 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ؛ و Q^1 عبارة عن ســـيكليل غير متجانس heterocyclyl ، سيكليل غير متجانس heterocyclyl – alkyl (1-6C) ، أريل غير متجانس heteroaryl أو أريل غير متجانس heteroaryl – alkyl (1-6C) ، حيث أي مجموعـــة سيكليل غير متجانس heterocyclyl أو أريل غير متجانس heteroaryl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً ١، ٢ أو ٣ مجموعات استبدال، حيث يـــتم اختيـــار مجموعـــات الاســـتبدال المذكورة على حدة من :

halogeno, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, amino, carboxy, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, (1-6C)alkanoylamino or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

وأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختياريـــاً

مجموعة أو مجموعتي oxo بها استبدال ؛

كل مجموعة R^2 يمكن أن تكون متشابهةً أو مختلفة ويتم اختيارها من :

halogeno, cyano, (1-8C)alkyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy or hydroxy-(1-6C)alkoxy;

n عبارة عن ٠، ١ أو ٢، وعندما تكون n عبارةً عن ٢، كل مجموعة R^3 يمكن أن تكون متشابهةً أو مختلفة، وكل مجموعة R^3 موجودة يتم اختيارها من:

hydrogen, halogeno, cyano, OR^9, trifluoromethyl, (1-8C)alkyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkanoylamino, (1-6C)alkylthio, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkoxy,

حيث R^9 عبارة عن fluoro - (1-6C) alkyl ؛ أو ملح منها مقبول صيدلانياً.

مجموعة خاصة أخرى للمركبات خاصة بالاختراع هي مشتقات pyridine وpyrazine لها الصيغة I أعلاه حيث :-

W عبارة عن CH أو N؛

J عبارة عن O أو S؛

كل من G_1، G_2، G_3 وG_4 يتم اختيارها من CH وN بشرط أن لا يوجد أكثر من G_1، G_2، G_3 وG_4 تمثل N؛

يتم اختيار حلقة A من :

(i) phenyl بها استبدال بـــ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛ أو

(ii) حلقة أحادية الحلقة بها ٥- أو ٦- ذرات أريل غير متجانس heteroaryl مع ما يصل إلـــى ثلاث ذرات ذات حلقة nitrogen ، يكون بالحلقة المذكورة استبدال بـــ R^1 واختيارياً بها استبدال بمجموعة R^2؛ أو

(iii) نظام حلقة ثنائي الحلقة به ٨-، ٩- أو ١٠- ذرات، حيث تكون حلقة pyridinyl الارتباط مع حلقة قلب المركز عبارة عن حلقة phenyl أو أريل غير متجانس heteroaryl أحادية الحلقة، وحيث يكون نظام الحلقة الثنائية المذكور يحتوي اختيارياً على حوالي ذرتين ذات حلقـــة غيـــر متجانسة تم اختيارها من oxygen وnitrogen وبها استبدال اختياري بـــــ R^1 وبهـــا اســـتبدال اختياري بمجموعة R^2؛

R^1 عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$Q^1\text{-}X^2\text{-}$$

حيث X^1 عبارة عن رابطـــة مباشـــرة أو يـــتم اختيارهـــا مـــن O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $C(R^5)_2O$، $OC(R^5)_2$، $C(R^5)_2$، $C(R^5)_2N(R^5)$ و$N(R^5)C(R^5)_2$، حيث كل R^5 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ، وعنـــدما تكون X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها مـــن $C(R^5)_2O$، $C(R^5)_2$ أو $C(R^5)_2N(R^5)$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي سبق تعريفها هنا، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S, R^5-S(O), R^5-SO_2, R^5-SO_2-O, R^5-S-(1-6C)alkyl, R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl, *N*,*N*-

di-(R^5)sulphamoyl-(1-6C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$, R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl, cyano, amino, (R^6)-amino, di-(R^6)-amino, amino-(1-6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl,

٥ حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن (1-6C) alkyl ؛

وعندما X^1 يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $OC(R^5)_2$ و $N(R^5)C(R^5)_2$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي تم تعريفها هنا سابقاً، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S-(1-6C)alkyl, R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl, ١٠

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن (1-6C) alkyl ؛

أو R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

Q^1-X^2-

١٥ حيث X^2 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها مـــن O، SO، SO_2، $N(R^7)$، $N[C(O)R^7]$، $N[C(O)N(R^7)_2]$، $N[C(O)OR^7]$، $N[SO_2$-$N(R^7)_2]$، CO، $CON(R^7)$، $N(R^7)CO$، $N(R^7)SO_2N$، $C(R^7)_2N(R^7)$، $C(R^7)_2$، $OC(R^7)_2$، $C(R^7)_2O$، SO2-O، SO2-O، $N(R^7)SO_2$، $N(R^7)C(R^7)_2$ و

حيث كل R^7 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو (1-8C) alkyl ؛

وQ^1 عبارة عن سيكليل غير متجانس heterocyclyl ، سيكليل غير متجانس heterocyclyl - (1-6C) alkyl ، أريل غير متجانس heteroaryl أو أريل غير متجانس heteroaryl - (1-6C) alkyl ، حيث أي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl أو أريل غير متجانس heteroaryl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً ١، ٢ أو ٣ مجموعات استبدال، حيث يتم اختيار مجموعات الاستبدال المذكورة على حدة من :

halogeno, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, amino, carboxy, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, (1-6C)alkanoylamino or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

وأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً مجموعة أو مجموعتي oxo بها استبدال ؛

كل مجموعة R^2 يمكن أن تكون متشابهةً أو مختلفة ويتم اختيارها من :

halogeno, cyano, (1-8C)alkyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy or hydroxy-(1-6C)alkoxy;

n عبارة عن ٠، ١ أو ٢، وعندما تكون n عبارةً عن ٢، كل مجموعة R^3 يمكن أن تكون متشابهةً أو مختلفة، وكل مجموعة R^3 موجودة يتم اختيارها من :

hydrogen, halogeno, cyano, OR^9, trifluoromethyl, (1-8C)alkyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkanoylamino, (1-6C)alkylthio, hydroxy-(1-6C)alkyl,(1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkoxy,

حيث R^9 عبارة عن fluoro - (1-6C) alkyl ؛ أو ملح مقبول صيدلانياً منه.

٥ مجموعة خاصة أخرى للمركبات خاصة بالاختراع هي مشتقات pyridine وpyrazine لها الصيغة I أعلاه حيث :-W عبارة عن CH أو N؛

J عبارة عن O؛

كل من G_1، G_2، G_3 وG_4 يتم اختيارها من CH وN بشرط أن لا يوجد أكثر من اثنان من G_1، G_2، G_3 وG_4 تمثل N؛

١٠ يتم اختيار حلقة A من :

(i) phenyl بها استبدال بـ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛ أو

(ii) حلقة أحادية الحلقة بها ٥- أو ٦- ذرات أريل غير متجانس heteroaryl مع ما يصل إلى ثلاث ذرات ذات حلقة nitrogen ، يكون بالحلقة المذكورة استبدال بـ R^1 واختيارياً بها استبدال بمجموعة R^2؛ أو

١٥ (iii) نظام حلقة ثنائي الحلقة به ٨-، ٩- أو ١٠- ذرات، حيث تكون حلقة pyridinyl الارتباط مع حلقة قلب المركز عبارة عن حلقة phenyl أو أريل غير متجانس heteroaryl أحادية الحلقة، وحيث يكون نظام الحلقة الثنائية المذكور يحتوي اختيارياً على حوالي ذرتين ذات حلقة غير متجانسة تم اختيارها من oxygen وnitrogen وبها استبدال اختياري بـ R^1 وبها استبدال

اختياري بمجموعة R^2؛

R^1 عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$Q^1-X^2-$$

حيث X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $C(R^5)_2O$، $OC(R^5)_2$، $C(R^5)_2$، $C(R^5)_2N(R^5)$ و $N(R^5)C(R^5)_2$، حيث كل R^5 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ،

وعندما تكون X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من $C(R^5)_2O$، $C(R^5)_2$ أو $C(R^5)_2N(R^5)$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي سبق تعريفها هنا، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-3C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-3C)alkyl, R^5-S, R^5-S(O), R^5-SO_2, R^5-SO_2-O, R^5-S-(1-3C)alkyl, R^5-S(O)-(1-3C)alkyl, R^5-SO_2-(1-3C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-3C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-3C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$, R^5-$CON(R^5)$-(1-3C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-3C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-3C)alkyl, cyano, amino, (R^6)-amino, di-(R^6)-amino, amino-(1-3C)alkyl, (R^6)-amino-(1-3C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-3C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن alkyl (1-3C) ؛

وعندما X^1 يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $OC(R^5)_2$ و $N(R^5)C(R^5)_2$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي سبق تعريفها هنا، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-3C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-3C)alkyl, R^5-S-(1-3C)alkyl, R^5-S(O)-(1-3C)alkyl, R^5-SO_2-(1-3C)alkyl, R^5-CON(R^5)-(1-3C)alkyl, R^5-CO-(1-3C)alkyl, $(R^5)_2$NCO-(1-3C)alkyl, amino-(1-3C)alkyl, (R^6)-amino-(1-3C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-3C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن alkyl (1-3C) ؛

٥ أو R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$Q^1\text{-}X^2\text{-}$$

حيث X^2 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، SO، SO_2، N(R^7)، [$N[C(O)R^7]$، $N[C(O)N(R^7)_2]$، $N[C(O)OR^7]$، $N[SO_2\text{-}N(R^7)_2]$، CO، $CON(R^7)$، $N(R^7)CO$، $N(R^7)SO_2N$، $OC(R^7)_2$، $C(R^7)_2O$، SO2-O، SO2-O، $N(R^7)SO_2$، $C(R^7)_2N(R^7)$ $C(R^7)_2$، و $N(R^7)C(R^7)_2$،

١٠ حيث كل R^7 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ؛ و Q^1 عبارة عن سيكليل غير متجانس heterocyclyl ، سيكليل غير متجانس heterocyclyl - alkyl (1-3C) ، أريل غير متجانس heteroaryl أو أريل غير متجانس heteroaryl - alkyl (1-3C) ، حيث سيكليل غير متجانس heterocyclyl المذكور أو مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل سيكليل غير متجانس heterocyclyl - alkyl (1-3C) تم اختيارها من :

١٥ piperidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, piperazinyl, tetrahydro-2*H*-pyranyl, azetidinyl, 1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazinyl, imidazolinyl, azepanyl, 1*H*-imidazolyl, 1,4-diazepanyl, (1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octanyl, quinuclidinyl, (3R)-quinuclidinyl, 3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-2*H*-quinolinyl, 3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-c]pyrazinyl, 3,8-diazaspiro[5.5]undecanyl, 2,8-diazaspiro[4.5]decanyl, 4,9-

diazaspiro[5.5]undecanyl, 2,3,3a,4,6,6a-hexahydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyrrolyl, 3,9-diazaspiro[5.5]undecanyl and (1S,4S)-3,6-diazabicyclo[2.2.1]heptanyl,

وأريل غير متجانس heteroaryl المذكور أو مجموعة aryl غير متجانس heteroaryl داخل أريل غير متجانس heteroaryl – (1-3C) alkyl عبارة عن pyrazolyl ، حيث ينتج كل منهم اختيارياً :

halogeno, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, amino, carboxy, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, (1-6C)alkanoylamino, (2-6C)alkanoyl, hydroxy-(2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkoxy-(2-6C)alkanoyl, carbamoyl-(1-6C)alkyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxycarbonyl, (1-6C)alkylamino-(2-6C)alkanoyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkanoylamino-(2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy-(2-6C)alkanoyl, heterocyclyl, heterocyclyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl or heteroaryl-(1-6C)alkyl,

وأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً مجموعة أو مجموعتي oxo بها استبدال ؛ حيث، أي CH، CH_2، أو CH_3 في أي مجموعة alkyl موجودة في تعريف R^4 التي تتصل بـ X^1 أو موجودة في تعريف Q^1 التي تتصل بـ

X^2، يمكن أن يتم استبدالها اختيارياً بواسطة ذرة O أو مجموعة SO_2 وذرات كربون مجاورة في سلسلة alkyl يمكن فصلها اختيارياً بإدخالها داخل سلسلة مجموعة C≡C؛

R^2 يتم اختيارها من :

halogeno, cyano, (1-8C)alkyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkylamino, carbamoyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl or hydroxy-(1-6C)alkoxy;

n عبارة عن صفر، ١ أو ٢، وعندما تكون n عبارةً عن ٢، كل مجموعة R^3 يمكن أن تكون متشابهةً أو مختلفة، وكل مجموعة R^3 موجودة يتم اختيارها من :

hydrogen, fluoro, bromo, chloro, cyano, hydroxymethyl, methylcarbamoyl, OR^9، trifluoromethyl ، methyl أو propyl ، حيث R^9 عبارة عن methyl أو trifluoromethyl ؛ أو ملح منها مقبول صيدلانياً.

مجموعة خاصة أخرى للمركبات خاصة بالاختراع هي مشتقات pyridine وpyrazine لها الصيغة I أعلاه حيث :-

W عبارة عن CH أو N؛

J عبارة عن O أو S؛

كل من G_1، G_2، G_3 وG_4 يتم اختيارها من CH وN بشرط أن لا يوجد أكثر من G_1، G_2، G_3 وG_4 تمثل N؛

يتم اختيار حلقة A من :

(i) phenyl بها استبدال بـ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛ أو

(ii) pyrazolyl أو pyridinyl ، يكون بالحلقة المذكورة استبدال بـ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛ أو

(iii) :

naphthyl, quinolyl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl, 1*H*-indazolyl, 1*H*-indolyl or 1,3-benzodioxolyl,

حيث يكون نظام الحلقة الثنائية المذكور به استبدال اختياري بـ R^1 وبه استبدال اختياري بمجموعة R^2؛

R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$R^4\text{-}X^1\text{-}$$

حيث X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $C(R^5)_2O$، $OC(R^5)_2$، $C(R^5)_2$، $C(R^5)_2N(R^5)$ و$N(R^5)C(R^5)_2$، حيث كل R^5 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ،

وعندما تكون X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من $C(R^5)_2O$، $C(R^5)_2$ أو $C(R^5)_2N(R^5)$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي سبق تعريفها هنا، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-3C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-3C)alkyl, R^5-S, R^5-S(O), R^5-SO_2, R^5-S-(1-3C)alkyl, R^5-S(O)-(1-3C)alkyl, R^5-SO_2-(1-3C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl, *N*,*N*-di-

(R^5)sulphamoyl-(1-3C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-3C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$, R^5-$CON(R^5)$-(1-3C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-3C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-3C)alkyl, cyano, amino, (R^6)-amino, di-(R^6)-amino, amino-(1-3C)alkyl, (R^6)-amino-(1-3C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-3C)alkyl,

٥ حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن (1-3C) alkyl ؛

وعندما X^1 يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $OC(R^5)_2$ و $N(R^5)C(R^5)_2$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي سبق تعريفها هنا، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-3C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-3C)alkyl, R^5-S-(1-3C)alkyl, R^5-S(O)-(1-3C)alkyl, R^5-SO_2-(1-3C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$-(1-3C)alkyl, R^5-CO-(1-3C)alkyl, $(R^5)_2NCO$-(1-3C)alkyl, amino-(1-3C)alkyl, (R^6)-amino-(1-3C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-3C)alkyl, ١٠

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن (1-3C) alkyl ؛

أو R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$R^4\text{-}X^1\text{-}$$

١٥ حيث X^2 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من :

O، SO، SO_2، $(R^7)N$، $N[C(O)R^7]$، $N[C(O)N(R^7)_2]$، $N[C(O)OR^7]$، $N[SO_2\text{-}N(R^7)_2]$، CO، $CON(R^7)$، $N(R^7)CO$، $(R^7)SO_2N$، $N(R^7)SO_2$، SO2-O، SO2-O، $C(R^7)_2O$، $OC(R^7)_2$، $C(R^7)_2$، $C(R^7)_2N(R^7)$ و $N(R^7)C(R^7)_2$، حيث كل R^7 تم اختيارها على حدة من

hydrogen أو alkyl (1-8C) ؛ و Q^1 عبارة عن سيكليل غير متجانس heterocyclyl أو سيكليل غير متجانس heterocyclyl – alkyl (1-3C) ، حيث سيكليل غير متجانس heterocyclyl المذكور أو مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل سيكليل غير متجانس heterocyclyl – alkyl (1-3C) يتم اختيارها من piperidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl and piperazinyl ، حيث ينتج كل منهم اختيارياً:

halogeno, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, amino, carboxy, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, (1-6C)alkanoylamino or heterocyclyl-(1-6C)alkyl

وأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً مجموعة أو مجموعتي oxo بها استبدال ؛

كل مجموعة R^2 عبارة عن methoxy ، ethoxy ، propoxy ، fluoro ، bromo أو chloro ؛

n عبارة عن ٠، ١ أو ٢، وعندما تكون n عبارةً عن ٢، كل مجموعة R^3 يمكن أن تكون متشابهةً أو مختلفة، وكل مجموعة R^3 موجودة يتم اختيارها من hydrogen ، fluoro ، bromo ، chloro ، OR^9، trifluoromethyl ، methyl أو propyl ، حيث R^9 عبارة عن trifluoromethyl أو ملح منها مقبول صيدلانياً.

مجموعة خاصة أخرى للمركبات خاصة بالاختراع هي مشتقات pyridine وpyrazine لها الصيغة I أعلاه حيث :-

W عبارة عن CH أو N؛

J عبارة عن O أو S؛

٥ كل من G_1، G_2، G_3 وG_4 يتم اختيارها من CH وN بشرط أن لا يوجد أكثر من G_1، G_2، G_3 وG_4 تمثل N؛

يتم اختيار حلقة A من :

(i) phenyl بها استبدال بـ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛ أو

(ii) pyrazolyl ، pyridinyl أو thienyl ، يكون بالحلقة المذكورة استبدال بـ R^1 وبها استبدال ١٠ اختياري بمجموعة R^2؛ أو

(iii) :

naphthyl, quinolyl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl, 1*H*-indazolyl, 1*H*-indolyl or 1,3-benzodioxolyl,

حيث يكون نظام الحلقة الثنائية المذكور به استبدال اختياري بـ R^1 وبه استبدال اختياري ١٥ بمجموعة R^2؛

R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

R^4-X^1-

حيث X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $C(R^5)_2O$، $OC(R^5)_2$، $C(R^5)_2$، $C(R^5)_2N(R^5)$ و$N(R^5)C(R$، حيث كل R^5 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ،

وعندما تكون X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من $C(R^5)_2O$، $C(R^5)_2$ أو $C(R^5)_2N(R^5)$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي تم تعريفها هنا سابقاً، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-3C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-3C)alkyl, R^5-S, R^5-S(O), R^5-SO_2, R^5-SO_2-O, R^5-S-(1-3C)alkyl, R^5-S(O)-(1-3C)alkyl, R^5-SO_2-(1-3C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-3C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-3C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$, R^5-$CON(R^5)$-(1-3C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-3C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-3C)alkyl, cyano, amino, (R^6)-amino, di-(R^6)-amino, amino-(1-3C)alkyl, (R^6)-amino-(1-3C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-3C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن alkyl (1-3C) ؛

وعندما X^1 يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $OC(R^5)_2$ و$N(R^5)C(R^5)_2$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي سبق تعريفها هنا :

R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-3C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-3C)alkyl, R^5-S-(1-3C)alkyl, R^5-S(O)-(1-3C)alkyl, R^5-SO_2-(1-3C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$-(1-3C)alkyl, R^5-CO-(1-3C)alkyl, $(R^5)_2NCO$-(1-

3C)alkyl, amino-(1-3C)alkyl, (R^6)-amino-(1-3C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-3C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن alkyl (1-3C) ؛

أو R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$R^4-X^1-$$

٥ حيث X^2 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^7)$، $N[C(O)R^7]$، $N[C(O)N(R^7)_2]$، $N[C(O)OR^7]$، $N[SO_2-N(R^7)_2]$، CO، $CON(R^7)$، $N(R^7)CO$، $N(R^7)SO_2$، SO_2-O، SO_2-O، $C(R^7)_2O$، $OC(R^7)_2$، $C(R^7)_2$، $C(R^7)_2N(R^7)$ و $N(R^7)C(R^7)_2$، حيث كل R^7 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C) ؛

و Q^1 عبارة عن سيكليل غير متجانس heterocyclyl ، وسيكليل غير متجانس heterocyclyl - alkyl (1-3C) ، وأريل غير متجانس heteroaryl أو أريل غير متجانس heteroaryl -(1-3C) ١٠ alkyl ، حيث يتم اختيار سيكليل غير المتجانس المذكور أو مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل سيكليل غير متجانس heterocyclyl -(1-3C) alkyl من :

piperidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl and piperazinyl ، ويكون أريل غير المتجانس المذكور أو أريل غير المتجانس داخل مجموعة aryl غير متجانس heteroaryl -(1-3C) alkyl ١٥ عبارة عن pyrazolyl ، تحمل كل منها على نحو اختياري :

halogeno, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, amino, carboxy, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-

6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, (1-6C)alkanoylamino or heterocyclyl-(1-6C)alkyl

وتحمل أي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل مجموعة الاستبدال R^1 ١ أو مجموعتي استبدال oxo ؛

كل مجموعة R^2 عبارة عن methoxy ، أو ethoxy ، أو propoxy ، أو fluoro ، أو bromo أو chloro ؛

n عبارة عن صفر، ١ أو ٢ وعندما تكون n عبارة عن ٢، كل R^3 مجموعة يمكن أن تكون متشابهة أو مختلفة، وكل مجموعة R^3 موجودة يتم اختيارها من hydrogen ، وfluoro ، وbromo ، وchloro ، وOR^9، وtrifluoromethyl ، وmethyl أو propyl ، حيث R^9 عبارة عن trifluoromethyl ؛ أو ملح منه مقبول صيدلانياً.

وهناك مجموعة خاصة أخرى للمركبات الخاصة بالاختراع هي مشتقات pyridine وpyrazine لها الصيغة I أعلاه حيث :-

W هي على نحو ملائم كما تم التعريف في أي من الفقرات (a) إلى (b) أعلاه؛

J هي على نحو ملائم كما تم التعريف في أي من الفقرات (c) إلى (d) أعلاه؛

G_1، وG_2، وG_3 وG_4 هي على نحو ملائم كما تم التعريف في أي من الفقرات (e) إلى (j) أعلاه؛

تكون الحلقة A على نحو ملائم كما تم التعريف في أي من الفقرات (k) إلى (u) أعلاه وتكـــون بشكل خاص كما تم التعريف في أي من الفقرات (l) إلى (u) أعلاه؛

R^1 هي على نحو ملائم كما تم التعريف في أي من الفقرات (v) إلى (ee) أعلاه وتكون بـــشكل خاص كما تم التعريف في أي من الفقرات (x) إلى (ee) أعلاه؛

٥ R^2 هي على نحو ملائم كما تم التعريف في أي من الفقرات (ff) إلى (kk) أعلاه، وتكون بشكل خاص كما تم التعريف في أي من الفقرات (gg) إلى (kk) أعلاه؛ و

R^3 هي على نحو ملائم كما تم التعريف في أي من الفقرات (ll) إلى (qq) أعلاه، وتكون بـــشكل خاص كما تم التعريف في أي من الفقرات (mm) إلى (qq) أعلاه.

هناك مجموعة خاصة أخرى للمركبات الخاصة بالاختراع هي مـــشتقات pyridine وpyrazine

١٠ لها الصيغة I أعلاه حيث :-

W هي على نحو ملائم كما تم التعريف في أي من الفقرات (a) إلى (b) أعلاه؛

J هي على نحو ملائم كما تم التعريف في أي من الفقرات (c) إلى (d) أعلاه؛

G_1، G_2، G_3 وG_4 هي على نحو ملائم كما تم التعريف في أي من الفقرات (e) إلى (j) أعلاه؛

تكون الحلقة A هي على نحو ملائم كما تم التعريف في أي من الفقـــرات (k) إلـــى (u)، (rr)

١٥ و(ss) أعلاه وتكون بشكل خاص كما تم التعريف في أي من الفقرات (l) إلـــى (u)، (rr) و(ss) أعلاه؛

R^1 هي على نحو ملائم كما تم التعريف في أي من الفقرات (v) إلى (ee) و(tt) إلى (bbb) أعلاه وتكون بشكل خاص كما تم التعريف في أي من الفقرات (x) إلى (ee) و(yy) إلى (bbb) أعلاه؛

R^2 هي على نحو ملائم كما تم التعريف في أي من الفقرات (ff) إلى (kk)، (ccc) و(ddd) أعلاه، وتكون بشكل خاص كما تم التعريف في أي من الفقرات (gg) إلى (kk)، (ccc) و(ddd) أعلاه؛ و

R^3 هي على نحو ملائم كما تم التعريف في أي من الفقرات (ll) إلى (qq) أعلاه، وتكون بشكل خاص كما تم التعريف في أي من الفقرات (mm) إلى (qq) أعلاه.

وهناك مجموعة أخرى خاصة للمركبات الخاصة بالاختراع هي مشتقات pyridine و pyrazine لها الصيغة I أعلاه حيث :-

W هي على نحو ملائم كما تم التعريف في أي من الفقرات (a) إلى (b) أعلاه؛

J هي على نحو ملائم كما تم التعريف في أي من الفقرات (c) إلى (d) أعلاه؛

G_1، G_2، G_3 وG_4 هي على نحو ملائم كما تم التعريف في أي من الفقرات (e) إلى (j) أعلاه؛

الحلقة A هي على نحو ملائم كما تم التعريف في أي من الفقرات (k) إلى (u)، (rr)، (ss)، (eee) و(fff) أعلاه وتكون بشكل خاص كما تم التعريف في أي من الفقرات (l) إلى (u)، (rr)، (ss)، (eee) و(fff) أعلاه؛

R^1 هي على نحو ملائم كما تم التعريف في أي من الفقرات (v) إلى (ee)، (tt) إلى (bbb) و(ggg) إلى (jjj) أعلاه وتكون بشكل خاص كما تم التعريف في أي من الفقرات (x) إلى (ee)، (yy) إلى (bbb) و(ggg) إلى (jjj) أعلاه؛

R^1 هي على نحو ملائم كما تم التعريف في أي من الفقرات (v) إلى (ee) و(tt) إلى (bbb) أعلاه وتكون بشكل خاص كما تم التعريف في أي من الفقرات (x) إلى (ee) و(yy) إلى (bbb) أعلاه؛

R^2 هي على نحو ملائم كما تم التعريف في أي من الفقرات (ff) إلى (kk)، (ccc) و(ddd) أعلاه، وتكون بشكل خاص كما تم التعريف في أي من الفقرات (gg) إلى (kk)، (ccc) و(ddd) أعلاه؛ و

R^3 هي على نحو ملائم كما تم التعريف في أي من الفقرات (ll) إلى (qq) أعلاه، وتكون بشكل خاص كما تم التعريف في أي من الفقرات (mm) إلى (qq) أعلاه.

وهناك مجموعة أخرى خاصة للمركبات الخاصة بالاختراع هي مشتقات pyridine وpyrazine لها الصيغة I أعلاه حيث :-

W هي على نحو ملائم كما تم التعريف في أي من الفقرات (a) إلى (b) أعلاه؛

J هي على نحو ملائم كما تم التعريف في أي من الفقرات (c) إلى (d) أعلاه؛

G_1، G_2، G_3 وG_4 هي على نحو ملائم كما تم التعريف في أي من الفقرات (e) إلى (j) أعلاه؛

الحلقة A هي على نحو ملائم كما تم التعريف في أي من الفقرات (k) إلى (u)، (rr)، (ss)، (eee) و(fff) أعلاه وتكون بشكل خاص كما تم التعريف في أي من الفقرات (l) إلى (u)، (rr)، (ss)، (eee) و(fff) أعلاه؛

R^1 هي على نحو ملائم كما تم التعريف في أي من الفقرات (v) إلى (ee)، (tt) إلى (bbb) و(ggg) إلى (jjj) أعلاه وتكون بشكل خاص كما تم التعريف في أي من الفقرات (x) إلى (ee)، (yy) إلى (bbb) و(ggg) إلى (jjj) أعلاه؛

R^2 هي على نحو ملائم كما تم التعريف في أي من الفقرات (ff) إلى (kk)، (ccc)، (ddd)، (kkk) و(lll) أعلاه، وتكون بشكل خاص كما تم التعريف في أي من الفقرات (gg) إلى (kk)، (ccc)، (ddd)، (kkk) و(lll) أعلاه؛ و

R^3 هي على نحو ملائم كما تم التعريف في أي من الفقرات (ll) إلى (qq) و(mmm) أعلاه، وتكون بشكل خاص كما تم التعريف في أي من الفقرات (mm) إلى (qq) و(mmm) أعلاه.

وهناك مجموعة أخرى خاصة للمركبات الخاصة بالاختراع هي مشتقات pyridine وpyrazine لها الصيغة I أعلاه حيث :-

W هي على نحو ملائم كما تم التعريف في أي من الفقرات (a) إلى (b) أعلاه؛

J هي على نحو ملائم كما تم التعريف في أي من الفقرات (c) إلى (d) أعلاه؛

G_1، G_2، G_3 وG_4 هي على نحو ملائم كما تم التعريف في أي من الفقرات (e) إلى (j) و(nnn) أعلاه؛

الحلقة A هي على نحو ملائم كما تم التعريف في أي من الفقرات (k) إلى (u)، (rr)، (ss)، (eee)، (fff) و(ooo) إلى (ttt) أعلاه وتكون بشكل خاص كما تم التعريف في أي من الفقرات (l) إلى (u)، (rr)، (ss)، (eee)، (fff) و(ooo) إلى (ttt) أعلاه؛

R^1 هي على نحو ملائم كما تم التعريف في أي من الفقرات (v) إلى (ee)، (tt) إلى (bbb)، (ggg) إلى (jjj) و(uuu) إلى () أعلاه وتكون بشكل خاص كما تم التعريف في أي من الفقرات (x) إلى (ee)، (yy) إلى (bbb)، (ggg) إلى (jjj) و(uuu) إلى () أعلاه؛

R^2 هي على نحو ملائم كما تم التعريف في أي من الفقرات (ff) إلى (kk)، (ccc)، (ddd)، (kkk)، (lll) و(yyy) إلى (cccc) أعلاه، وتكون بشكل خاص كما تم التعريف في أي من الفقرات (gg) إلى (kk)، (ccc)، (ddd)، (kkk)، (lll) و(yyy) إلى (cccc) أعلاه؛ و

R^3 هي على نحو ملائم كما تم التعريف في أي من الفقرات (ll) إلى (qq)، (mmm)، (dddd) و(eeee) أعلاه، وتكون بشكل خاص كما تم التعريف في أي من الفقرات (mm) إلى (qq)، (mmm)، (dddd) و(eeee) أعلاه.

وهناك مجموعة خاصة أخرى للمركبات الخاصة بالاختراع هي مشتقات pyridine وpyrazine لها الصيغة I أعلاه، حيث :-

W عبارة عن CH أو N؛

J عبارة عن O أو S؛

يتم اختيار كل G_1، G_2، G_3 وG_4 من CH و N بشرط أن لا تعبر أكثر من واحدة من G_1 ، وG_2، G_3 وG_4، N؛

الحلقة A عبارة عن phenyl ، أو pyrazol-4-yl أو pyridin-3-yl ، حيث تكون الحلقة المذكورة بها استبدال بـ :

hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, methoxymethyl, ethoxymethyl, propoxymethyl, 2-methoxyethoxy, 2-ethoxyethoxy, methylsulphonyl, ethylsulphonyl, propylsulphonyl, methylsulphamoyl, ethylsulphamoyl, propylsulphamoyl, dimethylsulphamoyl, diethylsulphamoyl, cyclopropylsulphamoyl,

methanesulphonamido, ethanesulphonamido, acetamido, carbamoyl, methylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, 2-dimethylaminoethylcarbamoyl, dimethylaminomethylcarbamoyl, cyano, aminomethyl, 2-aminoethyl, 3-aminopropyl, dimethylaminomethyl, diethylaminomethyl, 2-dimethylaminoethyl, 2-diethylaminoethyl, 3-dimethylaminopropoxy, 2-dimethylaminoethoxy, dimethylaminomethoxy, pyrrolidin-1-yl, piperazin-1-yl, piperidin-4-yl, morpholino, pyrrolidin-1-ylmethyl, morpholinomethyl, piperazin-1-ylmethyl, piperidin-4-ylmethyl, 2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl, 2-(morpholino)ethyl, 2-(piperazin-1-yl)ethyl, 2-(piperidin-4-yl)ethyl, 4-hydroxypiperidine-1-carbonyl, 1-methyl-4-piperidyl, 1-ethyl-4-piperidyl, 1-isopropyl-4-piperidyl, 1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl or 1-methyl-1-oxido-piperidin-1-ium-4-yl,

و بها استبدال اختياري بـــ methoxy ، ethoxy ، propoxy ، fluoro ، bromo أو chloro ؛ أو الحلقة A عبارة عن :

quinolyl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl, 1*H*-indazol-5-yl, 1*H*-indol-5-yl, 1*H*-indol-6-yl, 1,3-benzodioxol-5-yl or naphthyl, optionally substituted with hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, methoxymethyl, ethoxymethyl, propoxymethyl, 2-methoxyethoxy, 2-ethoxyethoxy, methylsulphonyl, ethylsulphonyl, propylsulphonyl, methylsulphamoyl, ethylsulphamoyl, propylsulphamoyl, dimethylsulphamoyl, diethylsulphamoyl, cyclopropylsulphamoyl, methanesulphonamido, ethanesulphonamido, acetamido, carbamoyl, methylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, 2-dimethylaminoethylcarbamoyl, dimethylaminomethylcarbamoyl, cyano, aminomethyl, 2-

aminoethyl, 3-aminopropyl, dimethylaminomethyl, diethylaminomethyl, 2-dimethylaminoethyl, 2-diethylaminoethyl, 3-dimethylaminopropoxy, 2-dimethylaminoethoxy, dimethylaminomethoxy, pyrrolidin-1-yl, piperazin-1-yl, piperidin-4-yl, morpholino, pyrrolidin-1-ylmethyl, morpholinomethyl, piperazin-1-ylmethyl, piperidin-4-ylmethyl, 2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl, 2-(morpholino)ethyl, 2-(piperazin-1-yl)ethyl, 2-(piperidin-4-yl)ethyl, 4-hydroxypiperidine-1-carbonyl, 1-methyl-4-piperidyl, 1-ethyl-4-piperidyl, 1-isopropyl-4-piperidyl, 1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl or 1-methyl-1-oxido-piperidin-1-ium-4-yl, and optionally substituted with methoxy, ethoxy, propoxy, fluoro, bromo, chloro, hydroxyl or amino;

n عبارة عن صفر، ١ أو ٢ وعندما تكون n عبارة عن ٢، كل مجموعة R^3 يمكن أن تكون متشابهة أو مختلفة، وكل مجموعة R^3 موجودة يتم اختيارها من hydrogen ، halogeno ، cyano ، OR^9، trifluoromethyl ، alkyl (1-4C) ، methoxy ، ethoxy ، propoxy ، حيث R^9 عبارة عن trifluoromethyl أو 2,2,2-trifluoroethyl ؛ أو ملح منه مقبول صيدلانياً.

وهناك مجموعة خاصة أخرى للمركبات الخاصة بالاختراع هي مشتقات pyridine وpyrazine لها الصيغة I أعلاه، حيث :-

W عبارة عن CH أو N؛

J عبارة عن O أو S؛

يتم اختيار كل G_1، G_2، G_3 وG_4 من CH وN بشرط أن لا تعبر أكثر من واحدة من G_1، G_2، G_3 وG_4 عن N؛

الحلقة A عبارة عن :

phenyl ، و pyrazol-4-yl أو pyridin-3-yl ، حيث يوجد بالحلقة المذكورة استبدال بـــ

hydroxymethyl, methoxymethyl, 2-methoxyethoxy, ethylsulphonyl, methylsulphamoyl, dimethylsulphamoyl, cyclopropylsulphamoyl, methanesulphonamido, acetamido, carbamoyl, methylcarbamoyl, 2-dimethylaminoethylcarbamoyl, cyano, aminomethyl, dimethylaminomethyl, pyrrolidin-1-yl, piperazin-1-yl, piperidin-4-yl, pyrrolidin-1-ylmethyl, morpholinomethyl, 4-hydroxypiperidine-1-carbonyl, 1-methyl-4-piperidyl, 1-ethyl-4-piperidyl, 1-isopropyl-4-piperidyl, 3-dimethylaminopropoxy, 1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl or 1-methyl-1-oxido-piperidin-1-ium-4-yl,

وبها استبدال اختياري بـــ methoxy ؛ أو الحلقة A عبارة عن :

quinolyl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl, 1*H*-indazol-5-yl, 1*H*-indol-5-yl, 1*H*-indol-6-yl, 1,3-benzodioxol-5-yl or naphthyl,

بها استبدال اختياري بـــ

hydroxymethyl, methoxymethyl, 2-methoxyethoxy, ethylsulphonyl, methylsulphamoyl, dimethylsulphamoyl, cyclopropylsulphamoyl, methanesulphonamido, acetamido, carbamoyl, methylcarbamoyl, 2-dimethylaminoethylcarbamoyl, cyano, aminomethyl, dimethylaminomethyl, pyrrolidin-1-yl, piperazin-1-yl, piperidin-4-yl, pyrrolidin-1-ylmethyl, morpholinomethyl, 4-hydroxypiperidine-1-carbonyl, 1-methyl-4-piperidyl, 1-

ethyl-4-piperidyl, 1-isopropyl-4-piperidyl, 3-dimethylaminopropoxy, 1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl or 1-methyl-1-oxido-piperidin-1-ium-4-yl,

بها استبدال اختياري بـــ methoxy ؛

n عبارة عن صفر، ١ أو ٢ وعندما تكون n عبارة عن ٢، كل مجموعة R^3 يمكـــن أن تكـــون متشابهة أو مختلفة، وكل مجموعة R^3 موجودة يتم اختيارها من hydrogen ، halogeno ، OR^9، trifluoromethyl ، alkyl (1-4C) ، حيث R^9 عبارة عن trifluoromethyl ؛ أو ملح منه مقبـــول صيدلانياً.

وهناك مجموعة خاصة أخرى للمركبات الخاصة بالاختراع هي مـــشتقات pyridine وpyrazine لها الصيغة I أعلاه، حيث :-

W عبارة عن CH أو N؛

J عبارة عن O أو S؛

يتم اختيار كل G_1، G_2، G_3 وG_4 من CH و N بشرط أن لا تعبر أكثر من واحدة مـــن G_1، G_2، G_3 وG_4 عن N؛

الحلقة A عبارة عن phenyl ، pyrazol-4-yl ، pyridin-3-yl أو thien-2-yl ، حيث تكون الحلقة المذكورة بها استبدال بـــ

hydroxymethyl, methoxymethyl, 2-methoxyethoxy, ethylsulphonyl, methylsulphonyl, methylsulphonyloxy, methylsulphamoyl, cyclopropylsulphamoyl, dimethylsulphamoyl, 2-hydroxyethylsulphamoyl, cyclopropylsulphamoyl, methanesulphonamido, acetamido,

carbamoyl, methylcarbamoyl, cyclopropylcarbamoyl, 2-hydroxyethylcarbamoyl, dimethylamino, 2-dimethylaminoethylcarbamoyl, 2-diethylaminoethylcarbamoyl, 3-diethylaminopropylcarbamoyl, cyano, cyanomethyl, aminomethyl, dimethylaminomethyl, pyrrolidin-1-yl, piperazin-1-yl, piperidin-4-yl, pyrazol-3-yl, pyrrolidin-1-ylmethyl, morpholino, morpholinomethyl, 2-morpholinoethylcarbamoyl, morpholine-4-carbonyl, morpholinosulphonyl, 4-hydroxypiperidine-1-carbonyl, 2-pyrrolidin-1-ylethylcarbamoyl, piperidin-1-yl, piperidin-4-yl, 1-methyl-4-piperidyl, 1-ethyl-4-piperidyl, 1-isopropyl-4-piperidyl, 1-piperidylmethyl, piperidine-4-carbonylamino, 4-methylpiperazine-1-carbonyl, 4-methylpiperazin-1-yl, 3-dimethylaminopropoxy, 1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl or 1-methyl-1-oxido-piperidin-1-ium-4-yl,

و بها استبدال اختياري بـــ methoxy ، methyl أو fluoro ؛

أو الحلقة A عبارة عن :

quinolyl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl, 1*H*-indazol-5-yl, 1*H*-indol-5-yl, 1*H*-indol-6-yl, 1,3-benzodioxol-5-yl or naphthyl,

بها استبدال اختياري بـــ :

hydroxymethyl, methoxymethyl, 2-methoxyethoxy, ethylsulphonyl, methylsulphonyl, methylsulphonyloxy, methylsulphamoyl, cyclopropylsulphamoyl, dimethylsulphamoyl, 2-hydroxyethylsulphamoyl, cyclopropylsulphamoyl, methanesulphonamido, acetamido,

carbamoyl, methylcarbamoyl, cyclopropylcarbamoyl, 2-hydroxyethylcarbamoyl, dimethylamino, 2-dimethylaminoethylcarbamoyl, 2-diethylaminoethylcarbamoyl, 3-diethylaminopropylcarbamoyl, cyano, cyanomethyl, aminomethyl, dimethylaminomethyl, pyrrolidin-1-yl, piperazin-1-yl, piperidin-4-yl, pyrazol-3-yl, pyrrolidin-1-ylmethyl, morpholino, morpholinomethyl, 2-morpholinoethylcarbamoyl, morpholine-4-carbonyl, morpholinosulphonyl, 4-hydroxypiperidine-1-carbonyl, 2-pyrrolidin-1-ylethylcarbamoyl, piperidin-1-yl, piperidin-4-yl, 1-methyl-4-piperidyl, 1-ethyl-4-piperidyl, 1-isopropyl-4-piperidyl, 1-piperidylmethyl, piperidine-4-carbonylamino, 4-methylpiperazine-1-carbonyl, 4-methylpiperazin-1-yl, 3-dimethylaminopropoxy, 1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl or 1-methyl-1-oxido-piperidin-1-ium-4-yl,

٥

١٠

وبها استبدال اختياري بـــ methoxy ، methyl أو fluoro ؛

n عبارة عن صفر، ١ أو ٢ وعندما تكون n عبارة عن ٢، كل مجموعة R^3 يمكـــن أن تكـــون متشابهة أو مختلفة، وكل مجموعة R^3 موجودة يتم اختيارها من hydrogen ، halogeno ، OR^9، trifluoromethyl ، alkyl (1-4C) ، حيث R^9 عبارة عن trifluoromethyl ؛ أو ملح منه مقبـــول صيدلانياً.

١٥

وهناك مجموعة خاصة أخرى للمركبات الخاصة بالاختراع هي مـــشتقات pyridine وpyrazine لها الصيغة I أعلاه حيث :-

عندما W عبارة عن CH وJ عبارة عن O؛

كل G_1، G_2، G_3 وG_4 يتم اختيارها من CH و N بشرط أن لا تعبر أكثر من واحدة من G_1، G_2، G_3 وG_4 عن N؛

الحلقة A عبارة عن :

4-(hydroxymethyl)phenyl, 3-(hydroxymethyl)phenyl, 4-(methoxymethyl)phenyl, 3-(methoxymethyl)phenyl, 2-(methoxymethyl)phenyl, 4-(2-methoxyethoxy)phenyl, 3-(ethylsulphonyl)phenyl, 4-(ethylsulphonyl)phenyl, 3-(methylsulphamoyl)phenyl, 4-(dimethylsulphamoyl)phenyl, 3-(dimethylsulphamoyl)phenyl, 4-(cyclopropylsulphamoyl)phenyl, 4-methanesulphonamidophenyl, 3-acetamidophenyl, 3-carbamoylphenyl, 3-(methylcarbamoyl)phenyl, 4-(2-dimethylaminoethylcarbamoyl)phenyl, 3-(2-dimethylaminoethylcarbamoyl)phenyl, 4-cyanophenyl, 3-cyanophenyl, 3-(aminomethyl)phenyl, 4-(aminomethyl)phenyl, 4-(dimethylaminomethyl)phenyl,

3-pyrrolidin-1-ylphenyl, 3-(piperazin-1-yl)phenyl, 4-piperazin-1-ylphenyl, 4-(4-piperidyl)phenyl,3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)phenyl, 4-(morpholinomethyl)phenyl, 3-(morpholinomethyl)phenyl, 4-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)phenyl, 4-(piperazin-1-yl)-2-(methoxy)phenyl, 1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl, 6-piperazin-1-yl-3-pyridyl, 1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl, 1-(1-ethyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl, 1-(1-isopropyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl, 6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl, 1-(1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl, 1-(1-methyl-1-oxido-piperidin-1-ium-4-yl)pyrazol-4-yl, quinol-8-yl, quinol-3-yl, quinol-4-yl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl,

1*H*-indazol-5-yl, 1*H*-indol-5-yl, 1*H*-indol-6-yl, 1,3-benzodioxol-5-yl or 1-naphthyl;

n عبارة عن صفر، ١ أو ٢ وعندما تكون n عبارة عن ٢، كل مجموعة R^3 يمكن أن تكون متشابهة أو مختلفة، و

كل مجموعة R^3 موجودة يتم اختيارها من hydrogen ، fluoro ، bromo ، chloro ، OR^9، trifluoromethyl ، methyl أو propyl ، حيث R^9 عبارة عن trifluoromethyl ؛

وعندما W عبارة عن CH و J عبارة عن S؛

تعبر كل G_1، G_2، G_3 وG_4 عن CH؛

الحلقة A عبارة عن :

1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl or 1-(1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl;

و n عبارة عن صفر؛

وعندما W عبارة عن N و J عبارة عن O؛

كل G_1، G_2، G_3 وG_4 هي CH؛

الحلقة A عبارة عن 1-(1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl ؛ و n عبارة عن صفر؛

وعندما W عبارة عن N و J عبارة عن S؛

كل G_1، G_2، G_3 وG_4 هي CH؛

الحلقة A عبارة عن 1-(1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl ؛ و n عبارة عن صفر؛ أو ملح منه مقبول صيدلانياً.

وهناك مجموعة خاصة أخرى للمركبات الخاصة بالاختراع هي مشتقات pyridine و pyrazine لها الصيغة I أعلاه حيث :-

٥ عندما تكون W عبارة عن CH و J عبارة عن O؛

كل G_1، G_2، G_3 و G_4 يتم اختيارها من CH و N بشرط أن لا تعبر أكثر من واحدة من G_1، G_2، G_3 و G_4 عن N؛

الحلقة A عبارة عن :

4-(dimethylaminomethyl)phenyl, 3-(aminomethyl)phenyl, 4-(aminomethyl)phenyl, 4-(ethylsulphonyl)phenyl, 3-(methylsulphonyl)phenyl, 3-(ethylsulphonyl)phenyl, 3-(methylsulphonyloxy)phenyl, 3-(2-dimethylaminoethylcarbamoyl)phenyl, 3-(2-diethylaminoethylcarbamoyl)phenyl, 3-dimethylaminophenyl, 4-(2-ethoxyethoxy)phenyl, 3-(methoxymethyl)phenyl, 4-(hydroxymethyl)phenyl, 4-(2-hydroxyethylcarbamoyl) phenyl, 3-(methylcarbamoyl)phenyl, 3-(cyclopropylcarbamoyl)phenyl, 3-acetamidophenyl, 4-methanesulphonamidophenyl, 4-(dimethylsulphamoyl)phenyl, 4-(cyclopropylsulphamoyl)phenyl, 3-(cyclopropylsulphamoyl)phenyl, 3-(methylsulphamoyl) phenyl, 4-(2-hydroxyethylsulphamoyl)phenyl, 3-carbamoylphenyl, 4-carbamoylphenyl, 3-(hydroxymethyl)phenyl, 2-(methoxymethyl)phenyl, 4-(methoxymethyl)phenyl, 3-(dimethylsulphamoyl)phenyl, 3-cyanophenyl, 3-

(cyanomethyl) phenyl, 4-(cyanomethyl)phenyl, 4-(2-dimethylaminoethylcarbamoyl) phenyl, 4-(3-dimethylaminopropylcarbamoyl)phenyl, 4-cyanophenyl, 3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)phenyl, 3-(2-pyrrolidin-1-ylethylcarbamoyl)phenyl, 4-(morpholinomethyl) phenyl, 3-morpholinophenyl, 3-(2-morpholinoethylcarbamoyl)phenyl, 4-(morpholine-4-carbonyl)phenyl, 5-morpholinosulphonyl-phenyl, 3-piperazin-1-ylphenyl, 4-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)phenyl, 4-piperazin-1-ylphenyl, 4-(piperazin-1-yl)-2-(fluoro)phenyl, 3-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl, 3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl, 3-(piperidine-4-carbonylamino)phenyl, 3-(pyrazol-3-yl)phenyl, 4-(4-piperidyl) phenyl, 3-(1-piperidyl)phenyl, 3-(1-piperidylmethyl)phenyl, 3-(morpholinomethyl) phenyl, 3-pyrrolidin-1-ylphenyl, 4-(piperazin-1-yl)-2-(methoxy)phenyl, 6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl, 1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl, 1-(4-piperidyl)-3-(methyl)pyrazol-4-yl, 1-(1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl, 1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl, 1-(1-ethyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl, 1-(1-isopropyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl, 1-(1-methyl-1-oxido-piperidin-1-ium-4-yl)pyrazol-4-yl, 6-piperazin-1-yl-3-pyridyl, 6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-pyridyl, 5-(hydroxymethyl)thien-2-yl, quinol-8-yl, quinol-3-yl, quinol-4-yl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl, 1*H*-indazol-5-yl, 1*H*-indol-5-yl, 1*H*-indol-6-yl, 1,3-benzodioxol-5-yl or 1-naphthyl;

n عبارة عن صفر، ١ أو ٢ وعندما تكون n عبارة عن ٢، كل مجموعة R^3 يمكن أن تكون متشابهة أو مختلفة، وكل مجموعة R^3 موجودة يتم اختيارها من hydrogen ، fluoro ، bromo ، chloro ، OR^9 ، trifluoromethyl ، methyl أو propyl ، حيث R^9 عبارة عن trifluoromethyl

وعندما تكون W عبارة عن CH و J عبارة عن S؛

كل G_1، G_2، G_3 و G_4 هي CH؛

الحلقة A عبارة عن :

1-(1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl, 1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl,

1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl, 3-(dimethylsulphamoyl)phenyl, 3-piperazin-1-ylphenyl, 6-piperazin-1-yl-3-pyridyl, 3-(1-piperidyl)phenyl, 3-pyrrolidin-1-ylphenyl, 4-(morpholinomethyl)phenyl, 6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-pyridyl, 3-morpholinophenyl, 3-methylsulphonylphenyl, 3-(morpholinomethyl)phenyl, 4-piperazin-1-ylphenyl, 4-(dimethylsulphamoyl)phenyl, 3-ethylsulphonylphenyl, 3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl, 3-dimethylaminophenyl, 3-(cyanomethyl)phenyl, 3-(methoxymethyl)phenyl, 3-methylsulphonyloxyphenyl or 4-(cyanomethyl)phenyl;

و n عبارة عن صفر؛

وعندما تكون W عبارة عن N و J عبارة عن O؛

كل G_1، G_2، G_3 و G_4 هي CH؛

وعندما توكن W عبارة عن N و J عبارة عن S؛

كل G_1، G_2، G_3 و G_4 هي CH؛

الحلقة A عبارة عن :

1-(1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl or 1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl

و n عبارة عن صفر؛ أو ملح منه مقبول صيدلانياً.

هناك مجموعة خاصة أخرى للمركبات الخاصة بالاختراع هي pyridine مشتق من الصيغة I أعلاه حيث :-

W عبارة عن CH؛

J عبارة عن O؛

كل G_1، G_2، G_3 وG_4 يتم اختيارها من CH و N بشرط أن لا تعبر أكثر من واحدة من G_1، G_2، G_3 وG_4 عن N؛

الحلقة A عبارة عن :

4-(dimethylaminomethyl)phenyl, 3-(aminomethyl)phenyl, 4-(aminomethyl)phenyl, 4-(ethylsulphonyl)phenyl, 3-(ethylsulphonyl)phenyl, 3-(2-dimethylaminoethylcarbamoyl) phenyl, 4-(2-methoxyethoxy)phenyl, 3-(methoxymethyl)phenyl, 4-(hydroxymethyl)phenyl, 3-(methylcarbamoyl)phenyl, 3-acetamidophenyl, 4-methanesulphonamidophenyl, 4-(dimethylsulphamoyl)phenyl, 4-(cyclopropylsulphamoyl)phenyl, 3-(methylsulphamoyl)phenyl, 3-carbamoylphenyl, 3-(hydroxymethyl)phenyl, 2-(methoxymethyl)phenyl, 4-(methoxymethyl)phenyl, 3-(dimethylsulphamoyl)phenyl, 3-cyanophenyl, 4-(2-imethylaminoethylcarbamoyl)phenyl,

4-cyanophenyl, 3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)phenyl, 4-(morpholinomethyl)phenyl, 3-piperazin-1-ylphenyl, 4-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)phenyl, 4-piperazin-1-ylphenyl, 4-(4-piperidyl)phenyl, 3-(morpholinomethyl)phenyl, 3-pyrrolidin-1-ylphenyl, 4-(piperazin-1-yl)-2-(methoxy)phenyl, 6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl, 1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl, 1-(1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl, 1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl, 1-(1-ethyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl, 1-(1-isopropyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl, 1-(1-methyl-1-oxido-piperidin-1-ium-4-yl)pyrazol-4-yl, 6-piperazin-1-yl-3-pyridyl, quinol-8-yl, quinol-3-yl, quinol-4-yl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl, 1*H*-indazol-5-yl, 1*H*-indol-5-yl, 1*H*-indol-6-yl, 1,3-benzodioxol-5-yl or 1-naphthyl;

n عبارة عن صفر، ١ أو ٢ وعندما تكون n عبارة عن ٢، كل مجموعة R^3 يمكن أن تكون متشابهة أو مختلفة، وكل مجموعة R^3 موجودة يتم اختيارها من hydrogen ، fluoro ، bromo ، chloro ، OR^9 ، trifluoromethyl ، methyl أو propyl ، حيث R^9 عبارة عن trifluoromethyl ؛ أو ملح منه مقبول صيدلانياً.

هناك مجموعة خاصة أخرى للمركبات الخاصة بالاختراع هي مشتقات pyridine لها الصيغة I أعلاه حيث :-

W عبارة عن CH؛

J عبارة عن O؛

كل G_1، G_2، G_3 وG_4 يتم اختيارها من CH و N بشرط أن لا تعبر أكثر من واحدة من G_1 ، G_2، G_3 وG_4 عن N؛

الحلقة A عبارة عن :

4-(dimethylaminomethyl)phenyl, 3-(aminomethyl)phenyl, 4-(aminomethyl)phenyl, 4-(ethylsulphonyl)phenyl, 3-(methylsulphonyl)phenyl, 3-(ethylsulphonyl)phenyl, 3-(methylsulphonyloxy)phenyl, 3-(2-dimethylaminoethylcarbamoyl)phenyl, 3-(2-diethylaminoethylcarbamoyl)phenyl, 3-dimethylaminophenyl, 4-(2-methoxyethoxy)phenyl, 3-(methoxymethyl)phenyl, 4-(hydroxymethyl)phenyl, 4-(2-hydroxyethylcarbamoyl)phenyl, 3-(methylcarbamoyl)phenyl, 3-(cyclopropylcarbamoyl)phenyl, 3-acetamidophenyl, 4-methanesulphonamidophenyl, 4-(dimethylsulphamoyl)phenyl, 4-(cyclopropylsulphamoyl)phenyl, 3-(cyclopropylsulphamoyl)phenyl, 3-(methylsulphamoyl)phenyl, 4-(2-hydroxyethylsulphamoyl)phenyl, 3-carbamoylphenyl, 4-carbamoylphenyl, 3-(hydroxymethyl)phenyl, 2-(methoxymethyl)phenyl, 4-(methoxymethyl)phenyl, 3-(dimethylsulphamoyl)phenyl, 3-cyanophenyl, 3-(cyanomethyl)phenyl, 4-(cyanomethyl)phenyl, 4-(2-dimethylaminoethylcarbamoyl)phenyl, 4-(3-dimethylaminopropylcarbamoyl)phenyl, 4-cyanophenyl, 3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)phenyl, 3-(2-pyrrolidin-1-ylethylcarbamoyl)phenyl, 4-(morpholinomethyl) phenyl, 3-morpholinophenyl, 3-(2-morpholinoethylcarbamoyl) phenyl, 4-(morpholine-4-carbonyl)phenyl, 5-morpholinosulphonyl-phenyl, 3-piperazin-1-ylphenyl, 4-(4-

hydroxypiperidine-1-carbonyl)phenyl, 4-piperazin-1-ylphenyl, 4-(piperazin-1-yl)-2-(fluoro)phenyl, 3-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl, 3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl, 3-(piperidine-4-carbonylamino)phenyl, 3-(pyrazol-3-yl)phenyl, 4-(4-piperidyl)phenyl, 3-(1-piperidyl)phenyl, 3-(1-piperidylmethyl)phenyl, 3-(morpholinomethyl) phenyl, 3-pyrrolidin-1-ylphenyl, 4-(piperazin-1-yl)-2-(methoxy)phenyl, 6-(3-dimethylaminopropoxy)pyridin-3-yl, 1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl, 1-(4-piperidyl)-3-(methyl)pyrazol-4-yl, 1-(1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl, 1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl, 1-(1-ethyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl, 1-(1-isopropyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl, 1-(1-methyl-1-oxido-piperidin-1-ium-4-yl)pyrazol-4-yl, 6-piperazin-1-yl-3-pyridyl, 6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-pyridyl, 5-(hydroxymethyl)thien-2-yl, quinol-8-yl, quinol-3-yl, quinol-4-yl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl, 1*H*-indazol-5-yl, 1*H*-indol-5-yl, 1*H*-indol-6-yl, 1,3-benzodioxol-5-yl or 1-naphthyl;

n عبارة عن صفر، ١ أو ٢ وعندما تكون n عبارة عن ٢، كل مجموعة R^3 يمكن أن تكون متشابهة أو مختلفة، و كل مجموعة R^3 موجودة يتم اختيارها من hydrogen ، fluoro ، bromo ، chloro ، OR^9 ، trifluoromethyl ، methyl أو propyl ، حيث R^9 عبارة عن trifluoromethyl أو ملح منه مقبول صيدلانياً.

هناك مجموعة خاصة أخرى للمركبات الخاصة بالاختراع هي مشتقات pyridine لها الصيغة I أعلاه حيث :-

W عبارة عن CH؛

J عبارة عن S؛

كل G_1، G_2، G_3 وG_4 هي CH؛

الحلقة A عبارة عن :1-(1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl

n عبارة عن صفر؛ أو ملح منه مقبول صيدلانياً.

هناك مجموعة خاصة أخرى للمركبات الخاصة بالاختراع هي pyridine مشتق من الصيغة I أعلاه حيث :-

W عبارة عن CH؛

J عبارة عن S؛

كل G_1، G_2، G_3 وG_4 هي CH؛

الحلقة A عبارة عن :

1-(1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl, 1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl, 1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl, 3-(dimethylsulphamoyl)phenyl, 3-piperazin-1-ylphenyl, 6-piperazin-1-yl-3-pyridyl, 3-(1-piperidyl)phenyl, 3-pyrrolidin-1-ylphenyl, 4-(morpholinomethyl)phenyl, 6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-pyridyl, 3-morpholinophenyl, 3-methylsulphonylphenyl, 3-(morpholinomethyl)phenyl, 4-piperazin-1-ylphenyl, 4-(dimethylsulphamoyl)phenyl, 3-ethylsulphonylphenyl, 3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl,

3-dimethylaminophenyl, 3-(cyanomethyl)phenyl, 3-(methoxymethyl)phenyl, 3-methylsulphonyloxyphenyl or 4-(cyanomethyl)phenyl;

n عبارة عن صفر؛ أو ملح منه مقبول صيدلانياً.

هناك مجموعة خاصة أخرى للمركبات الخاصة بالاختراع هي مشتقات pyrazine لها الصيغة I أعلاه حيث :-

W عبارة عن N؛

J عبارة عن O؛

كل G_1، G_2، G_3 وG_4 هي CH؛

الحلقة A عبارة عن 1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl ؛

n عبارة عن صفر؛ أو ملح منه مقبول صيدلانياً.

وهناك مجموعة خاصة أخرى للمركبات الخاصة بالاختراع هي pyrazine مشتق من الصيغة I أعلاه حيث :-

W عبارة عن N؛

J عبارة عن S؛

كل G_1، G_2، G_3 وG_4 هي CH؛

الحلقة A عبارة عن ١-(٤-ببريديل) pyrazol-4-yl ؛

n عبارة عن صفر؛ أو ملح منه مقبول صيدلانياً.

وهناك مجموعة أخرى خاصة للمركبات الخاصة بالاختراع هي مشتقات pyridine وpyrazine لها الصيغة I أعلاه، حيث :-

W عبارة عن CH؛

J عبارة عن O؛

كل G_1، G_2، G_3 وG_4 يتم اختيارها من CH وN بشرط أن لا تعبر أكثر من واحدة من G_1 ، G_2، G_3 وG_4 عن N؛

الحلقة A عبارة عن :

phenyl, pyrazol-4-yl, pyridin-3-yl, thien-2-yl, thiazol-5-yl, 1*H*-1,2,3-triazol-4-yl or 3*H*-1,2,3-triazol-5-yl ring, wherein said ring is substituted by hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, methoxymethyl, cyanomethyl, acetyl, 2-methoxyacetyl, hydroxyacetyl, 2-hydroxypropionyl, 2-aminoethoxy, 2-methylaminoethoxy, 3-aminopropoxy, 3-methylaminopropoxy, 4-methylaminobutoxy, 2-methoxyethoxy, ethylsulphonyl, methylsulphonyl, methylsulphonyloxy, methylsulphamoyl, cyclopropylsulphamoyl, dimethylsulphamoyl, 2-hydroxyethylsulphamoyl, cyclopropylsulphamoyl, methanesulphonamido, acetamido, carbamoyl, methylcarbamoyl, cyclopropylcarbamoyl, 2-hydroxyethylcarbamoyl, dimethylamino, 2-dimethylaminoethylcarbamoyl, 3-dimethylaminopropylcarbamoyl, 2-diethylaminoethylcarbamoyl, 3-diethylaminopropylcarbamoyl, cyano, cyanomethyl,

aminomethyl, dimethylaminomethyl, 2-(dimethylamino)ethoxy, 2-(diethylamino)ethoxy, 3-(dimethylamino)propoxy, 3-(diethylamino)propoxy, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-3-yl, pyrrolidin-2-yl, piperazin-1-yl, piperidin-4-yl, piperidin-3-yl, pyrazol-3-yl, tetrahydropyran-2-yl, tetrahydropyran-4-yl, azetidinyl, 1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazinyl, imidazolinyl, azepanyl, 1*H*-imidazolyl, 1,4-diazepanyl, (1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octanyl, quinuclidinyl, (3R)-quinuclidinyl, 3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-2*H*-quinolinyl, 3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1H-pyrrolo[2,1-c]pyrazinyl, pyrrolidin-1-ylmethyl, piperidin-4-ylmethyl, 1-methylpyrrolidin-3-yl, 1-methylpyrrolidin-3-ylmethyl, 1-methylpyrrolidin-3-ylmethoxy, 1-methylpyrrolidin-3-yloxy, 2-(1-methylpyrrolidin-3-yl)ethoxy, 2-pyrrolidin-1-ylethyl, 3-pyrrolidin-1-ylpropyl, 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethoxy, 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethylcarbamoyl, piperidin-3-ylmethyl, 1-methyl-piperidin-3-yl, 1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy, 1-methyl-piperidin-3-yloxy, piperidin-3-ylmethoxy, 2-(1-methyl-piperidin-3-yl)ethoxy, 3-(1-methyl-piperidin-3-yl)propoxy, piperidin-4-yloxy, 1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy, azetidin-3-ylmethyl, 2-azetidinylethyl, 3-azetidinylpropyl, 1-methyl-azetidin-3-yl, 1-methyl-azetidin-3-ylmethyl, 2-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)ethyl, 3-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)propyl, 3-(3-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)propyl, 2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethyl, 3-(4-hydroxypiperidin-1-yl)propyl, 1-acetylpiperidin-4-yl, 1-methoxyacetylpiperidin-4-yl, 1-hydroxyacetylpiperidin-4-yl, 1-hydroxyacetylpiperidin-4-yl, 1-(2-hydroxypropionyl)piperidin-4-yl, 5-(methylcarbamoyl)-1-methyl-pyrrolidin-3-yl, 3-pyrrolidin-1-ylpropoxy, 2-pyrrolidin-1-ylethoxy, 2-(1-methylpiperidin-2-yl)ethoxy, 3-

(1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazin-4-yl)propoxy, 2-(piperazin-1-yl)ethyl, 2-(1-methyl-piperazin-4-yl)ethoxy, 3-(1-methyl-piperazin-4-yl)propoxy, 2-(1-methyl-piperazin-4-yl)ethyl, 3-(1-methyl-piperazin-4-yl)propyl, 3-(1-sulphonyl-piperazin-4-yl)propoxy, 3-(1-methylsulphonylpiperazin-4-yl)-propoxy, 3-(1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazin-4-yl)propoxy, (1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy, [(2E)-4-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)but-2-en-1-yl]oxidanyl, (3R)-quinuclidin-8-ylcarbamoyl, morpholino, morpholinomethyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, 2-morpholinoethoxy, 3-morpholinopropoxy, 2-(2-morpholinoethoxy)ethoxy, 2-piperazin-4-ylethoxy, 2-(piperidin-4-yloxy)ethoxy, 2-(azetidin-3-yloxy)ethoxy, 3-(2,6-dimethylpiperazin-4-yl)propoxy, 1-methylpyrrolidin-3-yl-N-methylcarbamoyl, quinuclidinylcarbonyl, 2-imidazolin-1-ylethylcarbamoyl, 2-(piperidin-1-ylmethyl)piperidin-1-ylcarbonyl, 1-ethoxypiperidin-4-ylcarbamoyl, 2-pyrrolidin-1-ylcyclohex-1-yl-N-methylcarbamoyl, 2-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)ethylcarbamoyl, 4-(2-dimethylaminoethyl)piperidin-1-ylcarbonyl, 2-(1-methylpiperidin-2-yl)-pyrrolidin-1-ylcarbonyl, 5-(morpholinylmethyl)pyrrolidin-1-ylcarbonyl, 5-(azepan-1-yl)pyrrolidin-1-ylcarbonyl, 2-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)ethylcarbamyl, 2-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)ethylcarbamyl, 3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-2*H*-quinolin-4-ylcarbamoyl, 1-dimethylaminocyclohex-1-ylmethylcarbamoyl, 2-morpholinoethylcarbamoyl, 2-1*H*-imidazolylethylcarbamoyl, 1-(pyridin-3-yl)piperazin-4-ylcarbonyl, 1-(pyridin-4-yl)piperazin-4-ylcarbonyl, 1,4-diazepanylcarbonyl, 1-(N-dimethylcarbamoylmethyl) piperazin-4-ylcarbonyl, 1-(carbamoylethyl)piperazin-4-ylcarbonyl, ,4,6,7,8,8a-

hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-c]pyrazin-1-ylcarbonyl, morpholine-4-carbonyl, morpholinosulphonyl, 4-hydroxypiperidine-1-carbonyl, 2-pyrrolidin-1-ylethylcarbamoyl, piperidin-1-yl, piperidin-4-yl, 1-methyl-4-piperidyl, 1-methylpiperidin-4-ylmethyl, 1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-ylcarbamoyl, 1-ethyl-4-piperidyl, 1-isopropyl-4-piperidyl, 1-piperidylmethyl, piperidine-4-carbonylamino, 4-methylpiperazine-1-carbonyl, 4-methylpiperazin-1-yl, 3-dimethylaminopropoxy, 1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl or 1-methyl-1-oxido-piperidin-1-ium-4-yl, and optionally substituted with methyl, methoxy, ethoxy, fluoro or hydroxymethyl;

أو الحلقة A عبارة عن

quinolyl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl, 1*H*-indazol-5-yl, 1*H*-indol-5-yl, 1*H*-indol-6-yl, 1,3-benzodioxol-5-yl or naphthyl, optionally substituted by hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, methoxymethyl, cyanomethyl, acetyl, 2-methoxyacetyl, hydroxyacetyl, 2-hydroxypropionyl, 2-aminoethoxy, 2-methylaminoethoxy, 3-aminopropoxy, 3-methylaminopropoxy, 4-methylaminobutoxy, 2-methoxyethoxy, ethylsulphonyl, methylsulphonyl, methylsulphonyloxy, methylsulphamoyl, cyclopropylsulphamoyl, dimethylsulphamoyl, 2-hydroxyethylsulphamoyl, cyclopropylsulphamoyl, methanesulphonamido, acetamido, carbamoyl, methylcarbamoyl, cyclopropylcarbamoyl, 2-hydroxyethylcarbamoyl, dimethylamino, 2-dimethylaminoethylcarbamoyl, 3-dimethylaminopropylcarbamoyl, 2-diethylaminoethylcarbamoyl, 3-diethylaminopropylcarbamoyl, cyano, cyanomethyl,

aminomethyl, dimethylaminomethyl, 2-(dimethylamino)ethoxy, 2-(diethylamino)ethoxy, 3-(dimethylamino)propoxy, 3-(diethylamino)propoxy, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-3-yl, pyrrolidin-2-yl, piperazin-1-yl, piperidin-4-yl, piperidin-3-yl, pyrazol-3-yl, tetrahydropyran-2-yl, tetrahydropyran-4-yl, azetidinyl, 1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazinyl, imidazolinyl, azepanyl, 1*H*-imidazolyl, 1,4-diazepanyl, (1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octanyl, quinuclidinyl, (3R)-quinuclidinyl, 3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-2*H*-quinolinyl, 3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1H-pyrrolo[2,1-c]pyrazinyl, pyrrolidin-1-ylmethyl, piperidin-4-ylmethyl, 1-methylpyrrolidin-3-yl, 1-methylpyrrolidin-3-ylmethyl, 1-methylpyrrolidin-3-ylmethoxy, 1-methylpyrrolidin-3-yloxy, 2-(1-methylpyrrolidin-3-yl)ethoxy, 2-pyrrolidin-1-ylethyl, 3-pyrrolidin-1-ylpropyl, 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethoxy, 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethylcarbamoyl, piperidin-3-ylmethyl, 1-methyl-piperidin-3-yl, 1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy, 1-methyl-piperidin-3-yloxy, piperidin-3-ylmethoxy, 2-(1-methyl-piperidin-3-yl)ethoxy, 3-(1-methyl-piperidin-3-yl)propoxy, piperidin-4-yloxy, 1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy, azetidin-3-ylmethyl, 2-azetidinylethyl, 3-azetidinylpropyl, 1-methyl-azetidin-3-yl, 1-methyl-azetidin-3-ylmethyl, 2-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)ethyl, 3-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)propyl, 3-(3-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)propyl, 2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethyl, 3-(4-hydroxypiperidin-1-yl)propyl, 1-acetylpiperidin-4-yl, 1-methoxyacetylpiperidin-4-yl, 1-hydroxyacetylpiperidin-4-yl, 1-hydroxyacetylpiperidin-4-yl, 1-(2-hydroxypropionyl)piperidin-4-yl, 5-(methylcarbamoyl)-1-methyl-pyrrolidin-3-yl, 3-

pyrrolidin-1-ylpropoxy, 2-pyrrolidin-1-ylethoxy, 2-(1-methylpiperidin-2-yl)ethoxy, 3-(1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazin-4-yl)propoxy, 2-(piperazin-1-yl)ethyl, 2-(1-methyl-piperazin-4-yl)ethoxy, 3-(1-methyl-piperazin-4-yl)propoxy, 2-(1-methyl-piperazin-4-yl)ethyl, 3-(1-methyl-piperazin-4-yl)propyl, 3-(1-sulphonyl-piperazin-4-yl)propoxy, 3-(1-methylsulphonylpiperazin-4-yl)-propoxy, 3-(1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazin-4-yl)propoxy, (1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy, [(2E)-4-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)but-2-en-1-yl]oxidanyl, (3R)-quinuclidin-8-ylcarbamoyl, morpholino, morpholinomethyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, 2-morpholinoethoxy, 3-morpholinopropoxy, 2-(2-morpholinoethoxy)ethoxy, 2-piperazin-4-ylethoxy, 2-(piperidin-4-yloxy)ethoxy, 2-(azetidin-3-yloxy)ethoxy, 3-(2,6-dimethylpiperazin-4-yl)propoxy, 1-methylpyrrolidin-3-yl-N-methylcarbamoyl, quinuclidinylcarbonyl, 2-imidazolin-1-ylethylcarbamoyl, 2-(piperidin-1-ylmethyl)piperidin-1-ylcarbonyl, 1-ethoxypiperidin-4-ylcarbamoyl, 2-pyrrolidin-1-ylcyclohex-1-yl-N-methylcarbamoyl, 2-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)ethylcarbamoyl, 4-(2-dimethylaminoethyl)piperidin-1-ylcarbonyl, 2-(1-methylpiperidin-2-yl)-pyrrolidin-1-ylcarbonyl, 5-(morpholinylmethyl)pyrrolidin-1-ylcarbonyl, 5-(azepan-1-yl)pyrrolidin-1-ylcarbonyl, 2-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)ethylcarbamyl, 2-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)ethylcarbamyl, 3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-2*H*-quinolin-4-ylcarbamoyl, 1-dimethylaminocyclohex-1-ylmethylcarbamoyl, 2-morpholinoethylcarbamoyl, 2-1*H*-imidazolylethylcarbamoyl, 1-(pyridin-3-yl)piperazin-4-ylcarbonyl, 1-(pyridin-4-

yl)piperazin-4-ylcarbonyl, 1,4-diazepanylcarbonyl, 1-(N-dimethylcarbamoylmethyl) piperazin-4-ylcarbonyl, 1-(carbamoylethyl)piperazin-4-ylcarbonyl, ,4,6,7,8,8a-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-c]pyrazin-1-ylcarbonyl, morpholine-4-carbonyl, morpholinosulphonyl, 4-hydroxypiperidine-1-carbonyl, 2-pyrrolidin-1-ylethylcarbamoyl, piperidin-1-yl, piperidin-4-yl, 1-methyl-4-piperidyl, 1-methylpiperidin-4-ylmethyl, 1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-ylcarbamoyl, 1-ethyl-4-piperidyl, 1-isopropyl-4-piperidyl, 1-piperidylmethyl, piperidine-4-carbonylamino, 4-methylpiperazine-1-carbonyl, 4-methylpiperazin-1-yl, 3-dimethylaminopropoxy, 1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl or 1-methyl-1-oxido-piperidin-1-ium-4-yl, and optionally substituted with methyl, methoxy, ethoxy, fluoro or hydroxymethyl;

n عبارة عن صفر، ١ أو ٢ وعندما تكون n عبارة عن ٢، كل مجموعة R^3 يمكن أن تكون متشابهة أو مختلفة، و كل مجموعة R^3 موجودة يتم اختيارها من hydrogen ، fluoro ، bromo ، chloro ، OR^9، trifluoromethyl ، methyl أو propyl ، حيث R^9 عبارة عن methyl أو trifluoromethyl ؛ أو ملح منه مقبول صيدلانياً.

وهناك مجموعة أخرى خاصة للمركبات الخاصة بالاختراع هي مشتقات pyridine لها الصيغة I أعلاه، حيث :-

W عبارة عن CH؛

J عبارة عن O؛

كل G_1، G_2، G_3 وG_4 يتم اختيارها من CH و N بشرط أن لا تعبر أكثر من واحدة من G_1 ، G_2، G_3 وG_4 عن N؛

الحلقة A عبارة عن مجموعات :

phenyl, pyrazol-4-yl, pyridin-3-yl, thien-2-yl, thiazol-5-yl, 1*H*-1,2,3-triazol-4-yl or 3*H*-1,2,3-triazol-5-yl ring, wherein said ring is substituted by hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, methoxymethyl, cyanomethyl, acetyl, 2-methoxyacetyl, 3-methoxypropionyl, 3-methoxy-2-methyl-propionyl, hydroxyacetyl, 2-hydroxypropionyl, 2-aminoethyl, 2-methylaminoethyl, 3-methylaminopropylcarbamoyl, 2-methylaminoethylcarbamoyl, 2-dimethylaminoethyl-N-methylcarbamoyl, 2-aminoethoxy, 2-methylaminoethoxy, 3-aminopropoxy, 3-methylaminopropoxy, 4-methylaminobutoxy, 2-methoxyethoxy, ethylsulphonyl, methylsulphonyl, methylsulphonyloxy, methylsulphamoyl, cyclopropylsulphamoyl, dimethylsulphamoyl, 2-hydroxyethylsulphamoyl, cyclopropylsulphamoyl, methanesulphonamido, acetamido, carbamoyl, methylcarbamoyl, cyclopropylcarbamoyl, 2-hydroxyethylcarbamoyl, dimethylamino, 2-dimethylaminoethylcarbamoyl, 3-dimethylaminopropylcarbamoyl, 2-diethylaminoethylcarbamoyl, 3-diethylaminopropylcarbamoyl, cyano, cyanomethyl, aminomethyl, dimethylaminomethyl, 2-(dimethylamino)ethoxy, 2-(diethylamino)ethoxy, 3-(dimethylamino)propoxy, 3-(diethylamino)propoxy, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-3-yl, pyrrolidin-2-yl, piperazin-1-yl, piperidin-4-yl, piperidin-3-yl, pyrazol-3-yl, tetrahydropyran-2-yl, tetrahydropyran-4-yl, azetidinyl, 1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazinyl,

imidazolinyl, azepanyl, 4-aminoazepan-1-ylcarbonyl, azepan-4-yloxy, 4-(4-piperidyl)piperidin-1-ylcarbonyl, 1*H*-imidazolyl, 1,4-diazepanyl, (1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octanyl, quinuclidinyl, (3R)-quinuclidinyl, 3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-2*H*-quinolinyl, 3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-c]pyrazinyl, 3,8-diazaspiro[5.5]undecan-3-ylcarbonyl, 2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-ylcarbonyl, 3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl carbonyl, (1S,4S)-3,6-diazabicyclo[2.2.1]heptan-6-ylcarbonyl, 3-aminoazetidin-1-ylcarbonyl, pyrrolidin-1-ylmethyl, (3S)-3-aminopiperidin-1-ylcarbonyl, (2S)-pyrrolidin-2-yl]methylcarbamoyl, 4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-ylcarbonyl, 2,3,3a,4,6,6a-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-5-ylcarbonyl, (3R)-3-(2-aminoethyl)-1-piperidylcarbonyl, piperidin-4-ylmethyl, 1-methylpyrrolidin-3-yl, 1-methylpyrrolidin-3-ylmethyl, 1-methylpyrrolidin-3-ylmethoxy, pyrrolidin-3-yloxy, pyrrolidin-2-yloxy, 1-methylpyrrolidin-3-yloxy, 2-(1-methylpyrrolidin-3-yl)ethoxy, 2-pyrrolidin-1-ylethyl, 3-pyrrolidin-1-ylpropyl, 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethoxy, 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethylcarbamoyl, piperidin-3-ylmethyl, 1-methyl-piperidin-3-yl, 1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy, 1-methyl-piperidin-3-yloxy, piperidin-3-ylmethoxy, 2-(1-methyl-piperidin-3-yl)ethoxy, 3-(1-methyl-piperidin-3-yl)propoxy, piperidin-3-ylcarbamoyl, (3R)-piperidin-3-ylmethylcarbamoyl, piperidin-4-yloxy, 1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy, azetidin-3-ylmethyl, 2-azetidinylethyl, 3-azetidinylpropyl, 1-methyl-azetidin-3-yl, 1-methyl-azetidin-3-ylmethyl, 2-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)ethyl, 3-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)propyl, 3-(3-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)propyl, 3-(2-

hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)propyl, 2-(2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)ethyl, 2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethyl, 3-(4-hydroxypiperidin-1-yl)propyl, 1-acetylpiperidin-4-yl, 1-methoxyacetylpiperidin-4-yl, 1-hydroxyacetylpiperidin-4-yl, 1-hydroxyacetylpiperidin-4-yl, 1-(2-hydroxypropionyl)piperidin-4-yl, 5-(methylcarbamoyl)-1-methyl-pyrrolidin-3-yl, 3-pyrrolidin-1-ylpropoxy, 2-pyrrolidin-1-ylethoxy, 2-(1-methylpiperidin-2-yl)ethoxy, 3-(1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazin-4-yl)propoxy, 2-(piperazin-1-yl)ethyl, 2-(1-methyl-piperazin-4-yl)ethoxy, 3-(1-methyl-piperazin-4-yl)propoxy, 2-(1-methyl-piperazin-4-yl)ethyl, 3-(1-methyl-piperazin-4-yl)propyl, (1-methyl-piperazin-4-yl)carbonyl, 3-(1-sulphonyl-piperazin-4-yl)propoxy, 3-(1-methylsulphonylpiperazin-4-yl)-propoxy, 1-(methylsulphonyl)piperidin-4-yl, 1-(cyclopropylsulphonyl)piperidin-4-yl, 1-(methoxycarbonyl)piperidin-4-yl, 1-(methoxymethylcarbonyl)piperidin-4-yl, 3-(1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazin-4-yl)propoxy, (1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy, [(2E)-4-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)but-2-en-1-yl]oxidanyl, (3R)-quinuclidin-8-ylcarbamoyl, morpholino, morpholinomethyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, 2-morpholinoethoxy, 3-morpholinopropoxy, 2-(2-morpholinoethoxy)ethoxy, 3-[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]propoxy, (3S,5S)-5-(methoxymethyl)pyrrolidin-3-yloxy, (3S,4R)-3-methylaminotetrahydropyran-4-yloxy, 4-(2-pyridylmethyl)piperazin-1-ylcarbonyl, 2-piperazin-4-ylethoxy, 2-(piperidin-4-yloxy)ethoxy, 2-(azetidin-3-yloxy)ethoxy, 3-(2,6-dimethylpiperazin-4-yl)propoxy, 1-methylpyrrolidin-3-yl-N-methylcarbamoyl, quinuclidinylcarbonyl, 2-imidazolin-1-ylethylcarbamoyl, 2-(piperidin-

1-ylmethyl)piperidin-1-ylcarbonyl, 1-ethoxypiperidin-4-ylcarbamoyl, 2-pyrrolidin-1-ylcyclohex-1-yl-N-methylcarbamoyl, 2-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)ethylcarbamoyl, 4-(2-dimethylaminoethyl)piperidin-1-ylcarbonyl, 2-(1-methylpiperidin-2-yl)-pyrrolidin-1-ylcarbonyl, 5-(morpholinylmethyl)pyrrolidin-1-ylcarbonyl, 5-(azepan-1-yl)pyrrolidin-1-ylcarbonyl, 2-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)ethylcarbamyl, 2-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)ethylcarbamyl, 3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-2*H*-quinolin-4-ylcarbamoyl, 1-dimethylaminocyclohex-1-ylmethylcarbamoyl, 2-morpholinoethylcarbamoyl, 2-1*H*-imidazolylethylcarbamoyl, 1-(pyridin-3-yl)piperazin-4-ylcarbonyl, 1-(pyridin-4-yl)piperazin-4-ylcarbonyl, 1,4-diazepanylcarbonyl, 1-(N-dimethylcarbamoylmethyl) piperazin-4-ylcarbonyl, 1-(carbamoylethyl)piperazin-4-ylcarbonyl, 3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-c]pyrazin-1-ylcarbonyl, morpholine-4-carbonyl, morpholinosulphonyl, 4-hydroxypiperidine-1-carbonyl, 2-pyrrolidin-1-ylethylcarbamoyl, piperidin-1-yl, 4-(aminomethyl)piperidin-1-ylcarbonyl, 3-aminopyrrolidin-1-ylcarbonyl, 3-methylaminopyrrolidin-1-ylcarbonyl, piperidin-4-yl-*N*-methylcarbamoyl, 4-methylaminopiperidin-1-ylcarbonyl, 4-(piperazin-1-ylmethyl)piperidin-1-ylcarbonyl, 4-methylaminocyclohexylcarbonyl, pyrrolidin-3-ylcarbamoyl, 4-pyrrolidin-1-ylpiperidin-1-ylcarbonyl, 1-(dimethylcarbamoylmethyl)piperazin-4-ylcarbonyl, 5-(*N*-methylcarbamoyl)pyrrolidin-3-yl, 1-(*N,N*-dimethylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl, 1-(methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl, 1-(carbamoylmethyl)piperidin-4-yl, 1-isopropylpiperidin-4-yl, 1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl, 1-(*N,N*-

dimethylaminomethylcarbonyl)piperidin-4-yl, 1-methyl-4-piperidyl, 1-methylpiperidin-4-ylmethyl, 1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-ylcarbamoyl, 1-ethyl-4-piperidyl, 1-isopropyl-4-piperidyl, 1-piperidylmethyl, piperidine-4-carbonylamino, 4-methylpiperazine-1-carbonyl, 4-methylpiperazin-1-yl, 1-(4-methylpiperazin-1-ylcarbonyl) piperidin-4-yl, 3-dimethylaminopropoxy, 1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl or 1-methyl-1-oxido-piperidin-1-ium-4-yl, and optionally substituted with one or more methyl, methoxy, ethoxy, fluoro, hydroxymethyl, methoxymethyl, ethoxymethyl, cyano, 1-hydroxyethyl, dimethylcarbamoyl, dimethylamino, methylcarbamoyl, methylaminomethyl or carbamoyl

أو الحلقة A عبارة عن :

quinolyl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl, 1*H*-indazol-5-yl, 1*H*-indol-5-yl, 1*H*-indol-6-yl, 1,3-benzodioxol-5-yl or naphthyl,

بها استبدال اختياري بأي من مجموعات استبدال مدرجة للاستبدال على حلقات :

phenyl, pyrazol-4-yl, pyridin-3-yl, thien-2-yl, thiazol-5-yl, 1*H*-1,2,3-triazol-4-yl or 3*H*-1,2,3-triazol-5-yl

أعلاه؛ n عبارة عن صفر، ١ أو ٢ وتم اختيار مجموعات $(R^3)n$ من أي مما يلي :

4-fluoro, 5-fluoro, 6-fluoro, 6-bromo, 6-propan-2-yl, 5-bromo, 4,6-difluoro, 6-chloro, 5-methyl, 6-methyl, 6-trifluoromethoxy, 5-trifluoromethyl, 6-methoxy, 7-methyl, 6,7-

difluoro, 7-fluoro, 5-methoxy, 7-methoxy, 4-methoxy, 4-cyano, 7-cyano, 7-hydroxymethyl or 7-methylcarbamoyl;

أو ملح منه مقبول صيدلانياً.

وهناك مجموعة أخرى خاصة للمركبات الخاصة بالاختراع هي مشتقات pyridine لها الصيغة I أعلاه، حيث :-

W عبارة عن CH؛

J عبارة عن O؛

كل G_1، G_2، G_3 وG_4 يتم اختيارها من CH و N بشرط أن لا تعبر أكثر من واحدة من G_1 ، G_2، G_3 وG_4 عن N؛

الحلقة A عبارة عن :

phenyl, pyrazol-4-yl, pyridin-3-yl, thien-2-yl, thiazol-5-yl, 1*H*-1,2,3-triazol-4-yl or 3*H*-1,2,3-triazol-5-yl

حيث تكون الحلقة المذكورة عبارة عن بها استبدال بـــ :

hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, methoxymethyl, cyanomethyl, acetyl, 2-methoxyacetyl, 3-methoxypropionyl, 3-methoxy-2-methyl-propionyl, hydroxyacetyl, 2-hydroxypropionyl, 2-aminoethyl, 2-methylaminoethyl, 3-methylaminopropylcarbamoyl, 2-methylaminoethylcarbamoyl, 2-dimethylaminoethyl-N-

methylcarbamoyl, 2-aminoethoxy, 2-methylaminoethoxy, 3-aminopropoxy, 3-methylaminopropoxy, 4-methylaminobutoxy, 2-methoxyethoxy, ethylsulphonyl, methylsulphonyl, methylsulphonyloxy, methylsulphamoyl, cyclopropylsulphamoyl, dimethylsulphamoyl, 2-hydroxyethylsulphamoyl, cyclopropylsulphamoyl, methanesulphonamido, acetamido, carbamoyl, methylcarbamoyl, cyclopropylcarbamoyl, 2-hydroxyethylcarbamoyl, dimethylamino, 2-dimethylaminoethylcarbamoyl, 3-dimethylaminopropylcarbamoyl, 2-diethylaminoethylcarbamoyl, 3-diethylaminopropylcarbamoyl, cyano, cyanomethyl, aminomethyl, dimethylaminomethyl, 2-(dimethylamino)ethoxy, 2-(diethylamino)ethoxy, 3-(dimethylamino)propoxy, 3-(diethylamino)propoxy, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-3-yl, pyrrolidin-2-yl, piperazin-1-yl, piperidin-4-yl, piperidin-3-yl, pyrazol-3-yl, tetrahydropyran-2-yl, tetrahydropyran-4-yl, azetidinyl, 1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazinyl, imidazolinyl, azepanyl, 4-aminoazepan-1-ylcarbonyl, azepan-4-yloxy, 4-(4-piperidyl)piperidin-1-ylcarbonyl, 1*H*-imidazolyl, 1,4-diazepanyl, (1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octanyl, quinuclidinyl, (3R)-quinuclidinyl, 3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-2*H*-quinolinyl, 3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-c]pyrazinyl, 3,8-diazaspiro[5.5]undecan-3-ylcarbonyl, 2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-ylcarbonyl, 3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl carbonyl, (1S,4S)-3,6-diazabicyclo[2.2.1]heptan-6-ylcarbonyl, 3-aminoazetidin-1-ylcarbonyl, pyrrolidin-1-ylmethyl, (3S)-3-aminopiperidin-1-ylcarbonyl, (2S)-pyrrolidin-2-yl]methylcarbamoyl, 4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-

ylcarbonyl, 2,3,3a,4,6,6a-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-5-ylcarbonyl, (3R)-3-(2-aminoethyl)-1-piperidylcarbonyl, piperidin-4-ylmethyl, 1-methylpyrrolidin-3-yl, 1-methylpyrrolidin-3-ylmethyl, 1-methylpyrrolidin-3-ylmethoxy, pyrrolidin-3-yloxy, pyrrolidin-2-yloxy, 1-methylpyrrolidin-3-yloxy, 2-(1-methylpyrrolidin-3-yl)ethoxy, 2-pyrrolidin-1-ylethyl, 3-pyrrolidin-1-ylpropyl, 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethoxy, 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethylcarbamoyl, piperidin-3-ylmethyl, 1-methyl-piperidin-3-yl, 1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy, 1-methyl-piperidin-3-yloxy, piperidin-3-ylmethoxy, 2-(1-methyl-piperidin-3-yl)ethoxy, 3-(1-methyl-piperidin-3-yl)propoxy, piperidin-3-ylcarbamoyl, (3R)-piperidin-3-ylmethylcarbamoyl, piperidin-4-yloxy, 1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy, azetidin-3-ylmethyl, 2-azetidinylethyl, 3-azetidinylpropyl, 1-methyl-azetidin-3-yl, 1-methyl-azetidin-3-ylmethyl, 2-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)ethyl, 3-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)propyl, 3-(3-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)propyl, 3-(2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)propyl, 2-(2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)ethyl, 2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethyl, 3-(4-hydroxypiperidin-1-yl)propyl, 1-acetylpiperidin-4-yl, 1-methoxyacetylpiperidin-4-yl, 1-hydroxyacetylpiperidin-4-yl, 1-hydroxyacetylpiperidin-4-yl, 1-(2-hydroxypropionyl)piperidin-4-yl, 5-(methylcarbamoyl)-1-methyl-pyrrolidin-3-yl, 3-pyrrolidin-1-ylpropoxy, 2-pyrrolidin-1-ylethoxy, 2-(1-methylpiperidin-2-yl)ethoxy, 3-(1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazin-4-yl)propoxy, 2-(piperazin-1-yl)ethyl, 2-(1-methyl-piperazin-4-yl)ethoxy, 3-(1-methyl-piperazin-4-yl)propoxy, 2-(1-methyl-piperazin-4-yl)ethyl, 3-(1-methyl-piperazin-4-yl)propyl, (1-methyl-piperazin-4-yl)carbonyl, 3-(1-

sulphonyl-piperazin-4-yl)propoxy, 3-(1-methylsulphonylpiperazin-4-yl)-propoxy, 1-(methylsulphonyl)piperidin-4-yl, 1-(cyclopropylsulphonyl)piperidin-4-yl, 1-(methoxycarbonyl)piperidin-4-yl, 1-(methoxymethylcarbonyl)piperidin-4-yl, 3-(1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazin-4-yl)propoxy, (1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy, [(2E)-4-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)but-2-en-1-yl]oxidanyl, (3R)-quinuclidin-8-ylcarbamoyl, morpholino, morpholinomethyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, 2-morpholinoethoxy, 3-morpholinopropoxy, 2-(2-morpholinoethoxy)ethoxy, 3-[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]propoxy, (3S,5S)-5-(methoxymethyl)pyrrolidin-3-yloxy, (3S,4R)-3-methylaminotetrahydropyran-4-yloxy, 4-(2-pyridylmethyl)piperazin-1-ylcarbonyl, 2-piperazin-4-ylethoxy, 2-(piperidin-4-yloxy)ethoxy, 2-(azetidin-3-yloxy)ethoxy, 3-(2,6-dimethylpiperazin-4-yl)propoxy, 1-methylpyrrolidin-3-yl-N-methylcarbamoyl, quinuclidinylcarbonyl, 2-imidazolin-1-ylethylcarbamoyl, 2-(piperidin-1-ylmethyl)piperidin-1-ylcarbonyl, 1-ethoxypiperidin-4-ylcarbamoyl, 2-pyrrolidin-1-ylcyclohex-1-yl-N-methylcarbamoyl, 2-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)ethylcarbamoyl, 4-(2-dimethylaminoethyl)piperidin-1-ylcarbonyl, 2-(1-methylpiperidin-2-yl)-pyrrolidin-1-ylcarbonyl, 5-(morpholinylmethyl)pyrrolidin-1-ylcarbonyl, 5-(azepan-1-yl)pyrrolidin-1-ylcarbonyl, 2-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)ethylcarbamyl, 2-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)ethylcarbamyl, 3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-2*H*-quinolin-4-ylcarbamoyl, 1-dimethylaminocyclohex-1-ylmethylcarbamoyl, 2-morpholinoethylcarbamoyl, 2-1*H*-imidazolylethylcarbamoyl, 1-(pyridin-3-yl)piperazin-4-ylcarbonyl, 1-(pyridin-4-

yl)piperazin-4-ylcarbonyl, 1,4-diazepanylcarbonyl, 1-(N-dimethylcarbamoylmethyl) piperazin-4-ylcarbonyl, 1-(carbamoylethyl)piperazin-4-ylcarbonyl, 3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-c]pyrazin-1-ylcarbonyl, morpholine-4-carbonyl, morpholinosulphonyl, 4-hydroxypiperidine-1-carbonyl, 2-pyrrolidin-1-ylethylcarbamoyl, piperidin-1-yl, 4-(aminomethyl)piperidin-1-ylcarbonyl, 3-aminopyrrolidin-1-ylcarbonyl, 3-methylaminopyrrolidin-1-ylcarbonyl, piperidin-4-yl-*N*-methylcarbamoyl, 4-methylaminopiperidin-1-ylcarbonyl, 4-(piperazin-1-ylmethyl)piperidin-1-ylcarbonyl, 4-methylaminocyclohexylcarbonyl, pyrrolidin-3-ylcarbamoyl, 4-pyrrolidin-1-ylpiperidin-1-ylcarbonyl, 1-(dimethylcarbamoylmethyl)piperazin-4-ylcarbonyl, 5-(*N*-methylcarbamoyl)pyrrolidin-3-yl, 1-(*N,N*-dimethylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl, 1-(methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl, 1-(carbamoylmethyl)piperidin-4-yl, 1-isopropylpiperidin-4-yl, 1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl, 1-(*N,N*-dimethylaminomethylcarbonyl)piperidin-4-yl, 1-methyl-4-piperidyl, 1-methylpiperidin-4-ylmethyl, 1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-ylcarbamoyl, 1-ethyl-4-piperidyl, 1-isopropyl-4-piperidyl, 1-piperidylmethyl, piperidine-4-carbonylamino, 4-methylpiperazine-1-carbonyl, 4-methylpiperazin-1-yl, 1-(4-methylpiperazin-1-ylcarbonyl)piperidin-4-yl, 3-dimethylaminopropoxy, 1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl or 1-methyl-1-oxido-piperidin-1-ium-4-yl,

وبها استبدال اختياري بواحدة أو أكثر من مجموعات :

methyl, methoxy, ethoxy, fluoro, hydroxymethyl, methoxymethyl, ethoxymethyl, cyano, 1-hydroxyethyl, dimethylcarbamoyl, dimethylamino, methylcarbamoyl, methylaminomethyl or carbamoyl

n عبارة عن صفر، ١ أو ٢ ومجموعات $(R^3)_n$ هي مجموعات تم اختيارها من أي مما يلي :

4-fluoro, 5-fluoro, 6-fluoro, 6-bromo, 6-propan-2-yl, 5-bromo, 4,6-difluoro, 6-chloro, 5-methyl, 6-methyl, 6-trifluoromethoxy, 5-trifluoromethyl, 6-methoxy, 7-methyl, 6,7-difluoro, 7-fluoro, 5-methoxy, 7-methoxy, 4-methoxy, 4-cyano, 7-cyano, 7-hydroxymethyl or 7-methylcarbamoyl;

أو ملح منه مقبول صيدلانياً.

وهناك مجموعة خاصة أخرى للمركبات الخاصة بالاختراع هي pyrazine مشتق من الصيغة I أعلاه حيث :-

W عبارة عن N؛

J عبارة عن O؛

كل G_1، G_2، G_3 وG_4 هي CH؛

الحلقة A عبارة عن :

1-(1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl, 1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl, 1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl, 3-(dimethylsulphamoyl)phenyl, 3-piperazin-1-

ylphenyl, 6-piperazin-1-yl-3-pyridyl, 3-(1-piperidyl)phenyl, 3-pyrrolidin-1-ylphenyl, 4-(morpholinomethyl)phenyl, 6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-pyridyl, 3-morpholinophenyl, 3-methylsulphonylphenyl, 3-(morpholinomethyl)phenyl, 4-piperazin-1-ylphenyl, 4-(dimethylsulphamoyl)phenyl, 3-ethylsulphonylphenyl, 3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl, 3-dimethylaminophenyl, 3-(cyanomethyl)phenyl, 3-(methoxymethyl)phenyl,3-methylsulphonyloxyphenyl, 4-(cyanomethyl)phenyl or 3-(carboxymethyl)phenyl;

n عبارة عن ١ وR^3 عبارة عن fluoro ؛ أو ملح منه مقبول صيدلانياً.

وهناك مجموعة خاصة أخرى للمركبات الخاصة بالاختراع هي مشتقات pyrazine لها الصيغة I أعلاه حيث :-

W عبارة عن N؛

J عبارة عن O؛

كل G_1، G_2، G_3 وG_4 هي CH؛

الحلقة A عبارة عن :

1-(1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl, 1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl, 1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl, 3-(dimethylsulphamoyl)phenyl, 3-piperazin-1-ylphenyl, 6-piperazin-1-yl-3-pyridyl, 3-(1-piperidyl)phenyl, 3-pyrrolidin-1-ylphenyl, 4-(morpholinomethyl)phenyl, 6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-pyridyl, 3-

morpholinophenyl, 3-methylsulphonylphenyl, 3-(morpholinomethyl)phenyl, 4-piperazin-1-ylphenyl, 4-(dimethylsulphamoyl)phenyl, 3-ethylsulphonylphenyl, 3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl, 3-dimethylaminophenyl, 3-(cyanomethyl)phenyl, 3-(methoxymethyl)phenyl, 3-methylsulphonyloxyphenyl, 4-(cyanomethyl)phenyl, 3-methyl-1-piperidin-4-ylpyrazol-4-yl, 3-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)pyrazol-4-yl or 3-(carboxymethyl)phenyl;

n عبارة عن صفر أو n عبارة عن ١ وتكون المجموع R^3، إن وجدت، عبارة عن fluoro ؛ أو ملح منه مقبول صيدلانياً.

وهناك مجموعة خاصة أخرى للمركبات الخاصة بالاختراع هي مشتقات pyrazine لها الصيغة I أعلاه حيث :-

W عبارة عن N؛

J عبارة عن S؛

كل G_1، G_2، G_3 وG_4 هي CH؛

الحلقة A عبارة عن 1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl or 3-(morpholino)phenyl ؛

n عبارة عن صفر؛ أو ملح منه مقبول صيدلانياً.

وهناك مجموعة خاصة أخرى للمركبات الخاصة بالاختراع هي مشتقات pyridine لها الصيغة I أعلاه حيث:-

W عبارة عن CH؛

J عبارة عن O؛

كل G_1، G_2، G_3 وG_4 عبارة عن CH؛

الحلقة A عبارة عن الحلقة pyrazol-4-yl حيث يكون بها استبدال عند الموضع ١ بمجموعة R^1 وبها استبدال اختياري بواحدة أو اثنتين من مجموعات R^2،

حيث يتم اختيار مجموعة R^1 من :

2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 4-hydroxybutyl, 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, 4-methoxybutyl, 2-methylaminoethyl, 3-methylaminopropyl, 4-methylaminobutyl, 2-dimethylaminoethyl, 3-dimethylaminopropyl, 4-dimethylaminobutyl, azetidin-3-yl, 1-methylazetidin-3-yl, 1-ethylazetidin-3-yl, pyrrolidin-3-yl, 1-methylpyrrolidin-3-yl, 1-ethylpyrrolidin-3-yl, 5-(*N*-methylcarbamoyl)pyrrolidin-3-yl, 1-methyl-5-(*N*-methylcarbamoyl)pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, 1-methylpiperidin-3-yl, 1-ethylpiperidin-3-yl, piperidin-4-yl,1-methylpiperidin-4-yl, 1-ethylpiperidin-4-yl, 1-isopropylpiperidin-4-yl, 4-cyanomethylpiperidin-4-yl, 1-(carbamoylmethyl)piperidin-4-yl,1-(*N*-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl, 1-(*N,N*-ethylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl, 1-(*N,N*-dimethylaminomethylcarbonyl)piperidin-4-yl, 1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl, 8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl, 1-(methoxycarbonyl)piperidin-4-yl, 1-(ethoxycarbonyl)piperidin-4-yl,1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl, 1-acetylpiperidin-4-yl, 1-(2-hydroxyacetyl)piperidin-4-yl, 1-(2-hydroxypropionyl)piperidin-4-yl, 1-(2-

methoxyacetyl)piperidin-4-yl, 1-(2-methoxypropionyl)piperidin-4-yl, 1-(3-methoxypropionyl)piperidin-4-yl, 1-[2-(2-methoxyethoxy)acetyl]piperidin-4-yl, 1-(2-methylaminoacetyl)piperidin-4-yl,1-(3-methylaminopropionyl)piperidin-4-yl, 1-(2-dimethylaminoacetyl)piperidin-4-yl,1-(3-dimethylaminpropionyl)piperidin-4-yl, 1-(2-acetamidoacetyl)piperidin-4-yl, 1-(3-acetamidopropionyl)piperidin-4-yl, tetrahydropyran-4-yl, azetidin-3-ylmethyl, 1-methylazetidin-3-ylmethyl, 1-ethylazetidin-3-ylmethyl, pyrrolidin-3-ylmethyl, 1-methylpyrrolidin-3-ylmethyl, 1-ethylpyrrolidin-3-ylmethyl, piperidin-3-ylmethyl, 1-methylpiperidin-3-ylmethyl, 1-ethylpiperidin-3-ylmethyl, piperidin-4-ylmethyl, 1-methylpiperidin-4-ylmethyl, 1-ethylpiperidin-4-ylmethyl, 2-azetidin-1-ylethyl, 3-azetidin-1-ylpropyl, 2-pyrrolidin-1-ylethyl, 3-pyrrolidin-1-ylpropyl, 2-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl, 3-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)propyl, 2-(2-hydroxymethylpyrrolidin-1-yl)ethyl, 3-(2-hydroxymethylpyrrolidin-1-yl)propyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, 2-piperidinoethyl, 3-piperidinopropyl, 2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethyl, 3-(4-hydroxypiperidin-1-yl)propyl, 2-piperazin-1-ylethyl, 3-piperazin-1-ylpropyl, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl and 3-(4-methylpiperazin-~1-yl)propyl,

وحيث يتم اختيار مجموعات R^2 الاختيارية من :

3-cyano, 3- or 5-methyl, 3- or 5-ethyl, 3,5-dimethyl, 3- or 5-hydroxymethyl, 3-(1-hydroxyethyl), 3- or 5-methoxymethyl, 3-methylaminomethyl, 3-dimethylaminomethyl, 3- or 5-methoxy, 3- or 5-ethoxy,3-methylamino, 3-dimethylamino, 3-carbamoyl, 3-(*N*-methylcarbamoyl) and 3-(*N*,*N*-dimethylcarbamoyl);

n عبارة عن صفر أو n عبارة عن ١ أو ٢ ويتم اختيار مجموعات $(R^3)_n$ الموجودة من :

4-, 5-, 6- or 7-fluoro, 4,5-, 4,6-, 4,7-, 5,6-, 5,7- or 6,7-difluoro, 4-, 5-, 6- or 7-chloro, 4,6-dichloro, 4-, 5-, 6- or 7-bromo, 4-, 5-, 6- or 7-cyano, 4-, 5-, 6- or 7-methyl, 4-, 5-, 6- or 7-ethyl, 4-, 5-, 6- or 7-isopropyl, 7-hydroxymethyl, 5- or 6-trifluoromethyl, 4-, 5-, 6- or 7-methoxy and 5- or 6-trifluoromethoxy;

أو يتم اختيار كل G_1، G_2، G_3 وG_4 من CH و N على شرط أن تعبر واحدة فقط من G_1 ، G_2، G_3 وG_4 عن N، وحيث الحلقة A عبارة عن الحلقة pyrazol-4-yl حيث يكون بها استبدال عند الموضع ١ بمجموعة R^1 كما تم التعريف في الفقرة السابقة، وبها استبدال اختياري بواحدة أو اثنتين من مجموعات R^2 كما تم التعريف في الفقرة السابقة، وحيث تكون n عبارة عن صفر بحيث لا تتواجد مجموعة R^3؛ أو ملح منها مقبول صيدلانياً.

وهناك مجموعة خاصة أخرى للمركبات الخاصة بالاختراع هي مشتقات pyridine لها الصيغة I أعلاه حيث:-

W عبارة عن CH؛

J عبارة عن O؛

كل G_1، G_2، G_3 وG_4 عبارة عن CH؛

الحلقة A عبارة عن pyrazol-4-yl بها استبدال عند الموضع ١ بمجموعة R^1 وبها استبدال اختياري بواحدة أو اثنتين من مجموعات R^2،

حيث يتم اختيار مجموعة R^1 من :

2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2-dimethylaminoethyl, 3-dimethylaminopropyl, azetidin-3-yl, 1-methylazetidin-3-yl, pyrrolidin-3-yl, 1-methylpyrrolidin-3-yl, 5-(*N*-methylcarbamoyl)pyrrolidin-3-yl, 1-methyl-5-(*N*-methylcarbamoyl)pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, 1-methylpiperidin-3-yl, piperidin-4-yl, 1-methylpiperidin-4-yl, 1-ethylpiperidin-4-yl, 1-isopropylpiperidin-4-yl, 4-cyanomethylpiperidin-4-yl, 1-(carbamoylmethyl)piperidin-4-yl, 1-(*N*-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl, 1-(*N*,*N*-dimethylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl, 1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl, 1-(*N*,*N*-dimethylaminomethylcarbonyl)piperidin-4-yl, 8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl, 1-(methoxycarbonyl)piperidin-4-yl, 1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl, 1-acetylpiperidin -4-yl, 1-(2-hydroxyacetyl)piperidin-4-yl, 1-(2-ydroxypropionyl)piperidin-4-yl, 1-(2-methoxyacetyl)piperidin-4-yl, 1-(2-methoxypropionyl)piperidin-4-yl, azetidin-3-ylmethyl, 1-methylazetidin-3-ylmethyl, pyrrolidin-3-ylmethyl, 1-methylpyrrolidin-3-ylmethyl, 1-methylpiperidin-3-ylmethyl, piperidin-4-ylmethyl, 1-methylpiperidin-4-ylmethyl, 2-azetidin-1-ylethyl, 3-azetidin-1-ylpropyl, 2-pyrrolidin-1-ylethyl, 3-pyrrolidin-1-ylpropyl, 2-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl, 3-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)propyl, 2-(2-hydroxymethylpyrrolidin-1-yl)ethyl, 3-(2-hydroxymethylpyrrolidin-1-yl)propyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, 2-piperidinoethyl, 3-piperidinopropyl, 2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethyl, 3-(4-hydroxypiperidin-1-yl)propyl, 2-piperazin-1-ylethyl, 3-piperazin-1-ylpropyl, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl and 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl,

وحيث يتم اختيار مجموعة R^2 الاختيارية من :

3-cyano, 3-methyl, 5-methyl, 3,5-dimethyl, 3-hydroxymethyl, 5-hydroxymethyl, 3-(1-hydroxyethyl), 3-methoxymethyl, 3-methylaminomethyl, 3-methoxy, 5-methoxy, 3-ethoxy, 5-ethoxy, 3-dimethylamino, 3-carbamoyl, 3-(*N*-methylcarbamoyl) and 3-(*N*,*N*-dimethylcarbamoyl);

n عبارة عن صفر أو n عبارة عن ١ أو ٢ ويتم اختيار مجموعات $(R^3)_n$ الموجودة من :

4-fluoro, 5-fluoro, 6-fluoro, 7-fluoro, 4,6-difluoro, 6,7-difluoro, 6-chloro, 5-bromo, 6-bromo, 4-cyano, 7-cyano, 5-methyl, 6-methyl, 7-methyl, 6-isopropyl, 7-hydroxymethyl, 5-trifluoromethyl, 4-, 5-, 6- or 7-methoxy and 6-trifluoromethoxy;

أو كل G_1، G_2، G_3 وG_4 يتم اختيارها من CH و N على شرط أن تعبر واحدة فقط من G_1 ، G_2، G_3 وG_4 عن N، وحيث تكون الحلقة A عبارة عن حلقة pyrazol-4-yl بها استبدال عند الموضع ١ بمجموعة R^1 كما تم التعريف في الفقرة السابقة، وبها استبدال اختياري بواحدة أو اثنتين من مجموعات R^2 كما تم التعريف في الفقرة السابقة، وحيث n عبارة عن صفر بحيث لا تتواجد مجموعة R^3؛ أو ملح منها مقبول صيدلانياً.

هناك مجموعة خاصة أخرى للمركبات الخاصة بالاختراع هي مشتقات pyridine لها الصيغة I أعلاه حيث :-

W عبارة عن CH؛

J عبارة عن O؛

كل G_1، G_2، G_3 وG_4 عبارة عن CH؛

الحلقة A عبارة عن حلقة pyrazol-4-yl بها استبدال عند الموضع ١ بمجموعة R^1 و بها استبدال اختياري بمجموعة R^2 واحدة، حيث يتم اختيار المجموعة R^1 من :

[3-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]phenyl]methanol;

[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]phenyl]-(4-hydroxy-1-piperidyl)methanone;

[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]phenyl]methanol;

3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(1*H*-indazol-5-yl)pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(1*H*-indol-5-yl)pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(1*H*-indol-6-yl)pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(1-naphthyl)pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(2-methoxy-4-piperazin-1-yl-phenyl)pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(3-ethylsulphonylphenyl)pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(3-piperazin-1-ylphenyl)pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(3-pyrrolidin-1-ylphenyl)pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(3-quinolyl)pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(4-ethylsulphonylphenyl)pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(4-piperazin-1-ylphenyl)pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(4-quinolyl)pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(6-piperazin-1-yl-3-pyridyl)pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(8-quinolyl)pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-ethyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-isopropyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-1-oxido-piperidin-1-ium-4-yl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[2-(methoxymethyl)phenyl]pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-(methoxymethyl)phenyl]pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-(morpholinomethyl)phenyl]pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)phenyl]pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[4-(4-piperidyl)phenyl]pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[4-(dimethylaminomethyl)phenyl]pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[4-(methoxymethyl)phenyl]pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[4-(morpholinomethyl)phenyl]pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[6-(3-dimethylaminopropoxy)-3-pyridyl]pyridin-2-amine;

3-(4,6-difluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

3-(4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

3-(5-bromo-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

3-(5-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

3-(5-methyl-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

3-(6-bromo-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

3-(6-chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

3-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

3-(6-isopropyl-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

3-(6-methyl-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

3-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]benzamide;

3-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]benzonitrile;

3-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-N-(2-dimethylaminoethyl)benzamide;

3-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-N,N-dimethyl-benzenesulphonamide;

3-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-N-methyl-benzamide;

3-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-N-methyl-benzenesulphonamide;

3-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

3-oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

3-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

3-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]benzonitrile;

4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-N-(2-dimethylaminoethyl)benzamide;

4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-N,N-dimethyl-benzenesulphonamide;

4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-N-cyclopropyl-benzenesulphonamide;

5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(1,3-benzoxazol-2-yl)pyridin-2-amine;

5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]-3-[5-(trifluoromethyl)-1,3-benzoxazol-2-yl]pyridin-2-amine;

5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]-3-[6-(trifluoromethoxy)-1,3-benzoxazol-2-yl]pyridin-2-amine;

5-[3-(aminomethyl)phenyl]-3-(1,3-benzoxazol-2-yl)pyridin-2-amine;

5-[4-(aminomethyl)phenyl]-3-(1,3-benzoxazol-2-yl)pyridin-2-amine;

N-[3-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]phenyl]acetamide;

N-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]phenyl]methanesulphonamide;

tert-butyl 4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzothiazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate;

tert-butyl 4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate; and

tert-butyl 4-[4-[5-amino-6-(1,3-benzoxazol-2-yl)pyrazin-2-yl]pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate;

أو ملح منها مقبول صيدلانياً.

وهناك مركب آخر خاص بالاختراع وهو مشتق pyridine أو pyrazine لـــه الـــصيغة I تـــم اختياره من أي مما يلي :-

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(2-fluoro-4-piperazin-1-yl-phenyl)pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-(1-piperidyl)phenyl]pyridin-2-amine;

2-[3-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]phenyl]acetonitrile;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(3-methylsulphonylphenyl)pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(3-morpholinophenyl)pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(3-dimethylaminophenyl)pyridin-2-amine;

2-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]phenyl]acetonitrile;

[3-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]phenyl]methanesulphonate;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-pyridyl]pyridin-2-amine;

3-oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl-5-[3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)phenyl]pyridin-2-amine;

4-(6-amino-5-oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl-3-pyridyl)-N-(2-hydroxyethyl)benzenesulphonamide;

5-(3-methylsulphonylphenyl)-3-oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine;

5-(3-morpholinophenyl)-3-oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine;

[5-(6-amino-5-oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl-3-pyridyl)-2-thienyl]methanol;

3-(6-amino-5-oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl-3-pyridyl)-N-methyl-benzenesulphonamide;

3-(6-amino-5-oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl-3-pyridyl)-N-cyclopropyl-benzamide;

[4-(6-amino-5-oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl-3-pyridyl)phenyl]-(4-hydroxy-1-piperidyl)methanone;

4-(6-amino-5-oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl-3-pyridyl)benzamide;

5-(2-methyl-5-morpholinosulphonyl-phenyl)-3-oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine;

3-(6-amino-5-oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl-3-pyridyl)benzonitrile;

[4-(6-amino-5-oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl-3-pyridyl)phenyl]-morpholino-methanone;

5-(3-morpholinosulphonylphenyl)-3-oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine;

3-(6-amino-5-oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl-3-pyridyl)-N-(2-morpholinoethyl)benzamide;

3-(6-amino-5-oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl-3-pyridyl)-N-(2-diethylaminoethyl)benzamide;

2-[4-(6-amino-5-oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl-3-pyridyl)phenyl]acetonitrile;

4-(6-amino-5-oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl-3-pyridyl)-N-(3-dimethylaminopropyl)benzamide;

5-[4-(morpholinomethyl)phenyl]-3-oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine;

[3-(6-amino-5-oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl-3-pyridyl)phenyl]-(4-methylpiperazin-1-yl)methanone;

3-oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl-5-[3-(1-piperidylmethyl)phenyl]pyridin-2-amine;

3-oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl-5-[3-(1-piperidyl)phenyl]pyridin-2-amine;

3-(6-amino-5-oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl-3-pyridyl)-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)benzamide;

5-[4-(aminomethyl)phenyl]-3-oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine;

3-(6-amino-5-oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl-3-pyridyl)-N-(2-dimethylaminoethyl)benzamide;

4-(6-amino-5-oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl-3-pyridyl)-N-(2-hydroxyethyl)benzamide;

N-[3-(6-amino-5-oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl-3-pyridyl)phenyl]piperidine-4-carboxamide;

5-[3-(aminomethyl)phenyl]-3-oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine;

3-oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl-5-[3-(2*H*-pyrazol-3-yl)phenyl]pyridin-2-amine;

3-(6-amino-5-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)benzonitrile;

4-(6-amino-5-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)-N-(2-hydroxyethyl)benzamide;

5-[3-(methoxymethyl)phenyl]-3-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine;

3-(6-amino-5-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)-N-(2-dimethylaminoethyl)benzamide;

[4-(6-amino-5-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)phenyl]-(4-hydroxy-1-piperidyl)methanone;

3-(6-amino-5-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)-N-(2-diethylaminoethyl)benzamide;

3-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-5-[3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)phenyl]pyridin-2-amine;

3-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-5-[3-(1-piperidylmethyl)phenyl]pyridin-2-amine;

3-(6-amino-5-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)-N-cyclopropyl-benzenesulphonamide;

4-(6-amino-5-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)-N-(3-dimethylaminopropyl)benzamide;

[4-(6-amino-5-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)phenyl]-morpholino-methanone;

5-[4-(aminomethyl)phenyl]-3-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine;

4-(6-amino-5-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)-N-(2-hydroxyethyl)benzenesulphonamide;

3-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-5-[3-(2*H*-pyrazol-3-yl)phenyl]pyridin-2-amine;

2-[4-(6-amino-5-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)phenyl]acetonitrile;

3-(6-amino-5-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)-N-cyclopropyl-benzamide;

[3-(6-amino-5-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)phenyl]-(4-methylpiperazin-1-yl)methanone;

[5-(6-amino-5-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)-2-thienyl]methanol;

3-(6-amino-5-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)benzamide;

5-[4-(morpholinomethyl)phenyl]-3-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine;

3-(6-amino-5-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)-N-(2-morpholinoethyl)benzamide;

5-(3-morpholinophenyl)-3-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine;

5-(3-morpholinophenyl)-3-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine;

3-(6-amino-5-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)-N-(2-morpholinoethyl)benzamide;

N-[3-(6-amino-5-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)phenyl]piperidine-4-carboxamide;

5-[4-(aminomethyl)phenyl]-3-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine;

4-(6-amino-5-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)-N-(2-hydroxyethyl)benzamide;

3-(6-amino-5-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)-N-cyclopropyl-benzamide;

3-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-5-[3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)phenyl]pyridin-2-amine;

[3-(6-amino-5-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)phenyl]-(4-methylpiperazin-1-yl)methanone;

3-(6-amino-5-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)benzamide;

3-(6-amino-5-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)-N-cyclopropyl-benzenesulphonamide;

3-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-5-[3-(1-piperidylmethyl)phenyl]pyridin-2-amine;

4-(6-amino-5-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)-N-(3-dimethylaminopropyl)benzamide;

[4-(6-amino-5-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)phenyl]-(4-hydroxy-1-piperidyl)methanone;

[4-(6-amino-5-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)phenyl]-morpholino-methanone;

5-[4-(morpholinomethyl)phenyl]-3-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine;

[4-(6-amino-5-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl-3-pyridyl)phenyl]-(4-hydroxy-1-piperidyl)methanone;

5-[4-(aminomethyl)phenyl]-3-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine;

3-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl-5-[3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)phenyl]pyridin-2-amine;

3-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl-5-[3-(1-piperidyl)phenyl]pyridin-2-amine;

3-(6-amino-5-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl-3-pyridyl)-N-cyclopropyl-benzamide;

3-(6-amino-5-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl-3-pyridyl)-N-methyl-benzenesulphonamide;

3-(6-amino-5-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl-3-pyridyl)-N-(2-morpholinoethyl)benzamide;

[3-(6-amino-5-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl-3-pyridyl)phenyl]-(4-methylpiperazin-1-yl)methanone;

5-(3-morpholinophenyl)-3-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyrazin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyrazin-2-amine;

3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyrazin-2-amine;

3-[5-amino-6-(1,3-benzoxazol-2-yl)pyrazin-2-yl]-N,N-dimethyl-benzenesulphonamide;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(3-piperazin-1-ylphenyl)pyrazin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(6-piperazin-1-yl-3-pyridyl)pyrazin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-(1-piperidyl)phenyl]pyrazin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(3-pyrrolidin-1-ylphenyl)pyrazin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[4-(morpholinomethyl)phenyl]pyrazin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-pyridyl]pyrazin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(3-morpholinophenyl)pyrazin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(3-methylsulphonylphenyl)pyrazin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-(morpholinomethyl)phenyl]pyrazin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(4-piperazin-1-ylphenyl)pyrazin-2-amine;

4-[5-amino-6-(1,3-benzoxazol-2-yl)pyrazin-2-yl]-N,N-dimethyl-benzenesulphonamide;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(3-ethylsulphonylphenyl)pyrazin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]pyrazin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(3-dimethylaminophenyl)pyrazin-2-amine;

2-[3-[5-amino-6-(1,3-benzoxazol-2-yl)pyrazin-2-yl]phenyl]acetonitrile;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-(methoxymethyl)phenyl]pyrazin-2-amine;

[3-[5-amino-6-(1,3-benzoxazol-2-yl)pyrazin-2-yl]phenyl]methanesulphonate; and

2-[4-[5-amino-6-(1,3-benzoxazol-2-yl)pyrazin-2-yl]phenyl]acetonitrile;

أو ملح منها مقبول صيدلانياً.

غير أن مركب خاص آخر بالاختراع عبارة عن مشتق pyridine له الصيغة I تم اختياره من أي مما يلي :-

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-(methoxymethyl)-1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-3-yl]methanol;

3-(4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-methyl-1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-1-(4-piperidyl)pyrazol-3-yl]methanol;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-methyl-1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-ethoxy-1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

1-[4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]-1-piperidyl]-2-hydroxy-ethanone;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(1-pyrrolidin-3-ylpyrazol-4-yl)pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(2-methoxy-4-piperazin-1-yl-phenyl)pyridin-2-amine;

3-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine; and

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyrazin-2-amine;

او

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

3-(4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(3-methyl-1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

{4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)pyridin-3-yl]-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl}methanol;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-(methoxymethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

3-(4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-(methoxymethyl)-1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

{4-[6-amino-5-(4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)pyridin-3-yl]-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl}methanol;

3-(4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-(methoxymethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

2-(4-{4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)pyridin-3-yl]-3-(methoxymethyl)-1H-pyrazol-1-yl}piperidin-1-yl)-2-oxoethanol;

(2S)-1-(4-{4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)pyridin-3-yl]-3-(methoxymethyl)-1H-pyrazol-1-yl}piperidin-1-yl)-1-oxopropan-2-ol;

2-(4-{4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)pyridin-3-yl]-3-(methoxymethyl)-1H-pyrazol-1-yl}piperidin-1-yl)-N-methylacetamide;

2-(4-{4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)pyridin-3-yl]-3-(hydroxymethyl)-1H-pyrazol-1-yl}piperidin-1-yl)-N,N-dimethylacetamide;

(2S)-1-(4-{4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)pyridin-3-yl]-3-(hydroxymethyl)-1H-pyrazol-1-yl}piperidin-1-yl)-1-oxopropan-2-ol;

2-[2-amino-5-[3-(methoxymethyl)-1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]-3-pyridyl]-1,3-benzoxazole-4-carbonitrile;

2-[2-amino-5-[3-methyl-1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]-3-pyridyl]-1,3-benzoxazole-4-carbonitrile;

[4-[6-amino-5-(7-methoxy-1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-3-yl]methanol;

3-(7-methoxy-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-(methoxymethyl)-1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

1-[4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-3-(methoxymethyl)pyrazol-1-yl]-1-piperidyl]-2-dimethylaminoethanone; and

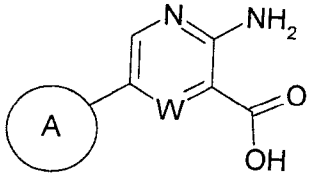
2-[4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-3-(methoxymethyl)pyrazol-1-yl]-1-piperidyl]ethanol;

أو ملح منه مقبول صيدلانياً.

توفر سمة أخرى للاختراع الحالي عملية لتحضير مركب له الصيغة I، أو ملح منه مقبول صيدلانياً. تم توضيح عملية ملائمة بواسطة متغيرات العملية التمثيلية التالية حيث، ما لم يتم ذكر خلاف ذلك، يكون لأي من G_1، G_2، G_3، G_4، الحلقة A، J، W، n، و R^3 أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه في هذه البراءة. يمكن الحصول على مواد البدء الضرورية بواسطة إجراءات معيارية بالكيمياء العضوية. تم وصف تحضير مواد البدء المذكورة بالاشتراك مع العملية التوضيحية التالية وداخل الأمثلة المصاحبة. بطريقة بديلة يمكن الحصول على مواد البدء الضرورية بواسطة إجراءات مماثلة للإجراءات التي تم توضيحها التي تقع ضمن المهارة العادية لكيميائي عضوي.

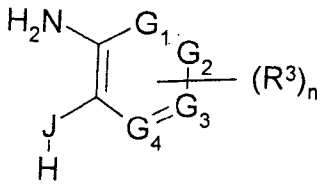
تتضمن متغيرات العملية الملائمة، على سبيل المثال، ما يلي: -

(أ) تفاعل carboxylic acid له الصيغة II



II

أو مشتق متفاعل منه، حيث يكون لكل من W و الحلقة A أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه في هذه البراءة فيما عدا أنه تتم حماية أية مجموعة وظيفية موجودة على الحلقة A متى كان ذلك ضرورياً، مع مركب له الصيغة III



III

حيث يكون لكل من G_1، وG_2، وG_3 وG_4، J، n وR^3 أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه في هذه البراءة فيما عدا أنه تتم حماية أية مجموعة وظيفية متى كان ذلك ضرورياً، في وجود حمض ملائم، لتكوين مركب له الصيغة I، وبعد ذلك تتم إزالة أية مجموعة حماية موجودة.

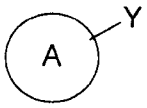
مشتق تفاعلي ملائم لـ carboxylic acid له الصيغة II هو، على سبيل المثال acyl halide ، على سبيل المثال acyl chloride بواسطة تفاعل حمض مع كلوريد حمض غير عضوي مختلط، على inorganic acid chloride ، على سبيل المثال thionyl chloride ؛ anhydride سبيل المثال anhydride بواسطة تفاعل حمض مع chloroformate مثل isobutyl chloroformate ؛ و ester نشط، على سبيل المثال ester متكون بواسطة تفاعل حمض مع

phenol مثل pentafluorophenol ، مع ester مثل pentafluorophenyl trifluoroacetate أو مع alcohol مثل methanol، ethanol ، isopropanol ، butanol أو N-hydroxybenzotriazole ؛ acyl azide ، على سبيل المثال، azide متكون بواسطة تفاعل الحمض مع azide مثل diphenylphosphoryl azide ؛ acyl cyanide، على سبيل المثال cyanide متكون بواسطة تفاعل حمض مع cyanide مثل diethylphosphoryl cyanide ؛ أو منتج تفاعل الحمض مع carbodiimide مثل dicyclohexylcarbodiimide أو مع مركب uronium مثل :

2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate(V) أو مع 1-hydroxybenzotriazole.

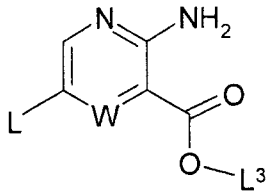
وهناك حمض ملائم للتفاع هو، على سبيل المثال، حمض غير عضوي على سبيل المثال، hydrochloric ، حمض hydrobromic أو polyphosphoric acid أو، على سبيل المثال، حمض عضوي، على سبيل المثال، acetic acid أو trifluoroacetic acid . على نحو ملائم، الحمض المستخدم في التفاعل عبارة عن polyphosphoric acid ويتم التفاعل على نحو ملائم عند درجة حرارة في النطاق، على سبيل المثال، من ٥٠ إلى ٢٥٠°م، على نحو ملائم عند أو بالقرب من ٢٠٠°م.

يمكن تحضير مركبات carboxylic acid لها الصيغة II، تتضمن مشتقات تفاعلية منه مثل ester منه، على سبيل المثال، بواسطة تفاعل الاقتران التبادلي، على نحو ملائم في وجود محفز ملائم، لمركب له الصيغة IV



IV

حيث يكون للحلقة A أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه في هذه البراءة فيما عدا أنه تتم حماية أي مجموعة وظيفية موجودة على الحلقة A متى كان ذلك ضرورياً وY عبارة عن $Sn(L^0)_3$، أو ZnI، أو $B(L^1)(L^2)$، حيث L^0 عبارة عن مركب ترابطي ملائم لذرة tin وحيث تكون كل L^1 وL^2، التي يمكن أن تكون متشابهة أو مختلفة، عبارة عن مركب ترابطي ملائم لذرة boron ، مع مركب pyridine أو pyrazine له الصيغة V



V

حيث L عبارة عن مجموعة يمكن استبدالها، وL^3 عبارة عن hydrogen أو مجموعة حماية مثل methyl ويكون لـ W أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه في هذه البراءة، وبعد ذلك تتم إزالة أية مجموعة حماية موجودة.

تتضمن قيمة ملائمة للمركب الترابطي L^0 الموجود على ذرة Sn لمادة تفاعل tin ، على سبيل المثال alkyl (1-6C) ، على سبيل المثال n-butyl .

تتضمن قيمة ملائمة للمركبين الترابطيين L^1 و L^2 الموجودة على ذرة boronلمادة تفاعل boron العضوي، على سبيل المثال، hydroxyl أو alkoxy (1-4C) ، على سبيل المثال المركب الترابطي methoxy ، ethoxy ، propoxy ، isopropoxy أو butoxy . بطريقة بديلة، يمكن ربط المركبين الترابطيين L^1 و L^2بحيث أنهما يشكلان، إلى جانب ذرة boron المرتبطين بها، حلقة. على سبيل المثال، يمكن أن تحدد L^1 و L^2 معاً مجموعة oxy-(2-4C)alkylene-oxy ، على سبيل المثال مجموعة oxyethyleneoxy, oxytrimethyleneoxy أو مجموعة :

-O-$C(CH_3)_2C(CH_3)_2$-O- بحيث أنه، إلى جانب ذرة boron المرتبطين بها، تشكلان مجموعة boronic acid ester حلقي. تتضمن مواد تفاعل boron العضوي الملائمة بشكل خاص، على سبيل المثال، المركبات، حيث تعبر كل L^1 وL^2 عن مجموعة hydroxy ، isopropoxy أو ethyl أو تحدد L^1 و L^2 معاً مجموعة لها الصيغة O-C(CH3)2C(CH3)2-O-.

وهناك مجموعة L يمكن استبدالها ملائمة، على سبيل المثال، مجموعة halogeno مثل مجموعة chloro ، bromo ، iodo أو مجموعة trifluoromethanesulphonyl .

يتضمن محفز ملائم لتفاعل الاقتران التبادلي، على سبيل المثال، محفز معدني مثل :

palladium(0), palladium(II), nickel(0) or nickel(II) catalyst على سبيل المثال :

tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), palladium(II) chloride, palladium(II) bromide, bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride, tetrakis(triphenylphosphine)nickel(0), nickel(II) chloride, nickel(II) bromide, bis(triphenylphosphine)nickel(II) chloride, [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) or tris(dibenzilideneacetone)dipalladium.

على نحو اختياري، يمكن أن يتكون المحفز في الموضع عن طريق تفاعل واحد أو أكثر من المحفزات المذكورة أعلاه مع trialkylphosphine ، مثل، tri-N-butylphosphine أو tricyclohexylphosphine .

على نحو ملائم، يُجرى التفاعل في وجود قاعدة ملائمة مثل carbonate أو hydroxide من فلز قلوي أو قلوي أرضي، على سبيل المثال sodium carbonate ، caesium carbonate أو potassium carbonate ، caesium fluoride ، أو قاعدة عضوية مثل :

pyridine, 4-dimethylaminopyridine, triethylamine or *N*-methylmorpholine.

يُجرى التفاعل على نحو ملائم في وجود مذيب أو مادة مخففة diluent ملائمين، على سبيل المثال :

N,N-dimethylformamide, water, tetrahydrofuran, 1,4 dioxane, 1,2 dimethoxyethane, benzene, toluene, xylene, methanol or ethanol

وعند درجة حرارة في النطاق، على سبيل المثال من ١٠ إلى ٢٥٠°م، ويفضل في النطاق من ٦٠ إلى ١٨٠°م.

كما يمكن إجراء تفاعل الاقتران التبادلي حيث تكون المجموعة Y للمركب IV هي hydrogen . يُجرى هذا التفاعل على نحو ملائم في وجود محفز ملائم كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة. على نحو ملائم، تتواجد قاعدة ملائمة أيضاً لهذا التفاعل مثل carbonate أو hydroxide من فلز قلوي أو قلوي أرضي، على سبيل المثال sodium carbonate ، caesium carbonate أو potassium carbonate ، caesium fluoride ، أو قاعدة عضوية مثل :

pyridine, 4 dimethylaminopyridine, triethylamine or N-methylmorpholine.

يُجرى التفاعل على نحو ملائم في وجود مذيب أو مادة مخففة diluent ملائمين، على سبيل المثال :

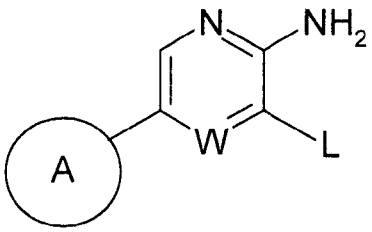
N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide or dimethyl sulphoxide وعند درجة حرارة في النطاق، على سبيل المثال من ١٠ إلى ٢٥٠°م، ويفضل في النطاق ١٠٠ إلى ١٨٠°م. تم وصف الظروف النمطية لهذا التفاعل في Organic Letters, 2003, 5, 4835.

كما يمكن تحضير أحماض carboxylic ة لها الصيغة II باستخدام عملية اقتران عكسي لما تم وصفه أعلاه، حيث يكون للمركب ذي الصيغة IV مجموعة L (وهي مجموعة يمكن استبدالها

كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة) بدلاً من مجموعة Y ويكون بالمركب ذي الصيغة V مجموعة Y (وهي $Sn(L^0)_3$، أو ZnI، أو $B(L^1)(L^2)$) كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة) الموجودة بدلاً من المجموعة L. وتكون الظروف الملائمة للتفاعل تلك التي تم وصفها أعلاه.

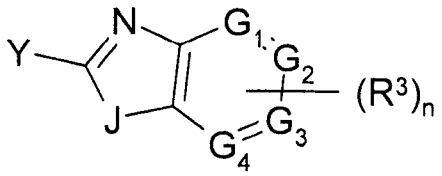
يمكن الحصول على المركبات ذات الصيغة III، وIV وV بواسطة إجراءات تقليدية أو تكون متاحة تجارياً، معروفة في المراجع، أو يمكن تحضيرها بواسطة عمليات معيارية معروفة في المجال.

(ب) تفاعل الاقتران التبادلي، على نحو ملائم في وجود محفز ملائم كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة، لمركب pyridine أو pyrazine له الصيغة VI



VI

حيث L عبارة عن مجموعة يمكن استبدالها كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة ويكون لكل من W والحلقة أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه في هذه البراءة فيما عدا أنه تتم حماية أي مجموعة وظيفية موجودة على الحلقة A متى كان ذلك ضرورياً، مع مركب له الصيغة VII



VII

حيث Y عبارة عن $Sn(L^0)_3$، أو ZnI أو $B(L^1)(L^2)$، حيث L^0 عبارة عن مركب ترابطي ملائم لذرة tin وحيث تكون كل L^1 وL^2، التي يمكن أن تكون متشابهة أو مختلفة، عبارة عن مركب ترابطي ملائم لذرة boron كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة، ولكل من G_1، G_2، G_3، G_4، J، n وR^3 أي من المعاني المحددة أعلاه في هذه البراءة فيما عدا أنه تتم حماية أية مجموعة وظيفية متى كان ذلك ضرورياً، وبعد ذلك تتم إزالة أية مجموعة حماية موجودة.

على نحو ملائم، يُجرى التفاعل في وجود قاعدة ملائمة مثل carbonate أو hydroxide من فلز قلوي أو قلوي أرضي، على سبيل المثال sodium carbonate ، caesium carbonate أو potassium carbonate ، caesium fluoride ، أو قاعدة عضوية مثل :

. pyridine, 4 dimethylaminopyridine, triethylamine or morpholine

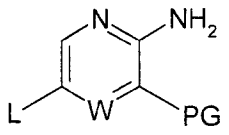
يُجرى التفاعل على نحو ملائم في وجود مذيب خامل ملائم أو مادة مخففة، على سبيل المثال ك

N,N-dimethylformamide, water, tetrahydrofuran, 1,4 dioxane, 1,2 dimethoxyethane, benzene, toluene, xylene, methanol or ethanol.

وعند درجة حرارة في النطاق، على سبيل المثال من ١٠ إلى ٢٥٠°م، ويفضل في النطاق ٦٠ إلى ١٨٠°م.

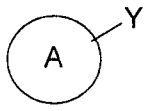
كما يمكن إجراء تفاعل الاقتران التبادلي حيث تكون مجموعة Y للمركب IV هي الhydrogen . تكون الظروف الملائمة للإجراء كما تم الوصف في تحضير مركبات لها الصيغة II في نموذج مختلف للعملية (أ).

يمكن تحضير المركبات ذات الصيغة VI، على سبيل المثال، بواسطة تفاعل الاقتران التبـــادلي، على نحو ملائم في وجود محفز ملائم كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة، لمركـــب pyridine أو pyrazine له الصيغة VIII



VIII

٥ حيث L عبارة عن مجموعة يمكن استبدالها كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة وPG عبـــارة عن مجموعة حماية ويكون لـــ W أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه في هذه البـــراءة، مـــع مركب له الصيغة IV



IV

حيث Y عبارة عن $Sn(L^0)_3$، أو ZnI أو $B(L^1)(L^2)$، حيث L^0 عبارة عن مركب ترابطي ملائـــم ١٠ لذرة tin وحيث يمكن أن تكون كل L^1 وL^2، التي يمكن أن تكون متشابهة أو مختلفة، عبارة عن مركب ترابطي ملائم لذرة boron كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة ويكون للحلقة A أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه في هذه البراءة فيما عدا أنه تتم حماية أيـــة مجموعـــة وظيفيـــة موجودة على الحلقة A متى كان ذلك ضرورياً، وبعد ذلك تتحول مجموعة الحماية PG بواسطة التحويل الداخلي لمجموعة وظيفية إلى مجموعة L يمكن استبدالها.

١٥ على سبيل المثال، مجموعة الحماية الملائمة PG هي، مجموعة hydrogen يمكن أن تتحول إلى مجموعة bromo بواسطة ظروف معالجة brominating مثـــل phosphorous tribromide أو-N bromosuccinimide ، على نحو ملائم في وجود قاعدة ملائمة مثل pyridine أو triethylamine

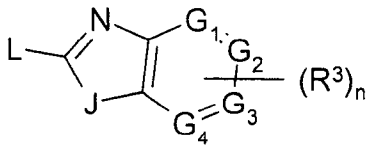
في مذيب ملائم مثل methylene chloride وعند درجة حرارة ملائمة مثل -٣٠ إلى ١٠٠°م، على نحو ملائم عند أو بالقرب من ٣٠°م.

على نحو ملائم، تكون مجموعة الحماية PG عبارة عن مجموعة L يمكن استبدالها كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة، وفي هذه الحالة، على شرط تفاعل مركب له الصيغة IV انتقائياً مع المجموعة التي يمكن استبدالها وتقع عند الموضع ٤ (بالنسبة إلى مجموعة amino) في مركب pyridine أو pyrazine له الصيغة VIII، لا يكون من الضروري إجراء أي تحويل لمجموعة الحماية.

يمكن إجراء تفاعل الاقتران التبادلي أيضاً عندما تكون المجموعة Y للمركب IV عبارة عن hydrogen . تكون الظروف الملائمة للإجراء كما تم الوصف في تحضير مركبات لها الصيغة II في نموذج آخر للعملية (أ) .

إن المركبات ذات الصيغة VIII متاحة تجارياً، أو معروفة في المراجع أو يمكن تحضيرها بواسطة إجراءات معيارية معروفة في المجال.

يمكن تحضير المركبات ذات الصيغة VII بواسطة تفاعل مركب له الصيغة IX



IX

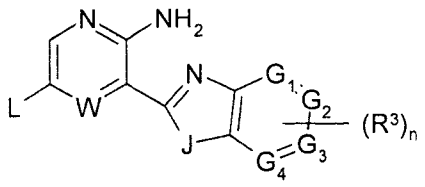
حيث L عبارة عن مجموعة يمكن استبدالها كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة ولكل من G_1، G_2، G_3، G_4، J، n و R^3 أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه في هذه البراءة فيما عدا أنه تتم حماية أية مجموعة وظيفية متى كان ذلك ضرورياً، باستخدام مادة تفاعل boron ، tin أو zinc وبعد ذلك تتم إزالة أية مجموعة حماية موجودة.

على نحو ملائم، L عبارة عن مجموعة halogeno مثل مجموعة bromo أو iodo . إن الإجراءات التخليقية لتكوين مواد أريل boron غير متجانس heteroarylboron متفاعلة من هاليدات أريل غير متجانس heteroaryl halides معروفة جيداً في المجال، على سبيل المثال، يمكن أن يتفاعل مركب benzoxazole به استبدال بـ 2-halogeno له الصيغة IX مع مادة تفاعل boron مثل bis(pinacolato)diboron أو diborane ، على نحو ملائم في وجود قاعدة ملائمة مثل pyridine أو triethylamine ، في مذيب مثل tetrahydrofuran وعند درجة حرارة في النطاق من -١٠ إلى ٧٥°م، على نحو ملائم في النطاق من صفر إلى ٣٠°م.

كما أن الإجراءات التخليقية لتكوين المواد المتفاعلة heteroarylzinc أو tin من هاليدات أريل غير متجانس heteroaryl halides معروفة جيداً في المجال، على سبيل المثال، يمكن أن يتفاعل مركب benzoxazole به استبدال بـ 2-halogeno له الصيغة IX مع alkyl lithium في مذيب مثل tetrahydrofuran عند درجة حرارة في النطاق من -١٠٠°م إلى ٢٥°م، وتتم المعالجة الفلزية التبادلية له باستخدام zinc iodide أو trialkyltin halide لتكوين heteroarylzinc أو مادة تفاعل tin .

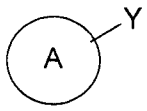
إن المركبات ذات الصيغة IX متاحة تجارياً، ومعروفة في المراجع، أو يمكن تحضيرها بواسطة إجراءات معيارية معروفة في المجال.

(ج) تفاعل الاقتران التبادلي، على نحو ملائم في وجود محفز ملائم كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة، لمركب له الصيغة X



X

حيث L عبارة عن مجموعة يمكن استبدالها كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة ويكـــون لأي من G_1، G_2، G_3، G_4، J، W، n و R^3 أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه في هذه البراءة فيما عدا أنه تتم حماية أية مجموعة وظيفية متى كان ذلك ضرورياً، مع مركب له الصيغة IV



IV

حيث Y عبارة عن $Sn(L^0)_3$، ZnI أو $(L^1)B$ (L^2)، حيث L^0 عبارة عن مركب ترابطـــي ملائـــم لذرة tin وحيث تعبر كل L^1 وL^2، التي يمكن أن تكون متشابهة أو مختلفة، عن مركب ترابطي ملائم لذرة boron كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة ويكون للحلقة A أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه في هذه البراءة فيما عدا أنه تتم حماية أية مجموعة وظيفية موجودة على الحلقة A متى كان ذلك ضرورياً، وبعد ذلك تتم إزالة أية مجموعة حماية موجودة.

على نحو ملائم، يُجرى التفاعل في وجود قاعدة ملائمة مثل carbonate أو hydroxide من فلز قلوي أو قلوي أرضـــي، علـــى ســـبيل المثـــال sodium carbonate ، caesium carbonate أو potassium carbonate ، caesium fluoride ، sodium phosphate ، potassium phosphate ، أو قاعدة عضوية مثل :

pyridine, 4 dimethylaminopyridine, triethylamine or N-methylmorpholine.

يُجرى التفاعل على نحو ملائم في وجود مذيب أو مادة مخففة diluent ملائمين، على سبيل المثال :

N,N-dimethylformamide, water, tetrahydrofuran, 1,4 dioxane, 1,2 dimethoxyethane, benzene, toluene, xylene, methanol or ethanol

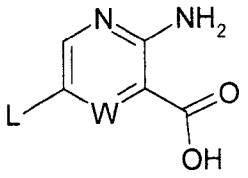
وعند درجة حرارة في النطاق، على سبيل المثال من ١٠ إلى ٢٥٠°م، ويفضل في النطاق ٦٠ إلى ١٨٠°م.

كما يمكن إجراء تفاعل الاقتران التبادلي حيث تكون المجموعة Y للمركب IV عبارة عن hydrogen . تكون الظروف الملائمة للإجراء كما تم الوصف في تحضير مركبات لها الصيغة II في نموذج متغير للعملية (أ).

كما يمكن تحضير مركب له الصيغة I باستخدام عملية اقتران عكسي لما تم وصفه أعلاه، حيث يكون للمركب ذي الصيغة IV مجموعة L (وهي مجموعة يمكن استبدالها كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة) بدلاً من المجموعة Y ويكون للمركب ذي الصيغة X مجموعة Y (وهي $Sn(L^0)_3$، أو ZnI أو $B(L^1)(L^2)$ كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة) الموجودة بدلاً من المجموعة L. تكون الظروف الملائمة للتفاعل ما تم وصفها في الفقرة السابقة. يمكن أن يكون للمركب ذي الصيغة X مجموعة حماية على مجموعة NH_2 من حلقة pyridine أو pyrazine . تتضمن الأمثلة الملائمة لمجموعة NH_2 المحمية، على سبيل المثال، مجموعة :

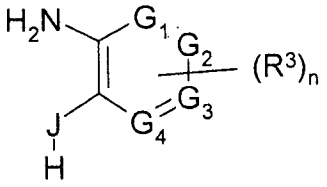
di-(*tert*-butoxycarbonyl)amino group or a 2,5-dimethylpyrrol-1-yl

يمكن إنتاج المركبات ذات الصيغة X باستخدام إجراءات مماثلة لما تم وصفه في نموذج متغير للعملية (أ) أعلاه في هذه البراءة. على سبيل المثال، يمكن أن يتفاعل carboxylic acid ، أو مشتق متفاعل منه كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة، له الصيغة XI



XI

٥ حيث L عبارة عن مجموعة يمكن استبدالها كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة ويكون لمجموعة W أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه في هذه البراءة، مع مركب له الصيغة III



III

حيث يكون لكل من G_1، G_2، G_3، G_4، J، n و R^3 أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه في هذه البراءة فيما عدا أنه تتم حماية أية مجموعة وظيفية متى كان ذلك ضرورياً، لتكوين مركب له الصيغة I، وبعد ذلك تتم إزالة أية مجموعة حماية موجودة. ١٠

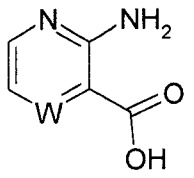
ويكون المشتق التفاعلي الملائم لcarboxylic acid له الصيغة XI، على سبيل المثال، هو acyl halide ، على سبيل المثال acyl chloride بواسطة تفاعل حمض مع كلوريد حمض غير عضوي inorganic acid chloride ، على سبيل المثال thionyl chloride ؛ anhydride مختلط، على سبيل المثال anhydride بواسطة تفاعل حمض مع chloroformate مثل isobutyl chloroformate ؛ وester نشط، على سبيل المثال ester بواسطة تفاعل حمض مع phenol مثل pentafluorophenol ، مع ester مثل pentafluorophenyl trifluoroacetate أو مع alcohol ١٥

مثل methanol، ethanol ، isopropanol ، butanol أو N-hydroxybenzotriazole ؛ acyl azide على سبيل المثال azide بواسطة تفاعل حمض مع azide مثل diphenylphosphoryl azide ؛ acyl cyanide، على سبيل المثال cyanide متكون بواسطة تفاعل حمض مع cyanide مثل diethylphosphoryl cyanide ؛ أو منتج تفاعل حمض مع carbodiimide مثل dicyclohexylcarbodiimide أو مع مركب uronium مثل :

2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate(V) أو مع 1-hydroxybenzotriazole.

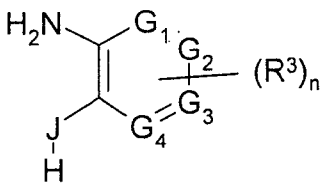
والحمض الملائم للتفاعل هو، على سبيل المثال، حمض غير عضوي مثل، hydrochloric ، حمض hydrobromic أو polyphosphoric acid أو، على سبيل المثال، حمض عضوي مثل، acetic acid أو trifluoroacetic acid . على نحو ملائم، الحمض المستخدم في التفاعل عبارة عن polyphosphoric acid ويُجرى التفاعل على نحو ملائم عند درجة حرارة في النطاق، على سبيل المثال، من ٥٠ إلى ٢٥٠°م، على نحو ملائم عند أو بالقرب من ٢٠٠°م.

بطريقة بديلة، يمكن إنتاج المركبات ذات الصيغة X عن طريق تفاعل carboxylic acid ، أو مشتق متفاعل منه كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة، له الصيغة XIa



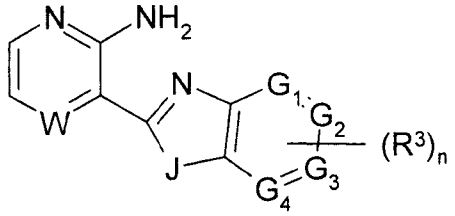
XIa

حيث يكون لـ W أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه في هذه البراءة، مع مركب له الصيغة III .



III

حيث يكون لكل من G_1، G_2، G_3، G_4، J، n و R^3 أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه في هذه البراءة فيما عدا أنه تتم حماية أية مجموعة وظيفية متى كان ذلك ضرورياً، لتكوين مركب لـــه الصيغة Xa



Xa

والذي تتم معالجته باستخدام halogenated عن طريق التفاعل مع عامل هلجنـــة halogenating agent ، على سبيل المثال عامل معالجة brominating agent ، على سبيل المثـــال bromine أو 1-bromopyrrolidine-2,5-dione لتكوين مركب له الصيغة X، وبعد ذلك تتم إزالة أية مجموعة حماية موجودة.

ويكون المشتق التفاعلي الملائم لـcarboxylic acid له الصيغة XIa، على سبيل المثـــال، هـــو acyl halide ، على سبيل المثال acyl chloride بواسطة تفاعل حمض مع كلوريد حمض غيـــر عضوي inorganic acid chloride ، على سبيل المثال thionyl chloride أو بواســـطة تفاعـــل الحمض مع triphenylphosphine and 2,2,2-trichloroacetonitrile; a mixed anhydride مختلط، على سبيل المثال anhydride بواسطة تفاعـــل حمـــض مـــع chloroformate مثـــل isobutyl chloroformate ؛ وester نشط، على سبيل المثال ester بواسطة تفاعل حمـــض مـــع phenol

مثل pentafluorophenol ، مع ester مثل pentafluorophenyl trifluoroacetate أو مع alcohol مثل methanol، ethanol ، isopropanol أو butanol ، N-hydroxybenzotriazole ؛ acyl azide على سبيل المثال azide بواسطة تفاعل حمض مع azide مثل diphenylphosphoryl azide ؛ وacyl cyanide، على سبيل المثال cyanide متكون بواسطة تفاعل حمض مع cyanide مثل diethylphosphoryl cyanide ؛ أو منتج تفاعل الحمض مع carbodiimide مثل dicyclohexylcarbodiimide أو مع مركب uronium مثل :

2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate(V)

أو مع 1-hydroxybenzotriazole.

الحمض الملائم لتفاعل الاقتران هو، على سبيل المثال، حمض غير عضوي مثل، hydrochloric حمض hydrobromic أو polyphosphoric acid أو، على سبيل المثال، حمض عضوي مثل، acetic acid أو trifluoroacetic acid . على نحو ملائم، الحمض المستخدم في التفاعل عبارة عن polyphosphoric acid ويُجرى التفاعل على نحو ملائم عند درجة حرارة في النطاق، على سبيل المثال، من ٥٠ إلى ٢٥٠°م، على نحو ملائم عند أو بالقرب من ١٥٠°م.

تتم هلجنة المركب Xa على نحو ملائم في وجود مذيب أو مادة مخففة diluent على سبيل المثال :

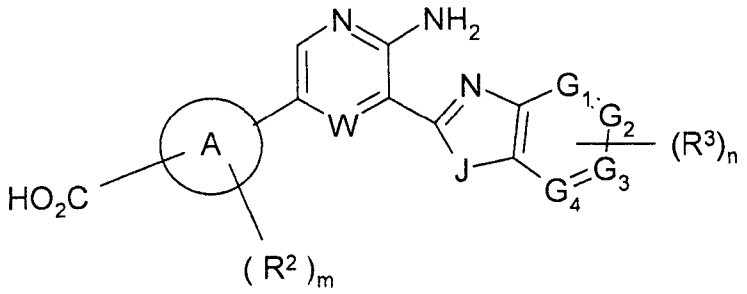
، *N*,*N*-dimethylformamide, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane, benzene مذيبات مهلجنة مثل dichloromethane, chloroform or carbon tetrachloride وعند درجة حرارة في النطاق، على سبيل المثال من -٥٠°م إلى ١٠٠°م، ويفضل في النطاق صفر°م إلى ٣٠°م.

يمكن الحصول على المركبات ذات الصيغتين XI و XIa بواسطة إجراءات تقليدية مثل تلك التي تم الكشف عنها في الأمثلة الموضحة فيما بعد في هذه البراءة أو تكون متاحة تجارياً، معروفة في المراجع، أو يمكن تحضيرها بواسطة عمليات معيارية معروفة في المجال.

(د) لتحضير تلك المركبات ذات الصيغة I، حيث R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة $R^4\_X^1\_$، حيث X^1 عبارة عن $N(R^5)CO$، تتم الأسيلة acylation acylation ، على نحو ملائم في وجود قاعدة ملائمة، لـ amine له الصيغة XII

$$R^4 \cdot NH(R^5) \qquad \text{XII}$$

حيث يكون لكل من R^4 و R^5 أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه في هذه البراءة فيما عدا أنه تتم حماية أية مجموعة وظيفية متى كان ذلك ضرورياً، بـ carboxylic acid له الصيغة XIII



XIII

أو مشتق متفاعل منه كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة، حيث m عبارة عن صفر، ١، ٢ أو ٣ ويكون لكل من R^2، G_1، G_2، G_3، G_4، J، W، n و R^3 أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه في هذه البراءة فيما عدا أنه تتم حماية أية مجموعة وظيفية متى كان ذلك ضرورياً، وبعد ذلك تتم إزالة أية مجموعة حماية موجودة.

وتكون القاعدة الملائمة هي، على سبيل المثال، قاعدة amine عضوي مثل:

pyridine, 2,6-lutidine, collidine, 4-dimethylaminopyridine, triethylamine, *N*-methylmorpholine or diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene,

أو، على سبيل المثال، carbonate أو hydroxide من فلز قلوي أو قلوي أرضي، على سبيل المثال ك

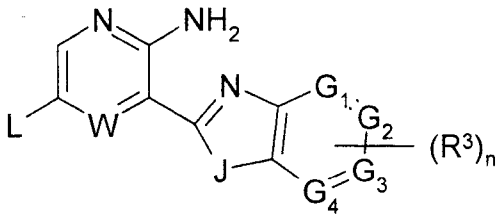
أو sodium hydroxide ، calcium carbonate ، potassium carbonate ، sodium carbonate . potassium hydroxide

يُجرى التفاعل على نحو ملائم في وجود مذيب خامل أو مادة مخففة diluent ملائمين، على سبيل المثال ester مثل ethyl acetate ، مذيب مهلجن مثل methylene chloride ، chloroform أو carbon tetrachloride ، ether مثل tetrahydrofuran أو 1,4-dioxane ، مذيب عطري مثل toluene . على نحو ملائم، يُجرى التفاعل في وجود مذيب مانح للبروتونات ثنائي القطبية مثل :

N,*N*-dimethylformamide, *N*,*N*-dimethylacetamide, *N*-methylpyrrolidin-2-one or dimethyl sulphoxide.

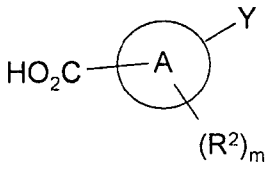
يُجرى التفاعل على نحو ملائم عند درجة حرارة في النطاق، على سبيل المثال، من صفر إلى ١٢٠°م، ويفضل عند أو بالقرب من درجة الحرارة المحيطة.

يمكن الحصول على مواد بدء carboxylic acid ذات الصيغة XIII بواسطة إجراءات تقليدية مثل تلك التي تم الكشف عنها في الأمثلة الموضحة فيما بعد في هذه البراءة. على سبيل المثال، باستخدام إجراء مماثل لما تم وصفه في نموذج متغير للعملية (ج)، يمكن أن يتفاعل مركب له الصيغة X



X

حيث L عبارة عن مجموعة يمكن استبدالها كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة ويكون لكل من G_1، G_2، G_3، G_4، J، W، n و R^3 أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه في هذه البراءة فيما عدا أنه تتم حماية أية مجموعة وظيفية متى كان ذلك ضرورياً، على نحو ملائم في وجود محفز ملائم كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة، مع مركب له الصيغة XIV



XIV

حيث Y عبارة عن $Sn(L^0)_3$، أو ZnI أو $B(L^1)(L^2)$، حيث L^0 عبارة عن مركب ترابطي ملائم لذرة tin وحيث كل L^1 وL^2، التي يمكن أن تكون متشابهة أو مختلفة، عبارة عن مركب ترابطي ملائم لذرة boron كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة و m عبارة عن صفر، ١، ٢ أو ٣ ويكون للحلقة A و R^2 أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه في هذه البراءة فيما عدا أنه تتم حماية أية مجموعة وظيفية متى كان ذلك ضرورياً، وبعد ذلك تتم إزالة أية مجموعة حماية موجودة.

على نحو ملائم، يُجرى التفاعل في وجود قاعدة ملائمة مثل carbonate أو hydroxide من فلز قلوي أو قلوي أرضي، على سبيل المثال sodium carbonate ، caesium carbonate أو potassium carbonate ، carbonate السيزيوم، أو قاعدة عضوية مثل :

.pyridine, 4 dimethylaminopyridine, triethylamine or N-methylmorpholine

يُجرى التفاعل على نحو ملائم في وجود مذيب خامل أو مادة مخففة diluent ملائمين، على سبيل المثال :

N,*N*-dimethylformamide, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane, benzene, toluene, xylene, methanol or ethanol

وعند درجة حرارة في النطاق، على سبيل المثال من ١٠ إلى ٢٥٠°م، ويفضل في النطاق من ٦٠ إلى ١٨٠°م.

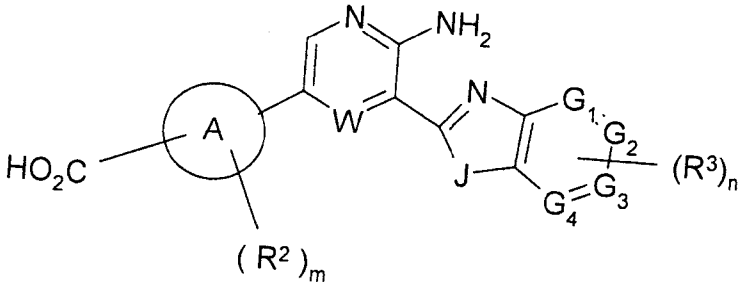
كما يمكن إجراء تفاعل الاقتران التبادلي حيث تكون المجموعة Y للمركب IV عبارة عن hydrogen . تكون الظروف الملائمة للإجراء كما تم الوصف في تحضير المركبات ذات الصيغة II في نموذج متغير للعملية (أ).

يمكن الحصول على المركبات ذات الصيغة XII وذات الصيغة XIV بواسطة إجراءات تقليدية مثل تلك التي تم الكشف عنها في الأمثلة الموضحة فيما بعد في هذه البراءة أو تكون متاحة تجارياً، أو معروفة في المراجع، أو يمكن تحضيرها بواسطة عمليات معيارية معروفة في المجال.

(هـ) لتحضير تلك المركبات ذات الصيغة I، حيث R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة $Q^1\_X^2\_$، حيث X^2 عبارة عن X^2 is $N(R^7)CO$، تتم الأسيلة acylation acylation ، على نحو ملائم في وجود قاعدة ملائمة كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة، لamine له الصيغة XV

$Q^1 - NH(R^7)$ XV

حيث يكون لكل من Q^1 و R^7 أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه في هذه البراءة فيما عدا أنه تتم حماية أية مجموعة وظيفية متى كان ذلك ضرورياً، باستخدام carboxylic acid له الصيغة XIII :

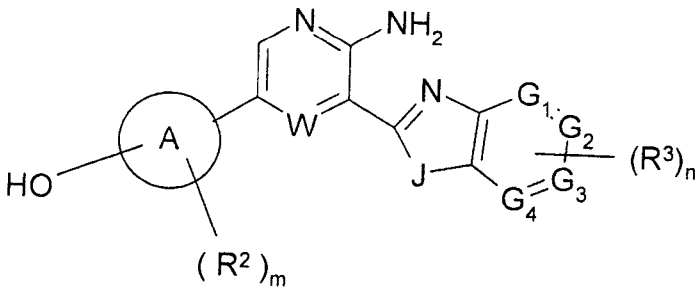


XIII

أو مشتق متفاعل منه كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة، حيث m عبارة عن صفر، ١، ٢ أو ٣ ويكون لكل من R^2، G_1، G_2، G_3، G_4، J، W، n و R^3 أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه في هذه البراءة فيما عدا أنه تتم حماية أية مجموعة وظيفية متى كان ذلك ضرورياً، وبعد ذلك تتم إزالة أية مجموعة حماية موجودة.

يُجرى التفاعل على نحو ملائم في وجود مذيب خامل أو مادة مخففة diluent ملائمين، مثل ما تم تعريفهم أعلاه في هذه البراءة لنموذج متغير للعملية (د). يُجرى التفاعل على نحو ملائم عند درجة حرارة في النطاق، على سبيل المثال، من صفر إلى ١٢٠°م، ويفضل عند أو بالقرب من درجة الحرارة المحيطة. يمكن الحصول على المركبات ذات الصيغة XV بواسطة إجراءات تقليدية مثل تلك التي تم الكشف عنها في الأمثلة الموضحة فيما بعد في هذه البراءة أو تكون متاحة تجارياً، أو معروفة في المراجع، أو يمكن تحضيرها بواسطة عمليات معيارية معروفة في المجال.

(و) لتحضير تلك المركبات ذات الصيغة I، حيث R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة R^4X^1، حيث X^1 عبارة عن O، يتم تفاعل phenol له الصيغة XVI



XVI

حيث m عبارة عن صفر، ١، ٢ أو ٣ ويكون لكل من R^2، G_1، G_2، G_3، G_4، J، W، n و R^3 أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه في هذه البراءة فيما عدا أنه تتم حماية أية مجموعة وظيفية متى كان ذلك ضرورياً، باستخدام عامل ألكلة alkylation له الصيغة XVII

$R^4 - L$

XVII

حيث L عبارة عن مجموعة يمكن استبدالها كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة ويكون للمجموعة R^4 أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه في هذه البراءة فيما عدا أنه تتم حماية أية مجموعة وظيفية متى كان ذلك ضرورياً، وبعد ذلك تتم إزالة أية مجموعة حماية موجودة.

يُجرى تفاعل الألكلة alkylation على نحو ملائم في وجود قاعدة ملائمة كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة. على سبيل المثال، تكون القاعدة الملائمة على سبيل المثال، قاعدة amine عضوي مثل:

pyridine, 2,6-lutidine, collidine, 4-dimethylaminopyridine, triethylamine, *N*-methylmorpholine or diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene,

أو على سبيل المثال، carbonate أو hydroxide من فلز قلوي أو قلوي أرضي، على سبيل المثال sodium carbonate ، potassium carbonate ، calcium carbonate ال، sodium hydroxide أو potassium hydroxide .

يُجرى التفاعل على نحو ملائم في وجود مذيب خامل أو مادة مخففة diluent ملائمين، على سبيل المثال ester مثل ethyl acetate ، ومذيب مهلجن مثل methylene chloride ، وether مثل tetrahydrofuran أو 1,4-dioxane أو مذيب عطري مثل toluene . على نحو ملائم، يُجرى التفاعل في وجود مذيب مانح للبروتونات ثنائي القطبية مثل :

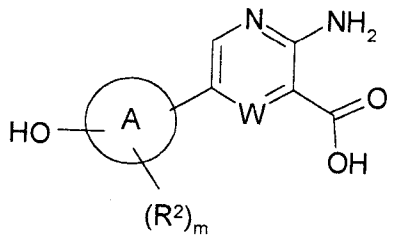
N,*N*-dimethylformamide, *N*,*N*-dimethylacetamide, *N*-methylpyrrolidin-2-one or dimethyl sulphoxide.

يُجرى التفاعل على نحو ملائم عند درجة حرارة في النطاق، على سبيل المثال، من صفر إلى ١٥٠°م، على نحو ملائم في النطاق، على سبيل المثال، من ٥٠ إلى ١٢٠°م.

بطريقة بديلة، يمكن أن تكون المجموعة L التي يمكن استبدالها هي مجموعة hydroxy ، في هذه الحالة يُجرى التفاعل في وجودخليط من مركب azo مثل :

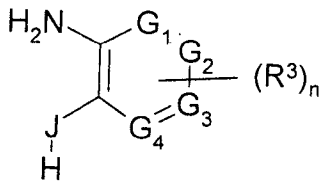
diethyl or di-tert-butyl azodicarboxylate and a phosphine مثل triphenylphosphine . يُجرى التفاعل على نحو ملائم في وجود مذيب خامل أو مادة مخففة diluent ملائمين، على سبيل المثال مذيب مهلجن مثل methylene chloride أو ether مثل tetrahydrofuran عند درجة حرارة في النطاق، على سبيل المثال، من ١٠ إلى ١٥٠°م، ويفضل عند أو بالقرب من درجة الحرارة المحيطة.

يمكن تحضير المركبات ذات الصيغة XVI باستخدام إجراءات مماثلة لما تم وصفه في نموذج متغير للعملية (أ) أعلاه في هذه البراءة. على سبيل المثال، يمكن أن يتفاعل carboxylic acid له الصيغة XVIII



XVIII

أو مشتق متفاعل منه كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة، حيث m عبارة عن صفر، ١، ٢ أو ٣ والحلقة A. يكون لكل من W و R^2 أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه في هذه البراءة فيما عدا أنه تتم حماية أية مجموعة وظيفية متى كان ذلك ضرورياً، مع مركب له الصيغة III



III

حيث يكون لكل من G_1، G_2، G_3، G_4، J، n و R^3 أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه في هذه البراءة فيما عدا أنه تتم حماية أية مجموعة وظيفية متى كان ذلك ضرورياً، في وجود حمض ملائم، لتكوين مركب له الصيغة I، وبعد ذلك تتم إزالة أية مجموعة حماية موجودة. يكون المشتق التفاعلي الملائم لcarboxylic acid له الصيغة XVIII، هو على سبيل المثال acyl halide ، على سبيل المثال acyl chloride بواسطة تفاعل حمض مع كلوريد حمض غير عضوي inorganic acid chloride ، على سبيل المثال thionyl chloride ؛ anhydride مختلط، على سبيل المثال anhydride بواسطة تفاعل حمض مع chloroformate مثل isobutyl chloroformate ؛ وester نشط، على سبيل المثال ester بواسطة تفاعل حمض مع phenol مثل pentafluorophenol ، أو مع ester مثل pentafluorophenyl trifluoroacetate أو مع alcohol مثل methanol، ethanol ، isopropanol ، butanol أو N-hydroxybenzotriazole ؛ acyl azide ، على سبيل المثال azide بواسطة تفاعل حمض مع azide مثل

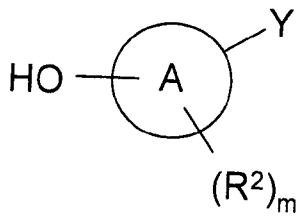
diphenylphosphoryl azide ؛ وacyl cyanide، على سبيل المثال cyanide متكـــون بواســـطة تفاعل حمض مع cyanide مثل diethylphosphoryl cyanide ؛ أو منتج تفاعـــل حمـــض مـــع carbodiimide مثل dicyclohexylcarbodiimide أو مع مركب uronium مثل :

2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate(V)

أو مع 1-hydroxybenzotriazole.

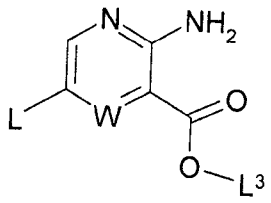
الحمض الملائم للتفاعل هو، على سبيل المثال، حمض غير عضوي مثل : hydrogen chloride, hydrogen bromide or polyphosphoric acid أو على سبيل المثال، حمض عضوي مثل، acetic acid أو trifluoroacetic acid . على نحو ملائم، الحمض المستخدم فـــي التفاعل عبارة عن polyphosphoric acid ويُجرى التفاعل على نحو ملائم عند درجة حرارة في النطاق، على سبيل المثال، من ٥٠ إلى ٢٥٠°م، على نحو ملائم عند أو بالقرب من ٢٠٠°م.

يمكن الحصول على المركبات ذات الصيغة XVIII بواسطة إجراءات مماثلة لما تم وصفه فـــي جزء مادة البدء الخاصة بنموذج متغير للعملية (أ) أعلاه في هذه البراءة. على سبيل المثال، يمكن تحضير carboxylic acid لـــ pyridine أو لـــ pyrazine له الصيغة XVIII، تتضمن مشتقات تفاعلية منها مثل ester منها، بواسطة تفاعل الاقتران التبادلي، على نحو ملائم في وجود محفز ملائم كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة، لمركب له الصيغة XIX



XIX

حيث Y عبارة عن $Sn(L^0)_3$، أو ZnI أو $B(L^1)(L^2)$، حيث L^0 عبارة عن مركب ترابطي ملائم لذرة tin وحيث تكون كل من L^1 وL^2، التي يمكن أن تكون متشابهة أو مختلفة، عبارة عن مركب ترابطي ملائم لذرة boron كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة و m عبارة عن صفر، ١، ٢ أو ٣ ويكون للحلقة A و R^2 أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه في هذه البراءة فيما عدا أنه تتم حماية أية مجموعة وظيفية متى كان ذلك ضرورياً، باستخدام pyrazine له الصيغة V

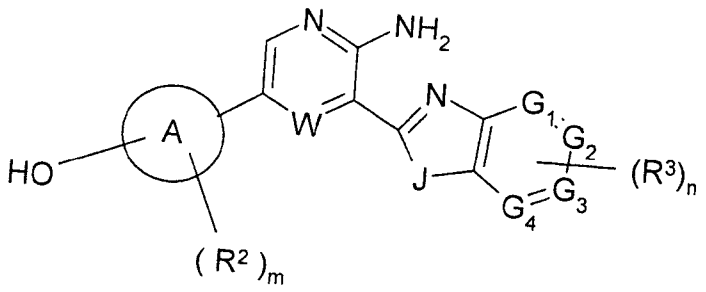


V

أو مشتق متفاعل منه كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة، حيث L عبارة عن مجموعة يمكن استبدالها كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة وL^3 عبارة عن hydrogen أو مجموعة حماية مثل methyl ويكون لـ W أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه في هذه البراءة، وبعد ذلك يمكن إزالة أية مجموعة حماية موجودة.

يمكن الحصول على المركبات ذات الصيغة XVII و XIX بواسطة إجراءات تقليدية مثل تلك التي سيتم الكشف عنها في الأمثلة الموضحة فيما بعد في هذه البراءة أو تكون متاحة تجارياً، أو معروفة في المراجع، أو يمكن تحضيرها بواسطة عمليات معيارية معروفة في المجال.

(ز) لتحضير تلك المركبات ذات الصيغة I، حيث R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة $-Q^1-X^2-$، حيث Q^1 عبارة عن سيكليل غير متجانس heterocyclyl ، سيكليل غير متجانس heterocyclyl -(1-6C) alkyl ، أريل غير متجانس heteroaryl ، أريل غير متجانس heteroaryl -(1-6C) alkyl ، aryl ، aryl-(1-6C) alkyl ، cycloalkyl أو cycloalkyl -(1-6C) alkyl مجموعة وX^2 عبارة عن O، يتم تفاعل phenol له الصيغة XVI



XVI

حيث m عبارة عن صفر، ١، ٢ أو ٣ ويكون للحلقة A، R^2، G_{1s} G_2، G_3، G_4، J، W، n و R^3 أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه في هذه البراءة فيما عدا أنه تتم حماية أية مجموعة وظيفية متى كان ذلك ضرورياً، باستخدام عامل ألكلة alkylation له الصيغة XX

$$Q^1 - L$$

XX

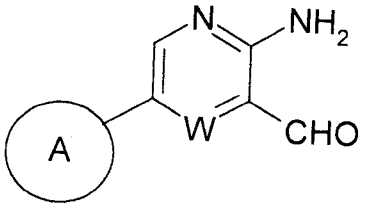
حيث L عبارة عن مجموعة يمكن استبدالها كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة ويكون للمجموعة Q^1 أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه فيما عدا أنه تتم حماية أية مجموعة وظيفية متى كان ذلك ضرورياً، وبعد ذلك تتم إزالة أية مجموعة حماية موجودة.

يُجرى تفاعل الألكلة alkylation على نحو ملائم في وجود قاعدة ملائمة كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة، في وجود مذيب خامل أو مادة مخففة diluent ملائمين كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة وعند درجة حرارة في النطاق، على سبيل المثال، من صفر إلى ١٥٠°م، على نحو ملائم في النطاق، على سبيل المثال، من ٥٠ إلى ١٢٠°م.

بطريقة بديلة، يمكن أن تكون المجموعة L التي يمكن استبدالها عبارة عن مجموعة hydroxy ، في هذه الحالة يُجرى التفاعل في وجود عامل نزع ماء ملائم كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة.

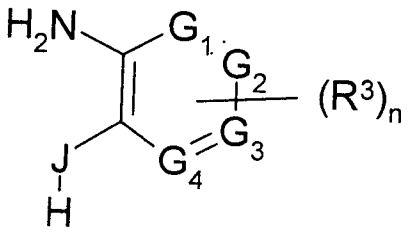
يمكن الحصول على المركبات ذات الصيغة XX بواسطة إجراءات تقليدية مثل تلك التي تم الكشف عنها في الأمثلة الموضحة فيما بعد في هذه البراءة أو تكون متاحة تجارياً، أو معروفة في المراجع، أو بواسطة عمليات معيارية معروفة في المجال.

(ح) تفاعل مركب له الصيغة XXI



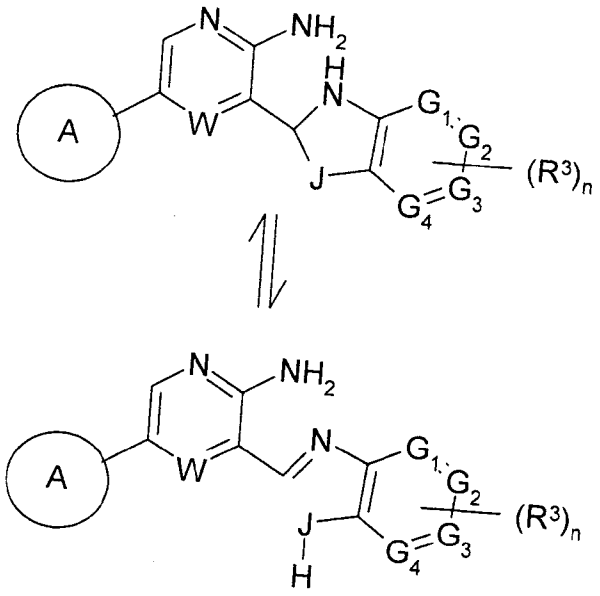
XXI

حيث يكون لكل من W والحلقة A أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه في هذه البراءة فيما عدا أنه تتم حماية أية مجموعة وظيفية موجودة على الحلقة A متى كان ذلك ضرورياً، مع مركب له الصيغة III



III

حيث يكون لكل من J، G_1، G_2، G_3، G_4، n و R^3 أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه في هذه البراءة، لتوفير مركب أو مركبات لها الصيغة XXII



XXII

والتي تتم أكسدتها بواسطة عامل أكسدة oxidising agent oxidation ملائم، لتكوين مركب لـــه الصيغة I، وبعد ذلك تتم إزالة أية مجموعة حماية موجودة.

تُجرى الخطوة الأولى في التفاعل على نحو ملائم في وجود مذيب خامل أو مادة مخففة diluent ملائمين، على سبيل المثـــال alcohol أو ester مثـــل methanol، ethanol ، isopropanol أو ethyl acetate ، مـــذيب مهلجـــن مثـــل methylene chloride ، chloroform أو carbon tetrachloride ، ether مثل tetrahydrofuran أو 1,4-dioxane ، مذيب عطري مثل toluene ، مذيب مانح للبروتونات ثنائي القطبية مثل :

N,*N*-dimethylformamide, *N*,*N*-dimethylacetamide, *N*-methylpyrrolidin-2-one or dimethyl sulphoxide.

على نحو ملائم، يُجرى التفاعل في وجود methanol. يُجرى التفاعل على نحو ملائم عند درجة حرارة في النطاق، على سبيل المثال، من صفر إلى ١٢٠°م، على نحو ملائم عنـــد أو بـــالقرب من ٥٠°م.

العامل الملائم لتفاعل الأكسدة oxidation هو، على سبيل المثال، عامل أكسدة oxidation oxidising agent مثل :

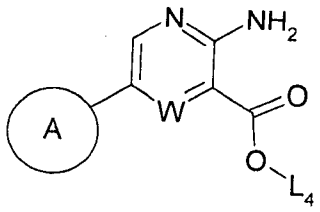
manganese(IV) oxide, 1,1,1-tris(acetyloxy)-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one (Dess-Martin periodinane), potassium permanganate, oxone, m-chloroperbenzoic acid, pyridinium chlorochromate, ammonium cerium (IV) nitrate.

٥

على نحو ملائم، يكون عامل الأكسدة oxidation هو manganese(IV) oxide . يُجرى التفاعل على نحو ملائم في وجود مذيب أو مادة مخففة diluent ملائمين، على سبيل المثال dichloromethane . يُجرى التفاعل على نحو ملائم عند درجة حرارة في النطاق، على سبيل المثال، من صفر إلى ٥٠°م، على نحو ملائم عند أو بالقرب من ٢٥°م.

١٠ بطريقة بديلة، يمكن إجراء تفاعل الأكسدة oxidationعن طريق التعرض إلى oxygen الجوي.

يمكن تحضير المركبات ذات الصيغة XXI، وتتضمن مشتقات تفاعلية منها، على سبيل المثال عن طريق تفاعل مركب له الصيغة XXIII



XXIII

أو مشتق متفاعل منه، حيث L_4 عبارة عن methyl أو hydrogen ويكون لكل من W والحلقة A

١٥ أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه في هذه البراءة فيما عدا أنه تتم حماية أية مجموعة وظيفية موجودة على الحلقة A متى كان ذلك ضرورياً، باستخدام عامل اختزال بحيث تشكل (i) عندما

تكون L_4 عبارة عن methyl ، مركب له الصيغة XXI أو بطريقة بديلة؛ (ii) عندما L_4 عبارة عن hydrogen ، مركب pyridylmethanol or pyrazinylmethanol، والذي تتم أكسدته بعد ذلك لتكوين مركب له الصيغة XXI؛ وبعد ذلك تتم إزالة أية مجموعة حماية موجودة.

ويكون المشتق التفاعلي الملائم لcarboxylic acid له الصيغة XXIII، هو على سبيل المثال acyl halide ، على سبيل المثال acyl chloride بواسطة تفاعل حمض مع كلوريد حمض غير عضوي inorganic acid chloride ، على سبيل المثال thionyl chloride ؛ anhydride مختلط، على سبيل المثال anhydride بواسطة تفاعل حمض مع chloroformate مثل isobutyl chloroformate ؛ وester نشط، على سبيل المثال ester بواسطة تفاعل حمض مع phenol مثل pentafluorophenol ، أو مع ester مثل pentafluorophenyl trifluoroacetate أو مع alcohol مثل methanol، ethanol ، isopropanol ، butanol أو N-hydroxybenzotriazole ؛ أو acyl azide ، على سبيل المثال azide بواسطة تفاعل حمض مع azide مثل diphenylphosphoryl azide ؛ أو acyl cyanide، على سبيل المثال cyanide متكون بواسطة تفاعل حمض مع cyanide مثل diethylphosphoryl cyanide ؛ أو منتج تفاعل حمض مع carbodiimide مثل dicyclohexylcarbodiimide أو مع مركب uronium مثل :

2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate(V) أو مع 1-hydroxybenzotriazole.

في التفاعلات التي يتحول فيها مركب له الصيغة XXIII حيث L_4 عبارة عن methyl ، مباشرة إلى مركب له الصيغة XXI، يكون عامل الاختزال الملائم هو aluminium hydride على سبيل المثال dibutyl aluminium hydride . يُجرى التفاعل على نحو ملائم في وجود مذيب أو مادة

مخففة diluent ملائمين، على سبيل المثال tetrahydrofuran أو diethyl ether . يُجرى التفاعل على نحو ملائم عند درجة حرارة في النطاق، على سبيل المثال، من -١٠٠ إلى صفر°م، على نحو ملائم عند أو بالقرب من -٧٨°م.

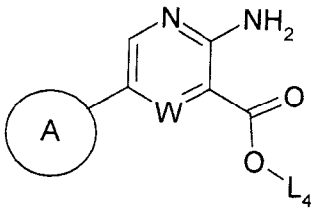
في التفاعلات التي يتم فيها اختزال مركب له الصيغة XXIII حيث L_4 عبارة عن hydrogen ، مبدئياً لتكوين مركب pyridylmethanol or pyrazinylmethanol، يكون عامل الاختزال الملائم على سبيل المثال، هو hydride مشتق من aluminium أو boron ، على سبيل المثال lithium aluminium hydride . يُجرى التفاعل على نحو ملائم في وجود مذيب أو مادة مخففة diluent ملائمين، على سبيل المثال tetrahydrofuran أو diethyl ether . يُجرى التفاعل على نحو ملائم عند درجة حرارة في النطاق، على سبيل المثال، من -٥٠ إلى صفر°م. ويكون العامل الملائم لتفاعل الأكسدة oxidation التالي هو، على سبيل المثال، عامل أكسدة oxidation oxidising agent مثل، manganese(IV) oxide ، وdess-Martin periodinane ، و potassium permanganate ، وoxone ، و

m-chloroperbenzoic acid, pyridinium chlorochromate, ammonium cerium (IV) nitrate.

على نحو ملائم، يكون عامل الأكسدة oxidation عبارة عن manganese(IV) oxide . يُجرى التفاعل على نحو ملائم في وجود مذيب أو مادة مخففة diluent ملائمين، على سبيل المثال dichloromethane . يُجرى التفاعل على نحو ملائم عند درجة حرارة في النطاق، على سبيل المثال، من صفر إلى ٥٠°م، على نحو ملائم عند أو بالقرب من ٢٥°م.

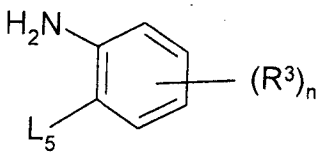
يمكن الحصول على المركبات ذات الصيغة XXIII بواسطة إجراءات مماثلة لتلك المستخدمة في تحضير المركبات ذات الصيغة II كما تم الوصف في النموذج المتغير لعملية (أ).

(*i*) تفاعل مركب له الصيغة XXIII



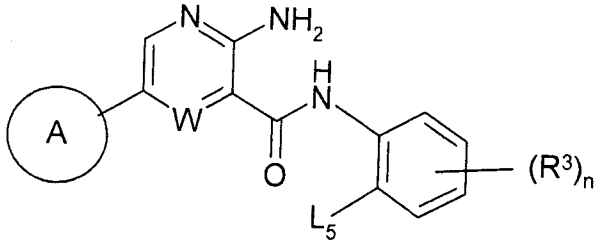
XXIII

حيث L_4 عبارة عن مشتق متفاعل كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة أو methyl أو hydrogen ويكون لكل من W والحلقة A أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه في هذه البراءة فيما عدا أنه تتم حماية أية مجموعة وظيفية موجودة على الحلقة A متى كان ذلك ضرورياً، مع مركب له الصيغة XXIV



XXIV

حيث L_5 عبارة عن iodo أو bromo ويكون للمجموعة n و R^3 أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه في هذه البراءة فيما عدا أنه تتم حماية أية مجموعة وظيفية متى كان ذلك ضرورياً، لتعطي amide له الصيغة XXV



XXV

والذي يتم تحويله إلى مركب حلقي، على نحو ملائم في وجود محفز ملائم، وقاعدة ملائمة ومركب ترابطي رباط من النحاس، لتكوين مركب له الصيغة I حيث J عبارة عن O، وبعد ذلك تتم إزالة أية مجموعة حماية موجودة.

عندما تكون مجموعة L_4 لمركب له الصيغة XXIII هي، على سبيل المثال، methyl ، يتم تفاعل تكوين amide على نحو ملائم في وجود مادة كاشفة للاقتران ملائمة، على سبيل المثال، trialkylaluminium مثل، trimethylaluminium . يُجرى التفاعل على نحو ملائم في وجود مذيب خامل أو مادة مخففة diluent ملائمين مثل toluene . يُجرى التفاعل على نحو ملائم عند درجة حرارة في النطاق، على سبيل المثال، من صفر إلى ١٦٠°م، على نحو ملائم عند أو بالقرب من ١٢٠°م.

عندما تكون مجموعة L_4 لمركب له الصيغة XXIII هي، على سبيل المثال، hydrogen ، يتم تفاعل تكوين amide على نحو ملائم في وجود قاعدة ملائمة، على سبيل المثال، قاعدة amine عضوي مثل :

pyridine, 2,6-lutidine, collidine, 4-dimethylaminopyridine, triethylamine, morpholine, *N*-methylmorpholine or diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene,

على سبيل المثال، carbonate أو hydroxide من فلز قلوي أو قلوي أرضي، على سبيل المثال sodium carbonate ، potassium carbonate ، calcium carbonate أو sodium hydroxide ، potassium hydroxide . يُجرى التفاعل على نحو ملائم في وجود مذيب خامل أو مادة مخففة diluent ملائمين، على سبيل المثال alcohol أو ester مثل methanol، ethanol ، isopropanol أو ethyl acetate ، مذيب مهلجن مثل methylene chloride ، chloroform أو

ether ، carbon tetrachloride مثل tetrahydrofuran أو 1,4-dioxane ، مذيب عطري مثل toluene . على نحو ملائم، يُجرى التفاعل في وجود مذيب مانح للبروتونات ثنائي القطبية مثل :

N,*N*-dimethylacetamide, *N*-methylpyrrolidin-2-one or dimethyl sulphoxide.

يُجرى التفاعل على نحو ملائم عند درجة حرارة في النطاق، على سبيل المثال، من صفر إلى ١٢٠°م، على نحو ملائم عند أو بالقرب من درجة الحرارة المحيطة.

المحفز الملائم لتفاعل التحويل إلى مركب حلقي هو، على سبيل المثال، copper (I) iodide .

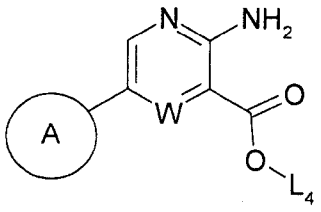
القاعدة الملائمة لتفاعل التحويل إلى مركب حلقي هو، على سبيل المثال، caesium carbonate أو potassium carbonate والمركب الترابطي الرابط من النحاس ولتفاعل التحويل إلى مركب حلقي عبارة عن 1,10-phenanthroline . يُجرى التفاعل على نحو ملائم في وجود مذيب أو مادة مخففة diluent ملائمين، على سبيل المثال :

N,*N*-dimethylacetamide or 1,2-dimethoxyethane يُجرى التفاعل على نحو ملائم عند درجة حرارة في النطاق، على سبيل المثال، من صفر إلى ١٦٠°م، على نحو ملائم عند أو بالقرب من ١٢٠°م.

يمكن الحصول على المركبات ذات الصيغة XXIV بواسطة إجراءات تقليدية مثل تلك التي تم الكشف عنها في الأمثلة الموضحة فيما بعد في هذه البراءة أو تكون متاحة تجارياً، أو معروفة في المراجع، أو يمكن تحضيرها بواسطة عمليات معيارية معروفة في المجال.

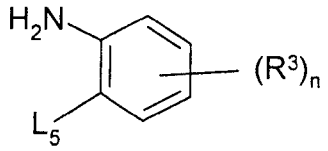
(ط) لتحضير تلك المركبات ذات الصيغة I، حيث J عبارة عن S، يتم تفاعل مركب له الصيغة

XXIII



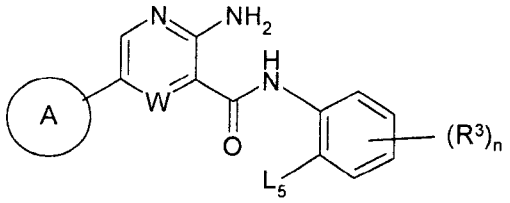
XXIII

حيث L_4 عبارة عن مشتق متفاعل كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة أو methyl أو hydrogen ويكون لكل من W والحلقة A أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه في هذه البراءة فيما عدا أنه تتم حماية أية مجموعة وظيفية موجودة على الحلقة A متى كان ذلك ضرورياً، مع مركب له الصيغة XXIV



XXIV

حيث L_5 عبارة عن bromo أو iodo ويكون لأي من n وR^3 أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه في هذه البراءة فيما عدا أنه تتم حماية أية مجموعة وظيفية متى كان ذلك ضرورياً، لتعطي amide له الصيغة XXV

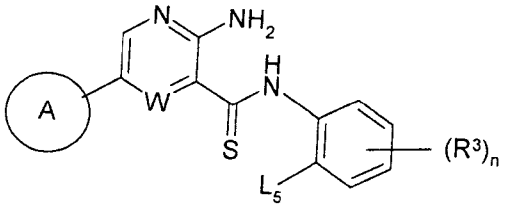


XXV

والذي يتفاعل بعد ذلك مع :

phosphorus pentasulphide or 2,4-bis(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetane-2,4-disulphide

(مادة تفاعل Lawesson's) لتوفير مركب له الصيغة XXVI



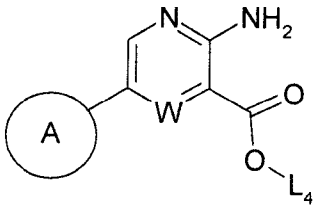
XXVI

الذي تتم بعد ذلك إعادة تدويره، على نحو ملائم في وجود محفز ملائم، قاعدة ملائمة ومركب ترابطي رابط من النحاس كما تم التعريف أعلاه في هذه البراءة، لتكوين مركب له الصيغة I حيث J عبارة عن S، وبعد ذلك تتم إزالة أية مجموعة حماية موجودة.

يتم تكوين amide وتفاعل التحويل إلى مركبات حلقية كما تم الوصف أعلاه في هذه البراءة في نموذج متغير للعملية (ط).

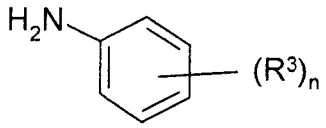
يتم تفاعل تحويل مركب له الصيغة XXV إلى مركب له الصيغة XXVI على نحو ملائم في وجود مذيب أو مادة مخففة diluent ملائمين، على سبيل المثال ester مثل ethyl acetate ، أو مذيب مهلجن مثل methylene chloride ، أو chloroform أو carbon tetrachloride ، أو ether مثل tetrahydrofuran أو 1,4-dioxane ، أو مذيب عطري مثل toluene . على نحو ملائم، يُجرى التفاعل في وجود toluene عند درجة حرارة في النطاق، على سبيل المثال من ١٠ إلى ١٥٠°م، ويفضل عند أو بالقرب من ١١٠°م.

(ك) لإنتاج تلك المركبات ذات الصيغة I، حيث J عبارة عن S، يتم تفاعل مركب لـه الـصيغة XXIII



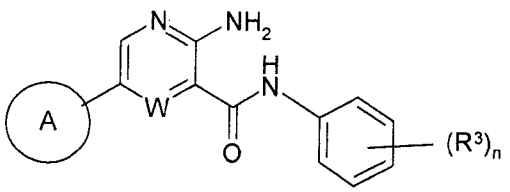
XXIII

حيث L_4 عبارة عن مشتق متفاعل كما تم التعريف أعـلاه فـي هـذه البـراءة أو methyl أو hydrogen ويكون لكل من W والحلقة A أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه في هذه البـراءة فيما عدا أنه تتم حماية أية مجموعة وظيفية موجودة على الحلقة A متى كان ذلك ضرورياً، مع مركب له الصيغة XXVII



XXVII

حيث يكون لكل من n وR^3 أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه في هذه البراءة فيما عدا أنه تتم حماية أية مجموعة وظيفية متى كان ذلك ضرورياً، لإنتاج amide له الصيغة XXVIII

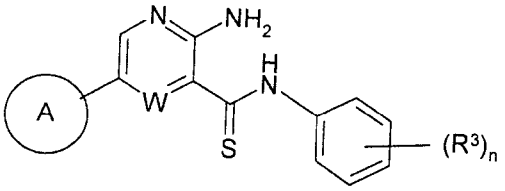


XXVIII

والذي يتفاعل بعد ذلك مع :

pentasulphide or 2,4-bis(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetane-2,4-disulphide

(المادة المتفاعلة Lawesson's) لإنتاج مركب له الصيغة XXIX



XXIX

الذي تتم أكسدته بعد ذلك، على نحو ملائم في وجود عامل أكسدة oxidising agent oxidation ملائم، لتكوين مركب له الصيغة I حيث J عبارة عن S، وبعد ذلك تتم إزالة أية مجموعة حماية موجودة.

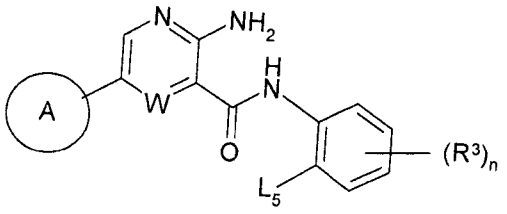
يتم تفاعل تكوين amide كما تم الوصف أعلاه في هذه البراءة في نموذج متغير للعملية (ط).

يتم تفاعل تحويل مركب له الصيغة XXVIII إلى مركب له الصيغة XXIX على نحو ملائم في وجود مذيب أو مادة مخففة diluent ملائمين، على سبيل المثال ester مثل ethyl acetate ، أو مذيب مهلجن مثل methylene chloride ، أو chloroform أو carbon tetrachloride ، أو ether مثل tetrahydrofuran أو 1,4-dioxane ، أو مذيب عطري مثل toluene . على نحو ملائم، يُجرى التفاعل في وجود toluene عند درجة حرارة في النطاق، على سبيل المثال من ١٠ إلى ١٥٠°م، ويفضل عند أو بالقرب من ١١٠°م.

ويكون العامل الملائم لتفاعل إغلاق الحلقة هو، على سبيل المثال، عامل أكسدة oxidation oxidising agent مثل، 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) ، نيترات (IV) ammonium سيريوم، بوتاسيوم فيري cyanide

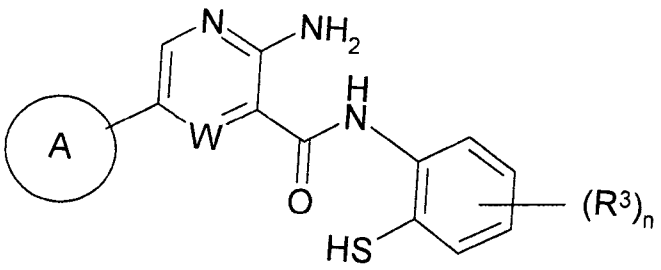
· dess-Martin periodinane أو ammonium cerium (IV) nitrate, potassium ferricyanide على نحو ملائم، يكون عامل الأكسدة oxidation عبارة عن dess-Martin periodinane . يُجرى التفاعل على نحو ملائم في وجود مذيب أو مادة مخففة diluent ملائمين، على سبيل المثال ester مثل ethyl acetate ، أو مذيب مهلجن مثل dichloromethane ، أو chloroform أو carbon tetrachloride ، أو ether مثل tetrahydrofuran أو 1,4-dioxane ، أو مذيب عطري مثل toluene . على نحو ملائم، يُجرى التفاعل في وجود مذيب مهلجن مثل dichloromethane · يُجرى التفاعل على نحو ملائم عند درجة حرارة في النطاق، على سبيل المثال، من صفر إلى ٥٠°م، على نحو ملائم عند أو بالقرب من ٢٥°م؛

(ل) تفاعل مركب له الصيغة XXV



XXV

أو مشتق متفاعل منه، حيث يكون لكل من L_5، W، الحلقة A، R^3 و n أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه في هذه البراءة فيما عدا أنه تتم حماية أي مجموعة وظيفية موجودة متى كان ذلك ضرورياً، باستخدام عامل إدخال thiol ، لإنتاج مركب له الصيغة



XXX

الذي يتم تحويله بعد ذلك إلى مركب حلقي، على نحو اختياري في وجود عامل نزع مـــاء مثـــل dicyclohexylcarbodiimide أو 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide ، لتكوين مركب له الصيغة I، وبعد ذلك تتم إزالة أية مجموعة حماية موجودة.

يدرك المتمرس في المجال أن الإجراءات المتنوعة لتحويل المجموعة L_5 على مركب له الصيغة XXV إلى مجموعة SH، معروفة في المجال. من أمثلة الحالات التي يعبر فيها عامـــل تحويـــل thiol عن 2-ethylhexyl 3-mercaptopropionate ويتم استخدام قاعدة ملائمـــة مثـــل sodium ethoxide لنزع حماية مجموعة الحماية على SH كما تم الوصف في :

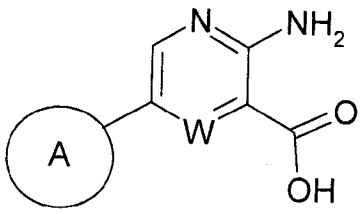
. Organic Letters, 2007, 3687

يتم تفاعل التحويل إلى مركب حلقي على نحو ملائم في وجود مذيب أو مـــادة مخففـــة diluent ملائمين، على سبيل المثال ester مثل ethyl acetate ، مذيب مهلجن مثل methylene chloride أو chloroform أو carbon tetrachloride ، أو ether مثل tetrahydrofuran أو 1,4-dioxane ، أو مذيب عطري مثل toluene ، أو مذيب مانح للبروتونات ثنائي القطبية مثل :

N,*N*-dimethylformamide, *N*,*N*-dimethylacetamide, *N*-methylpyrrolidin-2-one or dimethyl sulphoxide.

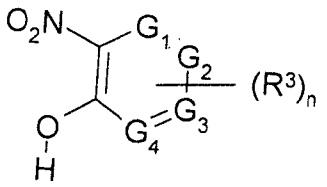
يُجرى التفاعل على نحو ملائم عند درجة حرارة في النطاق، على سبيل المثال، من ٢٥ إلـــى ٢٠٠°م، على نحو ملائم في النطاق من ٥٠ إلى ١٥٠°م؛ و

(م) تفاعل carboxylic acid له الصيغة II



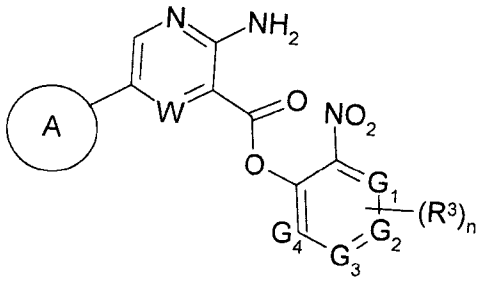
II

أو مشتق متفاعل منه، حيث يكون لكل من W والحلقة A أي من المعاني التي تم تعريفها أعـلاه في هذه البراءة فيما عدا أنه تتم حماية أية مجموعة وظيفية موجودة على الحلقة A متى كان ذلك ضرورياً، مع مركب له الصيغة I:



XXXI

٥ حيث يكون لأي من G_1، G_2، G_3، G_4، J، n وR^3 أي من المعاني التي تم تعريفها أعلاه في هذه البراءة فيما عدا أنه تتم حماية أية مجموعة وظيفية متى كان ذلك ضرورياً، لتكوين مركب لـه الصيغة II:



XXXII

والذي يتم تحويله إلى مركب حلقي في وجود عامل اختزال ملائم لتكوين مركب له الـصيغة I،

١٠ وبعد ذلك تتم إزالة أية مجموعة حماية موجودة. تم وصف هذا النوع من التفاعل في :

J. Chem. Soc. (section D), 1969, 12, 680 or *Pakistan J. of Scientific and Industrial Research* 1980, 23, 166

يُجرى تفاعل تكوين ester على نحو ملائم في وجود قاعدة ملائمة، على سبيل المثال، قاعـدة amine عضوي مثل :

pyridine, 2,6-lutidine, collidine, 4-dimethylaminopyridine, triethylamine, morpholine, *N*-methylmorpholine or diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene

أو على سبيل المثال، carbonate أو hydroxide من فلز قلوي أو قلوي أرضي، على سبيل المثال sodium carbonate ، potassium carbonate ، calcium carbonate ، sodium hydroxide أو potassium hydroxide . يُجرى التفاعل على نحو ملائم في وجود مذيب خامل أو مادة مخففة diluent ملائمين، على سبيل المثال ester مثل ethyl acetate ، مذيب مهلجن مثل methylene chloride ، chloroform أو carbon tetrachloride ، ether مثل tetrahydrofuran أو 1,4-dioxane ، مذيب عطري مثل toluene . على نحو ملائم، يُجرى التفاعل في وجود مذيب مانح للبروتونات ثنائي القطبية مثل :

N,*N*-dimethylacetamide, *N*-methylpyrrolidin-2-one or dimethyl sulphoxide.

يُجرى التفاعل على نحو ملائم عند درجة حرارة في النطاق، على سبيل المثال، من صفر إلى ١٢٠°م، على نحو ملائم عند أو بالقرب من درجة الحرارة المحيطة.

ومن أمثلة عامل الاختزال الملائم للتفاعل، على سبيل المثال، الحديد، tin أو زنك في حمض ملائم عضوي أو غير عضوي مثل acetic acid وعند درجة حرارة في النطاق، على سبيل المثال، إلى ١١٠° م. ويكون عامل الاختزال الملائم للتفاعل أيضاً، على سبيل المثال، الهدرجة في وجود محفز فلزي ملائم مثل palladium على الفحم. على نحو ملائم، يُجرى التفاعل في مذيب خامل أو مادة مخففة diluent ملائمين، على سبيل المثال، ethanol تحت ضغط hydrogen . وهناك عامل اختزال بديل ملائم للتفاعل أيضاً هو، على سبيل المثال، triethylphosphite . على نحو ملائم، يُجرى التفاعل في مذيب خامل أو مادة مخففة diluent

ملائمين، على سبيل المثال، tert-butyl بنزين عند درجة حرارة في النطاق، على سبيل المثال ١٠٠ إلى ٢٠٠ °م. من المفهوم أيضاً أن أي مركب له الصيغة I تم الحصول عليه بواسطة أي من العمليات التي تم وصفها أعلاه في هذه البراءة، يمكن أن يتحول إلى مركب آخر له الصيغة I عند الحاجة. على سبيل المثال، يمكن إجراء تفاعل المعالجة بالـ amine الاختزالي لاقتران مركب له الصيغة I تم الحصول عليه بواسطة أي من العمليات التي تم وصفها أعلاه في هذه البراءة به حلقة سيكليل غير متجانس heterocyclyl تحتوي على nitrogen مثل، piperidin-4-yl كمجموعة R^1 مع ألدهيد أو كيتون ملائم للحصول على مركب آخر له الصيغة I، على سبيل المثال، في حالة استخدام formaldehyde ، أو مكافئ منه، فإنه يمكن الحصول على مركب له الصيغة I به مجموعة R^1 1-methylpiperidin-4-yl. ويكون عامل الاختزال الملائم لتفاعل المعالجة بالـ amine الاختزالي المذكور، على سبيل المثال، عامل اختزال hydride ، على سبيل المثال aluminium hydride فلزي قلوي مثل lithium aluminium hydride أو يفضل، borohydride فلزي قلوي مثل sodium borohydride ، أو sodium cyanoborohydride ، أو sodium triethylborohydride ، أو sodium trimethoxyborohydride أو sodium triacetoxyborohydride . يُجرى التفاعل على نحو ملائم في مذيب خامل أو مادة مخففة diluent ملائمين، على سبيل المثال tetrahydrofuran وether داي ethyl لعوامل الاختزال الأكثر قوة مثل lithium aluminium hydride ، وعلى سبيل المثال، methylene chloride أو مذيب مانح للبرتونات مثل methanol وethanol لعوامل الاختزال الأقل قوة مثل sodium triacetoxyborohydride وsodium cyanoborohydride . يُجرى التفاعل عند درجة حرارة في النطاق، على سبيل المثال، من ١٠ إلى ٨٠°م، على نحو ملائم عند أو بالقرب من درجة الحرارة المحيطة.

وهناك تفاعل تحويل آخر يتم تنشيط مركب له الصيغة I تم الحصول عليه بواسطة أي من العمليات التي تم وصفها أعلاه في هذه البراءة، ويحمل مجموعة استبدال alkyl hydroxy على الحلقة A، ثم يتفاعل مع حلقة سيكليل غير متجانس heterocyclyl تحتوي على nitrogen به استبدال اختياري على سبيل المثال 1-methylpiperazine أو azetidine ، للحصول على مركب آخر له الصيغة I. على سبيل المثال، في حالة تنشيط مركب له الصيغة I به مجموعة الاستبدال 2-hydroxyethyl على الحلقة A ويتفاعل مع 1-methylpiperazine ، فإنه يمكن الحصول على مركب مع مجموعة de (1-methylpiperazin-4-yl)-2-. يُجرى التفاعل على نحو ملائم في مذيب خامل أو مادة مخففة diluent ملائمي R^1 ethyl. ويكون عامل التنشيط الملائم لهذا التفاعل هو على سبيل المثال، methanesulphonyl chlori ن، على سبيل المثال tetrahydrofuran ، dimethyformide or N-mehtyl-pyrrolidin-2-one. يُجرى التفاعل عند درجة حرارة في النطاق، على سبيل المثال، من ١٠ إلى ١٥٠°م.

عندما الحاجة إلى ملح مقبول صيدلانياً من مشتق pyridine أو pyrazine له الصيغة I، على سبيل المثال تفاعل مشتق pyridine أو pyrazine المذكور مع حمض ملائم.

عند الحاجة إلى عقار أولي مقبول صيدلانياً من مشتق pyridine أو pyrazine له الصيغة I، فإنه يمكن الحصول عليه باستخدام إجراء تقليدي. على سبيل المثال، يمكن الحصول على ester قابل للانقسام في جسم الكائن الحي لمشتق pyridine أو pyrazine له الصيغة I بواسطة، على سبيل المثال، تفاعل مركب له الصيغة Iيحتوي على مجموعة carboxy مع alcohol مقبول صيدلانياً أو عن طريق تفاعل مركب له الصيغة I يحتوي على مجموعة hydroxy مع carboxylic acid مقبول صيدلانياً. على سبيل المثال، يمكن الحصول على amide قابل

للانقسام في جسم الكائن الحي من مشتق pyridine أو pyrazine له الصيغة I بواسطة، على سبيل المثال، تفاعل مركب له الصيغة I يحتوي على مجموعة carboxy مع amine مقبول صيدلانياً أو عن طريق تفاعل مركب له الصيغة I يحتوي على مجموعة amino مع carboxylic acid مقبول صيدلانياً.

يدرك المتمرس في مجالات التخليق العضوي أنه يمكن إدخال بعض مجموعات استبدال الحلقة في مركبات الاختراع الحالي بواسطة تفاعلات استبدال عطرية معيارية أو منتجة بواسطة تعديلات مجموعة وظيفية تقليدي إما قبل أو بعد العمليات المذكورة أعلاه مباشرة، وهكذا تم تضمينها في سمة العملية الخاصة بالاختراع. تتضمن هذه التفاعلات والتعديلات، على سبيل المثال، إدخال مجموعة الاستبدال بواسطة تفاعل استبدال عطري، واختزال مجموعات الاستبدال، وألكلة alkylation مجموعات الاستبدال، وأسيلة acylation مجموعات استبدال، وإدخال amide على مجموعات الاستبدال وأكسدة oxidation مجموعات الاستبدال. إن المواد المتفاعلة وظروف التفاعل الخاصة بهذه الإجراءات معروفة جيداً في المجال الكيميائي. تتضمن الأمثلة الخاصة بتفاعلات الاستبدال العطرية إدخال مجموعة nitro باستخدام nitric acid المركز، إدخال مجموعة acyl باستخدام، على سبيل المثال، acyl halide و Lewis acid (مثل aluminium trichloride) تحت ظروف Friedel Crafts ؛ وإدخال مجموعة alkyl باستخدام alkyl halide وLewis acid (مثل aluminium trichloride) تحت ظروف Friedel Crafts ؛ وإدخال مجموعة halogeno . تتضمن الأمثلة الخاصة بالتعديلات اختزال مجموعة nitro إلى مجموعة amino بواسطة على سبيل المثال، الهدرجة الحفزية باستخدام محفز النيكل nickel catalyst أو بالمعالجة باستخدام الحديد في وجود hydrochloric مع التسخين؛ وأكسدة alkylthio oxidation إلى alkylsulphinyl أو alkylsulphonyl.

كما يمكن إدراك أنه، في بعض التفاعلات المذكورة أعلاه في هذه البراءة، قد يكون من الضروري أو مفضل حماية أي مجموعات حساسة في المركبات. إن الحالات التي تكون الحماية فيها ضرورية أو مفضلة والطرق الملائمة للحماية، معروفة للمتمرسين في المجال. يمكن استخدام مجموعات الحماية التقليدية وفقاً للإجراء المعياري للتوضيح انظر :

٥ T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991. على ذلك، إذا ما تضمنت المواد المتفاعلة مجموعات مثل amino ، أو carboxy أو hydroxy ، قد يكون من المفضل حماية المجموعة في بعض التفاعلات المذكورة في هذه البراءة.

ومجموعة الحماية الملائمة لمجموعة amino أو مجموعة amino alkyl هي، على سبيل المثال، مجموعة acyl ، على سبيل المثال مجموعة alkanoyl مثل acetyl ، ومجموعة

١٠ alkoxycarbonyl ، على سبيل المثال مجموعة methoxycarbonyl ، أو ethoxycarbonyl أو *t*-butoxycarbonyl ، أو مجموعة methoxycarbonyl aryl ، على سبيل المثال benzyloxycarbonyl ، أو مجموعة aroyl ، على سبيل المثال benzoyl . إن ظروف نزع الحماية لمجموعات الحماية المذكورة أعلاه تختلف بالضرورة وفقاً لاختيار مجموعة الحماية. على ذلك، على سبيل المثال، يمكن إزالة مجموعة acyl مثل مجموعة alkanoyl أو

١٥ alkoxycarbonyl أو يمكن إزالة مجموعة أرويل على سبيل المثال، بواسطة التحليل المائي باستخدام قاعدة ملائمة مثل hydroxide فلزي قلوي، على سبيل المثال lithium أو sodium hydroxide. بطريقة بديلة يمكن إزالة مجموعة acyl مثل مجموعة *t*-butoxycarbonyl ، على سبيل المثال، بالمعالجة باستخدام حمض ملائم مثل hydrochloric ، أو sulphuric أو phosphoric acid أو trifluoroacetic acid ومجموعة methoxycarbonyl aryl مثل إزالة

٢٠ مجموعة benzyloxycarbonyl ، على سبيل المثال، بالهدرجة على محفز مثل palladium -

على- كربون، أو بواسطة المعالجة باستخدامLewis acid على سبيل المثال : boron tris(trifluoroacetate) . وهناك مجموعة حماية ملائمة بديلة لمجموعة amino أولية، على سبيل المثال، مجموعة phthaloyl يمكن إزالتها بواسطة المعالجة باستخدام alkyl amine ، على سبيل المثال dimethylaminopropylamine ، أو باستخدام hydrazine.

وتكون مجموعة الحماية الملائمة لمجموعة hydroxy هي، على سبيل المثال، مجموعة acyl ، على سبيل المثال مجموعة alkanoyl مثل acetyl ، أو مجموعة aroyl ، على سبيل المثال benzoyl ، أو مجموعة methyl aryl ، على سبيل المثال benzyl . يمكن أن تختلف ظروف نزع الحماية لمجموعات الحماية المذكورة أعلاه وفقاً لاختيار مجموعة الحماية. على ذلك، على سبيل المثال، يمكن إزالة مجموعة acyl مثل مجموعة alkanoyl أو aroyl ، على سبيل المثال، بواسطة التحليل المائي باستخدام قاعدة ملائمة مثل hydroxide فلزي قلوي، على سبيل المثال lithium or sodium hydroxide. بطريقة بديلة، يمكن إزالة مجموعة methyl aryl مثل مجموعة benzyl ، على سبيل المثال، بواسطة الهدرجة على محفز مثل palladium -على- كربون.

ومجموعة الحماية الملائمة لمجموعة carboxy هي، على سبيل المثال، مجموعة استرة esterifying ، على سبيل المثال مجموعة methyl أو ethyl يمكن إزالتها، على سبيل المثال، بواسطة التحليل المائي باستخدام قاعدة مثل sodium hydroxide ، أو على سبيل المثال مجموعة tert-butyl يمكن إزالتها، على سبيل المثال، بواسطة المعالجة باستخدام حمض، على سبيل المثال حمض عضوي مثل trifluoroacetic acid ، أو على سبيل المثال مجموعة benzyl يمكن إزالتها، على سبيل المثال، بالهدرجة على محفز مثل palladium -على- كربون.

يمكن إزالة مجموعات الحماية في أي مرحلة ملائمة في التخليق باستخدام تقنيات تقليدية معروفة جيداً في المجال الكيميائي.إن بعض المركبات الوسيطة التي تم تعريفها في هذه البراءة هي مركبات جديدة وتم تقديمها كسمة أخرى للاختراع. على سبيل المثال، تعد العديد من المركبات ذات الصيغ XI، IV، XXI وXXIII هي مركبات جديدة. كما أن العديد من المركبات ذات الصيغ X، XIII، XVI، XVIII، XXII، XXVI، XXIX، وII هي أيضاً مركبات جديدة. كما أن العديد من المركبات ذات الصيغ II، XXI، XXIII، XXV هي أيضاً مركبات جديدة.

التجارب الحيوية

يمكن استخدام التجارب التالية لقياس آثار المركبات الخاصة بالاختراع الحالي كمثبطات Axl وإنزيمات cMet tyrosine kinases، كمثبطات في المختبر لفسفرة Axl phosphorylation تم التعبير عنه على خلايا الورم السرطاني الذي يصيب خلايا الرئة الكبيرة NCI H1299 وكمثبطات في المختبر لفسفرة cMet phosphorylation الذي يتم التعبير عنه على خلايا MKN.

(أ) تجربة Axl kinases في المختبر

تستخدم التجربة تقنية AlphaScreen (Gray *et al.*, Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245) لتحديد قدرة مركبات الاختبار على تثبيط الفسفرة phosphorylation بواسطة Axl kinases tyrosine معاود الارتباط الجيني.

لم يتم التعبير عن نطاق GST-Axl kinases عند النهاية الطرفية N يشتمل على الأحماض الامينية من ٧٤٣ إلى ٨٩٤ من Axl (رقم وصول NM_021913) في خلايا حشرة SF126 وتتم التنقية باستخدام علامة القمة اللاصقة GST، باستخدام تقنيات التنقية المعيارية.

تم تحضير مركبات الاختبار كمحاليل خام ١٠ ملي مولار في dimethylsulphoxide (DMSO) وتم تخفيفها في DMSO وفقاً لما هو مطلوب. تم ملء أقسام (١٢٠نانو لتر) من تخفيفات المركب إلى عيون طبق Greiner من البولي ستيرين الأبيض منخفض الحيز (LV) به ٣٨٤ عين، (Greiner Bio-one) باستخدام توزيع الموجات الصوتية (Labcyte Echo 550). تتم حضانة ١٠ ميكرو لتر من خليط من إنزيم Axl المنقي، وركيزة peptide معالج Biotin poly biotinylated - GAT؛ CisBio، رقم كاتالوج 61GATBLB)، و٠,٢ ميكرو مولار من triphosphate (ATP) ومحلول منظم [يشتمل على ٢٠ ملي مولار من Tris-HCl الرقم الهيدروجيني pH ٧,٥، ٠,٠١٪ حجم/ حجم Tween، ٥ ملي مولار من dithiothreitol (DTT) و١٠ ملي مولار من manganese chloride] باستخدام المركبات عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ دقيقة.

تم إنتاج عيون المقارنة التي أنتجت إشارة قصوى مناظرة لأقصى نشاط إنزيم باستخدام ١٠٠٪ من DMSO بدلاً من مركب الاختبار.

تم إنتاج عيون المقارنة التي أنتجت أدنى إشارة مناظرة لنسبة ١٠٠٪ من الإنزيم الذي تم تثبيطه، عن طريق إضافة ١٠ ميكرو مولار من Staurosporine .

يتوقف كل تفاعل عن طريق إضافة ٥ ميكرو لتر من خليط من ٥٠٠ ملي مولار EDTA، و٣ مجم/ مل من ألبومين المصل البقري (BSA) و٢٠ ملي مولار من Tris-HCl الرقم الهيدروجيني pH ٧,٤ لمحلول منظم يحتوي على ٤٠ نانو جم/ ميكرو لتر مانح AlphaScreen Streptavidin وحبيبات مستقبل مضاد p-Tyr (Perkin Elmer، رقم كتالوج 6760620M). تمت قراءة الإشارات الناتجة الناشئة عن تنبيه ضوء الليزر عند ٦٨٠ نانو مولار باستخدام أداة Packard Envision. تم استخدام متوسط قيم بيانات كل تركيز لمركب اختبار، و١٠٠٪ DMSO

عيون المقارنة و١٠٠٪ تثبيط عيون المقارنة لإنتاج منحنى الاستجابة إلى الجرعة التي تم على أساسها حساب قيمة IC_{50} لمركب الاختبار والنسبة المئوية لتثبيط الـ kinase عند تركيز ١ ميكرو مولار. إن قيمة IC_{50} هي تركيز مركب الاختبار الذي قام بتثبيط نسبة ٥٠٪ من نشاط الـ kinase. إن النسبة المئوية لقيمة تثبيط الـ kinase هي النسبة المئوية لنشاط kinases Axl tyrosine الذي تم تثبيطه بواسطة مركب الاختبار عند تركيز يبلغ ١ ميكرو مولار.

(ب) تجربة Axl ELISA – phospho الخلوي

تستخدم هذه التجربة طريقة ELISA تقليدية لتحديد قدرة مركبات الاختبار على تثبيط فسفرة phosphorylation وحدات tyrosine النائية في Axl.

يتم الحفاظ على سلالة خلايا الورم السرطاني الذي يصيب خلايا الرئة الكبيرة NCI H1299 [مجموعة مزرعة من النوع الأمريكي (ATCC) CRL 5803] على نحو روتيني عند ٣٧ °م بوجود ٥٪ من CO2 في RPMI يحتوي على ١٠٪ من مصل عجل جنيني (FCS) و٢ ملي مولار من L-glutamine . لإجراء هذه التجربة، تنفصل الخلايا عن دورق المزرعة باستخدام "Accutase" (Innovative Cell Technologies Inc., San Diego, CA, USA ؛ رقم كاتالوج AT104) باستخدام طرق مزرعة النسبج المعيارية ويعاد تعليقها في أوساط لإنتاج ٠,٩ × ١٠ ^{٥} خلية لكل مل. يتم حث أقسام حجمها ١٠٠ ميكرو لتر إلى كل عين من طبق مزرعة نسيج به ٩٦ عين صافي وتتم حضانة الأطباق طوال الليل عند ٣٧ °م باستخدام ٥٪ من CO2 للسماح بالتصاق الخلايا بالعيون.

تم تحضير مركبات الاختبار كمحاليل خام ١٠ ملي مولار في DMSO وتم تخفيفها على نحو متعاقب وفقاً لما هو مطلوب في DMSO لإنتاج نطاق من التركيزات. تتم إضافة أقسام من

تركيز كل مركب إلى الخلايا في كل عين باستخدام Echo 550 (Labcyte Inc., Sunnyvale, California, US). تلقت خلايا المقارنة DMSO فقط. تتم حضانة الخلايا لمدة ساعتين عند ٣٧ °م باستخدام ٥٪ من CO_2.

يتم تنبيه الخلايا الناتجة باستخدام ١٠٠ نانو جم/ مل من فأر معاود الارتباط الجيني GAS6 (R&D Systems Europe Ltd, Abingdon, Oxfordshire, UK ؛ رقم كاتالوج 986-GS) لمدة ١٠ دقائق عند ٣٧ °م باستخدام ٥٪ من CO2. يتم تحليل الخلايا عن طريق إضافة ٥٠ ميكرو لتر/ العين من المحلول المنظم للتحليل يشتمل على ٢٠ ملي مولار من Tris-HCl الرقم الهيدروجيني pH ٨,٠، ١٣٧ ملي مولار من sodium chloride ، ٢ ملي مولار من EDTA، و١٠٪ حجم/ حجم glycerol ، ١٪ حجم/ حجم Igepal CA-630 (Sigma-Aldrich Company Ltd, Gillingham, Dorset, UK؛ رقم كاتالوج I3021)، و٠,٥ ملي مولار من sodium orthovanadate ، و١ ملي مولار من sodium pyrophosphate ، و١٠ ملي مولار من sodium pyrophosphate ، و١٠ ملي مولار من glycerophosphate و١ X من أقراص tablets تثبيط protease (Roche: رقم كاتالوج 11836153001). تتم حضانة أطباق مزرعة النسيج الناتج على الثلج لمدة ٣٠ دقيقة لضمان التحلل التام.

يتم تغليف أطباق ELISA مرتفعة الارتباط (Corning B.V. Life Sciences, Schiphol-Rijk, The Netherlands ؛ رقم كاتالوج 3925) بالجسم المضاد Axl (R&D Systems؛ رقم كاتالوج AF154) عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٦ ساعة. يتم غسل العيون ٣ مرات باستخدام ٢٥٠ ميكرو لتر للعين من PBS يحتوي على ٠,٠٥٪ حجم/ حجم Tween (PBS/T). تتم معالجة العيون باستخدام ٣٪ وزن/ حجم BSA في PBS عند درجة الحرارة المحيطة لمدة ساعتين ويتم الغسل بعد ذلك ٣ مرات باستخدام ٢٥٠ ميكرو لتر لكل عين من PBS/T.

تتم إضافة أقسام ٥٠ ميكرو لتر من نواتج تحليل خلية NCI H1299 إلى أطباق ELISA. تتم حضانة أطباق ELISA لمدة ١٦ ساعة عند ٤ °م ثم يتم الغسل ٣ مرات باستخدام ٢٥٠ ميكرو لتر لكل عين من PBS/T. تتم حضانة الخلايا لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة الغرفة باستخدام الجسم المضاد phospho tyrosine الفأر (Upstate، رقم كاتالوج 05-321) ويتم التخفيف في ١٪ وزن/ حجم BSA في PBS. يتم غسل الأطباق ثلاث مرات باستخدام ٢٥٠ ميكرو لتر لكل عين من PBS/T. بعد ذلك، تتم حضانة الأطباق لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة الغرفة باستخدام الجسم المضاد الثانوي المترافق مع peroxidase الجرجير الحار المضاد للفأر المخفف في ١٪ وزن/ حجم BSA في PBS.

يتم غسل الأطباق ٣ مرات باستخدام ٢٥٠ ميكرو لتر لكل عين من PBS/T. تم تحضير الركيزة الفلورية وفقاً لتعليمات المصنعين (Pierce Biotechnology Inc., Rockford IL, USA؛ رقم وصول 15169). تمت إضافة أقسام ١٠٠ ميكرو لتر من محلول الركيزة إلى كل عين وتتم قراءة الومضان على قارئ طبق Tecan Ultra (Tecan UK Ltd., Reading, Berkshire, UK). تم تحليل بيانات الاستجابة إلى الجرعة الومضية التي تم الحصول عليها لكل مركب وتم حساب درجة تثبيط phospho-Axl وتم التعبير عنها في صورة قيمة IC_{50} و/ أو قيمة النسبة المئوية لتثبيط الـ kinase عند تركيز ١ ميكرو مولار. إن قيمة IC_{50} هي تركيز مركب الاختبار الذي قام بتثبيط ٥٠٪ من نشاط إنزيم kinases . إن قيمة النسبة المئوية لتثبيط kinases هي النسبة المئوية لنشاط الـ kinase الذي تم تثبيطه بواسطة مركب الاختبار عند تركيز يبلغ ١ ميكرو مولار.

(ج) تجربة kinases c-Met في المختبر

استخدمت التجربة تقنية :

AlphaScreen (Gray *et al.*, Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245) لتحديد قدرة مركبات الاختبار على منع تنشيط c-Met، حيث أن c-Met المنشط من النوع البري يقوم بفسفرة phosphorylation طافر من نشاط حفزي يفتقر إلى c-Met ولكن مع الاحتفاظ بالقدرة على الفسفرة على وحدات التنشيط البنائية.

تم إجراء تجارب نشاط kinases في أطباق بيضاء منخفضة الحجم بها ٣٨٤ عين :

(Greiner, 784075) بها حجم إجمالي يبلغ ١٢ ميكرو لتر في كل عين. يحتوي كل تفاعل kinases على ٤٠ بيكو جم (١٠٠ بيكو مولار) من نطاق الـ $pY^{1234}pY^{1235}$c-Met kinase (١٠٧٤- ١٣٦٦)، ٤٤ نانو جم (١٠٠ نانو مولار) cMyc-[D1204N,R1208Q]c-Met – (١٠٦٩- ١٣٦٦) biotin ، و٢٥ ملي مولار من HEPES (الرقم الهيدروجيني pH ٧,٤)، ٠,١ ملي مولار من orthovanadate ، و١ ملي مولار من DTT، و٠,٠١٪ (حجم/ حجم) من Tween-20،و١٠ ملي مولار من magnesium chloride ، و٠,١٪ من BSA، و٥٠ ميكرو مولار من ATP.

تتم إضافة التركيزات المتنوعة لمركبات الاختبار في ٦٪ (حجم/ حجم) DMSO لإنتاج تركيز DMSO النهائي في التجربة بما يبلغ ١٪ (حجم/ حجم). تتم حضانة تفاعلات الـ kinase عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٦٠ دقيقة وتتوقف عن طريق إضافة ٥ ميكرو لتر تحتوي على ٠,٥ نانو جم من الجسم المضاد أحادي النسيلة للفأر c-Met $pYpY^{1234/1235}$ (المنتج كما سيتم الوصف أدناه) باستخدام ٢٠٠ نانو جم من حبيبات مستقبل بروتين الأرنب IgG، A، Alphascreen

Perkin) streptavidin لـــ مانحـــة حبيبات من نانو جم ٢٠٠ و (Perkin Elmer 6760617R) Elmer 6760617R) في ٢٥ ملي مولار من HEPES (الـــرقم الهيـــدروجيني pH ٧,٤)، ٨٤,٥ ملي مولار EDTA، و٠,٣٪ BSA تحت ظروف ضوء منخفضة المستوى. تم إغلاق الأطبـــاق تحت ظروف ضوء منخفضة المستوى وتتم الحضانة في الظلام لمدة ٢٠ ســـاعة. تـــتم قـــراءة الأطباق باستخدام Envision (Perkin Elmer) مع تنبيه عند ٣٨٠ نانو مولار، وانبعـــاث ٥٢٠-٣٥٠ نانو مولار. تم استخدام متوسط قيم البيانات لكل تركيز مركب اختبار، وعيـــون المقارنـــة غير المعالجة و١٠٠٪ تثبيط لعيون المقارنة لتحديد قيمة IC_{50} لمركب الاختبار. إن قيمـــة IC_{50} هي تركيز مركب الاختبار الذي قام بتثبيط نسبة ٥٠٪ من نشاط c-Met kinases.

تم إنتاج الجسم المضاد أحادي النسيلة للفأر c-Met $pYpY^{1234/1235}$ المستخدم في التجربة السابقة، بواسطة تحصين الأرانب. تم تحصين الأرانب ٤ مرات خلال فترة تبلغ ٣ شهور باستخدام Ac-peptide amide – RDMYDKEY(p)Y(p)SVHN(Ahx)C مترافق مـــع BSA (Harlan Sera Labs). تم أخذ المصل عند إدماء نهائي وتتم تنقيته بواسطة ترسيب ammonium sulphate ثـــم تنقية الألفة على أعمدة ألفة ارتباط الـــ peptide المعـــالج وغيـــر المعـــالج phosphorylated non-phosphorylated.

(د) تجربة تثبيط c-Met الخلوي

يمكن استخدام هذه التجارب إلى جانب تجارب أخرى للكشف عن قدرة مركب الاختبـــار علـــى تثبيط إرسال الإشارات الخلوية المساهم فيه c-Met في سلالات خلية كائن ثديي، علـــى ســـبيل المثال، سلالة خلية الورم البشري MKN45. يتحقق ذلك عن طريق قياس كمية c-Met المعـــالج داخل خلية بعد معالجة المركب.

يتم تمرير خلايا MKN45 على نحو روتيني في DMEM (Gibco BRL، رقم المنتج 41966-029) إلى جانب ١٠٪ من مصل عجل جنيني (FCS)، و١٪ من L-glutamine (Gibco BRL، رقم المنتج 25030024)، إلى توافق لا يزيد على ٨٥٪. لإجراء هذه التجربة، يتم استنبات خلايا MKN45 عند ٢× ١٠ ٤ خلية/ العين في DMEM إلى جانب ٠,٥٪ من مصل عجل جنيني، و١٪ من L-glutamine في أطباق بها ٩٦ عين (Costar، رقم المنتج 3904) وتتم الحضانة عند ٣٧ ْم (+٥٪ CO_2) في جهاز حضانة مرطب. عند التصاق الخلايا بالكامل (على نحو نمطي بعد الحضانة طوال الليل) يتم إعطاء الأطباق جرعات من ٢٥ ميكرو لتر من المركب (مخفف من ١٠ ملي مولار من الخام في DMSO باستخدام DMEM الخالي من المصل) وتعود الأطباق إلى جهاز الحضانة المرطب ٣٧ ْ م (+٥٪ CO_2) لمدة ساعة واحدة. بعد حضانة الخلايا، يتم تثبيت الخلايا عن طريق إضافة formaldehyde (التركيز النهائي ٤٪) وتتم الحضانة عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ دقيقة. تتم إزالة محلول التثبيت ويتم غسل العيون ثلاث مرات باستخدام ١٠٠ ميكرو لتر من محلول ملحي منظم phosphate (PBS) قبل إنفاذ الخلايا عن طريق إضافة ٥٠ ميكرو لتر/ العين ٠,١٪ triton / PBS لمدة ٢٠ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. تتم إزالة محلول الإنفاذ وغسل الخلايا مرتين بمزيد من ١٠٠ ميكرو لتر/ العين PBS قبل إضافة ٤٠ ميكرو لتر، العين من c-Met – phospho $pYpY^{1234/1235}$ المضاد (Biosource، رقم المنتج 44-888G-CS2)، ويتم التخفيف باستخدام ١/ ٥٠٠ باستخدام PBS + ١٠٪ FCS. بعد الحضانة عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة، تتم إزالة محلول الجسم المضاد ويتم غسل العيون مرتين باستخدم ١٠٠ ميكرو لتر/ العين PBS. تتم إضافة ٥٠ ميكرو لتر/ العين ١/ ٤٠٠ من الجسم المضاد الثانوي Alexa Fluor 594 من الماعز المضاد للأرنب (المجسات الجزيئية، رقم المنتج A11012) و١/ ١٠٠٠٠ Hoescht (المجسات الجزيئية، رقم

المنتج H-3570) ويتم التخفيف باستخدام PBS + ١٠٪ FCS وتتم حضانة الطبق في الظلام عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. أخيراً، يتم غسل الأطباق ثلاث مرات باستخدام ١٠٠ ميكرو لتر/ العين PBS، مما يترك الغسل النهائي في العيون قبل إغلاق الأطباق. تتم قراءة الأطباق باستخدام Arrayscan II (Cellomics). تم استخدام متوسط قيم ومضان الشدة لكل تركيز مركب اختبار، وعيون المقارنة غير المعالَجة و١٠٠٪ تثبيط بعيون المقارنة، لتحديد قيمة IC_{50} لمركب الاختبار. إن قيمة IC_{50} هي تركيز مركب الاختبار الذي قام بتثبيط نسبة ٥٠٪ من فسفرة c-Met phosphorylation.

على الرغم من أن الخواص الدوائية للمركبات ذات الصيغة I تختلف بتغير بنيوي كما هو متوقع، يمكن أن يظهر نشاط المركبات ذات الصيغة I بوجه عام بالتركيزات أو الجرعات التالية في واحد أو أكثر من الاختبارات التالية (أ)، و(ب)، و(ج)، و(د):-

الاختبار (أ):-	IC_{50} مقابل cellular phospho-Axl في النطاق، على سبيل المثال، 1nM - 25 μM
الاختبار (ب):-	IC_{50} مقابل phospho-Axl الخلوي في النطاق، على سبيل المثال، 1nM - 25 μM
الاختبار (ج):-	IC_{50} مقابل c-Met tyrosine kinases في النطاق، على سبيل المثال، 0.1 - 20 μM
الاختبار (د):-	IC_{50} مقابل c-Met – phospho $pYpY^{1234/1235}$ الخلوي في النطاق، على سبيل المثال، 0.01 - 20 μM

تتمتع المركبات المفضلة الخاصة بالاختراع بنشاط عند التركيزات أو الجرعات التالية في واحد أو أكثر من الاختبارات السابقة (أ)، و(ب)، و(ج)، و(د):-

الاختبار (أ):-	IC_{50} مقابل Axl tyrosine kinases في النطاق، على سبيل المثال، 1nM - 10 μM
الاختبار (ب):-	IC_{50} مقابل phospho-Axl الخلوي في النطاق، على سبيل المثال، 1nM - 10 μM
الاختبار (ج):-	IC_{50} مقابل c-Met tyrosine kinases في النطاق، على سبيل المثال، 0.1 - 10 μM
الاختبار (د):-	IC_{50} مقابل c-Met – phospho $pYpY^{1234/1235}$ الخلوي في النطاق، على سبيل المثال، 0.01 - 10 μM

على سبيل المثال، يتمتع مركب pyridine الذي تم الكشف عنه باعتباره المركب الثاني المدرج في الجدول III في المثال ٧ بنشاط في الاختبار (أ) مع قيمة IC_{50} مقابل Axl tyrosine kinases بحوالي ٢٤ نانو مولار؛ ونشاط في الاختبار (ب) بقيمة IC_{50} مقابل phospho-Axl بحوالي ٣٩ نانو مولار (تمت إعادة حساب قيمة IC_{50} المتوسطة المذكورة من عدد أكبر من النسخ وتم اكتشاف أنها ١١١ نانو مولار)؛ والنشاط في الاختبار (ج) مع قيمة IC_{50} مقابل tyrosine kinases c-Met بحوالي ١,٩٥ ميكرو مولار؛ ونشاط في الاختبار (د) مع قيمة IC_{50} مقابل phospho – c-Met ($pYpY^{1234/1235}$) الخلوي بحوالي ٠,٥٩ ميكرو مولار (تم بعد ذلك إعادة حساب قيمة IC_{50} المتوسطة المذكورة من عدد أكبر من النسخ وتم اكتشاف أنها ٠,٩٥ ميكرو مولار).

على سبيل المثال، يتمتع مركب pyridine كما تم الكشف عنه في المثال ٢٣ بنشاط في الاختبار (أ) بقيمة IC_{50} مقابل Axl tyrosine kinases بحوالي ٠,٨ نانو مولار؛ ونشاط في الاختبار (ب) بقيمة IC_{50} مقابل phospho-Axl بحوالي ١٨ نانو مولار.

على سبيل المثال، يتمتع مركب pyridine الذي تم الكشف عنه باعتباره المركب التاسع عشر المدرج في الجدول XV في المثال ٤١، بنشاط في الاختبار (أ) بقيمة IC_{50} مقابل tyrosine Axl kinases بحوالي ٠,٨ نانو مولار؛ ونشاط في الاختبار (ب) بقيمة IC_{50} مقابل phospho-

Axl بحوالي ٧ نانو مولار. على سبيل المثال، يتمتع مركب pyridine الذي تم الكشف عنه باعتباره المركب السادس والعشرين المدرج في الجدول XV في المثال ٤١، بنشاط في الاختبار (أ) بقيمة IC_{50} مقابل Axl tyrosine kinases بحوالي ٠,٣ نانو مولار؛ ونشاط في الاختبار (ب) بقيمة IC_{50} مقابل phospho-Axl بحوالي ٣ نانو مولار.

على سبيل المثال، يتمتع مركب pyridine الذي تم الكشف عنه باعتباره المركب الأول المدرج في الجدول XXVI في المثال ٦٧، بنشاط في الاختبار (أ) بقيمة IC_{50} مقابل tyrosine kinases Axl بحوالي ٠,٧ نانو مولار.

على سبيل المثال، يتمتع مركب pyridine الذي تم الكشف عنه في المثال ٦٦، بنشاط في الاختبار (أ) بقيمة IC_{50} مقابل Axl tyrosine kinases بحوالي ٠,٦ نانو مولار.

على سبيل المثال، يتمتع مركب pyridine الذي تم الكشف عنه باعتباره المركب الثاني والأربعين المدرج في الجدول XV في المثال ٤١، بنشاط في الاختبار (أ) بقيمة IC_{50} مقابل Axl tyrosine kinases بحوالي ٠,٢ نانو مولار.

على سبيل المثال، يتمتع مركب pyridine الذي تم الكشف عنه باعتباره المركب الرابع عشر المدرج في الجدول XXV في المثال ٦٢، بنشاط في الاختبار (أ) بقيمة IC_{50} مقابل tyrosine Axl kinases بحوالي ٠,١ نانو مولار.

على سبيل المثال، يتمتع مركب pyridine الذي تم الكشف عنه في المثال ٢٢، بنشاط في الاختبار (أ) بقيمة IC_{50} مقابل Axl tyrosine kinases بحوالي ٠,٤ نانو مولار؛ ونشاط في الاختبار (ب) بقيمة IC_{50} مقابل phospho-Axl بحوالي ١٦ نانو مولار.

على سبيل المثال، تتمتع مركبات pyridine وpyrazine التي تم الكشف عنها في الأمثلة في الاختبار (أ) عند المستويات الموضحة في الجدول A.

الجدول أ

مثال رقم	تثبيط Axl tyrosine kinases عند تركيز ١ ميكرو مولار
١	٩٩,٨
٢,١	٩٣,٧
٢,٢	٩٩,٥
٢,٣	٩٨,٦
٢,٤	٩٩,١
٢,٥	٧٣,٥
٢,٦	٩٩,٠
٢,٧	٩٩,١
٢,٨	٩٦,٥
٢,٩	٤٠,٣
٢,١٠	٩٩,٥
٢,١١	٩٨,٩
٢,١٢	٤٨,٧
٢,١٣	٩٩,٧
٢,١٤	٩٩,٩
٢,١٥	٨٠,٢
٢,١٦	٩٤,٠
٢,١٧	٦٨,٩
٢,١٨	٩٩,٨#
٢,١٩	٩٩,٨
٢,٢٠	٩٧,٦
٢,٢١	٤٥,٤
٢,٢٢	٩٧,٩

مثال رقم	تثبيط Axl tyrosine kinases عند تركيز ١ ميكرو مولار
٢,٢٣	٨٧,٢
٢,٢٤	٨٨,٩
٢,٢٥	٦٠,٣
٢,٢٦	٩٩,٥
٢,٢٧	٩٨,٠
٢,٢٨	٨٥,١
٢,٢٩	٣١,٣
٢,٣٠	٩٦,١
٢,٣١	٤٥,١
٢,٣٢	٢٢,٤
٢,٣٣	٩٢,٥
٢,٣٤	٦٧,٣
٢,٣٥	٩٣,٣
٢,٣٦	٩٨,٥
٢,٣٧	٩١,٩
٢,٣٨	٩٩,٠
٢,٣٩	* ١٧,١
٢,٤٠	٤٠,٧
٢,٤١	٩٩,٩
٢,٤٢	** ١٥,٨
٢,٤٣	*** ٩,٨
٢,٤٤	٢٥,٠
٢,٤٥	٩٩,٩
٢,٤٦	٤٦,٤
٢,٤٧	٩٨,٠
٢,٤٨	٩٧,١
٢,٤٩	†٩٤,٥ ،٩٣,٦

مثال رقم	تثبيط Axl tyrosine kinases عند تركيز ١ ميكرو مولار
٢,٥٠	٩٠,٠
٢,٥١	٩٣,١
٢,٥٢	٨١,٠
٢,٥٣	****٤,٢
٢,٥٤	٩٩,٨
٢,٥٥	٩٩,٢
٣	١٠٠,٠، ٩٩,٨†
٤,١	١٠٠,٠
٥	١٠٠,٠
٦	٩٩,٩
٧,١	٩٩,٩
٧,٢	٩٦,٦
٧,٣	٩٩,٣
٧,٤	٩٩,٦
٧,٥	٩٩,١
٧,٦	٩٩,٩
٧,٧	٩٩,٠
٧,٨	٩٨,٩
٧,٩	٩٩,٧
٧,١٠	٩٥,٧
٧,١١	٩٨,١
٨	٩٩,٢
١.أ٨	٩٥,٦
٢.أ٨	٩٩,٢
٣.أ٨	###
٤.أ٨	٨٩,٨، ٨٦,٦†
٥.أ٨	٩٦,٨

مثال رقم	تثبيط Axl tyrosine kinases عند تركيز ١ ميكرو مولار
٦.أ٨	٩٧,٧
٧.أ٨	٨٧,٨
٨.أ٨	٩٧,١
٩.أ٨	٩٨,٧
١٠.أ٨	*****١٣,١
١١.أ٨	٨٩,٦
١٢.أ٨	٩٧,٨
١٣.أ٨	٧١,٣
١٤.أ٨	٨٦,٥
١٥.أ٨	٩٧,٧
١٦.أ٨	٩٩,٤
١٧.أ٨	٩٩,٨
١٨.أ٨	†٩٩,٠ ،٩٨,٩
١٩.أ٨	٩٤,٣
٢٠.أ٨	٩٥,٢
٢١.أ٨	٨٥,٨
٢٢.أ٨	٩٥,٣
٢٣.أ٨	٩٩,١
٢٤.أ٨	٩٥,٦
٢٥.أ٨	٩٨,٧
٢٦.أ٨	٩٧,٩
٢٧.أ٨	٩٨,٦
٢٨.أ٨	٩٧,٥
٩	٩٨,٨
١.أ٩	٨٩,٨
٢.أ٩	٩٧,٠
٣.أ٩	٧٣,٤

مثال رقم	تثبيط Axl tyrosine kinases عند تركيز ١ ميكرو مولار
٩أ.٤	٩٣,٥
٩أ.٥	٧٥,٢
٩أ.٦	٩٥,٦
٩أ.٧	٩١,٧
٩أ.٨	٩٦,٥
٩أ.٩	٩٥,٣
٩أ.١٠	٩٣,٨
٩أ.١١	٩٨,٨
٩أ.١٢	٩٧,٤
٩أ.١٣	٩٨,٣
٩أ.١٤	٩٧,٠
٩أ.١٥	٨٣,٧
٩أ.١٦	٩٧,٧
٩أ.١٧	٧٣,٢
٩أ.١٨	٨٠,٨
٩أ.١٩	٩٥,٦
٩أ.٢٠	٩٤,٨
٩أ.٢١	٩٥,٦
٩أ.٢٢	٨١,٩
٩أ.٢٣	٧٥,٣
١٠	٩٨,٨
١٠أ.١	٥٥,٣، ٥٢,٦†
١٠أ.٢	٦٣,٩
١٠أ.٣	٨٧,٢
١٠أ.٤	٩٩,٠
١٠أ.٥	٩١,٤
١٠أ.٦	٣٧,٨

مثال رقم	تثبيط Axl tyrosine kinases عند تركيز ١ ميكرو مولار
١٠أ٧.	٩٥,٩
١٠أ٨.	٥٧,٤
١٠أ٩.	٨٢,٥
١٠أ١٠.	٩٠,٠
١٠أ١١.	٨٨,٤
١٠أ١٢.	٩٩,٠
١٠أ١٣.	٩١,١
١٠أ١٤.	٩٢,٧
١٠أ١٥.	٩٨,٤
١٠أ١٦.	٩٩,٩
١٠أ١٧.	٤٠,٣
١٠أ١٨.	٨٤,٧
١٠أ١٩.	٩٠,١
١١	٩٩,٠
١١أ١.	٩٩,٦، ٩٩,٤[1]
١١أ٢.	٩٧,٥
١١أ٣.	٨٧,٧
١١أ٤.	٩٨,٨
١١أ٥.	٩٧,٤
١١أ٦.	٩٠,٠
١١أ٧.	٨٠,٣
١١أ٨.	٣٩,٦
١١أ٩.	٩٩,٣
١١أ١٠.	٨١,٥
١١أ١١.	٨٦,٥
١١أ١٢.	٩٣,٧
١٢	٩٠,٦

مثال رقم	تثبيط Axl tyrosine kinases عند تركيز ١ ميكرو مولار
١٣	٩٥,٤، ٩٩,٠†
١٤	##٩٩,٩
١٥	٩٣,١، ٩٩,٤†
١٦	٩٩,٨
١٧	٩٩,٦
١.أ١٧	٩٨,٥
١٨	٩٩,٣
١٩	٩٩,٦
٢٠,١	٩١,٨
٢٠,٢	٩٩,٦، ٩٩,٣†
٢٠,٣	٩٩,٣، ٩٨,٧†
٢٠,٤	٨٩,٢
٢٠,٥	٨٥,٦
٢٠,٦	٩٩,١، ٩٩,٢†
٢٠,٧	٩٩,٦
٢٠,٨	٩٨,٩
٢٠,٩	٩٢,١
٢٠,١٠	٩٩,١
٢٠,١١	١٠٠,٠
٢٠,١٢	٩٢,٧
٢٠,١٣	٩٧,٢
٢٠,١٤	٩٩,٢
٢٠,١٥	٩٦,٩
٢٠,١٦	٩٩,٦
٢٠,١٧	٩٨,٨
٢٠,١٨	٩٨,١
٢٠,١٩	٩٨,٣

مثال رقم	تثبيط Axl tyrosine kinases عند تركيز ١ ميكرو مولار
٢٠,٢٠	٩٩,٩
٢١	٩,٧[††]
٢٢	١٠٠,٠
٢٣	١٠٠,٠
٢٤	١٠٠,٠
٢٥,١	٩٥,٠
٢٥,٢	١٠٠,٠
٢٥,٣	١٠٠,٠
٢٥,٤	١٠٠,٠
٢٥,٥	٨٢,٩
٢٥,٦	٩٩,٥
٢٥,٧	٩٩,١
٢٥,٨	٩٩,٨
٢٥,٩	٩٩,٣
٢٥,١٠	٩٧,٧
٢٥,١١	٩٩,٦
٢٥,١٢	٣٨,٢
٢٥,١٣	١٠٠,٠
٢٥,١٤	١٠٠,٠
٢٥,١٥	٩٩,٩
٢٥,١٦	٩٩,٩
أ٢٥	١٠٠,٠
٢٦	٩٩,٣
٢٧,١	١٠٠,٠
٢٧,٢	٩٩,٩
٢٧,٣	٩٦,٤
٢٧,٤	٩٩,٢

مثال رقم	تثبيط Axl tyrosine kinases عند تركيز ١ ميكرو مولار
٢٧,٥	٩٨,٤
٢٧,٦	٩٩,٩
٢٧,٧	٩٩,٨
٢٨	٩٩,٣
٢٩,١	٩٩,٧
٢٩,٢	٩٩,٨
٢٩,٣	٩٩,٩
٢٩,٤	٩٩,١
٢٩,٥	٩٩,٩
٢٩,٦	٩٩,٩
٢٩,٧	٩٩,٨
٢٩,٨	٨٨,٧
٣٠	٩٩,٨
٣١,١	١٠٠,٠
٣١,٢	٩٩,٩
٣١,٣	١٠٠,٠
٣١,٤	٩٩,٩
٣١,٥	١٠٠,٠
٣١,٦	٩٩,٧
٣١,٧	٩٩,٧
٣١,٨	٩٩,٧
٣١,٩	٩٩,٨
٣١,١٠	٩٤,٣
٣٢	٩٩,٩
٣٣	٩٩,٩
٣٤,١	٩٩,٨
٣٤,٢	١٠٠,٠

مثال رقم	تثبيط Axl tyrosine kinases عند تركيز ١ ميكرو مولار
٣٤,٣	٩٩,٧
٣٥	٩٩,٦
أ٣٥	١٠٠
٣٦	١٠٠,٠
٣٧	٩٨,٤
٣٨,١	٩٩,٥
٣٨,٢	١٠٠,٠
٣٨,٣	١٠٠,٠
٣٨,٤	٩٧,٣
٣٨,٥	١٠٠,٠
١.أ٣٨	٩٧,٨
٢.أ٣٨	١٠٠,٠
٣.أ٣٨	٩٩,٩
٣٩	٩٩,٩
٤٠	١٠٠,٠
٤١,١	٩٩,٨
٤١,٢	٩٩,٣
٤١,٣	٩٩,٤
٤١,٤	٩٩,٨
٤١,٥	٩٩,٨
٤١,٦	٩٩,٩
٤١,٧	####
٤١,٨	٩٩,٧
٤١,٩	١٠٠,٠
٤١,١٠	٩٩,٧
٤١,١١	٧٤,٧
٤١,١٢	٩٤,٠

مثال رقم	تثبيط Axl tyrosine kinases عند تركيز ١ ميكرو مولار
٤١,١٣	١٠٠,٠
٤١,١٤	١٠٠,٠
٤١,١٥	٩٨,٤
٤١,١٦	٩٨,٣
٤١,١٧	٨٤,٨
٤١,١٨	١٠٠,٠
٤١,١٩	١٠٠,٠
٤١,٢٠	٩٩,٧
٤١,٢١	١٠٠,٠
٤١,٢٢	١٠٠,٠
٤١,٢٣	١٠٠,٠
٤١,٢٤	٩٢,١
٤١,٢٥	٩٩,٨
٤١,٢٦	١٠٠,٠
٤١,٢٧	١٠٠,٠
٤١,٢٨	١٠٠,٠
٤١,٢٩	٩٩,٩
٤١,٣٠	٩٩,٥
٤١,٣١	٩٩,٩
٤١,٣٢	١٠٠,٠
٤١,٣٣	٩٩,٦
٤١,٣٤	١٠٠,٠
٤١,٣٥	٩٩,٨
٤١,٣٦	١٠٠,٠
٤١,٣٧	٩٩,٥
٤١,٣٩	١٠٠,٠
٤١,٤٠	٩٩,٢

مثال رقم	تثبيط Axl tyrosine kinases عند تركيز ١ ميكرو مولار
٤١,٤١	٩٩,٧
٤١,٤٢	١٠٠,٠
٤١,٤٣	١٠٠,٠
٤٢	٩٩,٧
٤٣أ.١	٩٨,٩
٤٣أ.٢	٩٧,٢
٤٣أ.٣	٩٨,٧
٤٣ب.١	٩٩,٨
٤٣ب.٢	٩٦,٩
٤٣ب.٣	٩٩,٦
٤٣ب.٤	٩٩,٣
٤٣ب.٥	٩٩,٤
٤٣ب.٦	٩٦,٤
٤٣ب.٧	٩٨,١
٤٣ب.٨	١٩,٠†††
٤٣ب.٩	٩٨,٢
٤٣ب.١٠	٩٨,٤
٤٣ب.١١	٩٨,١
٤٣ب.١٢	٩٨,٨
٤٣ب.١٣	٩٦,٨
٤٣ب.١٤	٩٥,١
٤٣ب.١٥	٨٦,٠
٤٣ب.١٦	٩٥,٣
٤٣ب.١٧	٩٩,٥
٤٣ب.١٨	٩٩,٩
٤٣ب.١٩	٩٥,٨
٤٣ب.٢٠	٩٨,٩

مثال رقم	تثبيط Axl tyrosine kinases عند تركيز ١ ميكرو مولار
٤٣ب.٢١	٩٩,٦
٤٣ب.٢٢	٩٧,٧
٤٣ب.٢٣	٩٥,٣
٤٣ب.٢٤	٩٨,٢
٤٣ب.٢٥	٩٧,٥
٤٣ب.٢٦	٩٧,٧
٤٣ب.٢٧	٩٨,٢
٤٣ب.٢٨	٩٨,٧
٤٣ب.٢٩	٩٣,٦
٤٣ب.٣٠	٩٨,٩
٤٣ب.٣١	٩٧,١
٤٣ب.٣٢	٩٨,٦
٤٣ب.٣٣	٩٨,١
٤٣ب.٣٤	٩٥,٧
٤٣ب.٣٥	٩٥,٩
٤٣ب.٣٦	٩٨,٣
٤٣ب.٣٧	٩٧,٦
٤٣ب.٣٨	٨,١tttt
٤٣ب.٣٩	٩٨,٢
٤٣ب.٤٠	٩٧,٧
٤٣ب.٤١	٩٩,٠
٤٣ب.٤٢	٩٦,٦
٤٣ب.٤٣	٩٢,٣
٤٣ج.١	٩٩,٤
٤٣ج.٢	٩٧,١
٤٣ج.٣	٩٩,٤
٤٣ج.٤	٩٩,٨

مثال رقم	تثبيط Axl tyrosine kinases عند تركيز ١ ميكرو مولار
٤٣ج.٥	٩٩,٧
٤٣ج.٦	٩٩,٨
٤٣ج.٧	٩٩,١
٤٣ج.٨	٩٩,٩
٤٣ج.٩	٩٩,٩
٤٣ج.١٠	٩٨,٩
٤٣ج.١١	٩٨,٩
٤٣ج.١٢	٩٩,٦
٤٣ج.١٣	٩٩,٩
٤٣ج.١٤	٩٩,٣
٤٣ج.١٥	٩٧,٢
٤٣ج.١٦	٩٨,١
٤٣ج.١٧	٩٣,٥
٤٣ج.١٨	٩٩,٨
٤٣ج.١٩	٩٩,٧
٤٣ج.٢٠	٩٨,١
٤٣ج.٢١	٩٩,٣
٤٣ج.٢٢	٩٨,٢
٤٣ج.٢٣	٩٩,٣
٤٣ج.٢٤	٩٩,٦
٤٣ج.٢٥	٩٩,٥
٤٣ج.٢٦	٩٩,٦
٤٣ج.٢٧	٩٩,٤
٤٣ج.٢٨	٥١,٠
٤٣ج.٢٩	٩٩,٩
٤٣ج.٣٠	٩٩,٠
٤٣ج.٣١	٩٩,٣

مثال رقم	تثبيط Axl tyrosine kinases عند تركيز ١ ميكرو مولار
٣٢.ج٤٣	٩٩,٨
٣٣.ج٤٣	٩٩,٨
٣٤.ج٤٣	٩٩,١
٣٥.ج٤٣	٩٩,٢
٣٦.ج٤٣	٩٩,٨
٣٧.ج٤٣	٩٩,٤
٣٨.ج٤٣	٩٩,٨
٤٤	٩٩,٦
١.أ٤٥	٩٢,٩
٢.أ٤٥	٩٦,٦
٣.أ٤٥	٩٨,٠
٤.أ٤٥	٩٨,٥
٥.أ٤٥	٩٨,٨
٦.أ٤٥	٩٧,٤
٧.أ٤٥	٩٧,٧
٨.أ٤٥	٩٩,٨
٩.أ٤٥	٩٩,٠
١٠.أ٤٥	٩٧,٥
١١.أ٤٥	٩٦,٧
١٢.أ٤٥	٩٦,٣
١٣.أ٤٥	٩٨,٢
١٤.أ٤٥	٨٩,٩
١٥.أ٤٥	٩٩,٧
١٦.أ٤٥	٩٤,٢
١٧.أ٤٥	٩٩,٦
١٨.أ٤٥	٩٩,٧
١٩.أ٤٥	٩٨,٧

مثال رقم	تثبيط Axl tyrosine kinases عند تركيز ١ ميكرو مولار
٤٥أ.٢٠	٩٨,٩
٤٥أ.٢١	٩٦,٤
٤٥أ.٢٢	٩٧,١
٤٥أ.٢٣	٩٩,٨
٤٥أ.٢٤	٩٥,٨
٤٥أ.٢٥	٩٧,٨
٤٥أ.٢٦	٩٩,٦
٤٥أ.٢٧	٩٧,٩
٤٥أ.٢٨	٩٧,٥
٤٥أ.٢٩	٩٨,٨
٤٥أ.٣٠	٩٧,٤
٤٥أ.٣١	٩٥,٩
٤٥أ.٣٢	٩٩,٦
٤٥أ.٣٣	٩٧,٧
٤٥أ.٣٤	٩٩,٧
٤٥أ.٣٥	٩٨,٤
٤٥أ.٣٦	٩٩,٣
٤٥أ.٣٧	٩٢,٢
٤٥أ.٣٨	٩٨,٤
٤٥أ.٣٩	٩٨,٤
٤٥أ.٤٠	٩٨,٣
٤٥أ.٤١	٩٩,٠
٤٥أ.٤٢	٩٩,٣
٤٥أ.٤٣	٩٩,٩
٤٥أ.٤٤	٩٩,٣
٤٥أ.٤٥	٩٣,٨
٤٥أ.٤٦	٩٩,١

مثال رقم	تثبيط Axl tyrosine kinases عند تركيز ١ ميكرو مولار
٤٥أ.٤٧	٩٦,١
٤٥أ.٤٨	٩٨,٣
٤٥أ.٤٩	٩٦,١
٤٥أ.٥٠	٩٣,٧
٤٥أ.٥١	٩٨,٥
٤٥أ.٥٢	٩٤,٣
٤٥أ.٥٣	٩٨,٨
٤٥أ.٥٤	٩٧,٨
٤٥أ.٥٥	٩٨,٩
٤٥أ.٥٦	٩٨,٩
٤٥أ.٥٧	٩٦,٩
٤٥أ.٥٨	٩٧,٠
٤٥أ.٥٩	٨٨,٨
٤٥أ.٦٠	٩٨,١
٤٥أ.٦١	٩٥,١
٤٥أ.٦٢	٩٧,٣
٤٥أ.٦٣	٩٩,١
٤٥أ.٦٤	٩٨,٦
٤٥أ.٦٥	٩٨,٣
٤٥أ.٦٦	٩٩,٩
٤٥أ.٦٧	٩٦,٨
٤٥أ.٦٨	٩١,٣
٤٥أ.٦٩	٩٦,٧
٤٥أ.٧٠	٩٨,٨
٤٥أ.٧١	٩٣,٧
٤٥أ.٧٢	٩٩,٦
٤٥أ.٧٣	٩٦,٠

مثال رقم	تثبيط Axl tyrosine kinases عند تركيز ١ ميكرو مولار
٧٤.أ٤٥	٩٩,٩
٧٥.أ٤٥	٩١,٦
٧٦.أ٤٥	٩٦,٧
٧٧.أ٤٥	٩٦,١
٧٨.أ٤٥	٩٧,٧
٧٩.أ٤٥	٩٩,٠
٨٠.أ٤٥	٩٩,٧
٨١.أ٤٥	٩٩,٦
٨٢.أ٤٥	٩٨,٤
٨٣.أ٤٥	٩٨,٩
٨٤.أ٤٥	٩٩,١
٨٥.أ٤٥	٩٩,٨
٨٦.أ٤٥	٩٥,٨
٨٧.أ٤٥	٧٧,٤
٨٨.أ٤٥	٩٩,٨
٨٩.أ٤٥	٩١,٧
٩٠.أ٤٥	٩٨,٩
٩١.أ٤٥	٩٦,٣
٩٢.أ٤٥	٩٩,٧
٩٣.أ٤٥	٩٩,٣
٩٤.أ٤٥	٩٨,٩
٩٥.أ٤٥	٩٩,٥
٩٦.أ٤٥	٩٩,١
٩٧.أ٤٥	٩٦٨
٩٨.أ٤٥	٩٧,٦
٩٩.أ٤٥	٩٥,٩
١٠٠.أ٤٥	٩٥,٣

مثال رقم	تثبيط Axl tyrosine kinases عند تركيز ١ ميكرو مولار
٤٥أ.١٠١	٩٩,١
٤٥أ.١٠٢	٩٩,٢
٤٥أ.١٠٣	٩٧,٣
٤٥أ.١٠٤	٩٩,٨
٤٥أ.١٠٥	٩٨,٤
٤٥أ.١٠٦	٩٨,٤
٤٥أ.١٠٧	٩٥,٠
٤٥ب.١	٩٨,١
٤٥ب.٢	٩٦,١
٤٥ب.٣	٩٧,٧
٤٥ب.٤	٩٩,٦
٤٥ب.٥	٩٩,٩
٤٥ب.٦	٩٥,٩
٤٦	٩٥,٩
٤٧	#####
٤٨	٩٣,٥
٤٩	٧٣,٤
٥٠	٤٧,٦
٥١	٩٩,٩
٥٢	٩٩,٨
٥٣,١	٩٩,٧
٥٣,٢	٩٧,٨
٥٣,٣	٩٨,٨
٥٣,٤	٩٩,٢
٥٣,٥	١٠٠,٠
٥٣,٦	١٠٠,٠
٥٣,٧	٩٩,٤

مثال رقم	تثبيط Axl tyrosine kinases عند تركيز ١ ميكرو مولار
٥٣,٨	٩٩,٩
٥٤	٩٩,٥
٥٥,١	٩٩,٠
٥٥,٢	٩٨,٨
٥٥,٣	٩٩,٥
٥٦	٩٩,٣
٥٧,١	٩٨,٥
٥٧,٢	٩٩,٤
٥٧,٣	٩٨,٧
٥٧,٤	٩٩,٣
٥٧,٥	٩٩,٨
٥٧,٦	٩٩,٨
٥٧,٧	٩٩,٦
٥٨	٩٩,٥
٥٩,١	٩٩,٣
٥٩,٢	٩٨,١
٥٩,٣	٩٨,٩
٥٩,٤	٩٨,٩
٥٩,٥	٩٩,٧
٥٩,٦	٩٩,٩
٥٩,٧	٩٩,٦
٥٩,٨	٩٨,٢
٥٩,٩	٩٩,١
٥٩,١٠	٩٩,١
٥٩,١١	٩٩,٠
٥٩,١٢	٩٩,٦
٥٩,١٣	٩٩,٧

مثال رقم	تثبيط Axl tyrosine kinases عند تركيز ١ ميكرو مولار
٦٠	٩٩,٨
٦١	٩٩,٩
٦٢,١	١٠٠,٠
٦٢,٢	٩٨,٨
٦٢,٣	٩٩,٩
٦٢,٤	٩٩,٨
٦٢,٥	٩٩,٥
٦٢,٦	١٠٠,٠
٦٢,٧	١٠٠,٠
٦٢,٩	٩٩,٤
٦٢,١٠	١٠٠,٠
٦٢,١١	٩٩,٨
٦٢,١٣	١٠٠,٠
٦٢,١٤	١٠٠,٠
٦٢,١٥	١٠٠,٠
٦٣	٩٨,٤
٦٤	٩٩,١
٦٥	١٠٠,٠
٦٦	١٠٠,٠
٦٧,١	١٠٠,٠
٦٧,٢	١٠٠,٠
٦٨	١٠٠,٠
٦٩	١٠٠,٠
٧٠	٩٩,٩
٧١	١٠٠,٠
٧٢	١٠٠,٠

كان للمركب الذي تم الكشف عنه في المثال ٢. ١٨، نشاط في الاختبار (ب) بقيمة IC_{50} مقابل phospho-Axl بحوالي ٠,٠٧ ميكرو مولار.

* يثبط المركب الذي تم الكشف عنه في المثال ٢. ٣٩، ٥٨,٦٪ من نشاط tyrosine kinases Axl عند تركيز يبلغ ٣٠ ميكرو مولار.

** يثبط المركب الذي تم الكشف عنه في المثال ٢. ٤٢، ٥٣,٦٪ من نشاط tyrosine kinases Axl عند تركيز يبلغ ٣٠ ميكرو مولار.

*** يثبط المركب الذي تم الكشف عنه في المثال ٢. ٤٣، ٥٧٪ من نشاط tyrosine kinases Axl عند تركيز يبلغ ٣٠ ميكرو مولار.

**** يثبط المركب الذي تم الكشف عنه في المثال ٢. ٥٣، ٨٢٪ من نشاط tyrosine kinases Axl عند تركيز يبلغ ٣٠ ميكرو مولار.

***** يثبط المركب الذي تم الكشف عنه في المثال ٨أ. ١٠، ٧٩,٥٪ من نشاط kinases Axl tyrosine عند تركيز يبلغ ٣٠ ميكرو مولار.

كان للمركب الذي تم الكشف عنه في المثال ١٤ نشاط في الاختبار (ب) بقيمة IC_{50} مقابل phospho-Axl بحوالي ٠,١٠١ ميكرو مولار.

المركب الذي تم الكشف عنه في المثال رقم ٨أ – ٣ قام بتثبيط ١٠٠٪ من نشاط Axl tyrosine kinase عند تركيز قدره ٣٠ ميكرو مولار

المركب الذي تم الكشف عنه في المثال رقم ٤١-٧ كان له نشاط في الاختبار (ب) بقيمة IC_{50}مقابل phospho -أكسل خلوي قدره حوالي ٠,٢٣٤ ميكرو مولار.

المركب الذي تم الكشف عنه في المثال رقم ٤٧ قام بتثبيط ٩٩,٥٪ من نشاط Axl tyrosine kinase عند تركيز قدره ٣٠ ميكرو مولار.

* تعني أن قيمة IC_{50} المحسوبة من عدد من النسخ أكبر من تلك المستخدمة لحساب القيمة الأولى المذكورة للمثال المعطى.

** المركب الذي تم الكشف عنه في المثال رقم ٢١ قام بتثبيط ٧٦,٤ ٪ من نشاط Axl tyrosine kinase عند تركيز قدره ٣٠ ميكرو مولار.

*** المركب الذي تم الكشف عنه في المثال رقم ٤٣ب-٨ قام بتثبيط ٩٨ ٪ من نشاط Axl tyrosine kinase عند تركيز قدره ٣٠ ميكرو مولار.

المركب الذي تم الكشف عنه في المثال رقم ٤٣ب-٣٨ قام بتثبيط ٩٥,٣ ٪ من نشاط Axl tyrosine kinase عند تركيز قدره ٣٠ ميكرو مولار.

وفقا لسمة أخرى للاختراع، يتم تقديم تركيبة صيدلانية تشتمل على مشتق pyridine أو pyrazine له الصيغة I أو ملح مقبول صيدلانيا منه طبقا لما تم تحديده هنا سابقا بالإضافة إلى مادة مخففة diluent أو مادة حاملة carrier مقبولة صيدلانيا.

يمكن للتركيبات وفقا للاختراع أن تكون في صورة مناسبة للاستخدام الفمي (على سبيل المثال، في صورة أقراص tablets ، كبسولات صلبة أو رخوة hard or soft capsules ، معلقات مائية أو زيتية aqueous or oily suspensions ، مستحلبات emulsions ، مساحيق أو حبيبات قابلة للتشتيت dispersible powders or granules أشربة syrups او إكسيرات elixirs)، للاستخدام الموضعي topical use (على سبيل المثال، كريمات creams ، مراهم ointments ، أنواع جل gels ، أو محاليل aqueous أو معلقات مائية أو زيتية oily solutions or suspensions)، للإعطاء عن طريق الاستنشاق inhalation (على سبيل المثال، مسحوق مقسم إلى دقائق finely divided

powder أو أيروسول سائل liquid aerosol) للإعطاء عن طريق النفخ insufflation (على سبيل المثال مسحوق مقسم إلى دقائق finely divided powder) أو الإعطاء بالحقن (على سبيل المثال محلول مائي sterile aqueous أو زيتي معقم oily solution لإعطائه في صورة جرعة عن طريق الوريد intravenous أو تحت الجلد subcutaneous أو في الغشاء البريتوني intraperitoneal أو في العضل intramuscular dosing) أو في صورة تحميلة عبر المستقيم suppository for rectal dosing.

يمكن الحصول على تركيبات الاختراع باتباع الإجراءات التقليدية باستخدام السواغات الصيدلانية المعروفة جيدا في المجال. ولذا، يمكن للتركيبات المقررة للإعطاء عن طريق الفم أن تحتوي على سبيل المثال على واحدة أو أكثر من عوامل التلوين colouring ، التحلية sweetening ، إكساب الطعم flavouring و/أو عوامل حافظة preservative agents.

ويمكن حسب الضرورة تغيير كمية المكون الفعال الذي يتم دمجه مع واحد أو أكثر من السواغات لإنتاج صورة جرعة مفردة وذلك حسب الحالة المعالَجة وطريق الإعطاء المحدد. على سبيل المثال، إن صيغة مقررة للإعطاء إلى إنسان عن طريق الفم ستحتوي بصورة عامة على سبيل المثال على من ١ مجم إلى ١ جم من العامل الفعال (والأحرى من ١ إلى ٢٥٠ مجم على سبيل المثال من ١ إلى ١٠٠ مجم) سويا مع كمية ملائمة وتقليدية من السواغات التي يمكن أن تتغير من حوالي ٥ إلى حوالي ٩٨٪ بالوزن من التركيبة بالكامل.

وبالطبع سيتغير حجم الجرعة للأغراض العلاجية أو الوقائية للمركب ذي الصيغة I وفقا لطبيعة وشدة حالة المرض، وعمر ونوع الكائن الحيواني أو المريض ومسار الإعطاء وفقا للمبادئ المعروفة في المجال.

وباستخدام مركب له الصيغة I لأغراض العلاج أو الوقاية، سيتم بصفة عامة إعطائه بحيث يتم استقبال جرعة يومية في نطاق، على سبيل المثال، ١ مجم/كجم إلى ١٠٠ مجم/كجم من وزن الجسم، ويمكن إعطاء ذلك في جرعات مقسمة حسب الحاجة. بصفة عامة، سيتم إعطاء جرعات أقل عند الإعطاء عن طريق الحقن. ولذا، على سبيل المثال، للإعطاء الوريدي، بصفة عامة يتم استخدام جرعة في مدى على سبيل المثال يتراوح من ١ مجم/كجم إلى ٢٥ مجم/كجم من وزن الجسم. بالمثل، للإعطاء عن طريق الاستنشاق، سيتم استخدام جرعة في المدى، على سبيل المثال، ١مجم/ كجم إلى ٢٥ مجم/كجم من وزن الجسم. ولكن من الأفضل الإعطاء عن طريق الفم، وبشكل محدد في صورة قرص. ونمطيا، ستحتوي صور وحدة الجرعة على حوالي ١٠ مجم إلى ٠,٥ من مركب وفقا لهذا الاختراع.

وطبقا لما تم ذكره أعلاه، من المتوقع أن يكون من المفيد حدوث تأثير مضاد لنشاط إنزيمات kinases لمستقبل أكسل و/أو c-Met في علاج عدد من الاضطرابات المتعلقة بتكاثر الخلايا مثل السرطان.

وقد اكتشفنا الآن أن مشتقات pyridine أو pyridine الجديدة الموصوفة هنا لها نشاط فعال مضاد لاضطرابات تكاثر الخلايا cell proliferative disorders . ويعتقد أن المركبات توفر علاجا مفيدا لاضطرابات تكاثر الخلايا ، على سبيل المثال فهي توفر تأثيرا مضاد للسرطان، عن طريق تثبيط إنزيمات tyrosine kinases لمستقبل Axl و/أو c- Met. بالإضافة إلى ذلك، طبقا لما تم ذكره سابقا، فإن كل من Axl و/ أو c- Met يشتركان في تكوين الأوعية، وهي عملية تكوين الأوعية الجديدة الهامة لاستمرار نمو الورم. ولذا يُعتقد من المتوقع أن المركبات وفقا للاختراع الحالي مفيدة في علاج عدد من الحالات المرضية المرتبطة بتكون الأوعية و/أو نفاذية الأوعية الزائدة مثل السرطان بخاصة تثبيط تطور الأورام.

إن المركبات المحددة وفقا للاختراع تمتلك فعالية ضد إنزيمات tyrosine kinases لمستقبل Axl أفضل من إنزيمات Kinases لمستقبل c- MET .

وفقا لمسة أخرى للاختراع، يتم تقديم مشتق pyridine أو pyrazine له الصيغة I أو ملح مقبول صيدلانيا منه طبقا لما تم تحديده مسبقا للاستخدام كعلاج لدى الكائنات الحيوانية من ذوات الدم الحار مثل الإنسان.

وفقا لسمة أخرى للاختراع، يتم تقديم مشتق pyridine أو pyrazine له الصيغة I أو ملح مقبول صيدلانيا منه، طبقا لما تعريفه مسبقا لاستخدامه في علاج (أو الوقاية من) اضطرابات تكاثر الخلايا cell proliferative disorders أو في علاج (أو الوقاية من) الحالات المرضية المرتبطة بتكوين الأوعية و/أو نفاذية الأوعية.

وفقا لسمة أخرى للاختراع، يتم تقديم الاستخدام الخاص بمشتق pyridine أو pyrazine له الصيغة I أو ملح مقبول صيدلانيا منه، طبقا لما تعريفه مسبقا من أجل تصنيع علاج لاستخدامه في علاج (أو الوقاية من) اضطرابات تكاثر الخلايا cell proliferative disorders أو في علاج (أو الوقاية من) الحالات المرضية المرتبطة بتكوين الأوعية و/أو نفاذية الأوعية.

وفقا لسمة أخرى للاختراع، يتم أيضا تقديم طريقة لعلاج (أو الوقاية من) اضطرابات تكاثر الخلايا cell proliferative disorders لدى حيوان من ذوات الدم الدافئ بحاجة إلى مثل هذا العلاج (أو هذه الوقاية) أو لعلاج (أو الوقاية من) الحالات المرضية المرتبطة بتكوين الأوعية و/أو نفاذية الأوعية لدى حيوان من ذوات الدم الدافئ بحاجة إلى مثل هذا العلاج (أو هذه الوقاية)، حيث تشتمل الطريقة على إعطاء الكائن الحيواني المذكور كمية فعالة من مشتق pyridine أو pyridine للصيغة I أو ملح مقبول صيدلانيا منه طبقا لما تم تحديده مسبقا.

تشتمل اضطرابات تكاثر الخلايا cell proliferative disorders المناسبة على اضطرابات ورمية neoplastic disorders على سبيل المثال سرطان الرئة lung cancer (سرطان الرئة لغير الخلايا الصغيرة non-small cell lung cancer ، سرطان الرئة للخلايا الصغيرة small cell lung cancer، وسرطان شعيبي سنخي bronchioalveolar cancer)، سرطان معدي معوي gastrointestine (مثل سرطان القولون colon ، سرطان المستقيم rectal، سرطان المعدة stomach tumours)، سرطان البروستاتا prostate ، سرطان الثدي breast cancer ، سرطان الكُلى kidney ، سرطان الكبد liver ، سرطان المخ brain (مثل الورم الأرومي الدبقي glioblastoma)، سرطان قناة المرارة bile duct ، سرطان العظم bone ، سرطان المثانة bone ، سرطان الرأس والرقبة head and neck ، سرطان المريء oesophagus ، سرطان المبيض ovary ، سرطان البنكرياس pancreas ، سرطان الخصية testes ، سرطان الدرقية thyroid ، سرطان العنق cervix والمهبل vulva والجلد skin (مثل السركوما الليفية الجلدية الحدبية protruberans dermatofibrosarcoma) وفي أنواع سرطان الدم leukaemias والأورام الليمفاوية lymphomas مثل سرطان الدم النقوي المزمن chronic myelogenous leukaemia (CML) ، سرطان الدم المزمن للخلايا الأحادية النقوية chronic myelomonocytic leukaemia (CMML) سرطان الدم الحاد للخلايا الليمفاوية acute lymphocytic leukaemia (ALL) ، سرطان الدم المزمن لأليفات العدلات chronic neutrophilic leukaemia (CNL)، سرطان الدم النقوي الحاد acute myelogenous leukaemia (AML) ، الورم النقوي المتعدد multiple myeloma .

وفقا لهذه السمة للاختراع، يتم أيضا تقديم طريقة لعلاج اضطرابات تكاثر الخلايا cell proliferative disorders (مثل مرض ورم صلب solid tumour disease) لدى كائن حيواني من ذوات الدم الحار بحاجة إلى مثل هذا العلاج، وتشتمل الطريقة على إعطاء الكائن الحيواني المذكور

كمية فعالة من مشتق pyridine أو pyrazine له الصيغة I أو ملح مقبول صيدلانيا منه طبقا لما تم ذكره مسبقا.

وتشتمل اضطرابات تكاثر الخلايا cell proliferative disorders الأخرى على اضطرابات غير خبيثة non-malignant disorders مثل مرض وعائي دموي blood vessel disease (مثل التصلب العصيدي atherosclerosis، عودة التضيق restenosis ، على سبيل المثال أثناء عملية عودة التضيق اللاحقة لعملية رأب الوعاء بالبالون وجراحة توصيل الشريان القلبي)، الأمراض المتليفة (على سبيل المثال تليف الكلى kidney fibrosis ، تليف الكبد hepatic cirrhosis ، تليف الرئة lung fibrosis، اختلال تنسج كلوي متعدد الخلايا multicystic renal dysplasia)، الالتهاب الكلوي الكبيبي glomerulonephritis ، التضخم البروستاتي الحميد benign prostatic hypertrophy ، الأمراض الالتهابية (على سبيل المثال، التهاب المفاصل الروماتيزمي rheumatoid arthritis ومرض الأمعاء الالتهابي inflammatory bowel disease)، التصلب المتعدد multiple sclerosis ، الصدفية psoriasis ، تفاعلات الجسم الناجمة عن الحساسية allergic asthma ، مرض السكر المعتمد على الإنسولين insulin-dependent diabetes ، اعتلال الشبكية الناجم عن مرض السكر ، واعتلال الكُلى الناتج عن مرض السكر diabetic retinopathy and diabetic nephropathy.

وتشتمل الحالات المرضية المناسبة المرتبطة بتكوين الأوعية و/أو نفاذية الأوعية، على سبيل المثال، على تكوين الأوعية غير المرغوب فيه أو المرضي الذي يُلاحظ في اعتلال الشبكية الناتج عن مرض السكر diabetic retinopathy ، الصدفية psoriasis ، السرطان cancer ، التهاب المفاصل الروماتيزمي rheumatoid arthritis ، العصيدة atheroma ، Kaposi's sarcoma ، ورم وعائي دموي haemangioma.

وفقا لسمة أخرى للاختراع، يتم تقديم مشتق PYRIDINE أو PYRAZINE له الصيغة I أو ملح مقبول صيدلانيا منه، طبقا لما تعريفه مسبقا لاستخدامه في علاج (أو الوقاية من) تلك الأورام التي تتسم بالحساسية تجاه تثبيط إنزيمات مستقبل أكسل و/أو c-Met التي تشترك في خطوات نقل الإشارات التي تؤدي إلى تكاثر وبقاء وتغلغل وارتحال الخلايا الورمية.

وفقا لخاصية أخرى لسمة الاختراع هذه، يتم تقديم طريقة لعلاج (أو وقاية) حيوان من ذوات الدم الحار التي تعاني من أورام تتسم بالحساسية تجاه تثبيط إنزيمات مستقبل Axl و/أو c-Met التي تشترك في خطوات نقل الإشارات التي تؤدي إلى تكاثر وبقاء وتغلغل وارتحال الخلايا الورمية، حيث تشتمل الطريقة المذكورة على إعطاء الكائن الحيواني المذكور كمية فعالة من مشتق pyridine أو pyrazine له الصيغة I أو ملح مقبول صيدلانيا منه طبقا لما تم تحديده مسبقا.

وفقا لسمة أخرى للاختراع، يتم تقديم مشتق pyridine أو pyrazine له الصيغة I أو ملح مقبول صيدلانيا منه طبقا لما تم تحديده مسبقا لاستخدامه في توفير تأثير مثبط لإنزيمات مستقبل أكسل و/أو c-Met.

وفقا لخاصية أخرى لسمة الاختراع هذه، يتم تقديم استخدام مشتق pyridine أو pyrazine له الصيغة I أو ملح مقبول صيدلانيا منه طبقا لما تم تحديده مسبقا في تصنيع علاج لاستخدامه في توفير تأثير مثبط لإنزيمات مستقبل Axl و/أو c-Met.

وفقا لسمة أخرى للاختراع، يتم أيضا تقديم طريقة لتثبيط إنزيم مستقبل Axl و/أو c-Met حيث تشتمل على إعطاء كمية فعالة من مشتق pyridine أو pyrazine له الصيغة I أو ملح مقبول صيدلانيا منه طبقا لما تم تحديده مسبقا.

يمكن تطبيق العلاج المضاد للسرطان وفقا لما تم تحديده مسبقا في صورة علاج مفرد أو يمكن أن

يتضمن، بالإضافة إلى مركب الاختراع، جراحة تقليدية أو علاج بالإشعاع أو علاج كيميائي. مثل هذا العلاج الكيميائي يتضمن واحد أو أكثر من الفئات التالية للعوامل المضادة للورم:

(١) عقاقير أخرى مضادة لتكاثر الخلايا/تكون الأورام وتوليفات منها، طبقا لما هو مستخدم في طب الأورام مثل عوامل الألكلة alkylation على سبيل المثال :

cis-platin, oxaliplatin, carboplatin, cyclophosphamide, nitrogen mustard, melphalan, chlorambucil, busulphan, temozolamide and nitrosoureas

مضادات للتأيض antimetabolites (على سبيل المثال gemcitabine and antifolates مثل مركبات antifolates مثل :

like 5-fluorouracil and tegafur, raltitrexed, methotrexate, cytosine arabinoside, and hydroxyurea

و مضادات حيوية للأورام على سبيل المثال مركبات anthracyclines مثل :

adriamycin, bleomycin, doxorubicin, daunomycin, epirubicin, idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin and mithramycin

وعوامل مضادة للانقسام الثنائي على سبيل المثال مركبات vinca alkaloids مثل :

vincristine, vinblastine, vindesine and vinorelbine and taxoids like taxol and taxotere and polokinase inhibitors

ومثبطات topoisomerase على سبيل المثال مركبات epipodophyllotoxins مثل :

etoposide and teniposide, amsacrine, topotecan and camptothecin ؛

(٢) عوامل ركود خلوي مثل مركبات antioestrogens على سبيل المثال :

مركبات tamoxifen, fulvestrant, toremifene, raloxifene, droloxifene and iodoxyfene bicalutamide, flutamide, nilutamide and cyproterone على سبيل المثال antiandrogens ، مضادات LHRH أو مساعدات LHRH على سبيل المثال goserelin, leuprorelin and acetate ، مركبات progestogens (على سبيل المثال megestrol acetate)، مثبطات aromatase buserelin (على سبيل المثال anastrozole, letrozole, vorazole and exemestane) ومثبطات ٥α- reductase مثل finasteride ؛

(٣) عوامل مضادة للتغلغل [على سبيل المثال مثبطات فصيلة c-Src مثل :

like 4-(6-chloro-2,3-methylenedioxyanilino)-7-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]-5-tetrahydropyran-4-yloxyquinazoline

(AZD0530؛ طلب البراءة الدولي رقم ٠١/٩٤٣٤١) ، و

N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-{6-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-2-methylpyrimidin-4-ylamino}thiazole-5-carboxamide

(dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661) و bosutinib (SKI-606) ، ومثبطات إنزيم metalloproteinase مثل marimastat ، مثبطات وظيفة مستقبل منشط مولد urokinase plasminogen أو أجسام مضادة Heparanase]؛

(٤) مثبطات لوظيفة عامل النمو: على سبيل المثال تشتمل المثبطات هذه على أجسام مضادة لعامل النمو وأجسام مضادة لمستقبل عامل النمو (على سبيل المثال الجسم المضاد لـــ erbB2 المعروف باسم [Herceptin™] trastuzumab، الجسم المضاد لـــ EGFR وهو antibody panitumumab ، والجسم المضاد لـــ erbB1 وهو antibody cetuximab [Erbitux, C225] وأي عامل نمو أو أجسام مضادة لمستقبل عامل النمو التي تم الكشف عنها بواسطة Stern et al. ، انظر المقالات الهامة له في علم الأورام/علم الدم، ٢٠٠٥، المجلد ٥٤، ص ١١-٢٩)؛ مثل تلك المثبطات تشتمل أيضا على مثبطات tyrosine kinase، على سبيل المثال مثبطات فصيلة عامل النمو البشروي (على سبيل المثال مثبطات تيروزين kinases لفصيلة EGFR مثل :

N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (gefitinib, ZD1839), *N*-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-amine (erlotinib, OSI-774) and 6-acrylamido-*N*-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)-quinazolin-4-amine (CI 1033),

مثبطات erbB2 tyrosine kinase مثل lapatinib)؛ مثبطات فصيلة عامل نمو خلايا كبدية؛ مثبطات لفصيلة عامل نمو الإنسولين؛ مثبطات فصيلة عامل نمو مشتق من الصفيحات مثل imatinib and/or nilotinib (AMN107)؛ مثبطات إنزيمات serine/threonine kinases (على سبيل المثال مثبطات إرسال إشارات Ras/Raf مثل مثبطات farnesyl transferase ، على سبيل المثال ((sorafenib (BAY 43-9006), tipifarnib (R115777) and lonafarnib (SCH66336)، مثبطات إرسال إشارات خلوية خلال MEK و/أو kinases AKT ، مثبطات c-kit، مثبطات abl kinases ، مثبطات kinases P13 ، مثبطات kinases Plt3 ، مثبطات kinases CSF-1R ، مثبطات kinases لمستقبل IGF (عامل نمو شبيه بالإنسولين)؛ مثبطات aurora kinase (على

سبيل المثال AZD1152، و PH739358، و VX-680، و MLN8054، و R763، و MP235، و MP529، و VX-528، و AX39459) ومثبطات kinases معتمد على cyclin مثل مثبطات CDK2 و/أو CDK2؛

(٥) عوامل مضادة لتكون الأوعية مثل تلك التي تثبط تاثيرات عامل نمو ظهارة الأوعية ، [على سبيل المثال الجسمالمضاد لعامل نمو ظهارة الأوعية bevacizumab (Avastin™) وعلى سبيل المثال مثبط tyrosine kinase لمستقبل VEGF مثل :

vandetanib (ZD6474), vatalanib (PTK787), sunitinib (SU11248), axitinib (AG-013736), pazopanib (GW 786034) and 4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-6-methoxy-7-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)quinazoline (AZD2171;

على سبيل المثال ٢٤٠ في طلب البراءة الدولي رقم ٠٠/٤٧٢١٢)، مركبات مثل تلك التي تم الكشف عنها في طلبات البراءة الدولية رقم ٩٧/٢٢٥٩٦ ، و ٩٧/٣٠٠٣٥ ، و ٩٧/٣٢٨٥٦ ، و ٩٨/١٣٣٥٤ والمركبات التي تعمل بآليات أخرى (على سبيل المثال linomide ، مثبطات وظيفة integrin αvβ3)]؛

(٦) عوامل إتلاف الأوعية مثل Combretastatin A4 ومركبات تم الكشف عنها في طلبات البراءة الدولية رقم ٩٩/٠٢١٦٦ ، و ٠٠/٤٠٥٢٩ ، و ٠٠/٤١٦٦٩ ، و ٠١/٩٢٢٢٤ ، و ٠٢/٠٤٤٣٤ ، و ٠٢/٠٨٢١٣ ؛

(٧) مضاد مستقبل antagonist ، على سبيل المثال zibotentan (ZD4054) أو atrasentan ؛

(٨) علاجات مضادة لاتجاه النسخ مثل تلك التي يتم توجيهها إلى الأهداف المذكورة أعلاه مثل ISIS 2503 ومضاد اتجاه النسخ anti-ras antisense ؛

(٩) طرق العلاج بالجينات، بما في ذلك على سبيل المثال، طرق استبدال الجينات الزائغة مثل p53 الزائغ أو BRCAI الزائغ أو BRCA2، طرق GDEPT (العلاج بالعقاقير الأولية لإنزيمات موجهة بالجينات) مثل تلك التي تستخدم cytosine deaminase ، thymidine kinase أو إنزيم bacterial nitroreductase وطرق لزيادة تقبل المريض للعلاج الكيميائي أو العلاج الإشعاعي مثل العلاج بالجينات لمقاومة تعدد العقاقير؛ و

(١٠) طرق العلاج المناعي ، بما في ذلك على سبيل المثال طرق خارج جسم الكائن الحي وداخله لزيادة المناعة للخلايا الورمية للمريض مثل نقل العدوى بواسطة cytokines مثل interleukin 2, interleukin 4 أو عامل تنبيه لمستعمرة خلايا ملتهمة كبيرة لخلية محببة، طرق لتقليل تعطل الخلايا التائية، طرق تستخدم الخلايا المناعية المنقول إليها عدوى مثل الخلايا الشجرية المنقول إليها عدوى بواسطة cytokine ، طرق تستخدم سلالات الخلايا الورمية المنقول إليها عدوى بواسطة cytokine ، وطرق تستخدم أجسام مضادة للاعتلال مجهول السبب.

وفقا لهذه السمة للاختراع، يتم تقديم توليفة مناسبة للاستخدام في علاج السرطان تشتمل على مركب له الصيغة I طبقا لما تم تحديده مسبقا أو ملح مقبول صيدلانيا منه وأي من العوامل المضادة للأورام التي تم ذكرها في البنود من (١) إلى (٩) أعلاه.

لذا في سمة أخرى وفقا للاختراع، يتم تقديم مركب له الصيغة I طبقا لما تم تحديده مسبقا أو ملح مقبول صيدلانيا منه وأي من العوامل المضادة للأورام التي تم ذكرها في البنود من (١) إلى (٩) أعلاه هنا. في هذا الطلب، عند استخدام المصطلح "توليفة"، يجب أن يُفهم بأنه يشير إلى الإعطاء بالتزامن أو على حدة أو على التتابع. وفي إحدى سمات الاختراع، يشير المصطلح "توليفة" إلى الإعطاء بالتزامن. وفي سمة أخرى للاختراع، يشير المصطلح "توليفة" إلى الإعطاء على حدة. وفي سمة أخرى أيضا للاختراع، يشير المصطلح "توليفة" إلى الإعطاء على التتابع. وعندما

يكون الإعطاء على التتابع أو على حدة، فإن تأخير إعطاء المركب الثاني لا يجب أن يتم بحيث يتم فقد التأثير المفيد للتوليفة.

وفقا لسمة أخرى للاختراع، يتم تقديم تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا منه في توليفة مع عامل مضاد للورم يتم اختياره من تلك التي تم ذكرها في البنود من (١) إلى (٩) أعلاه هنا ، جنبا إلى جنب مع مادة مخففة diluent أو حاملة carrier مقبولة صيدلانيا.

وفقا لسمة أخرى للاختراع، يتم تقديم تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا منه في توليفة مع عامل مضاد للورم يتم اختياره من تلك التي تم ذكرها في البنود من (١) إلى (٩) أعلاه هنا، جنبا إلى جنب مع مادة مخففة diluent أو حاملة carrier مقبولة صيدلانيا للاستخدام في علاج السرطان.

وفقا لسمة أخرى للاختراع، يتم تقديم استخدام مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا منه في توليفة مع عامل مضاد للورم يتم اختياره من تلك التي تم ذكرها في البنود من (١) إلى (٩) أعلاه هنا، في تصنيع علاج للسرطان لدى كائن حيواني من ذوات الدم الحار مثل الإنسان.

ولذا في سمة إضافية للاختراع، يتم تقديم طريقة لعلاج السرطان لدى كائن حيواني من ذوات الدم الحار مثل الإنسان يكون في حاجة إلى مثل هذا العلاج، حيث تشتمل على إعطاء الكائن الحيواني المذكور كميةً فعالةً من مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا منه في توليفة مع عامل مضاد للورم يتم اختياره من تلك التي تم ذكرها في البنود من (١) إلى (٩) أعلاه هنا.

وفقا لسمة أخرى للاختراع الحالي، يتم تقديم طقم يشتمل على مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا منه في توليفة مع عامل مضاد للورم يتم اختياره من تلك التي تم ذكرها في البنود من (١) إلى (٩) أعلاه هنا.

وفقا لسمة أخرى للاختراع يتم تقديم طقم يشتمل على:

أ) مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانيا منه في صورة وحدة جرعة؛

ب) عامل مضاد للأورام يتم اختياره من البنود من (١) إلى (٩) أعلاه هنا؛ و

ج) حاوية لاحتواء صورتي الجرعة الأولى والثانية المذكورتين.

برغم أن المركبات التي لها الصيغة I لها قيمة أساسية تتمثل في كونها عوامل علاجية لاستخدامها في علاج الكائنات الحيوانية من ذوات الدم الحار (مثل الإنسان)، فإنها مفيدة أيضا عندما يتطلب الأمر تثبيط تأثيرات إنزيمات تيروزين kinases لمستقبل أكسل أو c-Met. ولذا فإنها مفيدة كمقاييس دوائية لاستخدامها في تطوير اختبارات حيوية جديدة وفي البحث عن عوامل دوائية جديدة.

<u>الوصف التفصيلي</u>

سيتم الآن شرح الاختراع في ضوء الأمثلة التالية وفيها بصفة عامة:

(١) تم إجراء عمليات التشغيل عند درجة الحرارة المحيطة، على سبيل المثال في المدى من ١٧ إلى ٢٥ درجة مئوية وفي جو من غاز غامل مثل nitrogen ما لم يُنص خلاف ذلك؛

(٢) تم إجراء عمليات التبخير بواسطة التبخير الدوار أو باستخدام جهاز Genevac في وسط مفرغ وتم تنفيذ إجراءات المعالجة بعد إزالة المواد الصلبة المتبقية عن طريق الترشيح؛

(٣) تم إجراء الفصل باستخدام كروماتوجراف عمود (باتباع الإجراء الوميضي) باستخدام سيليكا Merck Kieselgel، (Art. 9385)، التي تم الحصول عليها من E. Merck, Darmstadt, Germany أو باستخدام خراطيش سيليكا في الطور العادي معبأة مسبقا من شركة خاصة، على سبيل المثال

خراطيش كروماتوجراف يتم التخلص منها بعد الاستخدام (TM) SiliCycle، أو تم إجراء الفصل باستخدام كروماتوجراف السائل عالي الضغط (HPLC) باستخدام سيليكا في الطور العكسي C18 على سبيل المثال باستخدام عمود ذي طور عكسي تحضيري ٥ ميكرو متر C-18 طراز X Bridge؛

(٤) إجراء الفصل باستخدام كروماتوجراف تبادل الأيونات باستخدام أعمدة IST Isolute® SCX-2 معبأة مسبقا؛

(٥) إجراء الفصل باستخدام كروماتوجراف تحضيري باستخدام أداة Gilson مزودة بعمود C18 ٥ ميكرو متر من طراز X Bridge (١٩ × ١٠٠ مم)، بمعدل تدفق قدره ٢٥ مل/دقيقة ونظام مذيب قدره ١٪ من ammonia مائية: acetonitrile بتدرج في مدى من ٢٥ إلى ٩٥٪ (ويتم وصف ذلك لاحقا في صورة "الكروماتوجراف التحضيري X Bridge")؛

(٦) وليس بالضرورة أن تكون النواتج، إن تم الحصول عليها، هي أقصى ما يمكن الحصول عليه؛

(٧) بصفة عامة، تم التأكد من بنيات النواتج النهائية ذات الصيغة I بواسطة قياس الطيف بالرنين النووي المغناطيسي (NMR)؛ وتم قياس قيم الإزاحة الكيميائية NMR بواسطة مقياس دلتا [تم تحديد أطياف الرنين البروتوني المغناطيسي باستخدام جهاز Bruker DPX 400 (٤٠٠ ميجا هرتز) أو Bruker DRX 500 (٥٠٠ ميجا هرتز)]؛

تم إجراء القياسات عند درجة الحرارة المحيطة ما لم يتم تحديد خلاف ذلك؛ وتم استخدام الاختصارات التالية للإشارات: s، مفرد؛ d، ثنائي؛ t، ثلاثي؛ q، رباعي؛ m، متعدد؛ ddd، ثنائي الثنائيات(ثنائي الازدواج)؛ ddd، ثنائي ثنائيات الثنائيات؛ dt، ثنائي الثلاثيات (ثلاثي الازدواج)؛ bs، عريض.

(٨) بصفة عامة، تم تحديد خصائص النواتج النهائية ذات الصيغة I أيضا باستخدام القياس الكتلي عقب الكروماتوجراف السائل (LCMS)؛

تم تنفيذ LCMS باستخدام جهاز Agilent 1100 or Waters Alliance HT (2790 & 2795) المزود بمقياس طيفي كتلي من طراز Waters ZQ ESCi وعمود C-18 ٥ ميكرو متر X Bridge (بأبعاد ٢,١ × ٥٠ مم) بمعدل تدفق قدره ١,١ مل/دقيقة، باستخدام نظام مذيب قدره ٩٥٪ من أ + ٩٥٪ من ب إلى ٩٥٪ من ج خلال ٤ دقائق، حيث أن أ = الماء، ب = acetonitrile، ج = acetonitrile: الماء ١٪ ammonia ؛ من ١ : ١

بصفة عامة تمت ملاحظة زمن الاحتجاز (RT) لكل ناتج في ظل ظروف الفصل بالكروماتوجراف هذه؛

(٩) وقد تم تحديد خصائص المركبات الوسيطة بصفة عامة تحديدا تاما، وتم تقييم النقاء بواسطة تحليل كروماتوجراف الطبقة الرقيقة، الطيف الكتلي، HPLC و/أو NMR؛

(١٠) عند الإشارة إلى أزمنة احتجاز HPLC بالأمثلة من ٤٠ إلى ٧٢، تم استخدام الظروف التالية ما لم يُنص خلاف ذلك. تم تنفيذ LC-MS التحليلي باستخدام جهاز Waters Alliance HT (2695) المزود بالمقياس الطيفي الكتلي Waters ZQ أو ZMD ESCi وعمود C-18 ٣,٥ ميكرو متر من طراز Sunfire بمعدل تدفق قدره ٢,٥ مل/دقيقة ، باستخدام نظام مذيب قدره ٩٥٪ من أ + ٩٥٪ من ج إلى ٩٥٪ من ب خلال ٤ دقائق؛ حيث أن أ = الماء، ب = acetonitrile ، ج = ٥٪ من HCOOH في methanol؛ وتم ذكر زمن احتجاز كل ناتج بالدقائق؛

(١١) تم التمكن من تنفيذ إجراء نزع الحماية التقليدي عن TFA . تمت إضافة حمض trifluoroacetic إلى محلول من مركب محمي بـ Boc في dichloromethane عند درجة حرارة

الغرفة. بعد ساعتين، تم تركيز الخليط وتنقيته. تم التمكن من نزع الحماية التقليدي عن hydrogen chloride كما يلي:

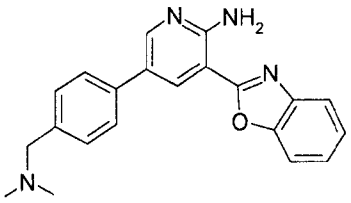
تمت إضافة محلول تركيزه ٤ ع من hydrogen chloride إلى المركب المحمي بـــ Boc عند درجة حرارة الغرفة. بعد ٢٤ ساعة من التقليب، تم تركيز خليط التفاعل وتنقيته؛

- (١٢) تم استخدام الاختصارات التالية:

المثال رقم ١

N,N-dimethylformamide	DMF
dimethyl sulphoxide	DMSO
deutero-chloroform	$CDCl_3$
O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate	HATU
N-hydroxybenzotriazole	HOBT
1-methylpyrrolidin-2-one	NMP
1,2-dimethoxyethane	DME
dichloromethane	DCM
1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloropalladium(II) in complex with dichloromethane	$PdCl_2$(dppf)
polyphosphoric acid	PPA
dimethylacetamide	DMA
4-dimethylaminopyridine	DMAP
tetrahydrofuran	THF
trifluoroacetic acid	TFA

3-Benzoxazol-2-yl-5-[4-(dimethylaminomethyl)phenyl]pyridin-2-amine



تمت إضافة محلول sodium carbonate تركيزه ٢ مولار (٠,٤ مل) إلى محلول من:

3-(benzoxazol-2-yl)-5-bromo-pyridin-2-amine (٠,١٠ ج) من :

[4-(dimethylaminomethyl)phenyl]boronic acid (٠,٠٧٥ جم) و

dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (II) (٠,٠٠٣ جم) في خليط بنسبة ٢ : ٧ : ٣ : ٢ من DME : DMF : ماء : ethanol (٣ مل). تم تسخين خليط التفاعل عند ١٦٠ °م لمدة ٧ دقائق في فرن ميكروويف ١٠٠ وات. تم تبخير المذيب في Genvac وتمت إضافةNMP (١,٨ مل). تم ترشيح الخليط وتنقيته بواسطة وHPLC قنطرة X تحضيرية. وهكذا تم الحصول على المركب المذكور في العنوان (٠,٠٢١ جم)؛

طيف الكتلة : M+H+ 344، زمن الاحتجاز ٢,٨٢ دقيقة.

تم تحضير 3-(benzoxazol-2-yl)-5-bromo-pyridin-2-amine المستخدم كمادة بادئة كما يلي :-

تمت إضافة 2-Aminophenol (٤,٠٢ جم) على دفعة واحدة إلى 2-amino-5-bromo-pyridine-3-carboxylic acid (٨,٠ جم) في polyphosphoric acid (٢٠ مل). تم تقليب الخليط الناتج عند ٢٠٠ °م لمدة ٧ ساعات. تم السماح للخليط ليبرد إلى ١٥٠ °م وصبه داخل ماء (٣ لتر) مع التقليب السريع. تم تعديل الرقم الهيدروجيني pH pH للمعلق الناتج إلى ١٢ عن طريق إضافة

محلول sodium hydroxide وتجميع الراسب الناتج بالترشيح. ثم تم غسل المادة الصلبة باستخدام methanol (٢٠٠ مل) وتجفيفها تحت ضغط منخفض. وهكذا تم الحصول على :

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-bromo-pyridin-2-amine (٤,٩٠ جم)؛

طيف :

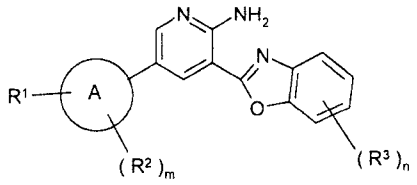
NMR : ($DMSOd^6$) 7.47 (m, 10 2H), 7.83 (m, 4H), 8.32 (d, 1H), 8.38 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+H+ 292.08 ، زمن الاحتجاز ٢,٧٨ دقيقة.

المثال رقم ٢

باستخدام إجراء مشابه لذلك الموصوف في المثال رقم ١، تم تفاعل bromopyridine المناسب مع boronic acid المناسب أو، إن تمت الإشارة إلى ذلك، boronate ester مناسب، لإعطاء المركبات الموصوفة في جدول ١. وإذا تمت الإشارة إلى غير ذلك، توافرت تجاريا boronic acids و boronate esters التي تم استخدامها.

الجدول ١



R^3	n	R^2	m	R^1-A	الرقم
	صفر		صفر	4-ethylsulphonylphenyl	[١]
	صفر		صفر	1-(1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl	[٢]
	صفر		صفر	1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl	[٣]
	صفر		صفر	3-(aminomethyl)phenyl	[٤]
	صفر		صفر	3-ethylsulphonylphenyl	[٥]
	صفر		صفر	3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)phenyl	[٦]
	صفر		صفر	4-(morpholinomethyl)phenyl	[٧]
	صفر		صفر	3-(2-dimethylaminoethylcarbamoyl)phenyl	[٨]
	صفر		صفر	4-(2-methoxyethoxy)phenyl	[٩]
	صفر		صفر	3-piperazin-1-ylphenyl	[١٠]
	صفر		صفر	4-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)phenyl	[١١]
	صفر		صفر	8-quinolyl	[١٢]
	صفر		صفر	4-(aminomethyl)phenyl	[١٣]
	صفر		صفر	4-piperazin-1-ylphenyl	[١٤]
	صفر		صفر	3-(methoxymethyl)phenyl	[١٥]
	صفر		صفر	4-(hydroxymethyl)phenyl	[١٦]
	صفر		صفر	3-(methylcarbamoyl)phenyl	[١٧]
	صفر		صفر	4-(4-piperidyl)phenyl	[١٨]
	صفر		صفر	6-piperazin-1-yl-3-pyridyl	[١٩]
	صفر		صفر	3-acetamidophenyl	[٢٠]
	صفر		صفر	2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl	[٢١]
	صفر		صفر	3-(morpholinomethyl)phenyl	[٢٢]
	صفر		صفر	1*H*-indazol-5-yl	[٢٣]
	صفر		صفر	3-quinolyl	[٢٤]
	صفر		صفر	4-quinolyl	[٢٥]

	صفر		صفر	6-(3-dimethylaminopropoxy)-3-pyridyl	[٢٦]
	صفر		صفر	4-methanesulphonamidophenyl	[٢٧]
	صفر		صفر	4-(dimethylsulphamoyl)phenyl	[٢٨]
	صفر		صفر	1*H*-indol-5-yl	[٢٩]
	صفر		صفر	4-(cyclopropylsulphamoyl)phenyl	[٣٠]
	صفر		صفر	1*H*-indol-6-yl	[٣١]
	صفر		صفر	3-pyrrolidin-1-ylphenyl	[٣٢]
	صفر		صفر	3-(methylsulphamoyl)phenyl	[٣٣]
	صفر		صفر	3-carbamoylphenyl	[٣٤]
	صفر		صفر	3-(hydroxymethyl)phenyl	[٣٥]
	صفر		صفر	2-(methoxymethyl)phenyl	[٣٦]
	صفر		صفر	4-(methoxymethyl)phenyl	[٣٧]
	صفر	2-methoxy	١	4-piperazin-1-yl-phenyl	[٣٨]
	صفر		صفر	3-(dimethylsulphamoyl)phenyl	[٣٩]
	صفر		صفر	3-cyanophenyl	[٤٠]
	صفر		صفر	4-(2-dimethylaminoethylcarbamoyl)phenyl	[٤١]
	صفر		صفر	1,3-benzodioxol-5-yl	[٤٢]
	صفر		صفر	1-naphthyl	[٤٣]
	صفر		صفر	4-cyanophenyl	[٤٤]
	صفر	2-fluoro	١	4-piperazin-1-yl-phenyl	[٤٥]
	صفر		صفر	3-(1-piperidyl)phenyl	[٤٦]
	صفر		صفر	3-(cyanomethyl)phenyl	[٤٧]
	صفر		صفر	3-methylsulphonylphenyl	[٤٨]
	صفر		صفر	3-morpholinophenyl	[٤٩]
	صفر		صفر	3-dimethylaminophenyl	[٥٠]
	صفر		صفر	4-(cyanomethyl)phenyl	[٥١]
	صفر		صفر	3-methylsulphonyloxyphenyl	[٥٢]
	صفر		صفر	3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl	[٥٣]
	صفر		صفر	6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-pyridyl	[٥٤]
	صفر		صفر	1-(tetrahydropyran-2-yl)pyrazol-4-yl	[٥٥]

ملاحظات: تم عرض بيانات الخصائص التي تعطيها المنتجات فيما يلي.

[١] طيف الكتلة : M+H+ 380.22؛ زمن الاحتجاز ٢,٦٥ دقيقة.

[٢] طيف الكتلة : M+H+ 461.1؛ زمن الاحتجاز ٣,٨٧ دقيقة؛ طيف

NMR : DMSOd^6) 8.53 (d, 1H), 5 8.44 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.65 (bs, 2H), 7.40 - 7.50 (m, 2H), 4.32 - 4.42 (m, 1H), 3.99 - 4.14 (m, 2H), 2.94 (bs, 2H), 2.01 - 2.12 (m, 2H), 1.76 -1.89 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

تم تحضير :

tert-butyl 4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

المستخدم كمادة كاشفة كما تم وصفها في US Pat Appl US 06046991 Cui *et al*.

[٣] تم تحضير ذلك المركب من :

tert-butyl 4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

[المثال رقم (٢)] عن طريق إزالة مجموعة الـ Boc باستخدام trifluoroacetic acid في DCM.

أعطى المركب الناتج بيانات الخصائص التالية: طيف الكتلة : M+H+ 361.31؛ زمن الاحتجاز ١,١٢ دقيقة؛ طيف

NMR : ($DMSOd^6$) 8.53 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.78 - 7.86 (m, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.41 - 7.49 (m, 2H), 4.20 (tt, 1H), 3.06 (d, 2H), 2.61 (td, 2H), 2.33 (quintet, 1H), 2.00 (d, 2H), 1.82 (qd, 2H).

تم استخدام :

٥ Tert-butyl 4-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate

كمادة بادئة لتحضير مركب [٣].

[٤] طيف الكتلة : M+H+ 316؛ زمن الاحتجاز ٢,٣٥ دقيقة.

[٥] طيف الكتلة : M+H+ 380.22؛ زمن الاحتجاز ٢,٦٤ دقيقة.

١٠ [٦] طيف الكتلة : M+H+ 370؛ زمن الاحتجاز ٣,١٢ دقيقة.

[٧] طيف الكتلة : M+H+ 387؛ زمن الاحتجاز ٢,٦٦ دقيقة.

تم استخدام :

4-[[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]methyl]morpholine

كمادة بادئة لتحضير مركب [٧].

١٥ [٨] طيف الكتلة : M+H+ 402.47؛ زمن الاحتجاز ٢,٠٦ دقيقة.

[٩] طيف الكتلة : M+H+ 362.25؛ زمن الاحتجاز ٢,٩١ دقيقة.

[١٠] تم استخدام :

tert-butyl 4-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]piperazine-1-carboxylate

كمادة كاشفة وبعد الإقران، تمت إزالة مجموعة الـ Boc باستخدام trifluoroacetic acid في DCM. أعطى المركب الناتج بيانات الخصائص التالية :

طيف الكتلة : M+H+ 372.11؛ زمن الاحتجاز ٢,٤١ دقيقة؛ طيف

NMR : ($DMSOd^6$) 8.56 (1H, d), 8.47 (1H, d), 7.79 - 7.88 (2H, m), 7.76 (2H, s), 7.41 - 7.50 (2H, m), 7.31 (1H, t), 7.18 (1H, s), 7.07 (1H, d), 6.92 (1H, dd), 3.15 (4H, t), 2.87 (4H, t).

تم تحضير :

tert-butyl 4-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]piperazine-1-carboxylate

المستخدم كمادة كاشفة كما يلي :

تمت إضافة :

Di-tert-butyl dicarbonate (٤,٩٣ جم) ببطء إلى خليط من 1-(3-bromophenyl)piperazine (٤,٩٥ جم)، triethylamine (٤,٢ جم) وDMAP (٠,٢٥ جم) في محلول من acetonitrile (٥٠ مل) وتقليب المحلول الناتج لمدة ساعة. ثم تم تبخير خليط التفاعل وتخفيفه باستخدام DCM (٢٠٠ مل)، ثم غسله باستخدام ماء (١٠٠ مل). تم تجفيف المادة العضوية باستخدام magnesium

sulfate، وترشيحها خلال طبقة silica وتبخيرها تحت ضغط منخفض. وهكذا تم الحصول على tert-butyl 4-(3-bromophenyl)piperazine-1-carboxylate (٧,٤٤ جم)؛

طيف الكتلة : M+H+ 341؛ زمن الاحتجاز ٣,٠١ دقيقة؛ طيف NMR : (DMSOd^6) 7.11 (1H, t), 7.03 (1H, t), 6.98 (1H, ddd), 6.82 (1H, ddd), 3.56 (4H, t), 3.13 (4H, t), 1.48 (9H, s).

٥ تم تجميع dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (II) (٠,١٧٢ جم)،

tert-butyl 4-(3-bromophenyl)piperazine-1-carboxylate (٣,٥٩ جم)،

bis(pinacolato)diboron (٣,٢١ جم) و potassium acetate (٢,٠٦ جم) في دورق الذي تم بعد ذلك تجفيفه في مجفف يحتوي على phosphorus pentoxide. ثم تم كسح الدورق باستخدام nitrogen وإضافة 1,4-dioxane (١٠٠ مل). تم تقليب المعلق الناتج عند ٨٠ °م لمدة ٢٠ ساعة.

١٠ ثم تم السماح للخليط ليبرد ثم تبخير المذيب تحت ضغط منخفض. تمت إعادة إذابة البقية في ethyl acetate (١٠٠ مل) وغسلها باستخدام ماء (١٠٠ مل)، ثم تجفيفها باستخدام magnesium sulfate، وترشيحها خلال طبقة silica وتبخيرها. تمت تنقية المنتج الناتج بواسطة silica chromatography وميضي (مذيب تصفية تتابعية ٢٥ ٪ ethyl acetate في isohexane).

وهكذا تم الحصول :

١٥ tert-butyl 4-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]piperazine-1-carboxylate

طيف الكتلة : M+H+ = 389؛ زمن الاحتجاز ٣,٢٣ دقيقة؛ طيف NMR : (DMSOd6) 7.32 (3H, m), 7.02 (1H, ddd), 3.57 (4H, t), 3.15 (4H, t), 1.48 (9H, s), 1.33 (12H, s).

[١١] طيف الكتلة : M+H+ 414؛ زمن الاحتجاز ٢,٠٣ دقيقة.

تم تحضير :

(4-hydroxypiperidin-1-yl)-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]methanone

المستخدم كمادة كاشفة كما يلي :

تمت إضافة 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (١,١٥ جم) إلى محلول من 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic acid (١,٢٥ جم) وHOBT (٠,٨٢ جم) في DMF (١٢ مل) تحت جو من argon. تم تقليب الخليط لمدة أربع ساعات. ثم تمت إضافة الخليط ببطء إلى محلول من piperidin-4-ol (٠,٦١ جم) في DMF (٦ مل). تم تقليب الخليط طوال الليل، ثم التركيز تحت ضغط منخفض وإضافة dichloromethane (٥٠ مل). تم غسل الخليط الناتج باستخدام ماء (٢٠ مل)، محلول sodium hydrogen carbonate مشبع مرتين (٢ x ٢٠ مل) وماء (٥٠ مل). تم تجفيف المحلول باستخدام magnesium sulfate وتبخيره لإعطاء زيت. تمت إضافة diethyl ether (٢٠ مل) إلى ذلك الزيت وتقليب الخليط لمدة ٣٠ دقيقة. تم ترشيح الخليط الناتج وتركيزه تحت ضغط منخفض. وهكذا تم الحصول على :

(4-hydroxypiperidin-1-yl)-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]methanone

طيف الكتلة : M+H+ 332؛ طيف

NMR : (DMSOd^6 at 100°C) 7.70 (d, 2H), 7.33 (2, 2H), 4.42 (d, 1H), 3.80-3.68 (m, 2H), 3.22-3.10 (m, 2H), 1.80-1.67 (m, 2H), 1.5-1.3 (m, 2H), 1.30 (s, 12H).

[١٢] طيف الكتلة : M+H+ 339.22؛ زمن الاحتجاز ٢,٧٦ دقيقة.

[١٣] طيف الكتلة : M+H+ 316؛ زمن الاحتجاز ٢,٣١ دقيقة.

[١٤] تم استخدام :

tert-butyl 4-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)piperazine-1-carboxylate

كمادة كاشفة وبعد الإقران، تمت إزالة مجموعة الـ Boc باستخدام trifluoroacetic acid في DCM. أعطى المركب الناتج بيانات الخصائص التالية :

طيف الكتلة : M+H+ 372.11؛ زمن الاحتجاز ٢,٣٦ دقيقة؛ طيف

NMR) : DMSOd^6) 8.53 (1H, d), 8.43 (1H, d), 7.79 - 7.87 (2H, m), 7.66 (2H, s), 7.56 (2H, d), 7.41 - 7.49 (2H, m), 7.02 (2H, d), 3.10 10 (4H, t), 2.86 (4H, t).

[١٥] طيف الكتلة : M+H+ 332.23؛ زمن الاحتجاز ٢,٩٦ دقيقة.

[١٦] طيف الكتلة : M+H+ 318.45؛ زمن الاحتجاز ٢,١ دقيقة.

[١٧] طيف الكتلة : M+H+ 345.24؛ زمن الاحتجاز ٢,٣٤ دقيقة.

[١٨] تم استخدام :

Tert-butyl 4-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)piperidine-1-carboxylate

كمادة كاشفة وبعد الإقران، تمت إزالة مجموعة الـ Boc باستخدام trifluoroacetic acid في DCM. أعطى المركب الناتج بيانات الخصائص التالية :

طيف الكتلة : M+H+ 371.33؛ زمن الاحتجاز ١,٨٩ دقيقة؛ طيف

NMR : ($DMSOd^6$) 8.57 (1H, d), 8.48 (1H, d), 7.79 (2H, s), 7.79 - 7.88 (2H, m), 7.63 (2H, d), 7.40 - 7.49 (2H, m), 7.32 (2H, d), 3.04 (2H, d), 2.55 - 2.66 (3H, m), 1.71 (2H, d), 1.54 (2H, qd)..

تم تحضير :

tert-butyl 4-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)piperidine-1-carboxylate

المستخدم كمادة كاشفة كما يلي :

تمت إضافة di-tert-butyl dicarbonate (٠,٩١٤ مل) على دفعة واحدة إلى :

portion to 4-(4-bromophenyl)piperidine hydrochloride (١,٠ جم) و triethylamine (١,٢٦٠ مل) في DCM (٣٤ مل). تم تقليب المحلول الناتج لمدة ٧٠ دقيقة. تم تبخير خليط التفاعل وغسله باستخدام isohexane. تم تبخير ناتج الترشيح وهكذا تم الحصول على :

tert-butyl 4-(4-bromophenyl)piperidine-1-carboxylate (١,١٩١ جم)؛

طيف الكتلة : M-tBu+ = 281.28؛ زمن الاحتجاز ٢,٣٣ دقيقة؛ طيف :

NMR DMSOd^6) 7.53 (2H, d), 7.27 (2H, d), 4.12 (2H, d), 2.75 - 2.96 (2H, m), 2.68 - 2.79 (1H, m), 1.79 (2H, d), 1.47 (9H, s), 1.44 - 1.58 (2H, m).

تمت إضافة dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (II) (٠,٠٤٣ جم) على دفعة واحدة إلى tert-butyl 4-(4-bromophenyl)piperidine-1-carboxylate (٠,٤٠٠ جم) و bis(pinacolato)diboron (٠,٣٥٨ جم) و potassium acetate (٠,٣٩٢ جم) في DMSO (٤ مل). تم تقليب المعلق الناتج عند ٨٠ °م لمدة ٢٠ ساعة. ثم تم السماح للخليط ليبرد ثم تقسيمه بين ethyl acetate وماء (٢٠ مل). تم تجميع المادة العضوية، واستخلاص الطبقة المائية باستخدام ethyl acetate (٢٠ مل). تم تجميع المواد العضوية وغسلها باستخدام محلول ملحي مشبع (٢٠ مل)، وتجفيفها باستخدام magnesium sulfate، وتبخيرها. تمت تنقية المنتج الناتج بواسطة silica chromatography وميضي (تدرج تصفية تتابعية ٠ إلى ٢٠ ٪ ethyl acetate في isohexane). وهكذا تم الحصول على :

tert-butyl 4-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)piperidine-1-carboxylate

(٠,٣٧٨ جم)؛

طيف الكتلة : M-tBu+ = 288.44؛ زمن الاحتجاز ٢,٦٤ دقيقة؛ طيف :

NMR : (DMSOd^6) 7.61 (2H, d), 7.26 (2H, d), 4.07 (2H, d), 2.71 - 2.91 (2H, m), 2.65 - 2.77 (1H, m), 1.74 (2H, d), 1.42 (9H, s), 1.42 - 1.55 (2H, m), 1.29 (12H, s).

[١٩] تم استخدام :

tert-butyl 4-(5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)piperazine-1-carboxylate

كمادة كاشفة وبعد الإقران، تمت إزالة مجموعة الـ Boc باستخدام trifluoroacetic acid في DCM. أعطى المركب الناتج بيانات الخصائص التالية :

طيف الكتلة : 373.09 +M+H؛ زمن الاحتجاز ٢,١٩ دقيقة؛ طيف :

NMR : ($DMSOd^6$) 8.53 (1H, d), 8.47 (1H, d), 8.44 (1H, d), 7.79 - 7.91 (3H, m), 7.70 (2H, s), 7.41 - 7.49 (2H, m), 6.90 (1H, d), 3.47 (4H, t), 2.82 (4H, t).).

[٢٠] طيف الكتلة : 345.46 +M+H؛ زمن الاحتجاز ٢,١١ دقيقة.

[٢١] طيف الكتلة : 346.22 +M+H؛ زمن الاحتجاز ٢,٩٧ دقيقة.

[٢٢] طيف الكتلة : 386 +M+H؛ زمن الاحتجاز ٢,٦٦ دقيقة.

[٢٣] طيف الكتلة : 328.24 +M+H؛ زمن الاحتجاز ٢,٤٦ دقيقة.

[٢٤] طيف الكتلة : : 339.22 +M+H؛ زمن الاحتجاز ٢,٦٣ دقيقة.

[٢٥] طيف الكتلة : 339.22 +M+H؛ زمن الاحتجاز ٢,٧١ دقيقة.

[٢٦] تم استخدام :

N,N-dimethyl-3-[[5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-pyridyl]oxy]propan-1-amine

كمادة بادئة لتحضير مركب [٢٦]. أعطى المنتج الناتج بيانات الخصائص التالية:

طيف الكتلة : M+H+ 389؛ زمن الاحتجاز ٢,٧٨ دقيقة.

[٢٧] طيف الكتلة : M+H+ 381.16؛ زمن الاحتجاز ١,٨٨ دقيقة.

[٢٨] طيف الكتلة : M+H+ 392.22؛ زمن الاحتجاز ٢,٨٢ دقيقة.

[٢٩] طيف الكتلة : M+H+ 327.45؛ زمن الاحتجاز ٢,٥٤ دقيقة.

[٣٠] طيف الكتلة : M+H+ 406؛ زمن الاحتجاز ٢,٦٣ دقيقة.

[٣١] طيف الكتلة : M+H+ 327.39؛ زمن الاحتجاز ٢,٦٢ دقيقة.

[٣٢] طيف الكتلة : M+H+ 357.28؛ زمن الاحتجاز ٣,٥٥ دقيقة.

[٣٣] طيف الكتلة : M+H+ 381.21؛ زمن الاحتجاز ٢,٥٥ دقيقة.

[٣٤] طيف الكتلة : M+H+ 330؛ زمن الاحتجاز ٢,١٠ دقيقة.

[٣٥] طيف الكتلة : M+H+ 318.44؛ زمن الاحتجاز ٢,١٣ دقيقة.

[٣٦] طيف الكتلة : M+H+ 332.28؛ زمن الاحتجاز ٢,٩٧ دقيقة.

[٣٧] طيف الكتلة : M+H+ 332.23؛ زمن الاحتجاز ٢,٩٥ دقيقة.

[٣٨] تم استخدام :

Tert-butyl 4-[3-methoxy-4-[4,4,5,5-tetra(methyl)-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]phenyl]piperazine-1-carboxylate

كمادة كاشفة وبعد الإقران، تم لصق مجموعة الـ Boc بنفس الطريقة لتركيز وسط التفاعل باستخدام بقايا formic acid. أعطى المركب الناتج بيانات الخصائص التالية :

طيف الكتلة : M+H+ 402؛ زمن الاحتجاز ٢,٣٦ دقيقة.

تم تحضير :

tert-butyl 4-[3-methoxy-4-[4,4,5,5-tetra(methyl)-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]phenyl]piperazine-1-carboxylate

٥ المستخدم كمادة كاشفة كما يلي :

تمت إضافة di-tert-butyl dicarbonate (٨,٧٧ مل) ببطء إلى 1-(3-methoxyphenyl)piperazine (٦,٦ جم) و triethylamine (٩,٥٧ مل) في DCM (٥٠ مل). تم تقليب المحلول الناتج لمدة ساعة. ثم تم تبخير خليط التفاعل وتخفيفه باستخدام ethyl acetate (٢٠٠ مل)، وغسله تتابعياً باستخدام ماء (١٠٠ مل) ومحلول ملحي مشبع (٥٠ مل). تم تجفيف المادة العضوية باستخدام magnesium sulfate، وترشيحها وتبخيرها لإعطاء زيت الذي تمت بلورته أثناء الاستقرار لإعطاء tert-butyl 4-(3-methoxyphenyl)piperazine-1-carboxylate (٩,٣٠ جم)،

١٠

طيف الكتلة : M-tBu+ 237؛ زمن الاحتجاز ٢,٥٢ دقيقة؛ طيف :

NMR) : DMSOd6) 7.12 (t, 1H), 6.54 (dd, 1H), 6.48 (t, 1H), 6.40 (dd, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.47 (m, 4H), 3.09 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

١٥ تمت إضافة tert-butyl 4-(3-methoxyphenyl)piperazine-1-carboxylate (٤,٠ جم) في acetic acid (٣٠ مل). تم تقليب المحلول الناتج عند صفر ° م لمدة ساعة. ثم تم تبخير خليط التفاعل إلى الجفاف، وإعادة إذابته في ethyl acetate وغسله باستخدام sodium hydrogen carbonate مشبعة. تم تجفيف المادة العضوية باستخدام magnesium sulfate، وترشيحها وتبخيرها لإعطاء منتج

خام. تمت تنقية تلك المادة بواسطة silica chromatography وميضي (تدرج تصفية تتابعية ٠ إلى ١٠ ٪ ethyl acetate في DCM). وهكذا تم الحصول على :

tert-butyl 4-(4-bromo-3-methoxyphenyl)piperazine-1-carboxylate (٣,٨٩ جم)؛

طيف الكتلة : M-tBu+ 315؛ زمن الاحتجاز ٢,٧٧ دقيقة؛ طيف :

NMR) : DMSOd6) 7.36 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.47 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.47 (m, 4H), 3.16 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

تمت إضافة 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloropalladium(II) (٠,٠٩٧ جم) إلى bis(pinacolato)diboron (٠,٤١ جم)، tert-butyl 4-(4-bromo-3-methoxyphenyl)piperazine-1-carboxylate (٠,٥٠ جم) و potassium acetate (٠,٤٦ جم) في DMSO (١٠ مل). تم تقليب المحلول الناتج عند ١٤٠ °م لمدة ساعة. ثم تم تخفيف خليط التفاعل باستخدام ethyl acetate (١٠٠ مل)، وغسله تتابعياً باستخدام ماء (١٠٠ مل) ومحلول ملحي مشبع (١٠ مل). تم تجفيف الطبقة العضوية باستخدام magnesium sulfate، وترشيحها وتبخيرها لإعطاء منتج خام. تمت تنقية تلك المادة بواسطة silica chromatography وميضي (تدرج تصفية تتابعية ١٠ إلى ٥٠ ٪ ethyl acetate في isohexane). وهكذا تم الحصول على tert-butyl 4-[3-methoxy-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]piperazine-1-carboxylate (٠,٥٠ جم)؛

طيف الكتلة : M+H+ 419.39؛ زمن الاحتجاز ٢,٧٥ دقيقة.

[٣٩] طيف الكتلة : : M+H+ 395.21؛ زمن الاحتجاز ٢,٨ دقيقة.

[٤٠] طيف الكتلة : M+H+ 313.23؛ زمن الاحتجاز ٢,٧٣ دقيقة.

[٤١] طيف الكتلة : M+H+ 402.32؛ زمن الاحتجاز ٢,٣٧ دقيقة.

تم استخدام :

N-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide

كمادة بادئة لتحضير مركب [٤١].

[٤٢] طيف الكتلة : M+H+ 332.23؛ زمن الاحتجاز ٢,٨٣ دقيقة.

[٤٣] طيف الكتلة : M+H+ 338.24؛ زمن الاحتجاز ٣,٢٥ دقيقة.

[٤٤] طيف الكتلة : M+H+ 313.23؛ زمن الاحتجاز ٢,٧٣ دقيقة.

[٤٥] تم استخدام :

tert-butyl 4-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]piperazine-1-carboxylate

كمادة كاشفة وبعد الإقران، تمت إزالة مجموعة الـ Boc باستخدام trifluoroacetic acid في DCM. أعطى المركب الناتج بيانات الخصائص التالية :

طيف الكتلة : M+H+ 390.32؛ زمن الاحتجاز ٢,٥٤ دقيقة؛ طيف :

NMR : DMSOd^6) 8.89 (brs, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.96 (m, 1H), 3.47 (m, 4H), 3.28 (m, 4H).

تم تحضير :

tert-butyl 4-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]piperazine-1-carboxylate

المستخدم كمادة كاشفة كما يلي:

تمت إضافة di-tert-butyl dicarbonate (٦,٥٨ مل) ببطء إلى 1-(3-fluorophenyl)piperazine (٤,٦٤ جم) و triethylamine (٧,١٨ مل) في DCM (٥٠ مل) وتقليب المحلول الناتج لمدة ساعة. ثم تم تبخير خليط التفاعل وتخفيفه باستخدام ethyl acetate (٢٠٠ مل)، وغسله تتابعياً باستخدام ماء (١٠٠ مل) ومحلول ملحي مشبع (٥٠ مل). تم تجفيف المادة العضوية باستخدام : magnesium sulfate، وترشيحها وتبخيرها لإعطاء زيت الذي تمت بلورته أثناء الاستقرار لإعطاء t tert-butyl 4-(3-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate (٧,٢٠ جم)؛

طيف الكتلة : M-tBu+ 225؛ زمن الاحتجاز ٢,٨١ دقيقة؛ طيف :

NMR) : DMSOd6) 7.23 (m, 1H), 6.77 (m, 2H), 6.57 (m, 1H), 3.47 (m, 4H), 3.16 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

تمت إضافة bromine (٠,٨٠٩ مل) إلى :

tert-butyl 4-(3-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate (٤,٠ جم) في acetic acid (٣٠ مل). تم تقليب المحلول الناتج لمدة ساعة. ثم تم تبخير خليط التفاعل إلى الجفاف، وإعادة إذابته في ethyl acetate وغسله باستخدام sodium hydrogen carbonate مشبعة. تم تجفيف المادة العضوية باستخدام magnesium sulfate، وترشيحها وتبخيرها إلى الجفاف. تمت تنقية المادة الناتجة بواسطة silica chromatography وميضي (تدرج تصفية تتابعية ٠ إلى ١٠ ٪ من : ethyl acetate في DCM). وهكذا تم الحصول على :

tert-butyl 4-(4-bromo-3-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate (١,٩٥ جم)؛

طيف الكتلة : M-tBu+ 303؛ زمن الاحتجاز ٣,٠٩ دقيقة؛ طيف :

NMR) : DMSOd6) 7.47 (t, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.75 (dd, 1H), 3.47 (m, 4H), 3.16 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

تمت إضافة 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloropalladium(II) (٠,١٤ جم) إلى bis(pinacolato)diboron (٠,٥٩ جم)،

tert-butyl 4-(4-bromo-3-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate (٠,٧٠ جم) و potassium acetate (٠,٦٧ جم) في DMSO (١٠ مل) وتقليب المحلول الناتج عند ١٢٠ °م لمدة ساعة. ثم تم تخفيف خليط التفاعل باستخدام ethyl acetate (١٠٠ مل)، وغسله تتابعياً باستخدام ماء (٥٠ مل) ثلاث مرات. تم تجفيف المادة العضوية باستخدام magnesium sulfate، وترشيحها وتبخيرها إلى الجفاف. تمت تنقية المادة الصلبة الناتجة بواسطة silica chromatography وميضي (تدرج تصفية تتابعية ٢٠ إلى ٧٠ ٪ ethyl acetate في isohexane). وهكذا تم الحصول على :

tert-butyl 4-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]piperazine-1-carboxylate

(٠,٢٦ جم)؛

طيف الكتلة : M+H+ 351؛ زمن الاحتجاز ٣,١٦ دقيقة.

[٤٦] طيف الكتلة : M+H+ 371.6؛ زمن الاحتجاز ٣,٤٩ دقيقة؛ طيف :

NMR : (CDO3) 8.52 (1H, d), 8.48 (1H, d), 7.75 (1H, ddd), 7.60 (1H, ddd), 7.32 - 7.38 (3H, m), 7.13 (1H, dd), 7.05 (1H, d), 6.95 (2H, br s), 6.95 (1H, dd), 3.25 (4H, m), 1.76 (4H, m), 1.62 (2H, m)

[٤٧] طيف الكتلة : M+H+ 327.5؛ زمن الاحتجاز ٢,٦٦ دقيقة؛ طيف :

NMR : CDCl3) 8.53 (1H, d), 8.48 (1H, d), 7.76 (1H, ddd), 7.61 (1H, ddd), 7.58 (1H, d), 7.55 (1H, br.s), 7.49 (1H, dd), 7.37 -7.39 (2H, m), 7.34 (1H, dd), 7.02 (2H, br s), 3.85 (2H, s).

[٤٨] طيف الكتلة : M+H+ 366؛ زمن الاحتجاز ٢,٣٨ دقيقة.

[٤٩] تم استخدام 4-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)morpholine كمادة بادئة لتحضير مركب [٤٩]. أعطى المركب الناتج بيانات الخصائص التالية :

طيف الكتلة : M+H+ 373؛ زمن الاحتجاز ٢,٧٧ دقيقة.

[٥٠] طيف الكتلة : M+H+ 331.5؛ زمن الاحتجاز ٣,٠٩ دقيقة؛ طيف

NMR $CDCl_3$) 8.53 (1H, d), 8.50 (1H, d), 7.75 (1H, ddd), 7.60 (1H, ddd), 7.37 (2H, m), 7.33 (1H, d), 6.95 (1H, ddd), 6.91 (1H, dd), 6.9 (2H, br s), 6.76 (1H, ddd), 3.04 (6H, s)

[٥١] طيف الكتلة : M+H+ 327.4؛ زمن الاحتجاز ٢,٦٥ دقيقة.

[٥٢] طيف الكتلة : M+H+ 382.5؛ زمن الاحتجاز ٢,٦٦ دقيقة.

[٥٣] تم الحصول على ذلك المنتج عن طريق تفاعل :

3-(1,3-Benzoxazol-2-yl)-5-(3-piperazin-1-ylphenyl)pyridin-2-amine [المثال رقم ٢(١٠)] في إجراء ميثيلة مشابه لذلك الموصوف في المثال رقم ٣ في هذه الوثيقة فيما يلي. أعطى المركب الناتج بيانات الخصائص التالية :

طيف الكتلة : M+H+ 386.5؛ زمن الاحتجاز ٢,٦٦ دقيقة.

تم استخدام :

t tert-butyl 4-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]piperazine-1-carboxylate

كمادة كاشفة وبعد الإقران، تمت إزالة مجموعة الـ Boc باستخدام trifluoroacetic acid في DCM.

[٥٤] تم الحصول على ذلك المنتج عن طريق تفاعل :

3-(1,3-Benzoxazol-2-yl)-5-[6-(piperazin-1-yl)-3-pyridyl]pyridin-2-amine [المثال رقم ٢(١٩)] في إجراء ميثيلة مشابه لذلك الموصوف في المثال رقم ٣ في هذه الوثيقة فيما يلي.

أعطى المركب الناتج بيانات الخصائص التالية:

طيف الكتلة : M+H+ 387.5؛ زمن الاحتجاز ٢,٤٠ دقيقة.

تم استخدام :

t tert-butyl 4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-pyridyl]piperazine-1-carboxylate

كمادة كاشفة وبعد الإقران، تمت إزالة مجموعة الـ Boc باستخدام trifluoroacetic acid في DCM.

[٥٥] تم استخدام الظروف التالية لتحضير المثال رقم ٢(٥٥). تمت إضافة Bis(triphenylphosphine) Palladium (II) Chloride (٦٠,٥ مجم) إلى معلق مقلّب منزوع الغاز من 1-tetrahydropyran-2-yl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazole (٧٧٩ مجم)، 3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-bromo-pyridin-2-amine (٥٠٠ مجم) و caesium fluoride (٥٢٤ مجم) مذاب في methanol (١٥ مل) تحت جو من argon. تم تسخين الخليط الناتج في الميكروويف عند ١٢٠ °م لمدة ٢٠ دقيقة. تم تركيز الخليط تحت ضغط منخفض وامتصاصه على silica gel. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة silica gel chromatography وميضي وتصفية تتابعية باستخدام ١٠ إلى ٨٠ ٪ ethyl acetate في petrolum ether. تم تبخير المذيب إلى الجفاف لإعطاء :

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(1-tetrahydropyran-2-ylpyrazol-4-yl)pyridin-2-amine

(٤٤٤ مجم).

طيف :

NMR : CDCl3) 1.60-1.82 (m, 3H), 2.04-2.23 (m, 3H), 3.71-3.79 (m, 1H), 4.08-4.15 (m, 1H), 5.44 (dd, 1H), 6.91 (bs, 2H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.41 (d, 1H)

طيف الكتلة: M+H+ 362.

تم تحضير :

1-tetrahydropyran-2-yl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazole

كمادة بادئة كما يلي :

تمت إضافة محلول من butyllithium (١٨,١٧ مل، ٢,٥ مولار في hexane ات) إلى ٤-4-bromo-1-tetrahydropyran-2-yl-pyrazole ، في محلول من THF (٤٠٠ مل) بين -١٠٠ °م و-٨٠ °م تحت جو من nitrogen. تم تقليب الخليط لمدة ساعة واحدة عند -٩٠ °م. تمت إضافة Trimethoxyborane (٥,٠٧ مل) عند -٧٠ °م وتقليب الخليط لمدة ٣٠ دقيقة أخرى. تم إخماد الخليط باستخدام ١٥ ٪ من محلول من ammonium chloride (٥ مل)؛ تم السماح للخليط ليدفأ إلى درجة حرارة الغرفة وتقليبه لمدة ٣٠ دقيقة. تم فصل المادة العضوية واستخلاص الطبقة المائية باستخدام ٢٠ مل من THF. تم تجفيف الأجزاء العضوية المجمعة باستخدام magnesium sulfate وتبخير المذيب تحت ضغط منخفض لإعطاء boronic acid خام. تمت إضافة :

2,3-dimethylbutane-2,3-diol (٥,١١ جم) إلى boronic acid في محلول من THF باستخدام ٤ أنجستروم من نخائل جزيئية (١٠٠ مجم). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ ساعة. تم تبخير الخليط تحت ضغط منخفض. تمت إضافة ماء (٥ مل) واستخلاص الخليط باستخدام heptane (٣ x ١٠ مل)، وتجفيفه باستخدام magnesium sulfate، وترشيحه وتبخيره تحت ضغط منخفض لإعطاء :

1-tetrahydropyran-2-yl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazole (٨,٨٠ جم).

طيف :

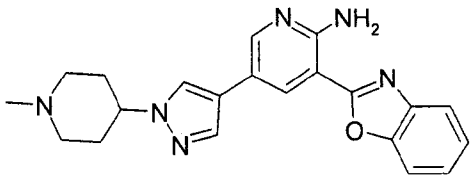
NMR : (CDCl3) 1.31 (s, 1H), 1.54-1.76 (m, 4H), 1.95-2.17 (m, 2H), 3.66-3.73 (m, 1H), 4.01-4.07 (m, 1H), 5.41 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.94 (s, 1H)

تم تخليق 4-Bromo-1-tetrahydropyran-2-yl-pyrazole وفقاً لـ

Tolf et al., Acta Chemica Scandinavica, Series B: Organic Chemistry and Biochemistry *(1982), B36 (2),101-7*.

المثال رقم ٣

3-(1,3-Benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine



تمت إضافة 3-(1,3-Benzoxazol-2-yl)-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine (١,٨ جم) إلى خليط من acetic acid (٢,٨٦ ميكرولتر) و٣٧ ٪ aqueous formaldehyde (٠,٥٨٣ مل) مذاب في methanol (٤٠ مل) وتقليب المحلول الناتج لمدة ١٥ دقيقة. تم تمت إضافة Sodium cyanoborohydride (٠,٣٧٧ جم) وتقليب الخليط لمدة ٣ ساعات أخرى. تم تركيز خليط التفاعل إلى الجفاف وتخفيفه باستخدام DCM وتنقيته بواسطة chromatography وميضي على silica gel (تصفية تتابعية باستخدام تدرج من ٥ إلى ١٠ ٪ 7N methanolic ammonia بتركيز ٧ عياري في dichloromethane). تم تبخير المذيب إلى الجفاف وهكذا تم الحصول على

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine

(١,١٨٠ جم)؛

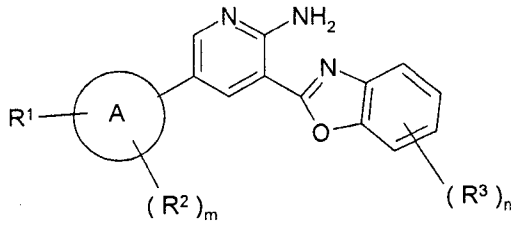
طيف الكتلة : M+H+ 375؛ زمن الاحتجاز ١,٧٣ دقيقة؛ طيف :

NMR : ($DMSOd^6$) 8.53 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.64 (br s, 2H), 7.46 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 2.88 (br m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.04 (m, 6H)

المثال رقم ٤

باستخدام إجراء مشابه لذلك الموصوف في المثال رقم ٣، تم تفاعل aldehyde أو ketone المناسب مع amine المناسب لإعطاء المركبات الموصوفة في الجدول ٢.

الجدول ٢



R^3	n	R^2	m	R^1-A	الرقم والملاحظة
	صفر		صفر	1-(1-ethyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl	[١]

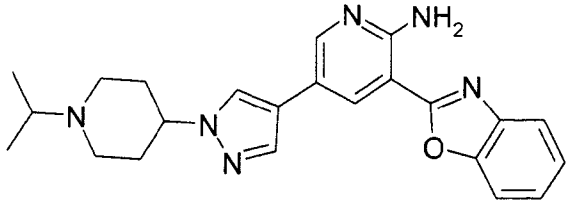
٥ [١] تم استخدام أسيتالدهيد لتحضير مركب [١]. أعطى المنتج بيانات الخصائص التالية :

طيف الكتلة : M+H+ 389.30؛ زمن الاحتجاز ١,٥٢ دقيقة؛ طيف :

NMR : ($DMSOd^6$) 8.53 (1H, d), 8.44 (1H, d), 8.32 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.82 - 7.87 (1H, m), 7.77 - 7.82 (1H, m), 7.62 (2H, s), 7.41 - 7.50 (2H, m), 4.09 - 4.20 (1H, m), 2.99 (2H, d), 2.40 (2H, q), 1.92 - 2.14 (6H, m), 1.04 (3H, t).

١٠ المثال رقم ٥

3-(1,3-Benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-isopropyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine



تمت إضافة 2-Iodopropane (٠,٠٢٩ مل) على دفعة واحدة إلى :

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine (٠,١٠٠ جم) و triethylamine (٠,٠٥٨ مل) في DMA (٣ مل) وتقليب المحلول الناتج لمدة ٣٠ دقيقة. تمت إضافة دفعة أخرى من 2-iodopropane (٠,٠٢٩ مل)، ورفع درجة الحرارة إلى ٥٠ °م وتقليب خليط التفاعل لمدة ٩٠ دقيقة أخرى. تمت إضافة جزء ثالث من 2-iodopropane (٠,٠٢٩ مل)، ثم إضافة triethylamine (٠,٠٥٨ مل) وتسخين التفاعل عند ٥٠ °م لمدة ساعة أخرى. ثم تم تبخير خليط التفاعل إلى الجفاف وإعادة إذابته في DMSO (٣,٦ مل) وتنقية المنتج الخام بواسطة HPLC قنطرة X تحضيري (عمود C18 OBD، ٤ ميكرو silica، قطر ٢١ مم، طول ١٠٠ مم باستخدام خلائط قطبية متناقصة من الماء يحتوي على ١ ٪ ammonia و MeCN كمواد تصفية تتابعية). وهكذا تم الحصول على :

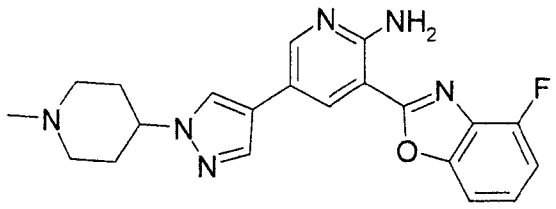
3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-isopropyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine (٠,٠٦٥ جم)؛

طيف الكتلة : M+H+ 403.17؛ زمن الاحتجاز ٢,٤٩ دقيقة؛ طيف :

NMR : ($DMSOd^6$) 8.53 (1H, d), 8.44 (1H, d), 8.32 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.82 - 7.86 (1H, m), 7.77 - 7.81 (1H, m), 7.62 (2H, s), 7.41 - 7.49 (2H, m), 4.05 - 4.16 (1H, m), 2.91 (2H, d), 2.77 (1H, quintet), 2.29 (2H, t), 2.02 - 2.11 (2H, m), 1.94 (2H, qd), 1.01 (6H, d).

المثال رقم ٦

3-(4-Fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine



تمت إضافة trimethylaluminium تركيزه ٢ مولار في toluene (٠,٧٥ مل) إلى محلول من 2-bromo-6-fluoro-aniline (٠,٢٢٩ جم) في toluene (٣٠ مل). تم تقليب الخليط لمدة ٣٠ دقيقة، ثم إضافة methyl 2-amino-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridine-3-carboxylate (٠,١٩ جم). تم تسخين الخليط إلى ١٢٠ °م لمدة ١٨ ساعة، والسماح له ليبرد ثم إخماده باستخدام ١٠ ٪ محلول ملح Rochelle مائي. تمت تنقية الأجزاء العضوية بواسطة chromatography التبادل الأيوني لإعطاء :

2-amino-N-(2-bromo-6-fluorophenyl)-5-[1-(1-methylpiperidin-4-yl)pyrazol-4-yl]pyridine-3-carboxamide

طيف الكتلة : M+H+ 472.1؛ زمن الاحتجاز = س ٠,٨٧ دقيقة.

تمت إذابة :

2-Amino-N-(2-bromo-6-fluorophenyl)-5-[1-(1-methylpiperidin-4-yl)pyrazol-4-yl]pyridine-3-carboxamide

في DME (١٠ مل) وإضافته إلى خليط من copper iodide (٠,٠٣ جم)، 1,10-phenanthroline (٠,٠٥٨ جم) وcaesium carbonate (٠,١٥٦ جم). تم تسخين الخليط إلى ١٢٠ °م في مفاعل ميكروويف ١٠٠ وات لمدة ساعة واحدة، ثم السماح له ليبرد وتخفيفه باستخدام methanol (١٠ مل). تمت تنقية الخليط بواسطة chromatography التبادل الأيوني (تصفية تتابعية باستخدام

methanolic ammonia بتركيز ٧ مولار) وبعد ذلك التركيز إلى الجفاف. ثم تمت تنقية المنتج الخالم بواسطة HPLC تحضيري. وهكذا تم الحصول على :

3-(4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine

(٠,٠٢١ جم)؛ طيف الكتلة : M+H+ 392.18؛ زمن الاحتجاز ١,٢٣ دقيقة.

تم تحضير :

methyl 2-amino-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridine-3-carboxylate

المستخدم كمادة كاشفة كما يلي :

تمت إضافة tetrakis (triphenylphosphine) بـ palladium (٠) (٠,٩١٥ جم) إلى محلول من methyl 2-amino-5-bromo-pyridine-3-carboxylate (٣,٦٦ جم)،

tert-butyl 4-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate

(٦,٥٧ جم) و caesium carbonate (٤,٣١ مل) في dioxane (١٥٠ مل) وماء (٣٨ مل) تحت جو من nitrogen. تم تقليب الخليط الناتج عند ٨٠ °م لمدة ساعتين، ثم التبخير إلى الجفاف وإعادة إذابته في ethyl acetate (٢٠٠ مل). تم غسل ذلك الخليط باستخدام ماء (٢٠٠ مل) ثم تشبيعه باستخدام محلول ملحي (٢٠٠ مل). تم تجفيف المادة العضوية باستخدام magnesium sulfate، وترشيحها ثم تبخيرها تحت ضغط منخفض. تمت تنقية البقية بواسطة

silica chromatography وميضي (تدرج تصفية تتابعية ٠ إلى ٥ ٪ من methanolic ammonia بتركيز ٧ مولار في DCM). وهكذا تم الحصول على :

methyl 2-amino-5-[1-(1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridine-3-carboxylate

(٢,٩٩ جم)؛ طيف الكتلة : M+H+ 402.24؛ زمن الاحتجاز ١,٧٨ دقيقة.

تمت إضافة Thionyl chloride (٠,٥٩٨ مل) بالتنقيط إلى محلول من :

methyl 2-amino-5-[1-(1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridine-3-carboxylate

(٢,٩٩ جم) في methanol (١٠٠ مل). تم تقليب المحلول الناتج عند ٨٠ °م لمدة ٣ ساعات، ثم التركيز تحت ضغط منخفض. تمت تنقية البقية بواسطة chromatography التبادل الأيوني (تصفية تتابعية باستخدام methanolic ammonia بتركيز ٧ مولار). وهكذا تم الحصول على methyl 2-amino-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridine-3-carboxylate (٢,٦٩ جم)؛ طيف الكتلة : M+H+ 302.2؛ زمن الاحتجاز ٠,٦٣ دقيقة.

تمت إضافة acetic acid (٤,٢٦ ميكرولتر) إلى محلول من :

methyl 2-amino-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridine-3-carboxylate (٢,٢٤٥ جم) و formaldehyde ٣٧ ٪ مائي (٠,٦٦٦ مل) في methanol (١٠٠ مل). تم تقليب الخليط الناتج لمدة ٥ دقائق. ثم تمت إضافة Sodium cyanoborohydride (٠,٥٦٢ جم) وتقليب الخليط لمدة ٣٠ دقيقة أخرى، ثم التركيز تحت ضغط منخفض. تمت تنقية البقية بواسطة chromatography التبادل الأيوني (تصفية تتابعية باستخدام methanolic ammonia بتركيز ٧ مولار) وتبخير

الأجزاء النقية إلى الجفاف. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة silica chromatography وميضي (تدرج تصفية تتابعية ٠ إلى ١٠ ٪ methanolic ammonia بتركيز ٧ مولار في DCM). وهكذا تم الحصول على :

methyl 2-amino-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridine-3-carboxylate

(١,٩٩٠ جم)؛

طيف الكتلة : M+H+ 316.2؛ زمن الاحتجاز ٠,٦٤ دقيقة؛ طيف :

NMR : ($DMSOd^6$) 8.43 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.03 (br s, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.79 (br m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.93 (m, 6H).

يمكن أيضاً تحضير المركب المذكور في العنوان بواسطة العملية التالية :

تمت إضافة ٣٧ ٪ formaldehyde مائي (٠,٠١٥ مل) عند صفر ° م، إلى محلول مقلب من 3-(4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine (٦ مل) و methanol (٦ مل) خلال ٥ دقائق. تم تقليب الخليط الناتج عند صفر ° م لمدة ١٠ دقائق. تمت إضافة sodium triacetoxyhydroborate (٢٣٣ مجم) عند صفر ° م إلى الخليط وتقليبه عند صفر ° م لمدة ساعة. تمت إضافة محلول من ammonia بتركيز ٧ عياري في methanol (٢٠ مل) إلى الخليط وامتصاصه على silica gel. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة chromatography وميضي على silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ٢ إلى ٦ ٪ methanolic ammonia (تركيز ٧ عياري) في dichloromethane. تم تبخير المذيب إلى الجفاف وسحنه في acetonitrile ساخن، وتبخيره وتجفيف تحت ضغط منخفض لإعطاء :

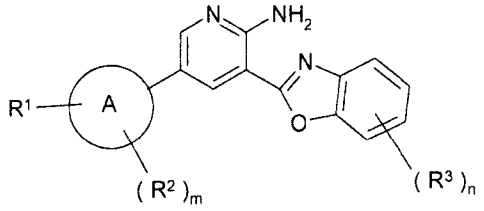
3-(4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine

(٢٦٨ مجم) في صورة مادة صلبة .

المثال رقم ٧

باستخدام إجراءات مشابهة لتلك الموصوفة في المثال رقم ٦، تم تفاعل 2-bromoaniline مناسب مع pyridine-3-carboxylate المناسب لإعطاء المركبات الموصوفة في الجدول ٣. وإذا تمت الإشارة إلى غير ذلك، تكون 2-bromoanilines المطلوبه المستخدمة متاحة تجارياً.

٥ الجدول ٣



R^3	n	R^2	m	R^1–A	الرقم والملاحظة
5-fluoro	١		صفر	1-(1-METHYL-4-PIPERIDYL)PYRAZOL-4-YL	[١]
6-fluoro	١		صفر	1-(1-METHYL-4-PIPERIDYL)PYRAZOL-4-YL	[٢]
6-bromo	١		صفر	1-(1-METHYL-4-PIPERIDYL)PYRAZOL-4-YL	[٣]
6-propan-2-yl	١		صفر	1-(1-METHYL-4-PIPERIDYL)PYRAZOL-4-YL	[٤]
5-bromo	١		صفر	1-(1-METHYL-4-PIPERIDYL)PYRAZOL-4-YL	[٥]
4,6-difluoro	٢		صفر	1-(1-METHYL-4-PIPERIDYL)PYRAZOL-4-YL	[٦]
6-chloro	١		صفر	1-(1-METHYL-4-PIPERIDYL)PYRAZOL-4-YL	[٧]
5-methyl	١		صفر	1-(1-METHYL-4-PIPERIDYL)PYRAZOL-4-YL	[٨]
6-methyl	١		صفر	1-(1-METHYL-4-PIPERIDYL)PYRAZOL-4-YL	[٩]
6-trifluoromethoxy	١		صفر	1-(1-METHYL-4-PIPERIDYL)PYRAZOL-4-YL	[١٠]
5-trifluoromethyl	١		صفر	1-(1-METHYL-4-PIPERIDYL)PYRAZOL-4-YL	[١١]

[I] طيف الكتلة: M+H+ 393.18؛ زمن الاحتجاز ١,١٥ دقيقة؛ طيف NMR :

DMSOd^6) 8.55 (d, 1H),

8.42 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.62 (br s, 2H),

7.31(ddd, 1H), 4.13 (m, 1H), 2.89 (br m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.04 (m, 6H)

[٢] طيف الكتلة : M+H+ 393.25؛ زمن الاحتجاز ١,١٨ دقيقة؛ طيف :

NMR) : DMSOd^6) 8.46 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.80 (dd, ٥

1H), 7.70 (dd, 1H), 7.52 (br s, 2H), 7.25 (ddd, 1H), 4.06 (m, 1H), 2.82 (br m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.97 (m, 6H).

[٣] طيف الكتلة : M+H+ 452.1؛ زمن الاحتجاز ١,٣٩ دقيقة.

[٤] طيف الكتلة : M+H+ 416.23؛ زمن الاحتجاز ١,٤٧ دقيقة. ١٠

١٠ [٥] طيف الكتلة : M-H+ 452.1؛ زمن الاحتجاز ١,٤٢ دقيقة.

[٦] طيف الكتلة : M+H+ 411.3؛ زمن الاحتجاز ١,٢٣ دقيقة.

[٧] طيف الكتلة : M+H+ 408.15؛ زمن الاحتجاز ١,٣٤ دقيقة.

[٨] طيف الكتلة : M+H+ 388.2؛ زمن الاحتجاز ٢,١٣ دقيقة.

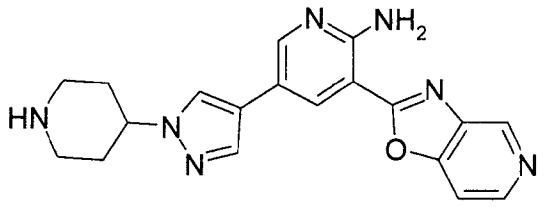
[٩] طيف الكتلة : M+H+ 388.2؛ زمن الاحتجاز ١,٤٠ دقيقة. ١٥

١٥ [١٠] طيف الكتلة : M+H+ 458.17؛ زمن الاحتجاز ١,٥٣ دقيقة.

[١١] Mass Spectrum: M+H+ 442.17 ؛ زمن الاحتجاز ١,٥٢ دقيقة.

المثال رقم ٨

3-Oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine



تمت إضافة محلول Sodium carbonate تركيزه ٢ مولار (٠,٢٠٦ مل) على دفعة واحدة إلى محلول مقلّب من 5-bromo-3-oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine (٠,١٠٠ جم)،

tert-butyl 4-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate

(٠,١٤٣ جم) و bis chloride (triphenylphosphine) بـ palladium (II) (٠,٠١٢ جم) في خليط من ٢ : ٧ : ٣ : DMF: DME٢ : ماء : ethanol (٣ مل). تم تسخين التفاعل إلى ١٤٠ °م لمدة ٢٠ دقيقة في مفاعل ميكروويف ١٠٠ وات. تم تركيز الخليط إلى الجفاف وإعادة إذابته في DCM (٣ مل). ثم تمت إضافة trifluoroacetic acid (٣ مل) بالتنقيط خلال دقيقة واحدة. تم تقليب المحلول الناتج لمدة ١٠ دقائق ثم تبخيره إلى الجفاف. تمت تنقية المادة الصلبة الناتجة بواسطة chromatography التبادل الأيوني (تصفية تتابعية باستخدام methanolic ammonia بتركيز ٧ مولار). ثم تم تبخير المحلول إلى الجفاف وتنقيته بواسطة IIPLC تحضيري (عمود waters XBridge Prep - C18 OBD، ٤ ميكرو silica، قطر ٢١ مم، طول ١٥٠ مم)، باستخدام خلائط قطبية متناقصة من الماء (تحتوي على ١ ٪ formic acid) و acetonitrile كمواد تصفية تتابعية. تمت تنقية الجزيئات التي تحتوي على المركب المطلوب مرة أخرى بواسطة chromatography التبادل الأيوني SCX، التصفية التتابعية من العمود باستخدام

methanolic ammonia بتركيز ٧ عياري متبوعة بـ DCM، ثم التبخير إلى الجفاف. وهكذا تم الحصول على :

3-oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine (٠,٠٢٤ جم)؛

٥ طيف الكتلة : M+H+ 362.40؛ زمن الاحتجاز ٠,٩٤ دقيقة؛ طيف :

NMR : ($DMSOd^6$) 9.14 (1H, s), 8.62 (1H, d), 8.58 (1H, d), 8.45 (1H, d), 8.30 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.89 (1H, dd), 7.64 (2H, s), 4.17 - 4.28 (1H, m), 3.09 (2H, d), 2.65 (2H, t), 2.02 (2H, d), 1.84 (2H, qd).

تم تحضير 5-bromo-3-oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine المستخدم كمادة كاشفة

١٠ كما يلي :

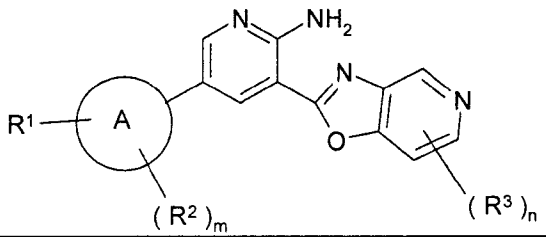
تمت إضافة حمض 3-Aminopyridin-4-ol (٢,٩٠ جم) و 2-amino-5-bromo-pyridine-3-carboxylic acid (٥,٧٢ جم) إلى polyphosphoric acid (١٠٠ مل) وتقليبه عند ٢٠٠° م لمدة ٥ ساعات. تم إخماد خليط التفاعل باستخدام ماء (١٠٠ مل) وتحويل الخليط إلى قاعدة باستخدام sodium hydroxide بتركيز ١٠ عياري حتى يكون الرقم الهيدروجيني pH ١٢,٥.

١٥ تم تجميع الراسب الناتج بالترشيح، وغسله باستخدام ماء ثم methanol وتجفيفه تحت ضغط منخفض. وهكذا تم الحصول على 5-bromo-3-(oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl)pyridin-2-amine (٦,٠٦ جم)؛

المثال رقم ٨أ

باستخدام إجراء مشابه لذلك الموصوف في المثال رقم ٨، تم تفاعل bromopyridine مناسب مع boronic acid المناسب أو، إن تمت الإشارة إلى ذلك، boronate ester مناسب، لإعطاء المركبات الموصوفة في الجدول ٤. وإذا تمت الإشارة إلى غير ذلك، لم يتم استخدام كواشف المحمية بـــ Boc في الإجراء لتلك المركبات .

الجدول ٤



R^3	n	R^2	m	$A-R^1$	الرقم والملاحظة
	صفر		صفر	3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)phenyl	[١]
	صفر		صفر	4-(2-hydroxyethylsulphamoyl)phenyl	[٢]
	صفر		صفر	3-methylsulphonylphenyl	[٣]
	صفر		صفر	3-morpholinophenyl	[٤]
	صفر		صفر	5-(hydroxymethyl)-2-thienyl	[٥]
	صفر		صفر	3-(methylsulphamoyl)phenyl	[٦]
	صفر		صفر	3-(cyclopropylcarbamoyl)phenyl	[٧]
	صفر		صفر	4-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)phenyl	[٨]
	صفر		صفر	4-carbamoylphenyl	[٩]
	صفر	٢- ميثيل	١	5-morpholinosulphonyl-phenyl	[١٠]
	صفر		صفر	3-cyanophenyl	[١١]
	صفر		صفر	4-(morpholine-4-carbonyl)phenyl	[١٢]
	صفر		صفر	3-morpholinosulphonylphenyl	[١٣]

[١] طيف الكتلة : M + H + ٢٩١,٢؛ زمن الاحتجاز ١,٩٠ دقيقة؛ طيف :

NMR : ($DMSOd^6$) 9.14 (1H, s), 8.62 (1H, d), 8.39 (1H, d), 8.35 (1H, d), 7.89 (1H, d), 7.87 (2H, s).

[٢] طيف الكتلة : M+H+ 412.28؛ زمن الاحتجاز ١,١٧ دقيقة.

[٣] طيف الكتلة : M+H+ 367.32؛ زمن الاحتجاز ١,٣٠ دقيقة.

[٤] طيف الكتلة : M+H+ 374.39؛ زمن الاحتجاز ١,٥٠ دقيقة.

[٥] طيف الكتلة : M+H+ 325.32؛ زمن الاحتجاز ١,١٩ دقيقة.

[٦] طيف الكتلة : M+H+ 382.32؛ زمن الاحتجاز ١,٣٦ دقيقة.

[٧] طيف الكتلة : M+H+ 372.40؛ زمن الاحتجاز ١,٥٥ دقيقة؛ طيف :

NMR : ($DMSOd^6$) 9.16 (1H, d), 8.71 (1H, d), 8.63 (1H, d), 8.60 (1H, d), 8.59 (1H, s), 8.12 (1H, t), 7.95 (1H, dd), 7.89 (2H, s), 7.87 (1H, t), 7.81 (1H, d), 7.56 (1H, t), 2.88 (1H, dsextet), 0.70 - 0.77 (2H, m), 0.58 - 0.64 (2H, m).

تـــم اســـتخدام N-cyclopropyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide كمادة بادئة لتحضير مركب [٧]

[٨] طيف الكتلة : M+H+ 416.35؛ زمن الاحتجاز ١,١٠ دقيقة.

تم استخدام :

(4-hydroxy-1-piperidyl)-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]methanone

كمادة بادئة لتحضير مركب [٨]

[٩] طيف الكتلة : M+H+ 332.35؛ زمن الاحتجاز ١,٠٤ دقيقة؛ طيف :

NMR : ($DMSOd^6$) 9.16 (1H, d), 5 8.73 (1H, d), 8.63 (1H, d), 8.61 (1H, d), 8.05 (1H, s), 7.99 (2H, d), 7.94 (1H, dd), 7.92 (2H, s), 7.83 (2H, d), 7.40 (1H, s).

[١٠] طيف الكتلة : M+H+ 450.43؛ زمن الاحتجاز ١,٨٧ دقيقة.

[١١] طيف الكتلة : M+H+ 314.4؛ زمن الاحتجاز ١,٨٦ دقيقة.

[١٢] طيف الكتلة : M+H+ 402.45؛ زمن الاحتجاز ١,٤٣ دقيقة.

تم استخدام :

morpholino-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]methanone

كمادة بادئة لتحضير مركب [١٢].

[١٣] طيف الكتلة : M+H+ 436.43؛ زمن الاحتجاز ١,٧٩ دقيقة.

[١٤] طيف الكتلة : M+H+ 445.47؛ زمن الاحتجاز ١,٤١ دقيقة.

[١٥] طيف الكتلة : M+H+ 431.3؛ زمن الاحتجاز ٢,٠٢ دقيقة. ١٥

[١٦] طيف الكتلة : M+H+ 328.43؛ زمن الاحتجاز ١,٧٨ دقيقة.

[١٧] طيف الكتلة : M+H+ 417.29؛ زمن الاحتجاز ١,٩٧ دقيقة.

تم استخدام :

N-[3-(dimethylamino)propyl]-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide

كمادة بادئة لتحضير مركب [١٧].

[١٨] طيف الكتلة : M+H+ 388.31؛ زمن الاحتجاز ١,٩٤ دقيقة.

٥ تم استخدام :

4-[[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]methyl]morpholine

مادة بادئة لتحضير مركب [١٨].

[١٩] طيف الكتلة : M+H+ 415.27؛ زمن الاحتجاز ١,٦٣ دقيقة.

[٢٠] طيف الكتلة : M+H+ 386.49؛ زمن الاحتجاز ٢,٣٧ دقيقة.

١٠ [٢١] طيف الكتلة : M+H+ 372.49؛ زمن الاحتجاز ٢,٥٢ دقيقة. ٢٥

[٢٢] طيف الكتلة : M+H+ 429.47؛ زمن الاحتجاز ١,٧٠ دقيقة.

[٢٣] طيف الكتلة : M+H+ 316.44؛ زمن الاحتجاز ١,٤٤ دقيقة.

[٢٤] طيف الكتلة : M+H+ 403.48؛ زمن الاحتجاز ١,٤٧ دقيقة.

[٢٥] طيف الكتلة : M+H+ 374.44؛ زمن الاحتجاز ١,٢٢ دقيقة.

١٥ [٢٦] تم استخدام :

3-[(1-Tert-butoxycarbonylpiperidine-4-carbonyl)amino]phenylboronic acid

كمادة كاشفة وبعد الإقران، تمت إزالة مجموعة الـ Boc باستخدام HCL بتركيز ٢ مولار. أعطى المركب الناتج بيانات الخصائص التالية :

طيف الكتلة : M+H+ 415.27؛ زمن الاحتجاز ٢,٢١ دقيقة.

تم تخليق [3-[(1-tert-butoxycarbonylpiperidine-4-carbonyl)amino]phenyl]boronic acid المستخدم كمادة كاشفة كما يلي :

تمت إضافة diisopropylethylamine (١٤,٩٣ مل) إلى محلول من :

1-tert-butoxycarbonyl piperidine-4-carboxylic acid (١٥,٦٩ جم) و HATU (٢٠,٠٦ جم) في DMA (٤٠٠ مل) وتقليب المحلول لمدة ٢٠ دقيقة. ثم تمت إضافة :

3-Aminophenylboronic acid (٧,٩٧ جم) وتقليب المحلول لمدة ٣٠ دقيقة أخرى. تم تركيز الخليط تحت ضغط منخفض، وإذابة البقية في acetonitrile (٣٠٠ مل). تمت إضافة ammonia بتركيز ٧ مولار في methanol (٦٠ مل) وترشيح الخليط الناتج. تم تركيز ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض ثم تنقيته بواسطة silica gel chromatography (وتصفية تتابعية باستخدام ٢ إلى ٨ ٪ ١٠ methanol في DCM). وهكذا تم الحصول على :

[3-[(1-tert-butoxycarbonylpiperidine-4-carbonyl)amino]phenyl]boronic acid (١٦,٠ جم)؛

طيف الكتلة : M+H+ 347.49؛ زمن الاحتجاز ١,٧٤ دقيقة؛ طيف :

NMR : ($DMSOd^6$) 9.85 (1H, s), 8.00 (2H, s), 7.86 (1H, s), 7.71 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.25 (1H, t), 4.00 (2H, d), 3.61 (2H, m), 3.14 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.49 (2H, m), 1.41 (9H, s).

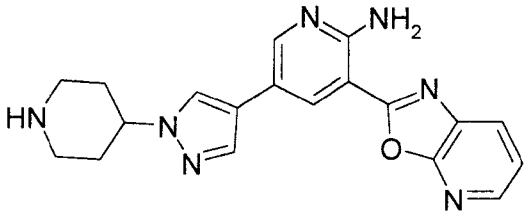
[٢٧] تم استخدام 3-[(Tert-butoxycarbonylamino)methyl]phenylboronic acid كمادة كاشفة وبعد الإقران، تمت إزالة مجموعة الـ Boc باستخدام HCL بتركيز ٢ مولار. أعطى المركب الناتج بيانات الخصائص التالية :

طيف الكتلة : M+H+ 318.3؛ زمن الاحتجاز ١,٧٥ دقيقة.

[٢٨] طيف الكتلة : M+H+ 355.44؛ زمن الاحتجاز ١,٧٢ دقيقة.

المثال رقم ٩

3-Oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine



تمت إضافة محلول Sodium carbonate تركيزه ٢ مولار (٠,٢٠٦ مل) على دفعة واحدة إلى محلول مقلّب من 5-bromo-3-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine (٠,١٠٠ جم)،

tert-butyl 4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(٠,١٤٣ ٢٥ جم) و bis chloride (triphenylphosphine) بـ palladium (II) (٠,٠١٢ جم) في خليط بنسبة ٢ : ٧ : ٣ : ٢ من DME : DMF : ماء : ethanol (٣ مل). تم تسخين التفاعل إلى ١٦٠ °م لمدة ٢٠ دقيقة في مفاعل ميكروويف ١٠٠ وات. تم تركيز الخليط إلى الجفاف وإعادة إذابته في DCM (٣ مل). ثم تمت إضافة trifluoroacetic acid (٣ مل) بالتنقيط خلال دقيقة

واحدة. تم تقليب المحلول الناتج لمدة ١٠ دقائق ثم تبخيره إلى الجفاف. تمت تنقية المادة الصلبة الناتجة بواسطة chromatography التبادل الأيوني (تصفية تتابعية باستخدام methanolic ammonia بتركيز ٧ مولار). ثم تم تبخير المحلول إلى الجفاف وتنقية البقية بواسطة HPLC تحضيري (عمود waters XBridge Prep - C18 OBD، ٤ ميكرو silica، قطر ٢١ مم، طول ١٥٠ مم)، باستخدام خلائط قطبية متناقصة من الماء (تحتوي على ١ ٪ formic acid) وacetonitrile كمواد تصفية تتابعية. تمت تنقية الجزيئات التي تحتوي على المركب المطلوب مرة أخرى بواسطة chromatography التبادل الأيوني ، التصفية التتابعية من العمود باستخدام methanolic ammonia بتركيز ٧ عياري متبوعة بـ DCM، ثم التبخير إلى الجفاف. وهكذا تم الحصول على :

3-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine (٠,٠٥٢ جم)؛

طيف كتلة: M+H+ 362.34; RT 1.28 min ؛ طيف:

NMR: ($DMSOd^6$) 8.57 (1H, d), 8.46 (1H, d), 8.40 (1H, dd), 8.34 (1H, s), 8.24 - 8.30 (1H, m), 7.94 (1H, s), 7.65 (2H, s), 7.48 - 7.56 (1H, m), 4.15 - 4.27 (1H, m), 3.08 (2H, d), 2.63 (2H, t), 2.01 (2H, d), 1.84 (2H, qd)...

تم تحضير 5-bromo-3-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine المستخدم كمادة كاشفة كما يلي :

تم تقليب 3-Aminopyridin-2-ol (٠,٢٠ جم) و2-amino-5-bromo-pyridine-3-carboxylic acid (٠,٣٩٤ جم) في polyphosphoric acid (١٠ مل) عند ٢٠٠ °م لمدة ٥ ساعات. تم إخماد خليط

التفاعل باستخدام ماء (١٠ مل) وتحويل الخليط إلى قاعدة بالرقم الهيدروجيني pH ١١,٦ عن طريق إضافة محلول sodium hydroxide بتركيز ١٠ عياري. تم تجميع الراسب الناتج بالترشيح، وغسله باستخدام ماء (١٠ مل) ثم methanol (١٠ مل) وتجفيفه تحت ضغط منخفض. وهكذا تم الحصول على 5-bromo-3-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine (٠,٢٥٣ جم)؛

طيف كتلة:M+H+ 291.15; RT 2.10 min ؛ طيف:

NMR: ($DMSOd^6$) 8.41 (1H, dd), 8.38 (1H, d), 8.34 (1H, d), 8.29 (1H, dd), 7.85 (2H, s), 7.53 (1H, dd).

المثال رقم ٩أ

باستخدام إجراء مشابه لذلك الموصوف في المثال رقم ٩، تم تفاعل bromopyridine المناسب مع boronic acid المناسب أو، إن تمت الإشارة إلى ذلك، boronate ester مناسب، لإعطاء المركبات الموصوفة في الجدول ٥. وإذا تمت الإشارة إلى غير ذلك، لم يتم استخدام كواشف المحمية بـ Boc في الإجراء لتلك المركبات .

التفاعل باستخدام ماء (١٠ مل) وتحويل الخليط إلى قاعدة بالرقم الهيدروجيني pH ١١,٦ عن طريق إضافة محلول sodium hydroxide بتركيز ١٠ عياري. تم تجميع الراسب الناتج بالترشيح، وغسله باستخدام ماء (١٠ مل) ثم methanol (١٠ مل) وتجفيفه تحت ضغط منخفض. وهكذا تم الحصول على 5-bromo-3-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine (٠,٢٥٣ جم)؛

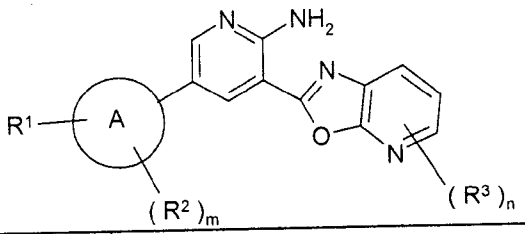
طيف كتلة:M+H+ 291.15; RT 2.10 min ؛ طيف:

NMR: ($DMSOd^6$) 8.41 (1H, dd), 8.38 (1H, d), 8.34 (1H, d), 8.29 (1H, dd), 7.85 (2H, s), 7.53 (1H, dd).

المثال رقم ٩أ

باستخدام إجراء مشابه لذلك الموصوف في المثال رقم ٩، تم تفاعل bromopyridine المناسب مع boronic acid المناسب أو، إن تمت الإشارة إلى ذلك، boronate ester مناسب، لإعطاء المركبات الموصوفة في الجدول ٥. وإذا تمت الإشارة إلى غير ذلك، لم يتم استخدام كواشف المحمية بـ Boc في الإجراء لتلك المركبات .

الجدول ٥



R^3	n	R^2	m	R^1–A	الرقم والملاحظة
	صفر		صفر	3-cyanophenyl	[١]
	صفر		صفر	4-(2-hydroxyethylcarbamoyl)phenyl	[٢]
	صفر		صفر	3-[(1-tert-butoxycarbonylpiperidine-4-carbonyl)amino]phenyl	[٣]
	صفر		صفر	3-(methoxymethyl)phenyl	[٤]
	صفر		صفر	3-(2-dimethylaminoethylcarbamoyl)phenyl	[٥]
	صفر		صفر	4-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)phenyl	[٦]
	صفر		صفر	3-(2-diethylaminoethylcarbamoyl)phenyl	[٧]
	صفر		صفر	3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)phenyl	[٨]
	صفر		صفر	3-(1-piperidylmethyl)phenyl	[٩]
	صفر		صفر	3-(cyclopropylsulphamoyl)phenyl	[١٠]
	صفر		صفر	4-(3-dimethylaminopropylcarbamoyl)phenyl	[١١]
	صفر		صفر	4-(morpholine-4-carbonyl)phenyl	[١٢]
	صفر		صفر	4-(aminomethyl)phenyl	[١٣]
	صفر		صفر	4-(2-hydroxyethylsulphamoyl)phenyl	[١٤]
	صفر		صفر	3-(2*H*-pyrazol-3-yl)phenyl	[١٥]
	صفر		صفر	4-(cyanomethyl)phenyl	[١٦]
	صفر		صفر	3-(cyclopropylcarbamoyl)phenyl	[١٧]
	صفر		صفر	3-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl	[١٨]
	صفر		صفر	5-(hydroxymethyl)-2-thienyl	[١٩]
	صفر		صفر	3-(2-pyrrolidin-1-ylethylcarbamoyl)phenyl	[٢٠]
	صفر		صفر	4-(morpholinomethyl)phenyl	[٢١]

[١] طيف كتلة:.M+H+ 314.36; RT 2.08 min

[٢] طيف كتلة:.M+H+ 376.43; RT 1.42 min

[٣] تم استخدام 3-[(1-tert-butoxycarbonylpiperidine-4-carbonyl)amino]phenyl]boronic acid كمادة كاشفة. أعطى المنتج بيانات الخصائص التالية :

طيف كتلة:.M+H+ 415.46; RT 2.40 min

تناظر تلك الكتلة الأيونية مركب Boc منزوع الحماية.

[٤] طيف كتلة:.M+H+ 333.41; RT 2.15 min

[٥] طيف كتلة:.M+H+ 403.47; RT 1.67 min

[٦] تم استخدام :

(4-hydroxy-1-piperidyl)-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl] methanone

كمادة بادئة لتحضير مركب [٦]. أعطى المنتج بيانات الخصائص التالية

طيف كتلة:.M+H+ 416.42; RT 1.48 min

[٧] طيف كتلة:.M+H+ 431.47; RT 1.93 min

[٨] طيف كتلة:.M+H+ 372.48; RT 2.34 min

[٩] طيف كتلة:.M+H+ 386.39; RT 2.60 min

[١٠] طيف كتلة:.M+H+ 408.39; RT 1.98 min

[١١] تم استخدام :

N-[3-(dimethylamino)propyl]-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide

كمادة بادئة لتحضير مركب [١١]. أعطى المنتج بيانات الخصائص التالية:

طيف كتلة:.M+H+ 417.47; RT 1.71 min

٥ [١٢] تم استخدام :

morpholino-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]methanone كمـــادة بادئة لتحضير مركب [١٢]. أعطى المنتج بيانات الخصائص التالية:

طيف كتلة:.M+H+ 402.43; RT 1.64 min

[١٣] طيف كتلة:.M+H+ 319.44; RT 1.67 min

١٠ [١٤] طيف كتلة:.M+H+ 412.38; RT 1.54 min

[١٥] طيف كتلة:.M+H+ 355.46; RT 1.92 min

[١٦] طيف كتلة:.M+H+ 328.40; RT 2.01 min

[١٧] تم استخدام :

N-cyclopropyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide N كمادة بادئة

١٥ لتحضير مركب [١٧]. أعطى المنتج بيانات الخصائص التالية :

طيف كتلة:.M+H+ 372.44; RT 1.78 min

[١٨] طيف كتلة:.M+H+ 415.42; RT 1.56 min

[١٩] طيف كتلة:.M+H+ 325.36; RT 1.65 min

[٢٠] طيف كتلة:.M+H+ 429.47; RT 1.84 min .

[٢١] تم استخدام :

-[[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]methyl]morpholine

٥ كمادة بادئة لتحضير مركب [٢١]. أعطى المنتج بيانات الخصائص التالية :

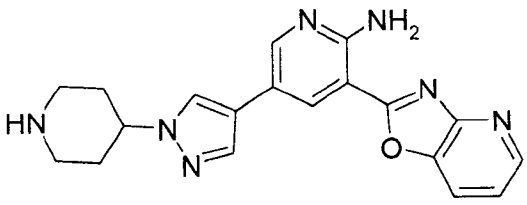
طيف كتلة:M+H+ 388.47; RT 1.93 min

[٢٢] طيف كتلة:.M+H+ 445.41; RT 1.60 min

[٢٣] طيف كتلة:.M+H+ 374.27; RT 2.28 min

المثال رقم ١٠

١٠ 3-Oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine



تمت إضافة محلول Sodium carbonate تركيزه ٢ مولار (٠,٢٠٦ مل) على دفعة واحـــدة إلـــى معلق مقلّب من 5-bromo-3-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine (٠,١٠٠ جم)،

tert-butyl 4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol-1-yl]piperidine-1-

١٥ carboxylate

(٠,١٤٣ جم) و bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (٠,٠١٢ جم) في خليط بنسبة ٢ : ٧ : ٣ : ٢ من DME : DMF : ماء : ethanol (٣ مل). تم تسخين التفاعل إلى ١٦٠ °م لمدة ٢٠ دقيقة في مفاعل ميكروويف ١٠٠ وات. ثم تم تركيز الخليط إلى الجفاف وإعادة الإذابة في DCM (٣ مل). تمت إضافة trifluoroacetic acid (٣ مل) بالتنقيط خلال دقيقة واحدة. تم تقليب المحلول الناتج لمدة ١٠ دقائق ثم التبخير إلى الجفاف. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة chromatography التبادل الأيوني SCX. تمت تصفية المنتج المطلوب تتابعياً من العمود باستخدام ٧ مولار ammonia في methanol وتبخير الجزيئات المحتوية على المنتج إلى الجفاف. تمت تنقية المادة الخام بواسطة HPLC تحضيري (عمود Waters XBridge Prep C18 OBD، ٥ ميكرو silica، قطر ٢١ مم، طول ١٥ مم)، باستخدام خلائط قطبية متناقصة من ماء (تحتوي على ١ ٪ formic acid) و acetonitrile كمواد تصفية تتابعية. تمت تنقية الجزيئات المحتوية على المركب المطلوب بواسطة SCX chromatography، تصفيته تتابعياً من العمود باستخدام ٧ مولار ammonia في methanol ثم DCM. وبالتالي تم الحصول على :

3-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine

(٠,٠٢٨ جم)؛

طيف كتلة: M+H+ 362.33; RT 1.13 min. ؛ طيف :

NMR: ($DMSOd^6$) 8.59 (1H, d), 8.56 (1H, dd), 8.46 (1H, d), 8.30 (1H, s), 5 8.22 (1H, dd), 7.91 (1H, s), 7.65 (2H, s), 7.49 (1H, dd), 4.15 - 4.25 (1H, m), 3.07 (2H, d), 2.62 (2H, t), 2.01 (2H, d), 1.82 (2H, qd).

تم تحضير 5-bromo-3-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine المستخدم كمادة كاشفة كما يلي :

تم تقليب 2-Aminopyridin-3-ol (0.20 g) and 2-amino-5-bromo-pyridine-3-carboxylic acid (٠,٣٩٤ جم) في polyphosphoric acid (١٠ مل) عند ٢٠٠ °م لمدة ٥ ساعات. تم إخماد خليط التفاعل باستخدام ماء (١٠ مل) وتحويل الخليط إلى قاعدة برقم هيدروجيني ١١,٦ عن طريق إضافة محلول sodium hydroxide بتركيز ١٠ عياري. تم تجميع الراسب بالترشيح، وغسله باستخدام ماء (١٠ مل) ثم methanol (١٠ مل) وتجفيفه تحت ضغط منخفض. وبالتالي تم الحصول على 5-bromo-3-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine (٠,٢٥٠ جم)؛

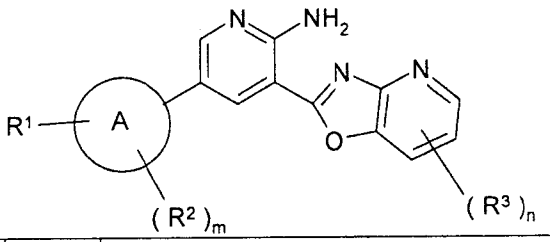
طيف كتلة:M+H+ 291.14; RT 1.91 min ؛ طيف :

NMR: (DMSOd^6) 8.56 (1H, dd), 8.40 (1H, d), 8.36 (1H, d), 8.23 (1H, dd), 7.84 (2H, s), 7.50 (1H, dd).

المثال رقم ١٠أ

باستخدام إجراء مشابه لذلك الموصوف في المثال رقم ١٠، تم تفاعل bromopyridine المناسب مع boronic acid المناسب أو، إن تمت الإشارة إلى ذلك، boronate ester مناسب، لإعطاء المركبات الموصوفة في الجدول ٦. وإذا تمت الإشارة إلى غير ذلك، لم يتم استخدام كواشف المحمية بـ Boc في الإجراء لتلك المركبات .

الجدول ٦



R^3	N	R^2	m	R^1-A	الرقم والملاحظة
	صفر		صفر	3-morpholinophenyl	[١]
	صفر		صفر	3-(2-morpholinoethylcarbamoyl)phenyl	[٢]
	صفر		صفر	3-[(1-tert-butoxycarbonylpiperidine-4-carbonyl)amino]phenyl	[٣]
	صفر		صفر	4-(aminomethyl)phenyl	[٤]
	صفر		صفر	4-(2-hydroxyethylcarbamoyl)phenyl	[٥]
	صفر		صفر	3-(cyclopropylcarbamoyl)phenyl	[٦]
	صفر		صفر	3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)phenyl	[٧]
	صفر		صفر	3-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl	[٨]
	صفر		صفر	3-(2-pyrrolidin-1-ylethylcarbamoyl)phenyl	[٩]
	صفر		صفر	3-(cyclopropylsulphamoyl)phenyl	[١٠]
	صفر		صفر	3-(1-piperidylmethyl)phenyl	[١١]
	صفر		صفر	4-(3-dimethylaminopropylcarbamoyl)phenyl	[١٢]
	صفر		صفر	4-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)phenyl	[١٣]
	صفر		صفر	4-(morpholine-4-carbonyl)phenyl	[١٤]
	صفر		صفر	4-(2-dimethylaminoethylcarbamoyl)phenyl	[١٥]
	صفر		صفر	3-(methoxymethyl)phenyl	[١٦]
	صفر		صفر	3-(piperidin-1-yl)phenyl	[١٧]
	صفر		صفر	3-(2-dimethylaminoethylcarbamoyl)phenyl	[١٨]
	صفر		صفر	5-(hydroxymethyl)thien-2-yl	[١٩]

[١] طيف كتلة:.M+H+ 374.45; RT 1.58 min

[٢] طيف كتلة:.M+H+ 445.44; RT 1.05 min

[٣] تم استخدام :

[3-[(1-tert-butoxycarbonylpiperidine-4-carbonyl)amino]phenyl]boronic acid كمـــــادة

٥ كاشفة. أعطى المركب الناتج بيانات الخصائص التالية:

طيف كتلة:.M+H+ 515.49; RT 2.05 min

تناظر تلك الكتلة الأيونية مركب Boc منزوع الحماية.

[٤] طيف كتلة:.M+H+ 301.39; RT 0.85 min

[٥] طيف كتلة:.M+H+ 376.42; RT 1.05 min

١٠ [٦] تم استخدام N-cyclopropyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide كمادة بادئة لتحضير مركب [٦]. أعطى المركب الناتج بيانات الخصائص التالية :

طيف كتلة:.M+H+ 372.43; RT 1.38 min

[٧] طيف كتلة:.M+H+ 372.47; RT 1.09 min

[٨] طيف كتلة:.M+H+ 415.44; RT 0.93 min

١٥ [٩] طيف كتلة:.M+H+ 429.46; RT 1.08 min

[١٠] طيف كتلة:.M+H+ 408.35; RT 1.68 min

[١١] طيف كتلة:.M+H+ 386.47; RT 1.11 min

[١٢]تم استخدام :

N-[3-(dimethylamino)propyl]-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide

كمادة بادئة لتحضير مركب [١٢]. أعطى المركب الناتج بيانات الخصائص التالية:

طيف كتلة:.M+H+ 417.46; RT 1.01 min

[١٣] تم استخدام :

(4-hydroxy-1-piperidyl)-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]methanone

كمادة بادئة لتحضير مركب [١٣]. أعطى المركب الناتج بيانات الخصائص التالية:

طيف كتلة:.M+H+ 416.41; RT 1.12 min

[١٤] تم استخدام :

morpholino-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]methanone كمادة بادئة لتحضير مركب [١٤]. أعطى المركب الناتج بيانات الخصائص التالية:

طيف كتلة:.M+H+ 402.41; RT 1.26 min

[١٥] تم استخدام الظروف التالية. تمت إضافة Tris(dibenzilideneacetone)dipalladium (٤٧,٢ مجم)، tricyclohexylphosphine (٢٨,٩ مجم) و potassium phosphate (٦٥٦ مجم) إلى محلول منزوع الغاز من 5-bromo-3-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine (٣٠٠ مجم، ١,٠٣ ملي مول) :

N-(2-dimethylaminoethyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide (٣٦١ مجم، ١,١٣ ملي مول) في 1,4-dioxane (٢ مل) وماء (٠,٤٠٠ مل) تحت جو من nitrogen. تم تقليب المعلق عند ٩٠ °م لمدة ٤ ساعات. تم ترشيح الخليط وإزالة المذيب. تم امتصاص الخليط على silica gel، وتنقية المنتج الخام بواسطة chromatography وميضي على silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ١٠ ٪ methanol في dichloromethane متبوعة بـ ١٠ ٪ methanolic ammonia (تركيز ٧ عياري) في dichloromethane. تم تبخير المذيب إلى الجفاف لإعطاء :

4-(6-amino-5-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)-N-(2-dimethylaminoethyl) benzamide

بعد التقليب طوال الليل في acetonitrile.

طيف :

NMR: (DMSOd6) 2.19 (s, 6H), 2.42 (t, 2H), 3.35-3.42 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.91 (bs, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.26 (dd, 1H), 8.45 (t, 1H), 8.56 (dd, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.73 (d, 1H);

طيف كتلة: M+H+ 403

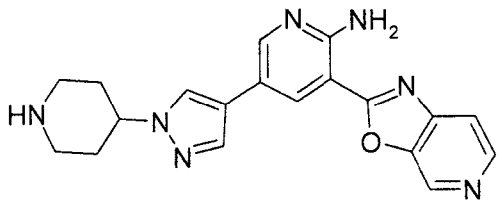
[١٦] طيف كتلة:. M+H+ 333.41; RT 1.66 min.

[١٧] طيف كتلة:. M+H+ 372.46; RT 1.20 min.

[١٨] طيف كتلة:. M+H+ 403.45; RT 1.02 min.

[١٩] طيف كتلة:. M+H+ 325.36; RT 1.28 min.

المثال رقم ١١



3-Oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine

تمت إضافة محلول Sodium carbonate تركيزه ٢ مولار (٠,٢٤٩ مل) على دفعة واحدة إلى معلق مقلّب من 5-bromo-3-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine (٠,١٢١ جم)،

tert-butyl4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(٠,١٨٨ جم) و bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (٠,٠١٥ جم) في خليط بنسبة ٢ : ٧ : ٣ : ٢ من DME : DMF : ماء : ethanol (٤ مل). تم تسخين التفاعل إلى ١٦٠ °م لمدة ٢٠ دقيقة في مفاعل ميكروويف ١٠٠ وات. ثم تم تركيز الخليط إلى الجفاف وإعادة الإذابة في DCM (٣ ٢٠ مل). تمت إضافة trifluoroacetic acid (٣ مل) بالتنقيط خلال دقيقة واحدة. تم تقليب المحلول الناتج لمدة ١٥ دقيقة ثم التبخير إلى الجفاف. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة chromatography التبادل الأيوني SCX. تمت تصفية المنتج المطلوب تتابعياً من العمود باستخدام methanolic ammonia بتركيز ٧ مولار . تمت تنقية المادة الخام بواسطة HPLC تحضيري (عمود Waters XBridge Prep C18 OBD، ٥ ميكرو silica، قطر ٢١ مم، طول ١٠٠ مم)، باستخدام خلائط قطبية متناقصة من ماء (تحتوي على ١ ٪ formic acid) وacetonitrile كمواد تصفية تتابعية. تمت تنقية الجزيئات التي تحتوي على المركب المطلوب

بواسطة SCX chromatography، تصفيته تتابعياً من العمود باستخدام methanolic ammonia بتركيز ٧ مولار ثم DCM، وتبخيره إلى الجفاف. وهكذا تم الحصول على

3-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine

طيف كتلة: M+H+ 362.11; RT 1.56 min. ؛ طيف :

NMR: ($DMSOd^6$) 9.14 (1H, s), 8.62 (1H, d), 8.57 (1H, d), 8.45 (1H, d), 8.30 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.89 (1H, dd), 7.64 (2H, s), 4.14 - 4.25 (1H, m), 3.06 (2H, d), 2.61 (2H, td), 2.24 (1H, s), 1.96 - 2.04 (2H, 5 m), 1.82 (2H, qd).

تم تحضير 5-bromo-3-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine المستخدم كمادة كاشفة كما يلي :

تم تقليب 4-Aminopyridin-3-ol (٠,٠٧٤ جم) و 2-amino-5-bromo-pyridine-3-carboxylic acid (٠,١٤٦ جم) في polyphosphoric acid (٥ مل) عند ٢٠٠ °م لمدة ٤ ساعات. تم إخماد خليط التفاعل باستخدام ماء (٥ مل) وتحويل الخليط إلى قاعدة برقم هيدروجيني ١٣,٤ عن طريق إضافة محلول sodium hydroxide بتركيز ١٠ عياري. تم تجميع الراسب بالترشيح، وغسله باستخدام ماء (٥ مل) وتجفيفه تحت ضغط منخفض. وبالتالي تم الحصول على 5-bromo-3-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine (٠,١٢١ جم)؛

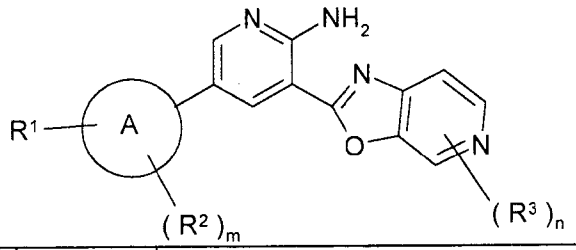
طيف كتلة: M+H+ 291.17; RT 1.88 min ؛ طيف :

NMR: ($DMSOd^6$) 9.14 (1H, s), 8.62 (1H, d), 8.38 (1H, s), 8.35 (1H, s), 7.88 (1H, d), 7.83 (2H, s).

مثال رقم ١١أ

باستخدام إجراء مشابه لذلك الموصوف في المثال رقم ١١، تم تفاعل bromopyridine المناسب مع boronic acid المناسب أو، إن تمت الإشارة إلى ذلك، boronate ester مناسب، لإعطاء المركبات الموصوفة في الجدول ٧. وإذا تمت الإشارة إلى غير ذلك، لم يتم استخدام كواشف المحمية بـ Boc في الإجراء لتلك المركبات .

الجدول ٧



R^3	n	R^2	m	R^1–A	الرقم والملاحظة
	صفر		صفر	4-(morpholinomethyl)phenyl	[١]
	صفر		صفر	4-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)phenyl	[٢]
	صفر		صفر	3-[(1-tert-butoxycarbonylpiperidine-4-carbonyl)amino]phenyl	[٣]
	صفر		صفر	4-(aminomethyl)phenyl	[٤]
	صفر		صفر	3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)phenyl	[٥]
	صفر		صفر	3-(1-piperidyl)phenyl	[٦]
	صفر		صفر	3-(cyclopropylcarbamoyl)phenyl	[٧]
	صفر		صفر	3-(methylsulphamoyl)phenyl	[٨]
	صفر		صفر	3-[(Tert-butoxycarbonylamino)methyl]phenyl	[٩]
	صفر		صفر	3-(2-morpholinoethylcarbamoyl)phenyl	[١٠]
	صفر		صفر	3-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl	[١١]
	صفر		صفر	3-morpholinophenyl	[١٢]

تم استخدام :

4-[[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]methyl]morpholine

كمادة بادئة لتحضير مركب [١]. أعطى المركب الناتج بيانات الخصائص التالية :

طيف كتلة: $M+H^+$ 388.29; RT 1.94 min.

٥ تم استخدام :

(4-hydroxy-1-piperidyl)-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]methanone

[٣] تم استخدام :

[3-[(1-tert-butoxycarbonylpiperidine-4-carbonyl)amino]phenyl]boronic acid

١٠ كمادة كاشفة. أعطى المركب الناتج بيانات الخصائص التالية :

طيف كتلة:.M+H+ 415; RT 2.41 min

تناظر تلك الكتلة الأيونية مركب Boc منزوع الحماية .

[٤] طيف كتلة:.M+H+ 318; RT 1.70 min

[٥] طيف كتلة:.M+H+ 372; RT 3.72 min

١٥ [٦] طيف كتلة:.M+H+ 372; RT 2.70 min

[٧] تم استخدام :

N-cyclopropyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide

كمادة بادئة لتحضير مركب [٧]. أعطى المركب الناتج بيانات الخصائص التالية :

طيف كتلة:.M+H+ 372; RT 1.79 min

[٨] طيف كتلة:.M+H+ 382; RT 1.75 min

[٩] تم استخدام :

[3-[(Tert-butoxycarbonylamino)methyl]phenyl]boronic acid

كمادة كاشفة. أعطى المركب الناتج بيانات الخصائص التالية :

طيف كتلة:.M+H+ 318; RT 2.37 min

[١٠] طيف كتلة:.M+H+ 445; RT 1.64 min

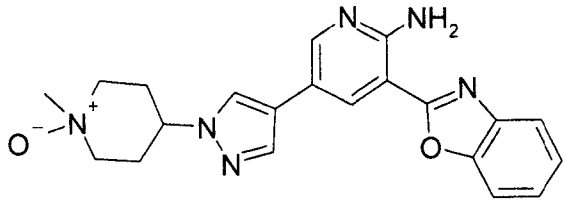
[١١] طيف كتلة:.M+H+ 415; RT 1.64 min

[١٢] طيف كتلة:M+H+ 374.32; RT 2.06 min ؛ طيف :

NMR: (DMSOd6) 9.16 (s, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 3.81 (m, 4H), 3.22 (m, 4H).

المثال رقم ١٢

3-(1,3-Benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-1-oxido-piperidin-1-ium-4-yl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine



تمت إضافة 3-Chlorobenzenecarboperoxoic acid (٠,٠٤٦ جم) إلى :

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine

(٠,١٠٠ جم) في DCM (١٠ مل). تم تقليب المحلول الناتج لمدة ٥ دقائق. تم تجميع الراسب الناتج بالترشيح، وغسله باستخدام DCM (٢ مل) وتجفيفه تحت ضغط منخفض. تمت تنقية البقية بواسطة chromatography التبادل الأيوني (تصفية تتابعية باستخدام methanolic ammonia بتركيز ٧ مولار) وهكذا تم الحصول على :

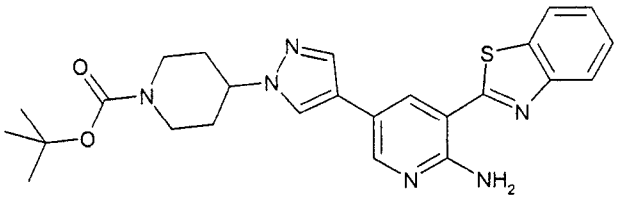
3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-1-oxido-piperidin-1-ium-4-yl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine

(٠,٠٢٦ جم)؛ طيف كتلة: M+H+ 391.29; RT 1.18 min ؛ طيف :

NMR: ($DMSOd^6$) 8.49 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.57 (br s, 2H), 7.38 (m, 2H), 4.26 (tt, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.06 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 1.90 (br m, 2H).

المثال رقم ١٣

tert-butyl 4-[4-[6-Amino-5-(1,3-benzothiazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate



تم تقليب 3-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-5-bromo-pyridin-2-amine (٠,٩٦٢ جم)،

tert-butyl 4-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate

(١,٣٠٤ جم)، bis(triphenylphosphine) palladium(II) chloride (٠,١١٠ جم) و Sodium carbonate (٠,٤٠٠ جم) في ethanol / DME / DMF (٣٤ مل، معدل ٢ : ٧ : ٢) وماء (٣,٥ مل) عند ١٠٠ °م لمدة ٦ ساعات. تم تركيز خليط التفاعل. تمت إذابة البقية في DCM (٣٠ مل) وترشيحها خلال طبقة من silica (التصفية التتابعية : ethyl acetate) وتركيز ناتج الترشيح. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة chromatography وميضي على silica gel (وتصفية تتابعية باستخدام ٧٠ إلى ١٠٠ ٪ ethyl acetate في petrolum ether).

وبالتالي تم الحصول على :

tert-butyl 4-(4-(6-amino-5-(benzo[d]thiazol-2-yl)pyridin-3-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate

(٠,٨٧٠ جم)؛ طيف كتلة: M+H+ 477؛ طيف :

NMR: (CDCb) 8.32 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.13 (bs, 2H), 4.29-4.37 (m, 1H), 4.28 (bs, 2H), 2.92 (bs, 2H), 2.16-2.23 (m, 2H), 2.01 (dd, 1H), 1.96 (dd, 1H), 1.49 (s, 9H).

تم تحضير :

3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-5-bromo-pyridin-2-amine

المستخدم كمادة بادئة كما يلي :

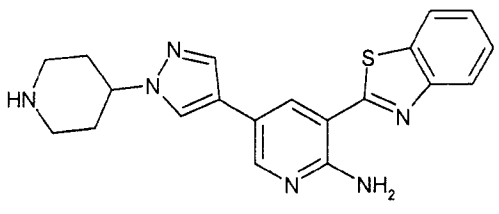
تمت إضافة 2-Amino-5-bromo-pyridine-3-carboxylic acid (١,٥٢ جم) و

2-aminobenzenethiol (٠,٧٤٩ مل) تمت إضافة إلى polyphosphoric acid (٥,٢٦ مل) عند ٢٠٠ °م تحت nitrogen. تم تقليب المعلق الناتج عند ٢٠٠ °م لمدة ٢٠ ساعة. بعد التبريد، تمت إضافة ماء مثلج (١٥٠ مل) وتقليب الخليط لمدة ٣٠ دقيقة. تم تحويل الخليط إلى قاعدة برقم هيدروجيني ١١ باستخدام محلول sodium hydroxide مركز. تم ترشيح المادة الصلبة وغسلها باستخدام ماء (٣٠ مل) و methanol (١٥ مل). ثم تم تجفيف المادة تحت ضغط منخفض فوق P_2O_5. وبالتالي تم الحصول على 3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-5-bromo-pyridin-2-amine (١,٦ جم)؛ طيف كتلة:M+H+ 308 and 306 ؛ طيف :

NMR: (DMSOd6) 8.25 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.09 (bs, 2H), 7.57 (dd, 1H), 7.49 (dd, 1H).

مثال رقم ١٤

3-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine



تمت إضافة trifluoroacetic acid (٣ مل) إلى محلول مقلب من :

tert-butyl-4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzothiazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

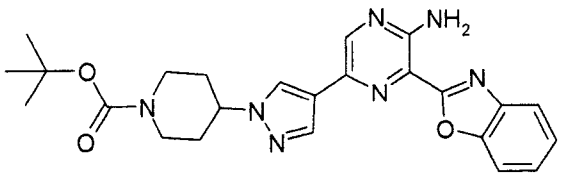
(٠,٣٠٠ جم) في dichloromethane (٤ مل). تم تقليب الخليط لمدة ساعة واحدة، ثم التركيز تحت ضغط منخفض. تمت إذابة البقية في DCM (٦٠ مل) وغسل المحلول باستخدام محلول sodium hydroxide مائية (٣٠ مل) بتركيز ٠,٥ مولار. تم غسل الأطور العضوية باستخدام ماء (١٥ مل) ومحلول ملحي (١٥ مل). تم استخلاص الطبقة المائية باستخدام DCM (٣ x ٣٠ مل)، ثم تجميع المواد العضوية وتركيزها تحت ضغط منخفض. تم تقليب البقية في acetonitrile (١٠ مل) لمدة ١٨ ساعة. تم ترشيح المادة الصلبة وتجفيفها تحت ضغط منخفض. وبالتالي تم الحصول على 3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine (٠,١٠٩ جم)؛

طيف كتلة:M+H+ 377 ؛ طيف :

NMR: (DMSOd6 and CF3CO2D) 8.73 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 4.52-4.62 (m, 1H), 3.41-3.52 (m, 2H), 3.09-3.21 (m, 2H), 2.242.33 (m, 2H), 2.10-2.23 (m, 2H).

المثال رقم ١٥

Tert-butyl 4-[4-[5-amino-6-(1,3-benzoxazol-2-yl)pyrazin-2-yl]pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate



تمت إضافة 2-Aminophenol٢ (٠,٠٥٩ مل) إلى محلول من :

tert-butyl 4-[4-(5-amino-6-formyl-pyrazin-2-yl)pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(٠,٢٠٠ جم) في methanol (٤ مل) خلال دقيقتين تحت جو من argon. تم تقليب المحلول الناتج عند ٥٠ °م لمدة ٦ ساعات. تم ترشيح الخليط وتركيز ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض. تمت تنقية المنتج الناتج بواسطة chromatography وميضي على silica gel (وتصفية تتابعية باستخدام ethyl acetate ٪ ٦٠ إلى ٥٠ في petrolum ether). تم تبخير المذيب إلى الجفاف. تمت إضافة منجنيز (IV) oxide (٠,٠٤٦ جم) إلى المادة الصلبة المذابة في dichloromethane (٤ مل) وتقليب الخليط لمدة ٣ ساعات. تم ترشيح الخليط خلال سيليت، ثم تنقيته بواسطة chromatography وميضي على silica gel (وتصفية تتابعية باستخدام ٣٠ إلى ٧٠ ٪ من : ethyl acetate في petrolum ether). وبالتالي تم الحصول على :

tert-butyl 4-[4-[5-amino-6-(1,3-benzoxazol-2-yl)pyrazin-2-yl]pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(٠,٠٠٨ جم)؛ طيف كتلة:M+H+ 362 ؛ طيف :

NMR: (CDCI3) -2318.43 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.38-7.48 (m, 2H), 7.01 (bs, 2H), 4.22-4.50 (m, 3H), 2.93 (bs, 2H), 2.16-2.26 (m, 2H), 1.93-2.07 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

تم تحضير :

tert-butyl 4-[4-(5-amino-6-formyl-pyrazin-2-yl)pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

المستخدم كمادة بادئة كما يلي :

تمت إضافة 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloropalladium(II) (٢,٢٤٥ جم) إلى خليط من caesium fluoride (١٨,٨٥ جم) :

methyl 3-amino-6-bromopyrazine-2-carboxylate (١٤,٤ جم) و

tert-butyl 4-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate

(٣٠,٤ جم) في methanol (٤٥٠ مل). تم تقليب الخليط الناتج عند ٦٠ °م لمدة ساعة واحدة عند تلك الفترة تمت إضافة جزء أخر من :

tert-butyl 4-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate

(١٥,٠ جم). تم تقليب الخليط الناتج لمدة ٣ ساعات أخرى عند ٦٠ °م. تم تركيز خليط التفاعل تحت ضغط منخفض وإعادة الإذابة في ethyl acetate (٥٠٠ مل)، ثم غسله مرتين باستخدام ماء (٢ x ٢٥٠ مل). تم تجفيف ناتج الاستخلاص العضوي باستخدام magnesium sulfate، وتبخيره وتركيزه تحت ضغط منخفض. تمت تنقية المادة التي تم الحصول عليها بواسطة silica chromatography وميضي على جهاز Flash 75 ، تدرج تصفية تتابعية ٠ إلى ٤ ٪ methanol في dichloromethane. وبالتالي تم الحصول على :

methyl 3-amino-6-(1-(1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)pyrazine-2-carboxylate

(٢٤,٩٨ جم)؛

طيف كتلة:M-H+ 401; RT 2.09 min ؛ طيف :

NMR: (DMSOd6) 8.44 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.37 (brs, 2H), 4.30 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.93 (t, 2H), 2.18 (d, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.66 (s, 2H), 1.50 (s, 9H).

تمت إضافة محلول من lithium aluminium hydride (١,٢٤ مل، ١ مولار في THF) بالتنقيط إلى محلول من :

methyl 3-amino-6-(1-(1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)pyrazine-2-carboxylate

(٠,٥٠ جم) في THF (١٥ مل) عند -٣٠° م خلال ٥ دقائق. تم تقليب المحلول الناتج عند -٣٠° م إلى صفر° م لمدة ٥ ساعات. تمت إضافة sodium sulfate decahydrate صلبة وتقليب الخليط لمدة ٣٠ دقيقة. تم ترشيح المعلق وتبخير ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة chromatography وميضي على silica gel (وتصفية تتابعية باستخدام ٢ إلى ٥ ٪ methanol في DCM). وبالتالي تم الحصول على :

tert-butyl 4-(4-(5-amino-6-(hydroxymethyl)pyrazin-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate

(٠,٣٢٦ جم)؛ طيف كتلة:.M+H+ 373

تمت إضافة منجنيز (IV) oxide (٠,٧٤٣ جم) إلى محلول من :

tert-butyl 4-(4-(5-amino-6-(hydroxymethyl)pyrazin-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate

(٠,٣٢٠ جم) في DCM (١٠ مل) خلال ٥ دقائق. تم تقليب المحلول الناتج لمدة ساعتين، ثم تم ترشيح الخليط. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة chromatography وميضي على silica gel (وتصفية تتابعية باستخدام ٥٠ إلى ٧٠ ٪ ethyl acetate في petroleum ether). وبالتالي تم الحصول على :

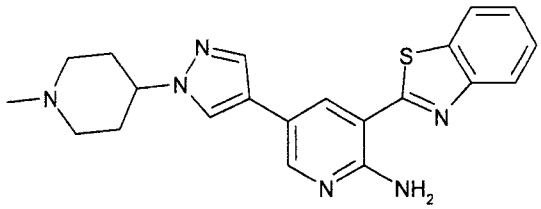
tert-butyl 4-(4-(5-amino-6-formylpyrazin-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate

(٠,٢٢٤ جم)؛ طيف :

NMR: (CDO3) 10.07 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.39 (m, 2H), 4.18-4.38 (m, 3H), 2.90 (m, 2H), 2.11-2.23 (m, 2H), 1.89-2.02 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

المثال رقم ١٦

3-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine



تمت إضافة formaldehyde ٣٧ ٪ مائي (٠,٠٦٠ مل) إلى محلول مقلب من :

3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine (٠,٢٥٠ جـم) مذاب في methanol (٢,٥ مل) وDCM (٢,٥ مل). تمت إضافة :

Sodium triacetoxyhydroborate (٠,١٤١ جم) والمحلول الناتج لمدة ٣٠ دقيقة. تم تركيز الخليط. تمت إضافة DCM وmethanol بتركيز ٧ عياري / ammonia. تم تركيز الخليط على silica gel وتنقية البقية بواسطة chromatography وميضي على silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ٢ إلى ١٠ ٪ methanolic ammonia (تركيز ٧ عياري) في DCM. تم تبخير المذيب إلى الجفاف لإعطاء مادة صلبة. تمت إضافة acetonitrile (٤ مل) وتقليب المحلول طوال الليل. تم ترشيح المادة الصلبة، وتجفيفها تحت ضغط منخفض. وبالتالي تم الحصول على :

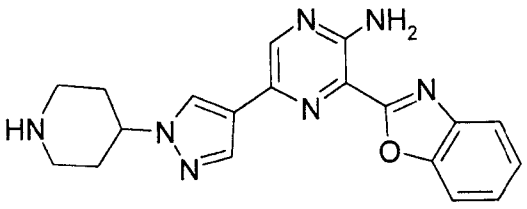
3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine

(٠,١٩٨ جم)؛ طيف كتلة: M+H+ 391 ؛ طيف :

NMR:(DMSOd6): 8.48 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.88 (bs, 2H), 7.57 (dd, 1H), 7.49 (dd, 1H), 4.08-4.18 (m, 1H), 2.84-2.92 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.94-2.12 (m, 6H).

المثال رقم ١٧

3-(1,3-Benzoxazol-2-yl)-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyrazin-2-amine



تمت إضافة TFA (٣ مل) على دفعة واحدة إلى معلق مقلّب من :

tert-butyl 4-[4-[5-amino-6-(1,3-benzoxazol-2-yl)pyrazin-2-yl]pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(٠,٢ جم). تم تقليب المحلول الناتج عند لمدة ساعتين تحت جو من argon. تم تبخير الخليط، وإضافة محلول بتركيز ٧ عياري من ammonia في methanol (٢ مل) عند صفر ° م. تم تبخير المحلول الناتج، وإعادة إذابته في dimethylformamide (٢ مل) وترشيحه على مرشح Millipore. تمت تنقية خليط التفاعل بواسطة HPLC تحضيري باستخدام عمود طور عكسي من Waters X-Terra (C-18، ٥ ميكرون silica، قطر ١٩ مم، طول ١٠٠ مم، معدل التدفق ٤٠ مل / دقيقة) وخلائط قطبية متناقصة من ماء (تحتوي على ٠,٢ ٪ ammonium carbonate) وacetonitrile كمادة تصفية تتابعية. تم تبخير الجزيئات التي تحتوي على المركب المطلوب إلى الجفاف. وبالتالي تم الحصول على :

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyrazin-2-amine (٠,٠٧٨ جم)؛

طيف كتلة:M+H+ 362 ؛ طيف :

NMR:(DMSOd6): 8.67 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.84 (bs, 2H), 7.51 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 4.21-4.32 (m, 1H), 3.01-3.10 (m, 2H), 2.56-2.65 (m, 2H), 1.96-2.04 (m, 2H), 1.77-1.89 (m, 2H).

تم تحضير tert-butyl 4-[4-[5-amino-6-(1,3-benzoxazol-2-yl)pyrazin-2-yl]pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate المستخدم كمادة بادئة كما يلي :

تمت إضافة bis(triphenylphosphine palladium (II) chloride صلب (٠,٠٥١ جم) على دفعة واحدة إلى معلق مقلّب من 3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-bromo-pyrazin-2-amine (٠,٤٢ جم)، caesium fluoride (٠,١٦٠ مل) و

tert-butyl 4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(٠,٥٤٤ جم) مذاب في methanol منزوع الغاز (٧ مل) وDCM (٣ مل). تم تقليب المحلول الناتج عند ٥٠ °م لمدة ١٦ ساعة تحت جو من argon. ثم تم تبخير الخليط وإضافة ماء (٢٠ مل). تم استخلاص الخليط باستخدام DCM (٢ x ٥٠ مل)، وتجفيف باستخدام : magnesium sulfate، وترشيحه وتبخيره تحت ضغط منخفض. تم امتصاص المنتج الخام على silica gel وتنقيته بواسطة chromatography وميضي (وتصفية تتابعية باستخدام ٧٠ إلى ١٠٠ ٪ diethyl ether في petrolum ether ثم باستخدام ٥٠ ٪ إلى ٦٠ ٪ ethyl acetate في petrolum ether). تم تبخير المذيب إلى الجفاف. وبالتالي تم الحصول على :

Tert-butyl 4-[4-[5-amino-6-(1,3-benzoxazol-2-yl)pyrazin-2-yl]pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(٠,٥٠٥ جم)؛

طيف كتلة:M+H+ 506 ؛ طيف :

NMR:(CDQ3): 8.43 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.38-7.48 (m, 2H), 4.21-4.40 (m, 3H), 2.92 (bs, 2H), 2.16-2.24 (m, 2H), 2.94-2.05 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

تم تحضير 3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-bromo-pyrazin-2-amine المستخدم كمادة بادئة كما يلي:

في ٦ قطفات منفصلة، تم تعليق 3-aminopyrazine-2-carboxylic acid (٠,٥ جم)، 2-aminophenol (٠,٣٩٢ مل) ورابطة بوليمر triphenylphosphine polymer bound (٣ ملي مول / جم) (٣,٥٩ جم) و2,2,2-trichloroacetonitrile (٠,٧٢١ مل) في acetonitrile (١٠ مل) ووضعه داخل أنبوب ميكروويف مغلق. تم تسخين التفاعل عند ١٥٠ °م خلال ٢٠ دقيقة في ميكروويف. تم تخفيف خليط التفاعل باستخدام methanol، وترشيحه، وامتصاصه على silica gel وتنقيته بواسطة chromatography وميضي على silica gel (وتصفية تتابعية باستخدام ١ إلى ٣ ٪ methanol في DCM). تم تبخير المذيب إلى الجفاف. وبالتالي تم الحصول على :

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)pyrazin-2-amine (٠,٣٨٤ جم)؛

طيف كتلة: M+H+ 213 ؛ طيف :

NMR:(DMSOd6): 8.28 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.89 (bs, 2H), 7.85 (dd, 1H), 7.51 (ddd, 1H), 7.47 (ddd, 1H).

تمت إضافة Solid 1-bromopyrrolidine-2,5-dione (٠,٤٦١ جم) إلى معلق مقلّب من :

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)pyrazin-2-amine في N,N-dimethylformamide (١٥ مل). تم تقليب المحلول الناتج لمدة ١٦ ساعة. تم تبخير الخليط تحت ضغط منخفض وإضافة ماء (٢٥مل)، ثم ترشيح المادة الصلبة وتجفيفها. تمت إذابة المادة الصلبة في DCM وامتصاصه على silica gel. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة chromatography وميضي (وتصفية تتابعية باستخدام

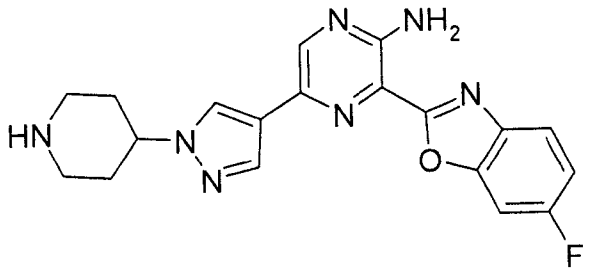
٣٠ إلى ٦٠ ٪ ethyl acetate في petrolum ether). تم تبخير المذيب إلى الجفاف. وبالتالي تـم الحصول على 3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-bromo-pyrazin-2-amine (٠,٤٢٥ جم)؛

طيف كتلة: M+H+ 291 ؛ طيف :

NMR:(DMSOd6): 8.43 (s, 1H), 8.08 (bs, 2H), 7.91 (d, H), 7.89 (d, 1H), 7.52 (ddd, 1H), 7.48 (ddd, 1H).

مثال رقم ١٧-أ١

3-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyrazin-2-amine



باستخدام إجراءات مشابهة لتلك الموصوفة في المثال رقم ١٧، تم تفاعل :

tert-butyl 4-[4-[5-amino-6-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)pyrazin-2-yl]pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(١٠٠ مجم) مع TFA لإعطاء :

3-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyrazin-2-amine

(٤٦ مجم). طيف :

NMR:(400 MHz, MeOD) 8.60 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.50 (m, 4H) ؛

طيف كتلة:380 +M+H

تم تحضير :

tert-butyl 4-[4-[5-amino-6-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)pyrazin-2-yl]pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

المستخدم كمادة بادئة كما يلي :

تمت إذابة 3-aminopyrazine-2-carboxylic acid (٥,٩٤ جم) في DMF (٣٠ مل). تمت إضافة triethylamine (٥,٨١ جم) و HATU(١٩,١٣ جم) إلى المحلول. تم تقليب الخليط الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٤ ساعة، وتخفيفه باستخدام ethyl acetate (١٠٠ مل) وغسله باستخدام محلول ملحي (٣ x ٢٠ مل). تم تجفيف المادة العضوية فوق sodium sulfate. تم تجميع الراسب، وإعادة بلورته في ethanol وتنقيته مرة أخرى بواسطة chromatography على silica gel (methanol/ ethyl acetate / hexane) لإعطاء :

3-amino-*N*-(4-fluoro-2-hydroxy-phenyl)pyrazine-2-carboxamide (٦ جم).

طيف :

MR: (400 MHz, DMSOd6) 10.8 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 8.30 (m, 2 H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (br, 2H), 6.60 (m, 2 H).

طيف كتلة:.249 $M+H^+$

تمت إعادة إذابـــة 3-amino-N-(4-fluoro-2-hydroxy-phenyl)pyrazine-2-carboxamide (١,٦ جم) و triphenylphosphine (٥,٠٧ جم) في pyridine (٢٠ مل). تم تبريد الخليط إلـــى -١٠ °م في حمام ثلج – ملح. ثم، إضافة 2,2,2-trichloroacetonitrile (٢,٧٩ جم) تمت إضافة ببطء. تـــم تسخين الخليط الناتج إلى الارتجاع لمدة ١٢ ساعة. تم تخفيف الخليط الناتج باستخدام :

٥ methanol / ethyl acetate (١/٤، ١٠٠ مل). تم ترشيح الخليط بواسطة سيليت (تراب أرضي دياتومي)، وغسل الخليط باستخدام HCl تركيزه ١ مولار. تم تركيز المادة العـــضوية وتنقيـــة البقية بواسطة chromatography على silica gel (methanol/ ethyl acetate / hexane) لإعطاء 3-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)pyrazin-2-amine (٠,٣ جم).

طيف :

١٠ NMR: (400 MHz, DMSOd6) 8.23 (s, 1 H), 8.00 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.80 (m, 4 H), 7.30 (m, 1 H) ؛

طيف كتلة:.M+H+ 231

تم تفاعل 3-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)pyrazin-2-amine (٣٠٠ مجم) مع :

1-bromopyrrolidine-2,5-dione باستخدام إجراءات مشابهة لتلك الموصوفة في جـــزء المـــادة

١٥ البادئة من المثال رقم ١٧ لإعطاء :

5-bromo-3-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)pyrazin-2-amine (١٥٠ مجم)، الذي تم تفاعلـــه مع :

tert-butyl 4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

٢٠ (١٨٣ مجم) لإعطاء :

tert-butyl 4-[4-[5-amino-6-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)pyrazin-2-yl]pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(١٥٠ مجم) وفقاً لجزء المادة البادئة من الإجراء الموصوف في المثال رقم ١٧، ماعدا أنه تم استخدام 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloropalladium(II) كمحفز، Sodium carbonate بتركيز ٢ مولار في صورة القاعدة و toluene : dioxane (١ : ١) في المذيب .

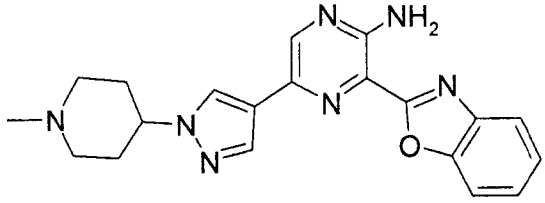
طيف :

NMR: (400 MHz, DMSOd6) 8.50 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.20 (dd, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.90 (m, 3H), 1.50 (s, 9H)

طيف كتلة:.480 M+H+

المثال رقم ١٨

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyrazin-2-amine



تمت إضافة ٣٧ ٪ formaldehyde مائي (٠,٠٤٩ مل) إلى محلول مقلب :

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyrazin-2-amine (٢٠٠ مجم، ٠,٥٥ ملي مول) مذاب في methanol (٢ مل) و DCM (٢ مل) خلال ٥ دقائق عند صفر °م تحت جو من argon. تم تقليب المحلول الناتج عند صفر °م لمدة ٥ دقائق. تمت إضافة : Sodium triacetoxyborohydride (٠,١٤١ جم) وتقليب الخليط لمدة ٥ دقائق عند درجة الحرارة المحيطة. تمت إضافة محلول ammonia في methanol بتركيز ٧ عياري (١ مل) وامتصاص الخليط على silica gel. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة chromatography وميضي

على silica gel (وتصفية تتابعية باستخدام ١ إلى ٥ ٪ methanolic ammonia (تركيز ٧ عياري) في dichloromethane). تم تبخير المذيب إلى الجفاف وهكذا تم الحصول على :

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyrazin-2-amine

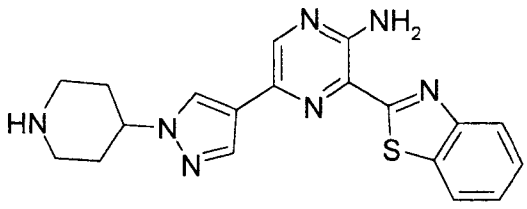
(٠,١٦٥ جم)؛

طيف كتلة:376 +M+H ؛ طيف :

NMR:(DMSOd6): 8.67 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.84 (bs, 2H), 7.51 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 4.13-4.24 (m, 1H), 2.82-2.94 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.95-2.12 (m, 6H).

المثال رقم ١٩

3-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyrazin-2-amine



تمت إضافة chlorotrimethylsilane (٠,٣٣٢ مل) على دفعات إلى محلول مقلب من :

tert-butyl 4-[4-(5-amino-6-formyl-pyrazin-2-yl)pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate (٠,٤ جم) و2-aminobenzenethiol (٠,١١٥ مل) مذاب في DMF (٣,٢ مل). تم غلق التفاعل وتقليب المحلول الناتج عند ١٠٠ °م لمدة ساعتين. تمت إضافة ماء (٠,٥ مل) ومعالجة الخليط بالموجات الصوتية لمدة ٣٠ دقيقة. تمت تنقية خليط التفاعل بواسطة HPLC تحضيري باستخدام عمود طور عكسي من Waters X-Terra (٥ ميكرون silica، ٣٠ مم قطر، طول ١٥ مم) وخلائط قطبية متناقصة من ماء (يحتوي على ٠,٢ ٪ ammonium carbonate) وacetonitrile

كمادة تصفية تتابعية. تم تبخير الجزيئات إلى الجفاف. تم تقليب المادة الصلبة في acetonitrile (٥ مل) طوال الليل بعد ذلك التركيز. وبالتالي تم الحصول على :

3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyrazin-2-amine (٠,١٠٥ جم)؛ طيف كتلة:378 +M+H ؛ طيف:

NMR:(DMSOd6): 8.63 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.95 (bs, 2H), 7.57 (dd, 1H), 7.5 (dd, 1H), 4.21-4.32 (m, 1H), 3.02-3.10 (m, 2H), 2.55-2.67 (m, 2H), 1.96-2.04 (m, 2H), 1.76-1.88 (m, 2H).

تم تحضير tert-butyl 4-(4-(5-amino-6-formylpyrazin-2-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate المستخدم كمادة بادئة كما يلي :

تمت إضافة محلول من aluminium(III) lithium hydride (٩,٦٩ مل، M١,٠ في THF) بالتنقيط إلى :

methyl 3-amino-6-[1-(1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyrazine-2-carboxylate

(٣,٠ جم) مذاب في THF (٨٠ مل) خلال ٥ دقائق. تم تقليب المحلول الناتج عند -٢٠ °م إلى صفر °م لمدة ٥ ساعات. تمت إضافة sodium sulfate decahydrate صلبة، وتقليب الخليط لمدة ٣٠ دقيقة. تم ترشيح المعلق وتبخير ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة chromatography وميضي على silica gel (وتصفية تتابعية باستخدام ٢ إلى ٥ ٪ methanol في dichloromethane). تم تبخير المذيب إلى الجفاف. وبالتالي تم الحصول على :

tert-butyl 4-[4-[5-amino-6-(hydroxymethyl)pyrazin-2-yl]pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(١,٨٤ جم)؛ طيف كتلة:375 +M+H ؛ طيف :

NMR:(CDCI3): 8.18 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 4.71 (bs, 2H), 4.70 (d, 2H), 4.17-4.38 (m, 3H), 3.46 (t, 1H), 2.91 (bs, 2H), 2.12-2.22 (m, 2H), 1.90-2.02 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

تمت إضافة خليط من manganese(IV) oxide (٠,٧٤٣ جم) إلـــى tert-butyl 4-[4-[5-amino-6-(hydroxymethyl)pyrazin-2-yl]pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate (٠,٣٢ جم) مذاب في DCM (١٠ مل) خلال ٥ دقائق. تم تقليب المحلول الناتج لمدة ساعتين، ثم ترشيحه. تمت تنقيـــة ناتج الترشيح بواسطة chromatography وميضي على silica gel (وتصفية تتابعية باستخدام ٥٠ إلى ٧٠ ٪ ethyl acetate في petrolum ether). تم تبخير المذيب إلى الجفاف وهكذا تم الحصول على :

tert-butyl 4-[4-(5-amino-6-formyl-pyrazin-2-yl)pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

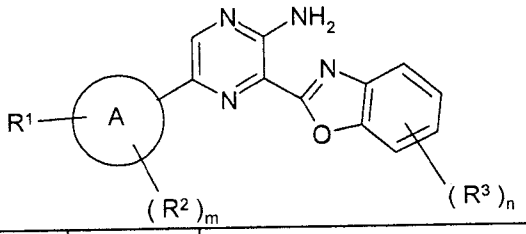
(٠,٢٢٤ جم)؛ طيف كتلة:373 +M+H ؛ طيف :

NMR:(CDCI3): 10.07 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 4.19-4.37 (m, 3H), 2.91 (bs, 2H), 2.15-2.22 (m, 2H), 1.93-2.01 (m, 2H), 1.59 (s, 9H).

المثال رقم ٢٠

باستخدام إجراء مشابه لذلك الموصوف في المثال رقم ١، تم تفاعل bromopyrazine المناســب مع boronic acid المناسب أو، إن تمت الإشارة إلى ذلــك، boronate ester مناســب، لإعطــاء المركبات الموصوفة في الجدول ٨.

الجدول ٨



R^3	n	R^2	m	R^1–A	الرقم والملاحظة
	صفر		صفر	3-(dimethylsulphamoyl)phenyl	[١]
	صفر		صفر	3-piperazin-1-ylphenyl	[٢]
	صفر		صفر	6-piperazin-1-yl-3-pyridyl	[٣]
	صفر		صفر	3-(1-piperidyl)phenyl	[٤]
	صفر		صفر	3-pyrrolidin-1-ylphenyl	[٥]
	صفر		صفر	4-(morpholinomethyl)phenyl	[٦]
	صفر		صفر	6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-pyridyl	[٧]
	صفر		صفر	3-morpholinophenyl	[٨]
	صفر		صفر	3-methylsulphonylphenyl	[٩]
	صفر		صفر	3-(morpholinomethyl)phenyl	[١٠]
	صفر		صفر	4-piperazin-1-ylphenyl	[١١]
	صفر		صفر	4-(dimethylsulphamoyl)phenyl	[١٢]
	صفر		صفر	3-ethylsulphonylphenyl	[١٣]
	صفر		صفر	3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl	[١٤]
	صفر		صفر	3-dimethylaminophenyl	[١٥]
	صفر		صفر	3-(cyanomethyl)phenyl	[١٦]
	صفر		صفر	3-(methoxymethyl)phenyl	[١٧]
	صفر		صفر	3-methylsulphonyloxyphenyl	[١٨]
	صفر		صفر	4-(cyanomethyl)phenyl	[١٩]
	صفر	3-methyl	١	1-(piperidin-4-yl)pyrazol-4-yl	[٢٠]

ملاحظات: تم عرض بيانات الخصائص التي تعطيها المنتجات فيما يلي.

[١] طيف كتلة:.M+H+ 396.4; RT 2.45 min

[٢] تم استخدام :

Tert-butyl 4-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]piperazine-1-carboxylate

كمادة كاشفة وبعد الإقران، تمت إزالة مجموعة الـ Boc باستخدام trifluoroacetic acid في DCM. أعطى المركب الناتج بيانات الخصائص التالية :

طيف كتلة:.M+H+ 373.36; RT 2.39 min

[٣] تم استخدام :

Tert-butyl 4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-pyridyl]piperazine-1-carboxylate

كمادة كاشفة وبعد الإقران، تمت إزالة مجموعة الـ Boc باستخدام trifluoroacetic acid في DCM. أعطى المركب الناتج بيانات الخصائص التالية :

طيف كتلة:.M+H+ 374.35; RT 2.24 min

[٤] طيف كتلة:.M+H+ 372.47; RT 3.12 min

[٥] طيف كتلة:.M+H+ 358.45; RT 3.10 min

[٦] تم استخدام :

4-[[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]methyl]morpholine

كمادة بادئة لتحضير مركب [٦]. أعطى المركب الناتج بيانات الخصائص التالية :

طيف كتلة:.M+H+ 388.46; RT 2.35 min

[٧] تم الحصول على المنتج عن طريق تفاعل :

٥ 3-(1,3-Benzoxazol-2-yl)-5-(6-piperazin-1-yl-3-pyridyl)pyrazin-2-amine في إجراء ميثيلة مشابه لذلك الموصوف في المثال رقم ٣. أعطى المركب الناتج بيانات الخصائص التالية :

طيف كتلة:M+H+ 388.41; RT 2.38 min ؛ طيف :

NMR: (DMSOd6) 8.85 (d, 2H), 8.18 (d, 1H), 7.92 (m, 4H), 7.52 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 3.60 (m, 4H), 2.42 (m, 4H), 2.22 (s, 3H).

١٠ تم استخدام :

Tert-butyl 4-(5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)piperazine-1-carboxylate

كمادة كاشفة وبعد الإقران، تمت إزالة مجموعة الـ Boc باستخدام trifluoroacetic acid في .DCM

١٥ [٨] طيف كتلة:.M+H+ 374.45; RT 2.46 min

[٩] طيف كتلة:.M+H+ 367.37; RT 2.16 min

[١٠] طيف كتلة:.M+H+ 388.46; RT 2.36 min

[١١] تم الحصول على المنتج عن طريق تفاعل :

3-(1,3-Benzoxazol-2-yl)-5-(4-piperazin-1-ylphenyl)pyrazin-2-amine في إجـــراء ميثيلـــة مشابه لذلك الموصوف في المثال رقم ٣. أعطى المركب الناتج بيانات الخصائص التالية :

طيف كتلة:.M+H+ 373.34; RT 2.52 min

٥ تم استخدام :

Tert-butyl 4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]piperazine-1-carboxylate

كمادة كاشفة وبعد الإقران، تمت إزالة مجموعة الـــ Boc باســـتخدام trifluoroacetic acid فـــي DCM.

١٠ [١٢] طيف كتلة:.M+H+ 396.4; RT 2.46 min

[١٣] طيف كتلة:.M+H+ 381.38; RT 2.29 min

[١٤] تم الحصول على المنتج عن طريق تفاعل :

tert-butyl 4-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-phenyl)piperazine-1-carboxylate

١٥ في إجراء ميثيلة مشابه لذلك الموصوف في المثال رقم ٣. أعطـــى المركـــب النـــاتج بيانـــات الخصائص التالية :

طيف كتلة:M+H+ 25 387.38; RT 2.54 min ؛ طيف :

NMR: (DMSOd6) 8.93 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.94 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.38 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 3.30 (m, 4H), 2.50 (4H), 2.27 (s, 3H).

تم استخدام :

tert-butyl 4-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-phenyl)piperazine-1-carboxylate

كمادة كاشفة وبعد الإقران، تمت إزالة مجموعة الـ Boc باستخدام trifluoroacetic acid في DCM.

[١٥] طيف كتلة: M+H+ 332.44; RT 2.75 min.

[١٦] طيف كتلة: M+H+ 328.4; RT 2.39 min.

[١٧] طيف كتلة: M+H+ 333.41; RT 2.54 min.

[١٨] طيف كتلة: M+H+ 383.37; RT 2.40 min.

[١٩] طيف كتلة: M+H+ 328.32; RT 2.59 min ؛ طيف :

NMR: (DMSOd^6) 8.96 (s, 1H), 8.15 (d, 2H), 8.06 (s, 2H), 7.96 (dd, 2H), 7.50 (m, 4H), 4.14 (s, 2H).

[٢٠] تم تحضير مركب [٢٠] باستخدام الطريقة التالية. تم نزع الغاز من :

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-bromo-pyrazin-2-amine (٦٩ مجم)،

tert-butyl 4-[3-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(٩٣ مجم) و bis(triphenylphosphine) palladium chloride (١٦,٦٤ مجم) و caesium fluoride (١٠٨ مجم) في methanol (١,٥ مل) تحت ضغط منخفض و argon، والتقليب عند ١٣٠° م لمدة ٢٠ دقيقة. تم تركيز الخليط، وإذابته في dichloromethane وترشيحه. تمت تنقية ناتج الترشيح بواسطة chromatography وميضي على silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ٥٠ إلى ١٠٠ ٪ ethyl acetate في petrolum ether. تم تبخير المذيب إلى الجفاف :

tert-butyl 4-[4-[5-amino-6-(1,3-benzoxazol-2-yl)pyrazin-2-yl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(٧١,٠ مجم).

تمت إزالة مجموعة *N-tert*-butoxycarbonyl على المنتج الناتج عن طريق المعالجة باستخدام trifluoroacetic acid لإعطاء :

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-methyl-1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyrazin-2-amine

(٦٢,٠ مجم) في صورة مادة صلبة.

طيف :

NMR : (DMSOd6): 1.75-1.85 (m, 1.5H), 1.94-2.01 (m, 2H), 2.05 (bs, 0.5H), 2.09-2.16 (m, 0.5H), 2.53 (s, 2.25H), 2.54 (s, 0.75H), 2.55-2.63 (m, 1.5H), 3.03-3.09 (m, 1.5H),

3.10-3.16 (m, 0.5H), 4.10-4.19 (m, 1H), 7.44-7.53 (m, 2H), 7.78 (bs, 2H), 7.86 (dd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 8.25 (s, 0.75H), 8.31 (s, 0.25H), 8.56 (s, 0.75H), 8.57 (s, 0.25H)

طيف كتلة: M+H+: 376.

تم تحضير :

tert-butyl 4-[3-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

المستخدم كمادة بادئة كما يلي :

تم تقليب *tert*-butyl 4-(4-bromo-3-methyl-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate (٥٠٠ مجم)، 4,4,5,5-tetramethyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolane (٧٣٨ مجم)، PdCb(dppf) (١١٧ مجم) وpotassium acetate (٠,٤٢٨ مل، ٤,٣٦ ملي مول) في DMSO منزوع الغاز (٧,٥ مل) عند ٨٠ °م لمدة ٤ ساعات تحت argon. تم السماح لخليط التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة تحت التقليب خلال ساعة واحدة، وإخماده باستخدام ماء (٢٥ مل) واستخلاصه باستخدام ethyl acetate (٣ x ٤٠ مل). تم غسل الأطوار العضوية المجمعة باستخدام ماء (٣ x ٣٠ مل)، محلول مائي مشبع من محلول ملحي (١ x ٢٠ مل)، وتجفيفها باستخدام magnesium sulfate وتركيزها لإعطاء المنتج الخام. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة chromatography وميضي على silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ١٠ إلى ٣٠ ٪ ethyl acetate في petrolum ether. تم تبخير المذيب إلى الجفاف لإعطاء :

tert-butyl 4-[3-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

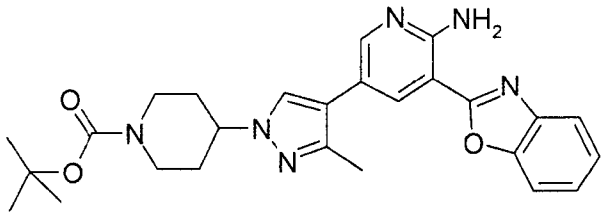
(١٨٩ مجم) في صورة مادة صلبة.

طيف :

NMR: (DMSOd6) 1.24 (s, 12H), 1.41 (s, 9H), 1.71 (dd, 1H), 1.76 (dd, 1H), 1.89-1.97 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.86 (bs, 2H), 4.01 (bs, 2H), 4.19-4.29 (m, 1H), 7.82 (s, 1H)

المثال رقم ٢١

Tert-butyl 4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate



تم نزع الغاز من خليط من :

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine (٦٠٠ مجم)، *tert*-butyl 4-(4-bromo-3-methyl-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate (٥٥٧ مجم)، tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (٧٤,١ مجم)، tricyclohexylphosphine (٤٥,٤ مجم) و potassium phosphate (٥٨٤ مجم) في 1,4-dioxane (٣,٤ مل) وماء (٠,٤ مل) باستخدام argon، ثم التقليب عند ١٠٠ °م لمدة ٣ ساعات تحت argon. تمت إزالة المذيبات. تم

امتصاص المنتج الخام على silica gel وتنقيته بواسطة chromatography وميضي على silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ٥ إلى ١٠ ٪ methanol في dichloromethane. تم تبخير المذيب إلى الجفاف لإعطاء :

tert-butyl 4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(٥٠٠ مجم)؛ طيف

NMR: (DMSOd6) 1.43 (s, 9H), 1.78 (dd, 1H), 1.83 (dd, 1H), 1.99-2.07 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.91 (bs, 2H), 4.01-4.11 (m, 2H), 4.244.32 (m, 1H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.65 (bs, 2H), 7.77-7.83 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.35 (d, 1H)

طيف كتلة: M+H+: 475

تم تحضير :

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine

المستخدم كمادة كاشفة كما يلي :

تم خلط 3-(1,3-Benzoxazol-2-yl)-5-bromo-pyridin-2-amine (١,٨٣ جم)، potassium acetate (١,٩٢ جم)،

1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloropalladium(II) –dichloromethane فائض (٠,٢٥٥ جم) و 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (٣,٢٠ جم) في dioxane ٢٥ (٢٠ مل). تم نزع الغاز من المعلق الناتج باستخدام argon وتقليبه عند ٨٠ °م

طوال الليل. توضح مراقبة LCMS اكتمال التحول. تم تخفيف خليط التفاعل باستخدام chloroform (٦٠ مل). تمت إزالة المواد غير الذائبة في المائية بالترشيح والغسل باستخدام chloroform (٦٠ مل). تم تركيز ناتج الترشيح لإعطاء مادة صلبة، التي تم سحبها داخل ethyl acetate (٢٠ مل).تم الحصول على مادة صلبة بتعد تركيز محلول الـ chloroform. تم تجميع المادة الصلبة بالترشيح، وغسلها باستخدام ethyl acetate (٢٠ مل) لإعطاء :

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine (١,٣٧ جم)؛

طيف :

NMR: (CDCl3) 1.37 (s, 12H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.44 (bs, 2H), 7.57 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.70 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:338 :M+H+

تم تحضير :

tert-butyl 4-(4-bromo-3-methyl-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate

المستخدم كمادة كاشفة تم تحضير كما يلي :

تمت إضافة sodium hydride (٦٠ ٪ موزع في زيت معدني، ١١,٥٣ جم) على دفعات إلى محلول مقلب من 4-bromo-3-methyl-1*H*-pyrazole (٤٢,٢ جم) مذاب في DMF (٦٠٠ مل) خلال ١٥ دقيقة عند صفر ° م تحت nitrogen. تم تقليب الملاط slurry الناتج عند صفر ° م لمدة ساعة. ثم تمت إضافة *tert*-butyl 4-methylsulphonyloxypiperidine-1-carboxylate (٧٣,٢ جم)

وتقليب الخليط لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة الغرفة ثم تسخينه إلى ٩٠ °م طوال الليل. ثم تم السماح لخليط التفاعل ليقلب عند درجة حرارة الغرفة خلال يومين، وإخماده باستخدام ماء (٢ مل)، وتركيزه إلى الجفاف، وتخفيفه باستخدام ethyl acetate (١٥٠٠ مل)، وغسله باستخدام ماء (٢x١٠٠٠ مل)، محلول ملحي (١٠٠٠ مل)، وتجفيفه باستخدام magnesium sulfate وتركيزه لإعطاء المنتج الخام. تمت التنقية بواسطة chromatography وميضي على silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ٢٠ ٪ ethyl acetate في petrolum ether لإعطاء :

tert-butyl 4-(4-bromo-5-methyl-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate (٢٢,٥ جم)

طيف :

NMR: (DMSOd6) 1.42 (s, 9H), 1.72-1.86 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.91 (bs, 2H), 3.96-4.13 (m, 2H), 4.34-4.43 (m, 1H), 7.50 (s, 1H) ؛

طيف كتلة:(M-tBu: 288,290

و *tert*-butyl 4-(4-bromo-3-methyl-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate (٢٨,٧ جم)

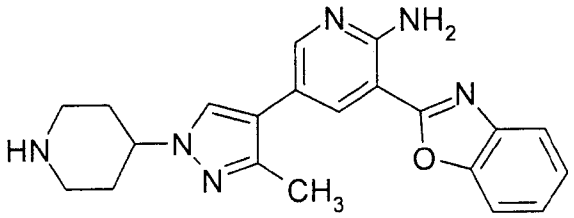
طيف :

NMR: (DMSOd6): 1.44 (s, 9H), 1.70 (dd, 1H), 1.75 (dd, 1H), 1.91-1.99 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.87 (bs, 2H), 4.95-4.10 (m, 2H), 4.21-4.30 (m, 1H), 7.95 (s, 1H) ؛

طيف كتلة: (M-tBu: 288,290

المثال رقم ٢٢

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-methyl-1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine



إلى محلول من :

tert-butyl 4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(٥٠٠ مجم) في dichloromethane (٣ مل) تمت إضافة TFA (١ مل). تم تقليب المحلول عند ٢٥ °م لمدة ساعتين. تم تبخير الخليط إلى الجفاف، ثم تخفيف البقية في dichloromethane وإضافة ammonia في methanol بتركيز ٧ عياري. بعد إزالة المذيبات، وتنقية المنتج الخام بواسطة chromatography وميضي على silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ١٠ ٪ methanol في dichloromethane متبوعة بـ ١٠ إلى ٢٥ ٪ methanolic ammonia (تركيز ٧ عياري) في dichloromethane. تم تبخير المذيب إلى الجفاف لإعطاء مادة صلبة التي تم تقليبها في acetonitrile طوال الليل، وتبخيرها وتجفيفها لإعطاء :

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-methyl-1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine (٢٩٠ مجم) في صورة مادة صلبة ؛

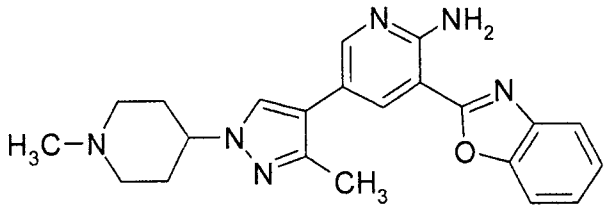
طيف :

NMR: (DMSOd6) 1.77 (dd, 1H), 1.82 (dd, 1H), 1.93-1.99 (m, 2H), 2.12 (bs, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.58 (ddd, 1H), 3.01-3.07 (m, 2H), 4.06-4.25 (m, 1H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.64 (bs, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.35 (d, 1H) ؛

طيف كتلة::M+H+

المثال رقم ٢٣ :

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-methyl-1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine



تمت إضافة ٣٧ ٪ formaldehyde مائي (٠,٠٤٢ مل) عند ٠ °م إلى محلول مقلب من :

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-methyl-1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine

(١٧٨ مجم) مذاب في methanol (٢ مل) وdichloromethane (٢ مل) خلال ٥ دقائق تحت argon. تم تقليب المحلول الناتج عند ٠ °م لمدة ٥ دقائق. ثم تمت إضافة :

sodium triacetoxyhydroborate (١٢١ مجم) وتقليب الخليط لمدة ٥ دقائق عند ٢٥ °م. تمت إضافة محلول من ammonia في methanol بتركيز ٧ عياري (٢ مل) وامتصاص الخليط على silica gel. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة chromatography وميضي على silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ٥ ٪ methanolic ammonia (تركيز ٧ عياري) في dichloromethane. تم

تبخير المذيب إلى الجفاف، ثم تقليب المادة الناتجة في acetonitrile طوال الليل، وتبخيره وتجفيفه لإعطاء :

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-methyl-1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine

٥ (١٢٥ مجم) في صورة مادة صلبة ؛

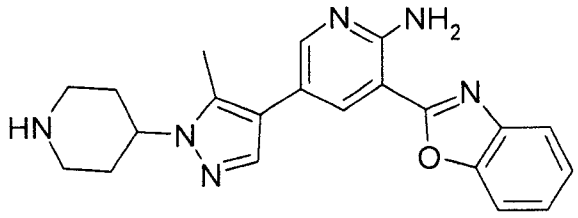
طيف :

NMR: (DMSOd6) 1.88-2.11 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.81-2.93 (m, 2H), 3.97-4.11 (m, 1H), 7.38-7.50 (m, 2H), 7.65 (bs, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.35 (s, 1H) ؛

١٠ طيف كتلة: M+H+: 389

المثال رقم ٢٤

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[5-methyl-1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine



تم تقليب :

١٥ 3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine (٤٠٠ مجم)، و

tert-butyl 4-(4-bromo-5-methyl-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate (٣٧١ مجم)، tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (٤٩ مجم)، tricyclohexylphosphine (٣٠ مجم) و potassium phosphate (٣٨٩ مجم، ١,٨٣ ملي مول) في dioxane (٢,٤ مل) وماء (٠,٤ مل) عند ١٠٠ °م لمدة ٣ ساعات تحت argon. تم ترشيح خليط التفاعل وتنقيته بواسطة HPLC تحضيري باستخدام عمود طور عكسي من Waters X-Terra (C-18، ٥ ميكرون silica، قطر ١٩ مم، طول ١٠٠ مم، معدل التدفق ٤٠ مل/دقيقة) وخلائط قطبية متناقصة من ماء (تحتوي على ٠,٢ ٪ ammonium carbonate) و acetonitrile كمادة تصفية تتابعية. تم تبخير الجزيئات التي تحتوي على المركب المطلوب إلى الجفاف لإعطاء :

tert-butyl 4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-5-methyl-pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(٢١٤ مجم). طيف :

NMR: (DMSOd6) 1.43 (s, 9H), 1.83-1.92 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.95 (bs, 2H), 4.02-4.14 (m, 2H), 4.39-4.48 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.67 (bs, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.29 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:(1 ml) TFA 475 M+H+

تمت إضافة TFA (١ مل) إلى محلول من :

tert-butyl 4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-5-methyl-pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(١٢٦ مجم) في dichloromethane (١ مل). تم تقليب المحلول عند ٢٥ °م لمدة ساعة. بعد تبخير المذيبات، تم تخفيف الخليط الخام في dichloromethane وإضافة methanolic ammonia بتركيز ٧ عياري. بعد تبخير المذيبات، تمت تنقية البقية بواسطة chromatography وميضي على silica gel وتصفيتها تتابعياً باستخدام ١٠ ٪ methanol في dichloromethane و ١٠ إلى ٢٥ ٪ methanolic ammonia (تركيز ٧ عياري) في dichloromethane. تم تبخير المذيب إلى الجفاف وسحنه في acetonitrile لإعطاء :

٦٦) 3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[5-methyl-1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine مجم). طيف :

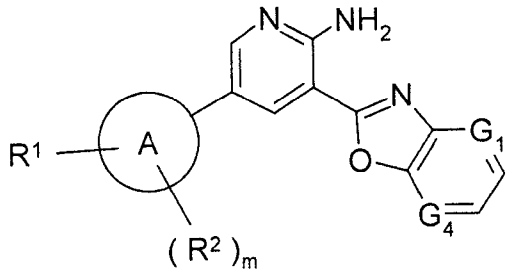
NMR: (DMSOd6) 1.79-1.87 (m, 2H), 1.90-2.01 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.65-2.75 (m, 2H), 3.07-3.15 (m, 2H), 4.23-4.33 (m, 1H), 7.40-7.49 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.67 (bs, 2H), 7.79 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.29 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:.M+H+ 375

المثال رقم ٢٥

باستخدام إجراء مشابه لذلك الموصوف في المثال رقم ٢٤، تم تفاعل pyridine boronate ester المناظر مع bromo-aryl/ غير متجانس أريل المناسب لإعطاء المركبات الموصوفة في الجدول ٩ .

الجدول ٩



G_4	G_1	R^2	m	R^1-A	الرقم والملاحظة
CH	CH		صفر	1-[4-(cyanomethyl)-4-piperidyl]pyrazol-4-yl	[١]
CH	CH	3-methoxy	١	1-(PIPERIDIN-4-YL)PYRAZOL-4-YL	[٢]
CH	CH	3-ethoxy	١	1-(PIPERIDIN-4-YL)PYRAZOL-4-YL	[٣]
CH	CH	5-ethoxy	١	1-(PIPERIDIN-4-YL)PYRAZOL-4-YL	[٤]
CH	CH		صفر	2-(4-METHYLPIPERAZIN-1-YL)THIAZOL-5-YL	[٥]
CH	N	3-methoxy	١	4-(4-METHYLPIPERAZIN-1-YL)PHENYL	[٦]
CH	N		صفر	4-(4-METHYLPIPERAZIN-1-YL)PHENYL	[٧]
CH	N	3-methoxy	١	4-PIPERAZIN-1-YLPHENYL	[٨]
CH	N		صفر	4-PIPERAZIN-1-YLPHENYL	[٩]
N	CH		صفر	4-(4-METHYLPIPERAZIN-1-YL)PHENYL	[١٠]
N	CH		صفر	4-PIPERAZIN-1-YLPHENYL	[١١]
N	CH		صفر	2-(4-METHYLPIPERAZIN-1-YL)THIAZOL-5-YL	[١٢]
CH	CH	3-hydroxymethyl	١	1-(PIPERIDIN-4-YL)PYRAZOL-4-YL	[١٣]
CH	CH	3-methoxymethyl	١	1-(PIPERIDIN-4-YL)PYRAZOL-4-YL	[١٤]
N	CH	3-methyl	١	1-(PIPERIDIN-4-YL)PYRAZOL-4-YL	[١٥]
CH	N	3-methyl	١	1-(PIPERIDIN-4-YL)PYRAZOL-4-YL	[١٦]

[١] تم تحضير مركب [١] وفقاً للإجراء الموصوف في المثال رقم ٢٤ ماعدا أنه تم تنفيذ التفاعل المستخدم في وجود 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloropalladium(II) واستخدام caesium carbonate في صورة قاعدة. تمت إزالة مجموعة *N-tert*-butoxycarbonyl على المنتج الناتج عن طريق معالجة تقليدية باستخدام trifluoroacetic acid كما تم وصفها في المثال رقم ٢٤. أعطى المنتج المشتق الذي تم الحصول عليه (٩٥ مجم) بيانات الخصائص التالية .

طيف :

NMR: (DMSOd6) 1.85-1.96 (m, 2H), 2.11 (bs, 1H), 2.41-2.48 (m, 2H), 2.53-2.62 (m, 2H), 2.76-2.86 (m, 2H), 3.10 (s, 2H), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.69 (bs, 2H), 7.79-7.82 (m, 1H), 7.83-7.87 (m, 1H), 10 8.06 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.60 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:.M+H+ 400

تم تحضير :

tert-butyl 4-(4-bromopyrazol-1-yl)-4-(cyanomethyl)piperidine-1-carboxylate

المستخدم كمادة بادئة كما يلي :

تم تقليب 4-bromo-1*H*-pyrazole (٣٦٢ مجم)، 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (٠,٣٦٨ مل) و *tert*-butyl 4-(cyanomethylene)piperidine-1-carboxylate (٥٤٧ مجم) في acetonitrile (١٠ مل) عند ٤٥ °م لمدة ٦ ساعات. تم تركيز التفاعل الخام على dicalite (تراب أرضي دياتومي) وتمت التنقية بواسطة chromatography وميضي على silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ٠ إلى ٢٠ ٪ ethyl acetate في petrolum ether. تم تبخير المذيب إلى الجفاف لإعطاء

tert-butyl 4-(4-bromopyrazol-1-yl)-4-(cyanomethyl)piperidine-1-carboxylate (٥٧٠ مجم) في صورة رغوة بيضاء .

طيف :

NMR: (DMSOd6) 1.45 (s, 9H), 1.94-2.04 (m, 2H), 2.54-2.62 (m, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.93-3.04 (m, 2H), 3.88 (bs, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.73 (s, 1H)

تم تخليق *tert*-butyl 4-(cyanomethylene)piperidine-1-carboxylate المستخدم كمادة بادئة وفقاً لـ Rodgers et al., US patent application US2007135461.

[٢] تم تحضير مركب [٢] وفقاً للإجراء الموصوف في المثال رقم ٢٤ ماعدا أنه تم تنفيذ التفاعل المستخدم عند ١٢٠ °م .تمت إزالة مجموعة *N-tert*-butoxycarbonyl على المنتج الناتج عن طريق المعالجة التقليدية باستخدام hydrogen chloride بتركيز ٤ عياري في dioxane. أعطى المنتج الذي تم الحصول عليه (٩١ مجم) بيانات الخصائص التالية .

طيف :

NMR: (CDCl3) 1.83-1.95 (m, 2H), 2.13-2.24 (m, 2H), 2.71-2.83 (m, 2H), 3.21-3.31 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.03-4.11 (m, 1H), 6.82 (bs, 2H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.717.77 (m, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.51 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:.391 M+H+

تم تحضير *tert*-butyl 4-(4-bromo-3-methoxy-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate المستخدم كمادة بادئة كما يلي :

تمت إضافة dimethyl sulfate (١,٢٤ مل) إلى 1-acetyl-2*H*-pyrazol-3-one (١,٥ جم) :

(Boulla et al. PCT Fr. Appl. FR2862647) و potassium carbonate (١,٦٤ جم) مذاب في butan-2-one (٣٥ مل). تم تقليب المعلق الناتج عند الارتجاع لمدة ٩٠ دقيقة. تم السماح لخليط التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. تمت إزالة المواد غير الذائبة في المائية بالترشيح وتركيز ناتج الترشيح لإعطاء زيت أسود. تمت إضافة محلول مائي من NaOH (٠,٥٩٥ مل، بتركيز ١٠ عياري) إلى ذلك الزيت الأسود المذاب في THF (٢٠ مل) و methanol (٢٠ مل). تم تقليب المحلول الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. تم تركيز خليط التفاعل إلى الجفاف، وسحبه داخل ethyl acetate، وغسله باستخدام محلول ملحي وتجفيفه باستخدام magnesium sulfate. تم تركيز الطور العضوي لإعطاء 3-methoxypyrazole المطلوب (٠,٧٧٥ جم). طيف :

NMR: (CDCl3) 3.92 (s, 3H), 5.74 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 9.07 (bs,1H)

تمت إضافة محلول من bromine (٠,٤٠٥ مل) في dichloromethane (٨ مل) عند ٠-٥ °م بالتنقيط إلى خليط من 3-methoxypyrazole (٧٧٥ مجم) و Sodium carbonate (١,٦٧ مجم) في dichloromethane (١٦ مل) تحت argon خلال ١٠ دقائق. تم تقليب المعلق الناتج عند ٠-٥ °م لمدة ٣٠ دقيقة. تمت إضافة sodium thiosulfate مائية (٢,٣٧ مل، تركيز ٠,١ عياري) عند ٠-٥ °م إلى المعلق المقلّب وتقليب الخليط الناتج عند صفر - ٥ °م لمدة ساعة. تم السماح لخليط التفاعل ليدفأ إلى درجة حرارة الغرفة وإخماده باستخدام ماء. تم فصل الأطوار. تم استخلاص الطبقة المائية باستخدام dichloromethane. تم غسل الأطوار العضوية المجمعة باستخدام ماء، وتجفيفها باستخدام magnesium sulfate وتركيزه لإعطاء زيت بني. تمت إضافة hydrogen chloride (تركيز ٤ عياري في dioxane) (١,٩٧٥ مل) إلى ذلك الزيت البني. تم تخفيف الخليط

في dioxane وسحنه. تم تجميع الراسب الناتج بالترشيح، وغسله باستخدام dioxane و diethyl ether وتجفيفه إلى وزن ثابت لإعطاء 4-bromo-3-methoxy-1*H*-pyrazole ، ملح hydrochloride (١ جم) في صورة مادة صلبة، التي تم استخدامها بدون تنقية إضافية .

طيف NMR: (DMSOd6) 3.82 (s, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.99 (bs, 2H))

٥ تمت إضافة sodium hydride (٣٥٤ مجم، ٦٠ ٪ موزع في زيت) على دفعات إلى محلول من 4-bromo-3-methoxy-2*H*-pyrazole ، ملح hydrochloride (٧٥٥ مجم) في DMF منزوع الغاز (١٢ مل) تحت argon عند درجة حرارة الغرفة. تم تقليب المعلق الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق. تمت إضافة *tert*-butyl 4-methylsulphonyloxypiperidine-1-carboxylate (١,٠٨٧ جم) إلى المعلق المقلّب. تم تقليب الخليط الناتج عند ٩٠ °م لمدة ٢٠ ساعة. تم السماح ١٠ لخليط التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة، وإخماده باستخدام ماء، وتخفيفه باستخدام ethyl acetate ثم ماء واستخلاصه باستخدام ethyl acetate. تم غسل الأطوار العضوية المجمعة باستخدام محلول ملحي، وتجفيفها باستخدام magnesium sulfate وتركيزها. تمت تنقية البقية بواسطة chromatography وميضي على silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ٠ إلى ٢٠ ٪ ethyl acetate في petrolum ether. تم تبخير المذيب إلى الجفاف لإعطاء :

١٥ *tert*-butyl 4-(4-bromo-3-methoxy-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate (٦٧٠ مجم).

طيف :

NMR: (CDCl3) 1.47 (s, 9H), 1.78 (dd, 1H), 1.83 (dd, 1H), 2.03-2.10 (m, 2H), 2.78-2.93 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.99-4.07 (m, 1H), 4.134.31 (m, 2H), 7.24 (s, 1H)

[٣] تم تحضير مركب [٣] وفقاً لأول جزء من الإجراء الموصوف في المثال رقم ٢٤ ماعدا أنه تم تنفيذ التفاعل المستخدم عند ١٢٠ °م باستخدام خليط :

4:1 mixture of *tert*-butyl 4-(4-bromo-3-ethoxy-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate و *tert*-butyl 4-(4-bromo-5-ethoxy-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate (٤٧٠ مجم). قبل خطوة توزيع *N-tert*-butoxycarbonyl ، تمت إضافة الخليط بواسطة chromatography وميضي على silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ٠ إلى ٧٠ ٪ ethyl acetate في dichloromethane. تم تبخير الجزيئات التي تحتوي على المركب المطلوب إلى الجفاف لإعطاء :

tert-butyl 4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-3-ethoxy-pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(١٦٨ مجم، تصفية تتابعية أولى) و

tert-butyl 4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-5-ethoxy-pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(٤٧ مجم، تصفية تتابعية ثانية).

تمت إزالة مجموعة :

tert-butyl 4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-3-ethoxy-pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(١٢٣ مجم) عن طريق المعالجة باستخدام hydrogen chloride بتركيز ٤ عياري في dioxane. أعطى المنتج المشتق الذي تم الحصول عليه (٧٤ مجم) بيانات الخصائص التالية.

طيف :

NMR: (CDCl3) 1.47 (t, 3H), 1.91-2.01 (m, 2H), 2.192.26 (m, 2H), 2.79-2.88 (m, 2H), 3.59-3.73 (m, 2H), 4.06-4.14 (m, 1H), 4.35 (q, 2H), 6.81 (bs, 2H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.56-7.61 (m, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 8.52-8.57 (m, 25 2H) ؛

٥ طيف كتلة:.405 M+H+

تم تحضير خليط من :

The 4:1 mixture of *tert*-butyl 4-(4-bromo-3-ethoxy-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate and *tert*-butyl 4-(4-bromo-5-ethoxy-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate

المستخدم كمادة بادئة كما يلي :

١٠ وفقاً للإجراء الموصوف للمادة البادئة في [٢] أعلاه، تم تفاعل 1-acetyl-2*H*-pyrazol-3-one (١,٤٢ جم) مع diethyl sulphate to give 3-ethoxypyrazole (١,١٥ جم)؛

طيف :

NMR:(CDCl3) 1.40 (t, 3H), 4.21 (q, 2H), 5.73 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 9.21 (bs, 1H)

تم تفاعل 3-Ethoxypyrazole وفقاً للإجراء الموصوف في [٢] وإزالة المركبات الوسيطة التالية

١٥ على التوالي:

4-Bromo-3-ethoxypyrazole, hydrochloride salt : ٧١٠ مجم ؛

طيف NMR:(DMSO) 1.30 (t, 3H), 4.17 (q, 2H), 4.91 (bs, 2H), 4.76 (s, 1H)

تم عزل :

tert-butyl 4-(4-bromo-3-ethoxy-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate و

tert-butyl 4-(4-bromo-5-ethoxy-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate في صورة خليط ٤ : ١ (٥٧٩ مجم)، زيت عديم اللون، بعد المعالجة بـ chromatography على silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ٠ إلى ٢٠ ٪ ethyl acetate في petrolum ether.

الأيزومر الرئيسي

طيف :

NMR: (CDCl3):1.40 (t, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.77 (d, 1H), 1.82 (d, 1H), 2.03-2.09(m, 2H), 2.80-2.91 (m, 2H), 3.99-4.06 (m, 1H), 4.22 (bs, 2H), 10 4.26 (q, 2H), 7.23 (s, 1H)

الأيزومر الثانوي

طيف :

NMR: (CDCl3) 1.41 (t, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.77 (d, 1H), 1.82 (d, 1H), 2.03-2.09(m, 2H), 2.80-2.91 (m, 2H), 3.99-4.06 (ms, 1H), 4.22 (bs, 2H), 4.38 (q, 2H), 7.31 (s, 1H)

[٤] تمت إزالة مجموعة :

N-tert-butoxycarbonyl group on *tert*-butyl 4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-5-ethoxy-pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(٤٧ مجم، معزولة في [٣] أعلاه) عن طريق المعالجة التقليدية باستخدام hydrogen chloride بتركيز ٤ عياري في dioxane. أعطى مشتق المنتج الذي تم الحصول عليه (١٨ مجم) بيانات الخصائص التالية.

طيف :

NMR: (CDCl3) 1.38 (t, 3H), 1.93-2.01 (m, 2H), 2.10 (dd, 1H), 2.16 (dd, 1H), 2.78-2.87 (m, 2H), 2.28-2.37 (m, 2H), 4.03 (q, 2H), 4.26-4.34 (m, 1H), 6.89 (bs, 2H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.56-7.64 (m, 2H), 7.72-7.78 (m, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.45 (d, 1H) ؛

٥ طيف كتلة:.405 +M+H

[٥] تم تحضير مركب [٥] كما يلي.

تم نقل :

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine (١٥٠ مجم)، 1-(5-bromothiazol-2-yl)-4-methyl-piperazine (١١٧ مجم)،

١٠ bis(triphenylphosphine) palladium (II) chloride (١٥,٦١ مجم) و caesium fluoride (١٦٩ مجم) في دورق ميكروويف وتغطيته. تمت إضافة methanol (١,٥ مل) وإمرار فقاعات argon في المعلق الناتج لمدة ١٠ دقائق. تم تسخين الخليط الناتج في الميكروويف ٣٠٠ وات عند ١٢٠ °م لمدة ٢٠ دقيقة. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة chromatography وميضي على silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ٠ إلى ٣ ٪ methanol في dichloromethane ثم ٣ ٪ إلى ٥ ٪ ١٥ methanolic ammonia بتركيز ٧ عياري في dichloromethane. تم تبخير المذيب إلى الجفاف لإعطاء المنتج، الذي تم تقليبه عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة في acetonitrile (٣ مل)، وتجميعه بالترشيح، وغسله باستخدام acetonitrile وتجفيفه تحت ضغط منخفض عند ٤٠ °م، لإعطاء :

٨٠) 3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)thiazol-5-yl]pyridin-2-amine مجم). طيف :

NMR: (CDCl3) 2.39 (s, 3H), 2.54-2.65 (m, 4H), 3.56-3.65 (m, 4H),-2516.96 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.61 (dd, 1H), 7.74 (dd, 1H), 8.31-8.35 (m, 2H) ؛

٥ طيف كتلة:.M+H+ 393

لا يوجد خطوة نزع الحماية.

[٦] تم تحضير مركب [٦] كما يلي.

تم نقل :

3-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine

١٠

(١٣٨ مجم)، 1-(4-bromo-3-methoxy-phenyl)-4-methyl-piperazine (٩٧ مجم)، bis(triphenylphosphine) palladium (II) chloride (٥٠,١ مجم) و Sodium carbonate (٥٠,٥ مجم) ووضعها في أنبوب مغطى. تمت إضافة DME (٣ مل) وماء (٠,٣ مل). تم إمرار فقاعات argon في الخليط الناتج لمدة ١٠ دقائق ثم تقليبه عند ١٠٠ ° م لمدة ساعة. بعد التبريد، تم تخفيف

١٥ خليط التفاعل باستخدام ethyl acetate (٥ مل)، وترشيحه، وتنقيته بواسطة :

chromatography وميضي على silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ٠ إلى ٥ ٪ methanol في ethyl acetate / dichloromethane (١/١) ثم ٥ ٪ methanolic ammonia بتركيز ٧ عياري في ethyl acetate / dichloromethane (١/١). تم تبخير المذيب إلى الجفاف وسحن المنتج في

acetonitrile (٤ مل)، وتجميعه بالترشيح، وغسله باستخدام acetonitrile وتجفيفه تحت ضـــغط منخفض عند ٤٠ °م، لإعطاء :

to give 5-[2-methoxy-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]-3-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine

٥ (٧٨ مجم).

طيف :

NMR: (CDCl3) 2.40 (s, 3H), 2.61-2.69 (m, 4H), 3.27-3.36 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 6.58 (d, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.91 (bs, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.56 (dd, 1H) ؛

١٠ طيف كتلة: M+H+ 417.

لا يوجد خطوة نزع الحماية .

تم تحضير :

3-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine

١٥ المستخدم كمادة بادئة كما يلي :

تم تعليق 5-bromo-3-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine (٥٠ مجم)، potassium acetate (٥٢,٣ مجم)،

1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloropalladium(II) –dichloromethane فـــائض (٦,٩٤ مجم) و 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (٤٨,٠ مجم) في dioxane (٨٠٠ ميكرولتر) ونزع الغاز عدة مرات باستخدام argon. تم إمرار تيار مـــن argon في المعلق عند ٢٥ °م لمدة ١٥ دقيقة. تم إحكام غلق المعلق الناتج وتقليبه عنـــد ٨٠ °م طـــوال الليل. تم تخفيف خليط التفاعل باستخدام chloroform (٨٠٠ ميكرولتر) وترشيحه. تم سحب البقية داخل ethyl acetate (٣ مل)، وتجميعها بالترشيح لإعطاء :

3-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine

(٣٧,٠ مجم).

طيف :

NMR: (CDCl3) 1.31 (s, 12H), 5.97 (bs, 2H), 7.24 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 8.49 (dd, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.65 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:339 +M+H

تم تحضير :

1-(4-bromo-3-methoxy-phenyl)-4-methyl-piperazine

المستخدم كمادة بادئة كما يلي :

تمت إضافة Sodium triacetoxyhydroborate (٢٥,٩ مجم) :

1-(4-bromo-3-methoxy-phenyl)piperazine (٣٠ مجم)، :

N-ethyl-N-isopropyl-propan-2-amine (٠,٠٣٠ مل) وإذابة ٣٧ ٪ formaldehyde مائي (٨,٠١ ميكرولتر) في dichloromethane (١ مل). تم تقليب الخليط الناتج عند ٢٥ °م لمدة ساعتين. تم إخماد خليط التفاعل باستخدام محلول مائي مشبع من sodium hydrogencarbonate (٥ مل) واستخلاصه باستخدام ethyl acetate (٢x ١٠ مل). تم تجفيف الأطوار العضوية المجمعة باستخدام magnesium sulfate وتركيزها لإعطاء :

1-(4-bromo-3-methoxy-phenyl)-4-methyl-piperazine (٢٥,٠٠ مجم).

طيف :

NMR: (CDCl3) 2.38 (s, 3H), 2.60 (bs, 4H), 3.17-3.28 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 6.41 (dd, 1H), 6.47 (d, 1H), 7.36 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:286 +M+H

تم تحضير :

1-(4-bromo-3-methoxy-phenyl)piperazine

المستخدم كمادة بادئة وفقاً لـ Page 88 of Pennel, et al. PCT Int WO 2005056015.

[٧] تم تحضير مركب [٧] وفقاً للإجراء الموصوف في [٦] باستخدام :

1-(4-bromophenyl)-4-methyl-piperazine. أعطى المنتج المشتق الذي تم الحصول عليه (٣٧ مجم) بيانات الخصائص التالية .

طيف :

NMR: (CDCl3) 2.39 (s, 3H), 2.57-2.70 (m, 4H), 3.24-3.38 (m, 4H), 6.88 (bs, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.33 (dd, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.88 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.58 (dd, 1H) ؛

٥ طيف كتلة:387 +M+H

[٨] تم تحضير مركب [٨] وفقاً للإجراء الموصوف في [٦] أعلاه. تمت إزالة مجموعة :

N-tert-butoxycarbonyl على المنتج الناتج عن طريق المعالجة التقليدية باستخدام hydrogen chloride بتركيز ٤ عياري في dioxane. أعطى المنتج المشتق الذي تم الحصول عليه (٧٢ مجم) بيانات الخصائص التالية .

١٠ طيف :

NMR: (CDCl3) 3.04-3.14 (m, 4H), 3.20-3.28 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 6.58 (d, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.93 (bs, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.56 (dd, 1H) ؛

طيف كتلة:403 +M+H

١٥ تم تحضير :

tert-butyl 4-(4-bromo-3-methoxy-phenyl)piperazine-1-carboxylate

المستخدم كمواد بادئة كما يلي :

تمت إضافة bromine (٠,٧١٥ مل) بالتنقيط إلى *tert*-butyl 4-(3-methoxyphenyl)piperazine-1-carboxylate (٣,٤ جم) مذاب في acetic acid بارد (٢٥ مل) تحت argon. تم تقليب المحلول الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٩٠ دقيقة. تم تركيز خليط التفاعل إلى الجفاف وتخفيفه باستخدام ethyl acetate، dichloromethane ومحلول sodium bicarbonate مشبع مائي. تم تقليب الأطوار، وفصلها وتجفيف الطور العضوي باستخدام magnesium sulfate وتركيزه في وجود silica gel. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة chromatography وميضي على silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ١٠ إلى ٢٠ ٪ ethyl acetate في petrolum ether. تم تبخير المذيب إلى الجفاف لإعطاء *tert*-butyl 4-(4-bromo-3-methoxy-phenyl)piperazine-1-carboxylate (١,٧٧٠ جم، ٤١,٠ ٪).

طيف :

NMR: (CDCl3) 1.48 (s, 9H), 3.08-3.17 (m, 4H), 3.54-3.62 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 6.40 (dd, 1H), 6.47 (d, 1H), 7.37 (d, 1H)

[٩] تم تحضير مركب [٩] وفقاً للإجراء الموصوف في [٦] أعلاه. تمت إزالة مجموعة : *N*-*tert*-butoxycarbonyl على المنتج الناتج عن طريق المعالجة التقليدية باستخدام :

hydrogen chloride بتركيز ٤ عياري في dioxane. تم استخدام :

Tert-butyl 4-(4-bromophenyl)piperazine-1-carboxylate كمادة بادئة. أعطى المنتج الذي تم الحصول عليه (٣٥ مجم) بيانات الخصائص التالية .

طيف :

NMR: (CDCl3) 3.03-3.13 (m, 4H), 3.18-3.26 (m, 4H), 6.94 (bs, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.33 (dd, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.89 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.58 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:M+H+ 373

[١٠] تم تحضير مركب [١٠] وفقاً للإجراء الموصوف في [٥] أعلاه باستخدام :

٥ 3-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine and 1-(4-bromophenyl)-4-methyl-piperazine

لا يوجد خطوة نزع الحماية وأعطى المنتج الذي تم الحصول عليه (٧٢ مجم) بيانات الخصائص التالية.

طيف :

١٠ NMR: (CDCl3) 2.39 (s, 15 3H), 2.59-2.67 (m, 4H), 3.26-3.35 (m, 4H), 6.88 (bs, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.52 (d, 2H), 8.04 (dd, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.57 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:M+H+ 387

تم تحضير :

١٥ 3-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine and 1-(4-bromophenyl)-4-methyl-piperazine

المستخدم كمواد بادئة كما يلي :

تم تعليق :

3-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine

(١ جم)، potassium acetate (١,٠٤٥ جم)، $Pd(dppf)Cl_2$ (٠,١٣٩ جم) و

4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (٠,٩٦٠ جم) في dioxane (١٥ مل) وونزع الغاز عدة مرات باستخدام argon. تم إحكام غلق المعلق الناتج وتقليبه عند ٨٠ °م طوال الليل. تم تخفيف خليط التفاعل باستخدام chloroform (١٥ مل)، وتبخيره وتركيزه. تم سحب البقية داخل ethyl acetate (١٠ مل)، وتجميعها بالترشيح، وغسلها باستخدام ethyl acetate (١٠ مل) لإعطاء :

3-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine

(٧٨٢ مجم).

طيف :

NMR: (CDCl3) 1.37 (s, 12H), 5.98 (bs, 2H), 7.35 (dd, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.81 (d, 1H) ؛

طيف كتلة: M+H+ 339

[١١] تم تحضير مركب [١١] وفقاً للإجراء الموصوف في [٥] أعلاه باستخدام :

t *tert*-butyl 4-(4-bromophenyl)piperazine-1-carboxylate. تمت إزالة مجموعة :

N-tert-butoxycarbonyl على المنتج الناتج عن طريق المعالجة التقليدية باستخدام :

hydrogen chloride بتركيز ٤ عياري في dioxane. أعطى المنتج المشتق الذي تم الحصول عليه (٧٥ مجم) بيانات الخصائص التالية.

٥ طيف :

NMR: (CDCl3) 3.04-3.11 (m, 4H), 3.19-3.26 (m, 4H), 6.87 (bs, 2H), 7.04 (d, 2H),-254-7.37 (dd, 1H), 7.52 (d, 2H), 8.04 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.57 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:373 +M+H

[١٢] تم تحضير مركب [١٢] وفقاً للإجراء الموصوف في [٥] أعلاه. لا يوجد خطوة نزع الحماية. أعطى المنتج المشتق الذي تم الحصول عليه (٢٢ مجم) بيانات الخصائص التالية.

طيف :

NMR: (CDCl3) 2.38 (s, 3H), 2.52-2.64 (m, 4H), 3.54-3.63 (m, 4H), 6.91 (bs, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.38 (dd, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.35-8.39 (m, 2H), 8.40 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:394 +M+H

[١٣] تم تحضير مركب [١٣] وفقاً لأول جزء من الإجراء الموصوف في المثال رقم ٢٤ باستخدام :

tert-butyl 4-[4-bromo-3-(hydroxymethyl)pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate and 3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine

ماعدا أنه تم تنفيذ التفاعل المستخدم ١٢٠ ° م. تمت إزالة مجموعة *N-tert*-butoxycarbonyl على المنتج الناتج عن طريق المعالجة التقليدية باستخدام hydrogen chloride بتركيز ٤ عياري في dioxane. أعطى المنتج المشتق الذي تم الحصول عليه (١٥ مجم) بيانات الخصائص التالية طيف :

NMR:(CDCl3) 1.92 (dd, 1H), 1.96 (dd, 1H), 2.1715 2.25 (m, 2H), 2.27 (bs, 1H), 2.74-2.85 (m, 2H), 3.22-3.32 (m, 2H), 4.19-4.29 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 6.92 (bs, 2H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.71-7.78 (m, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.44 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:.M+H+ 391

تم تحضير :

tert-butyl 4-[4-bromo-3-(hydroxymethyl)pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate المستخدم كمواد بادئة كما يلي :

تمت إضافة sodium tetrahydroborate (٣٥,٧ مجم) إلى :

4-bromo-2*H*-pyrazole-3-carbaldehyde (١٥٠ مجم) وتعليقه في 2-propanol (١٠ مل). تم تقليب المعلق الناتج عند ٢٥ ° م لمدة ساعة. تمت إضافة قطرات قليلة من acetic acid وتركيز المحلول إلى الجفاف. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة chromatography وميضي على silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ١٠٠ ٪ ethyl acetate. تم تبخير المذيب إلى الجفاف لإعطاء :

(4-bromo-2H-pyrazol-3-yl)methanol (١١٠ مجم).

طيف NMR:(DMSOd6 + TFAd) 4.44 (s, 2H), 7.69 (s, 1H)؛ طيف كتلة:.$M+H^+$ 177-179

تمت إضافة sodium hydride (٠,٢٧١ جم، ٦٠ ٪ موزع في زيت) إلى :

(4-bromo-2H-pyrazol-3-yl)methanol (١ جم) مذاب في DMF منزوع الغاز (٢٠ مل) تحت nitrogen. تم تقليب المحلول الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق. تمت إضافة :

Tert-butyl 4-methylsulphonyloxypiperidine-1-carboxylate (١,٥٧٨ جم) وتقليب المحلول الناتج عند ٩٠ ° م تحت nitrogen. تمت إضافة sodium hydride إضافي (٠,٠٦٨ جم،٦٠ ٪ في زيت) عند ٤٠ ° م وتقليب الخليط لمدة ساعتين عند ٩٠ ° م. تم السماح لخليط التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة تحت التقليب، وإخماده باستخدام ماء وتخفيفه باستخدام ethyl acetate. تم استخلاص الطبقة المائية باستخدام ethyl acetate. تم غسل الأطوار العضوية المجمعة باستخدام محلول مائي مشبع من محلول ملحي وتركيزه في وجود سرعة جيدة كافية لإعطاء الخام، الذي تمت تنقيته بواسطة chromatography وميضي على silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ٠ إلى ٩٠ ٪ ethyl acetate في petrolum ether. تم تبخير المذيب إلى الجفاف لإعطاء المنتجات :

tert-butyl 4-[4-bromo-5-(hydroxymethyl)pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate (٠,٤٦٨ جم)

طيف :

NMR: (DMSOd6) 1.41 (s, 9H), 1.73-1.94 (m, 4H), 2.87 (bs, 2H), 3.984.11 (m, 2H), 4.52 (d, 2H), 4.52-4.58(m, 1H), 5.43 (t, 1H), 7.53 (s, 1H))

tert-butyl 4-[4-bromo-3-(hydroxymethyl)pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(٠,٨٥٦ جم) طيف :

MR: (DMSOd6) 1.41 (s, 9H), 1.71 (dd, 1H), 1.76 (dd, 1H), 1.92-2.01 (m, 2H), 2.87 (bs, 2H), 4.02 (bs, 2H), 4.25-4.37 (m, 1H), 4.34 (d, 2H), 5.01 (t, 1H), 7.98 (s, 1H))

يمكن أيضاً تحضير مركب [١٣] باستخدام الطريقة التالية :

٥ تم تقليب sodium tetrahydroborate (٤٢,٦ مجم) و

tert-butyl 4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-3-formyl-pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(٥٥٠ مجم) في methanol (١٠ مل) عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة. تم عدم إكمال التفاعل وإضافة sodium tetrahydroborate إضافي (٤٢,٦ مجم) عند درجة حرارة الغرفة وتقليب خليط ١٠ التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة. تم تخفيف خليط التفاعل باستخدام dichloromethane (١٠٠ مل) وغسله باستخدام ماء (٢ x ٢٠ مل)، وتجفيفه باستخدام magnesium sulfate وتركيزه إلى الجفاف. تمت إذابة البقية في dichloromethane (٢ مل) وتبريد المحلول إلى صفر °م وتمت المعالجة باستخدام trifluoroacetic acid (٣ مل). تم السماح للمحلول الناتج ليقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة وبعد ذلك التركيز إلى الجفاف. ١٥ تمت إعادة إذابة البقية في methanolic ammonia (تركيز ٧ عياري، ٥ مل) وامتصاصها على silica وتنقيتها بواسطة chromatography وميضي على silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ٠ إلى ١٥ ٪ methanolic ammonia (تركيز ٧ عياري) في dichloromethane. تم تبخير المذيب إلى الجفاف لإعطاء :

[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-1-(4-piperidyl)pyrazol-3-yl]methanol

(٤٤٠ مجم) في صورة مادة صلبة.

تم تحضير :

tert-butyl 4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-3-formyl-pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

المستخدم كمادة بادئة كما يلي:

تم تقليب 4-bromo-2*H*-pyrazole-3-carbaldehyde (٣ جم)، potassium carbonate (٣,٣٢ جم) و tert-butyl 4-methylsulfonyloxypiperidine-1-carboxylate (٦,٢٣ جم) في acetonitrile (١٥٠ مل) عند الارتجاع طوال الليل. تمت غزالة الراسب الناتج بالترشيح وتركيز ناتج الترشيح وتنقيته بواسطة chromatography وميضي على silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ٠ إلى ٢٠ ٪ ethyl acetate في petrolum ether. تم تبخير المذيب إلى الجفاف لإعطاء :

tert-butyl 4-(4-bromo-3-formyl-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate (٤,١٠ جم) في صورة زيت رائق عديم اللون الذي تمت بلورته مع التقليب.

طيف :

NMR: (CDCl3) 1.48 (s, 9H), 1.92 (dd, 1H), 1.96 (dd, 1H), 2.10-2.18 (m, 2H), 2.81-2.97 (m, 2H), 4.27 (bs, 2H), 4.28-4.38 (m, 1H), 7.543 (s, 1H), 9.96 (s, 1H) ؛

طيف كتلة:.M+H+ 360

تم تقليب معلق من :

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine (٠,٣ جم)، tert-butyl 4-(4-bromo-3-formyl-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate (٠,٣٦٢ جم)، potassium carbonate (٠,٣٣٥ جم) و tetrakis (triphenylphosphine) بـــ palladium (٠,٠٩٣ جم) فيacetonitrile منزوع الغاز (٥٠ مل) عند الارتجاع طوال الليل. تم تبريد المعلق الناتج إلى درجة الحرارة المحيطة، وترشيحه، وغسله باستخدام dichloromethane (٣ x ٢٠ مل) وتركيز ناتج الترشيح. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة chromatography وميضي علـــى silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ٥ إلى ٩٠ ٪ ethyl acetate في petrolum ether. تم تبخير المذيب إلى الجفاف لإعطاء :

tert-butyl 4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-3-formyl-pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(٠,٣٧٠ جم) في صورة مادة صلبة.

طيف :

NMR: (DMSOd6) 1.44 (s, 9H), 1.87 (dd, 1H), 1.92 (dd, 1H), 2.09-2.18 (m, 2H), 2.97 (bs, 2H), 4.04-4.16 (m, 2H), 4.52-4.61 (m, 1H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.82 (bs, 2H), 7.85 (dd, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 9.99 (s, 1H) ؛

طيف كتلة:.M+H+ 489

يمكن أيضاً تحضير مركب [١٣] باستخدام الطريقة التالية :

تم نقل :

tert-butyl N-[3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-pyridyl]-N-tert-butoxycarbonyl-carbamate

(٢٣٧ مجم) :

tert-butyl 4-(4-bromo-3-(hydroxymethyl)-1H-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate

(١٥٩ مجم)، potassium phosphate (٢٢٥ مجم) و trisdibenzilideneacetone dipalladium (٢٠,١٩ مجم) و tricyclohexylphosphine (١٢,٣٧ مجم) إلى دورق ميكروويف، وغلقه وإضافة ١، ٤-dioxane (٤ مل) وماء (٤٠٠ ميكرولتر). تم إمرار فقاعات argon خلال المعلق عند ٢٥ °م لمدة ٥ دقائق. تم تقليب الخليط عند ١٢٠ °م لمدة ساعتين. تم السماح لخليط التفاعل ليبرد، تمت إضافة Dicalite Speed Plus (Acros Chemicals) وتركيز الخليط. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة chromatography وميضي على silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ٥٠ إلى ١٠٠ ٪ ethyl acetate في petrolum ether. تم تبخير المذيب إلى الجفاف لإعطاء :

tert-butyl 4-[4-[5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-6-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)-3-pyridyl]-3-(hydroxymethyl)pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(١٥٠ مجم). تمت إزالة مجموعات *N-tert*-butoxycarbonyl على المنتج الناتج عن طريق المعالجة التقليدية باستخدام trifluoroacetic acid لإعطاء :

[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-1-(4-piperidyl)pyrazol-3-yl]methanol

(٤٩,٠ مجم) في صورة مادة صلبة .

تم تحضير :

tert-butyl N-[3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-pyridyl]-N-tert-butoxycarbonyl-carbamate

المستخدم كمادة بادئة كما يلي :

تمت إضافة *N,N*-dimethylpyridin-4-amine (٤٢,١ مجم) إلى :

٥ 3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-bromo-pyridin-2-amine (٥٠٠ مجم) و

di-tert-butyl dicarbonate (١,٠٦٩ جم) معلق في DMF (٥ مل). تم تقليب الخليط الناتج عند ٢٥ °م لمدة ٤٨ ساعة. تم إخماد خليط التفاعل باستخدام محلول مائي مشبع من :

sodium hydrogencarbonate (١٥ مل). تم تجميع الراسب الناتج بالترشيح، وغسله باستخدام ماء وتجفيفه. تم سحب الخام داخل ethyl acetate وترشيحه خلال طبقة من silica gel. تم تركيز

١٠ ناتج الترشيح الناتج لإعطاء :

tert-butyl N-[3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-bromo-2-pyridyl]-N-tert-butoxycarbonyl-carbamate

(٧١٠ مجم) في صورة مادة صلبة.

طيف :

١٥ NMR: (CDCl3): 1.32 (s, 18H), 7.37-7.44 (m, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.81 (d, 1H) ؛

طيف كتلة : M+H+491

تم تعليق :

tert-butyl N-[3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-bromo-2-pyridyl]-N-tert-butoxycarbonyl-carbamate

(٤,٧٨ جم)، potassium acetate (٢,٩٧ جم)، $PdCl_2(dppf)$ (٠,٣٩٤ جم) و

4,4,5,5-tetramethyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolane (٢,٧٢ جم) في dioxane (٤٥ مل). تم نزع الغاز من الخليط باستخدام nitrogen عند ٢٥ °م. تم تقليب المعلق الناتج عند ٨٠ °م تحت nitrogen لمدة ٣ ساعات. تم تخفيف خليط التفاعل باستخدام ethyl acetate (٤٥ مل). تمت إزالة المواد غير الذائبة في المائية بالترشيح وتركيز ناتج الترشيح. تمت معالجة الزيت الأسود بالموجات الصوتية في petrolum ether (٩٠ مل) لمدة ١٠ دقائق. تم تجميع المادة الصلبة الناتجة بالترشيح، وغسلها باستخدام petrolum ether وتجفيفها، لإعطاء خام :

tert-butyl N-[3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-pyridyl]-N-tert-butoxycarbonyl-carbamate

(٥,١٠ جم) في صورة مادة صلبة.

طيف :

NMR: (CDCl3): 1.29 (s, 18H), 1.40 (s, 12H), 7.34-7.44 (m, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 8.97 (d, 1H), 9.03 (d, 1H)

[١٤] تم تحضير مركب [١٤] وفقاً للإجراء الموصوف في المثال رقم ٢٤ ماعدا أنه تم تنفيذ التفاعل المستخدم عند ١٢٠ °م. تمت إزالة مجموعة N-tert-butoxycarbonyl على المنتج الناتج عن طريق المعالجة التقليدية باستخدام hydrogen chloride بتركيز ٤ عياري في dioxane. أعطى المنتج المشتق الذي تم الحصول عليه (١٥ مجم) بيانات الخصائص التالية .

طيف :

NMR: (CDCl3) 1.93 (dd, 1H), 1.98 (dd, 1H), 2.19-2.29 (m, 2H), 2.76-2.84 (m, 2H), 3.25-3.32 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 4.23-4.31 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 6.89 (bs, 2H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.73-7.77 (m, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.51 (d, 1H)؛

طيف كتلة:.M+H+ 405

تم تحضير :

tert-butyl 4-[4-bromo-3-(methoxymethyl)pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

كربوكسيلات المستخدم كمواد بادئة كما يلي :

تمت إضافة sodium hydride (٥٧,٧ مجم، ٦٠ ٪ في زيت) إلى tert-butyl 4-[4-bromo-3-(hydroxymethyl)pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate (٢٠٠ مجم) مذاب في DMF منزوع الغاز (٢ مل) تحت nitrogen. تم تقليب المحلول الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق. تمت إضافة dimethyl sulfate (٠,٠٦٨ مل) وتقليب المحلول الناتج عند ٢٥ °م لمدة ساعة. تم إخماد خليط التفاعل باستخدام ماء وتخفيفه باستخدام ethyl acetate. تم استخلاص الطبقة المائية باستخدام ethyl acetate. تم غسل الأطوار العضوية المجمعة باستخدام محلول مائي مشبع من

محلول ملحي، وتجفيفها باستخدام magnesium sulfate وتركيزها في وجود silica gel لإعطاء الخام، الذي تمت تنقيته بواسطة chromatography وميضي على silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ٠ إلى ١٠٠ ٪ ethyl acetate في petrolum ether. تم تبخير المذيب إلى الجفاف لإعطاء tert-butyl 4-[4-bromo-3-(methoxymethyl)pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate (١٨٠ مجم).

طيف :

NMR:(DMSOd6) 1.41 (s, 9H), 1.71 (dd, 1H), 1.76 (dd, 1H), 1.96 (bs, 1H), 1.98 (bs, 1H), 2.87 (bs, 2H), 3.22 (3H), 4.02 (bs, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.29-4.36 (m, 1H), 8.04 (s, 1H).

تم تبخير المذيب إلى الجفاف لإعطاء المنتجين في صورة مواد صلبة بيضاء: كان الأيزومر الثانوي tert-butyl 4-[4-bromo-3-(methoxymethyl)pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate (٠,٤٦٨ جم)

طيف :

NMR: (DMSOd6) 1.41 (s, 9H), 1.73-1.94 (m, 4H), 2.87 (bs, 2H), 3.984.11 (m, 2H), 4.52 (d, 2H), 4.52-4.58(m, 1H), 5.43 (t, 1H), 7.53 (s, 1H)

يمكن أيضاً تحضير مركب [١٤] باستخدام الطريقة التالية :

تم نزع الغاز من خليط من :

tert-butyl N-[3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-pyridyl]-N-tert-butoxycarbonyl-carbamate

(٨٠٨ مجم):

tert-butyl 4-(4-bromo-3-(methoxymethyl)-1H-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate

(٤٣٩ مجم)، trisdibenzylideneacetone dipalladium (٥٣,٧ مجم)، :

dicyclohexyl-[2-(2,6-dimethoxyphenyl)phenyl]phosphane (٤٨,٢ مجم) و potassium phosphate (٠,٢٣٣ جم) في خليط من dioxane (١٤ مل) وماء (٣٥٠ ميكرولتر). تم تقليب المعلق الناتج عند ١٢٠ °م لمدة ٣ ساعات تحت argon. بعد تبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة تم تركيز المذيب، وإضافة ethyl acetate (٨٠ مل) وماء (٢٠ مل). تم غسل المادة العضوية باستخدام محلول ملحي، وتجفيفه باستخدام magnesium sulfate، وترشيحه وتبخيره تحت ضغط منخفض. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة chromatography وميضي على :

silica gel وتصفيتها تتابعياً باستخدام ٣٠ إلى ٨٠ ٪ ethyl acetate في petrolum ether. تم تبخير المذيب إلى الجفاف لإعطاء :

tert-butyl 4-[4-[5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-6-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)-3-pyridyl]-3-(methoxymethyl)pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(٦١٦ مجم). تمت إزالة مجموعة *N-tert*-butoxycarbonyl على المنتج الناتج عن طريق المعالجة التقليدية باستخدام hydrogen chloride في isopropanol لإعطاء :

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-(methoxymethyl)-1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine

(٣٠٠ مجم).

[١٥] تم تحضير مركب [١٥] وفقاً للإجراء الموصوف في المثال رقم ٢٤. تمت إزالة مجموعة *N-tert*-butoxycarbonyl على المنتج الناتج عن طريق المعالجة التقليدية باستخدام trifluoroacetic acid. أعطى المنتج الذي تم الحصول عليه بيانات الخصائص التالية :

طيف :

NMR: (DMSOd6) 1.77 (dd, 1H), 1.82 (dd, 1H), 1.92-2.00 (m, 2H), 2.09 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.54-2.62 (m, 2H), 3.00-3.09 (m, 2H), 4.06-4.16 (m, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.67 (bs, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.37-8.41 (m, 2H) ؛

طيف كتلة:.376 M+H+

[١٦] تم تحضير مركب [١٦] وفقاً للإجراء الموصوف في المثال رقم ٢٤. تمت إزالة مجموعة N-tert-butoxycarbonyl على المنتج الناتج عن طريق المعالجة التقليدية باستخدام trifluoroacetic acid. أعطى المنتج الذي تم الحصول عليه بيانات الخصائص التالية :

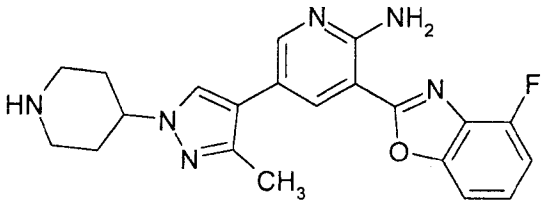
طيف :

NMR: (DMSOd6): 1.79 (dd, 1H), 1.84 (dd, 1H), 1.94-2.03 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.57-2.67 (m, 2H), 3.03-3.12 (m, 2H), 4.08-4.19 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.68 (bs, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.24 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 841 (d, 1H), 8.56 (dd, 1H) ؛

طيف كتلة:.M+H+ 376

المثال رقم ٢٥أ

3-(4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-methyl-1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine



تم تحضير المثال رقم ٢٥أ وفقاً للإجراء الموصوف في المثال رقم ٢٤ باستخدام :

3-(4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine و *tert*-butyl 4-(4-bromo-3-methyl-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate

كمواد بادئة. تمت إزالة مجموعة *N-tert*-butoxycarbonyl على المنتج الناتج عن طريق المعالجة التقليدية باستخدام trifluoroacetic acid. أعطى المنتج الذي تم الحصول عليه بيانات الخصائص التالية :

طيف :

NMR: (DMSOd6): 1.74-1.86 (m, 2H), 1.91-2.02 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.54-2.63 (m, 2H), 2.99-3.10 (m, 2H), 4.06-4.17 (m, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.47 (ddd, 1H), 7.61 (bs, 2H), 7.68 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.38 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:.5 $M+H^+$ 393

تم تحضير :

3-(4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine

المستخدم كمادة بادئة كما يلي :

تم تقليب حمض 2-amino-5-bromo-pyridine-3-carboxylic acid (١ جم) و

٥ 2-amino-3-fluoro-phenol (٠,٥٨٦ جم) في polyphosphoric acid عند ٢٠٠ °م لمدة ٢٢ ساعة. بعد التبريد، تمت إضافة ماء (٧٥ مل) وتقليب الخليط لمدة ٣٠ دقيقة. تم تحويل الخليط إلى قاعدة برقم هيدروجيني ١٢ باستخدام محلول sodium hydroxide مركز (تركيز ٦ عياري و٢ عياري). تم ترشيح المادة الصلبة، وغسلها باستخدام ماء (٣ X ٢٠ مل)، وإيثر (٣ X ١٠ مل). بعد التجفيف تحت ضغط منخفض فوق phosphorus pentoxide؛ تم الحصول على مركب ١٠ 5-bromo-3-(4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)pyridin-2-amine (٠,٩٩٥ جم) في صورة مادة صلبة التي تم استخدامها بدون تنقية إضافية في الخطوة التالية .

طيف :

NMR: (DMSOd6): 7.34 (dd, 1H), 7.50 (ddd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.81 (bs, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.38 (d, 1H) ؛

١٥ طيف كتلة:M+H+ 307-309

تم تعليق خليط من : 5-bromo-3-(4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)pyridin-2-amine (٩٥٥ مجم)، potassium acetate (٩٤٣ مجم)، $PdCl_2(dppf)$ (١٢٥ مجم) و

4,4,5,5-tetramethyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolane (٨٦٦ مجم) في dioxane (١٥ مل). تم إمرار فقاعات argon خلال المعلق عند درجة الحرارة المحيطة لمدة ١٥ دقيقة. تم إحكام غلق المعلق الناتج وتقليبه عند ٨٠ °م لمدة ١٥ ساعة. تم تخفيف خليط التفاعل باستخدام chloroform (٥٠ مل) وتقليبه لمدة ٢٠ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. تمت إزالة المواد غير الذائبة في المائية بالترشيح، وغسله باستخدام chloroform – وتجفيفه. تم تركيز ناتج الترشيح لإعطاء مادة صلبة صمغية، التي تم سحبها داخل ethyl acetate (٣٠ مل) وتقليبها لمدة ١٠ دقائق. تم تجميع المادة الصلبة الناتجة بالترشيح، وغسلها باستخدام ethyl acetate، diethyl ether وpetrolum ether لتعطي بعد التجفيف تحت ضغط منخفض عند ٥٠ °م،

3-(4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine

(٨٧٣ مجم) في صورة مادة صلبة.

طيف :

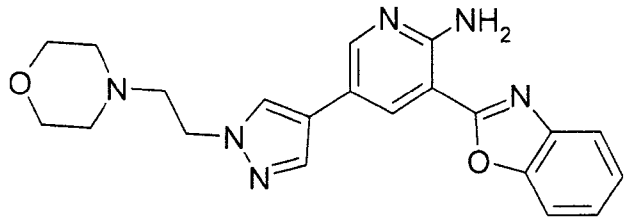
NMR: (CDCl3): 1.37 (s, 12H), 5.97 (bs, 2H), 7.08 (dd, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 7.39 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.69 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:356 M+H+

مثال رقم ٢٦:

لإعطاء :

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(2-morpholinoethyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine



تمت إضافة 4-(2-Chloroethyl)morpholine hydrochloride (١٠١ مجم) إلى محلول مقلب 3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-2-amine (١٥٠ مجم، ٠,٥٤ مول) و potassium carbonate (١٦٤ مجم، ١,١٩ مول) مذاب في DMA(١ مل) خلال ٥ دقائق. تم تقليب المحلول الناتج عند ١٢٠ °م لمدة ٧ ساعات. تم ترشيح الخليط. تمت تنقية خليط التفاعل بواسطة HPLC تحضيري باستخدام عمود طور عكسي من Waters X-Terra (C-18، ٥ ميكرون silica، قطر ١٩ مم، طول ١٠٠ مم، معدل التدفق ٤٠ مل / دقيقة) وخلائط قطبية متناقصة من ماء (تحتوي على ١ ٪ acetic acid) و acetonitrile كمادة تصفية تتابعية. تم تبخير الجزيئات التي تحتوي على المركب المطلوب إلى الجفاف لإعطاء :

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(2-morpholinoethyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine

طيف :

NMR: (CDCl3) 2.27-2.58 (m, 4H), 2.88 (t, 2H), 3.68-3.77 (m, 4H), 4.30 (t, 2H), 6.90 (bs, 2H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.74-7.77 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.39 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:.M+H+ 391

تم تحضير 3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-2-amine كما يلي :

تمت إضافة hydrogen chloride (١٦,٢٦ مل، N٤ في dioxane) إلى معلق مقلّب من : 3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(1-tetrahydropyran-2-ylpyrazol-4-yl)pyridin-2-amine (٤,٧ جم) مذاب في ethanol (٣٠ مل). تم تقليب الخليط الناتج عند ٢٥ °م لمدة ساعتين. تم تبخير التفاعل تحت ضغط منخفض، وامتصاصه على silica gel وتنقيته بواسطة chromatography وميضي على silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ٢٠ إلى ٨٠ ٪ methanolic ammonia (تركيز ٧ عياري) في dichloromethane. تم تبخير المذيب إلى الجفاف لإعطاء 3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-2-amine (٣,٣٥ جم).

طيف :

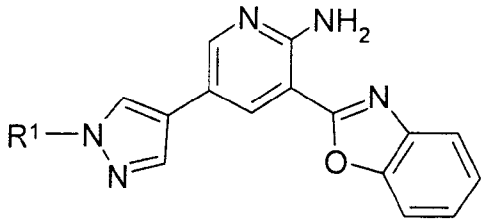
NMR:(CDCl3) 7.39-7.50 (m, 2H), 7.65 (bs, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.98 (bs, 1H), 8.24 (bs, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.55 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:M+H+ 278

أمثلة ٢٧

باستخدام إجراء مشابه لذلك الموصوف في المثال رقم ٢٦، تم تفاعل 3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-2-amine مع عامل ألكلة alkylating agent مناسب لإعطاء المركبات المطلوبة في الجدول ١٠. وإذا تمت الإشارة إلى غير ذلك، تكون عوامل الألكلة المناسبة المطلوبة متاحة تجارياً .

الجدول ١٠



الرقم والملاحظة	R^1
[١]	(1-methylpiperidin-3-yl)methyl
[٢]	3-pyrrolidin-1-ylpropyl
[٣]	2-pyrrolidin-1-ylethyl
[٤]	3-dimethylaminopropyl
[٥]	2-dimethylaminoethyl
[٦]	(1S,5S)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl
[٧]	tetrahydropyran-4-yl

[١] تم استخدام :

3-(chloromethyl)-1-methyl-piperidine hydrochloride

كعامل ألكلة alkylating agent في تحضير ذلك المنتج. أعطى المنتج النهائي بيانات الخصائص التالية .

طيف :

NMR: (CDCl3): 1.03-1.16 (m, 1H), 1.68-1.83 (m, 3H), 1.94-2.04 (m, 1H), 2.14 (bs, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.39 (bs, 1H), 2.81-2.92 (m, 2H), 4.12 (d, 2H), 6.98 (bs, 2H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.73-7.77 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.40 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:.M+H+ 389

[٢] تم استخدام 1-(3-chloropropyl)pyrrolidine كعامل ألكلة alkylating agent في تحضر ذلك المنتج. أعطى المنتج النهائي بيانات الخصائص التالية.

طيف :

NMR: (CDCl3) 1.87-1.97 (m, 4H), 2.24-2.32 (m, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.82-2.91 (m, 4H), 4.27 (t, 2H), 7.11 (bs, 2H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.58-7.76 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.73-7.77 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.41 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:.M+H+ 389

[٣] تم استخدام :

1-(2-chloroethyl)pyrrolidine hydrochloride

كعامل ألكلة alkylating agent في تحضير ذلك المنتج. أعطى المنتج النهائي بيانات الخصائص التالية .

طيف :

NMR: (CDCl3) 1.78-1.89 (m, 4H), 2.61-2.71 (m, 4H), 3.10 (t, 2H), 4.39 (t, 2H), 6.95 (bs, 2H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.40 5 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:.M+H+ 375

[٤] تم استخدام :

3-chloro-N,N-dimethyl-propan-1-amine hydrochloride

كعامل ألكلة alkylating agent في تحضير ذلك المنتج. أعطى المنتج النهائي بيانات الخصائص التالية .

طيف :

NMR: (CDCl3) 2.15-2.27 (m, 2H), 2.39 (s, 6H), 2.52 (t, 2H), 4.29 (t, 2H), 7.02 (bs, 2H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.73-7.77 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.40 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:.363 +M+H

[٥] تم استخدام :

2-chloro-N,N-dimethyl-ethanamine hydrochloride

كعامل ألكلة alkylating agent في تحضير ذلك المنتج. أعطى المنتج النهائي بيانات الخصائص التالية .

طيف :

NMR: (DMSOd6) 2.12 (s, 6H), 2.63 (t, 2H), 4.14 (t, 2H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.58 (bs, 2H), 7.73 (dd, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.45 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:.349 +M+H

[٦] تم استخدام:

[(1S,5S)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl] methanesulphonate

كعامل ألكلة alkylating agent في تحضير ذلك المنتج. أعطى المنتج النهائي بيانات الخصائص التالية .

طيف :

NMR: (DMSOd6) 1.39-1.46 (m, 1H), 1.64-1.72 (m, 1H), 1.781.87 (m, 2H), 1.97-2.05 (m, 1H), 2.07-2.15 (m, 1H), 2.17 (s, 1.5H), 2.25 (s, 1.5H), 2.27-2.34 (m, 1H), 2.45-2.53 (m partially hidden by DMSOd6, 1H), 3.08-3.13 (m, 1H), 3.18-3.23 (m, 1H), 4.31-4.37 (m, 0.5H), 4.43-4.52 (m, 0.5H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.64 (bs, 2H), 7.77-7.82 (m, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.89 (s, 0.5H), 7.93 (s, 0.5H), 8.31 (s, 0.5H), 8.42 (d, 0.5H), 8.47 (d, 0.5H), 8.51 (d, 0.5H), 8.51 (s, 0.5H), 8.56 (d, 0.5H) ؛

طيف كتلة:.M+H+ 401

[٧] تم استخدام :

tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl methanesulphonate

كعامل ألكلة alkylating agent في تحضير ذلك المنتج. أعطى المنتج النهائي بيانات الخصائص التالية .

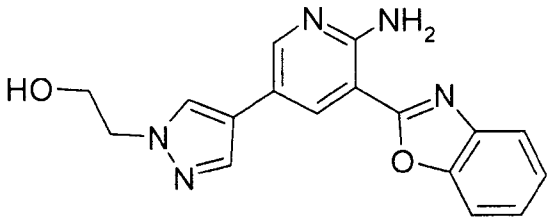
طيف :

NMR: (DMSOd6) 1.93-2.08 (m, 4H), 3.45-3.54 (m, 2H), 3.95-4.03 (m, 2H), 4.37-4.46 (m, 1H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.65 (bs, 2H), 7.74-7.82 (m, 1H), 7.82-7.87 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.54 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:.M+H+ 362

المثال رقم ٢٨

2-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]ethanol



تمت إذابة 3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(2-*tert*-butoxyethyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine (٤٨٥ مجم) في TFA (٣ مل). تم تقليب المحلول الناتج عند ٢٥ °م لمدة ساعة. تمت إضافة محلول بتركيز ٧ عياري من ammonia في methanol (٢٠ مل) إلى الخليط وامتصاصه على silica gel. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة chromatography وميضي على silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ١ إلى ٥ ٪ methanolic ammonia (تركيز ٧ عياري) في dichloromethane. تم تبخير المذيب إلى الجفاف لإعطاء :

2-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]ethanol (٣١٥ مجم).

طيف :

NMR: (DMSOd6) 3.75-3.81 (m, 2H), 4.17 (t, 2H), 4.94 (t, 1H), 7.40-7.49 (m, 2H), 7.64 (bs, 2H), 7.79-7.82 (m, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.52 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:.M+H+ 322

٥ تم تحضير :

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(2-*tert*-butoxyethyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine

المستخدم كمادة بادئة وفقاً للإجراء في المثال رقم ٢٦ باستخدام :

2-(2-bromoethoxy)-2-methyl-propane في صورة ألكيل هاليد لإعطاء مادة صلبة ٥٠٠ مجم. طيف :

١٠ NMR: (CDCl3) 1.14 (s, 9H), 3.75 (t, 2H), 4.30 (t, 2H), 7.04 (bs, 2H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.73-7.77 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.42 (d, 1H) ؛

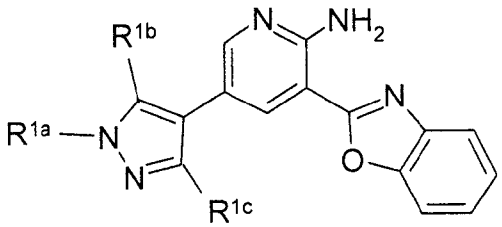
طيف كتلة:.M+H+ 378

مثال رقم ٢٩

١٥ باستخدام إجراء مشابه لذلك الموصوف في المثال رقم ٢٦، تم تفاعل pyrazole المناسب مع عامل ألكلة alkylating agent مناسب. كما في المثال رقم ٢٨، تم استخدام :

O-Butyl or *N*-tert-butoxycarbonyl (N-Boc). يتم إزالة تلك المجموعات الحامية باستخدام معالجة تقليدية باستخدام trifluoroacetic acid كما تم وصفها في المثال رقم ٢٨ لإعطاء المركبات الموصوفة في الجدول ١١. وإذا تمت الإشارة إلى غير ذلك، تكون عوامل الألكلة المناسبة المطلوبة متاحة تجارياً .

٥ الجدول ١١



الرقم والملاحظة	R^{1a}	R^{1b}	R^{1c}
[١]	3-hydroxypropyl	H	H
[٢]	azetidin-3-yl	H	H
[٣]	pyrrolidin-3-yl	H	H
[٤]	azetidin-3-ylmethyl	H	H
[٥]	pyrrolidin-3-ylmethyl	H	H
[٦]	piperidin-3-yl	H	H
[٧]	piperidin-4-ylmethyl	H	H
[٨]	piperidin-4-yl	methyl	methyl

[١] تم استخدام :

2-(3-bromopropoxy)-2-methyl-propane

كعامل ألكلة alkylating agent في تحضير ذلك المنتج. أعطى المنتج النهائي بيانات الخصائص التالية .

طيف :

NMR: (DMSOd6) 1.93-2.00 (m, 2H), 3.40-3.45 (m, 2H), 4.19 (t, 2H), 4.62 (t, 1H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.65 (bs, 2H), 7.78-7.82 (m, 1H), 7.82-7.87 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.52 (d, 1H) ؛

٥ طيف كتلة:336 +M+H

[٢] تم استخدام :

tert-butyl 3-methylsulphonyloxyazetidine-1-carboxylate

كعامل ألكلة alkylating agent في تحضير ذلك المنتج. أعطى المنتج النهائي بيانات الخصائص التالية .

١٠ طيف :

NMR: (DMSOd6) 3.72-3.79 (m, 2H), 3.91-3.99 (m, 2H), 5.14-5.23 (m, 1H), 7.417.49 (m, 2H), 7.66 (bs, 2H), 7.78-7.82 (m, 1H), 7.83-7.87 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.54 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:333 +M+H

١٥ [٣] تم استخدام :

tert-butyl 3-methylsulphonyloxypyrrolidine-1-carboxylate

كعامل ألكلة alkylating agent في تحضير ذلك المنتج. أعطى المنتج النهائي بيانات الخصائص التالية.

طيف :

NMR: (DMSOd6) 2.02-2.11 (m, 1H), 2.16-2.26 (m, 1H), 2.74 (bs, 1H), 2.87 (ddd, 1H), 3.00 (dd, 1H), 3.07 (ddd, 1H), 3.16 (dd, 1H), 4.78-4.85 (m, 1H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.78-7.81 (m, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.53 (d, 1H) ؛

طيف كتلة : M+H+ 347

[٤] تم استخدام :

tert-butyl 3-(methylsulphonyloxymethyl)azetidine-1-carboxylate

كعامل ألكلة alkylating agent في تحضير ذلك المنتج. أعطى المنتج النهائية بيانات الخصائص التالية.

طيف :

NMR: (CDCl3) 3.24-3.32 (m, 1H), 3.47-3.52 (m, 2H), 3.773.82 (m, 2H), 4.42 (d, 2H), 6.88 (bs, 2H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.73-7.77 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.39 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:M+H+ 347

[٥] تم استخدام :

tert-butyl 3-(methylsulphonyloxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate

كعامل ألكلة alkylating agent في تحضير ذلك المنتج. أعطى المنتج النهائي بيانات الخصائص التالية.

طيف :

NMR: (DMSOd6) 1.34-1.45 (m, 1H), 1.69-1.70 (m, 1H), 2.512.58 (m, 2H), 2.67-2.79 (m, 2H), 2.79-2.87 (m, 1H), 4.06 (d, 2H), 7.40-7.49 (m, 2H), 7.66 (bs, 2H), 7.77-7.82 (m, 1H), 7.82-7.86 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.52 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:361 +M+H

[٦] تم استخدام :

tert-butyl 3-methylsulphonyloxypiperidine-1-carboxylate

كعامل ألكلة alkylating agent في تحضير ذلك المنتج. أعطى المنتج النهائي بيانات الخصائص التالية .

طيف :

NMR: (DMSOd6) 1.46-1.57 (m, 1H), 1.69-1.77 (m, 1H), 1.87-1.98 (ddd, 1H), 2.102.18 (m, 1H), 2.33 (bs, 1H), 2.46 (dd, 1H), 2.76 (dd, 1H), 2.85-2.92 (m, 1H), 3.19 (dd, 1H),

4.09-4.18 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.65 (bs, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.53 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:M+H+ 361

[٧] تم استخدام :

tert-butyl 4-(bromomethyl)piperidine-1-carboxylate

كعامل ألكلة alkylating agent في تحضير ذلك المنتج. أعطى المنتج النهائي بيانات الخصائص التالية .

طيف :

NMR: (CDCl3) 1.18-1.31 (m ,2H), 1.61-1.66 (bs partially hidden by H2O, 2H), 2.03-2.16 (m, 1H), 2.57-2.68 (m, 2H), 3.07-3.16 (m, 2H), 4.03 (d, 2H), 6.87 (bs, 2H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.73-7.77 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.39 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:M+H+ 375

[٨] تم استخدام :

tert-butyl 4-(methylsulphonyloxy)piperidine-1-carboxylate

كعامل ألكلة alkylating agent في تحضير ذلك المنتج. أعطى المنتج النهائي بيانات الخصائص التالية.

طيف :

NMR: (DMSOd6) 1.74-1.81 (m, 2H), 1.90 (dd, 1H), 1.95 (dd, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.59-2.67 (m, 2H), 3.03-3.09 (m, 2H), 4.12-4.20 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.66 (bs, 2H), 7.75-7.79 (m, 1H), 7.82-7.86 (m, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.15 (d, 1H) ؛

طيف كتلة: M+H+ 389.

تم تحضير :

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(3,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-2-amine

المستخدم كمواد بادئة كما يلي :

تمت إضافة Bis(triphenylphosphine) palladium (II) chloride (٨٥ مجم) وcaesium fluoride (١,١ جم) إلى محلول منزوع الغاز من 3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-bromo-pyridin-2-amine (٧٠٠ مجم) و 3,5-dimethyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazole (٥٦٣ مجم) في methanol (١٤ مل). تم تقليب المعلق عند ١٤٠ °م لمدة ساعتين في ميكروويف ٣٠٠ وات. تم امتصاص الخليط على silica gel وتنقيته بواسطة chromatography وميضي على silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ٥ إلى ١٠ ٪ methanol في dichloromethane. تم تبخير المذيب إلى الجفاف لإعطاء 3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(3,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-2-amine (١٢٠ مجم).

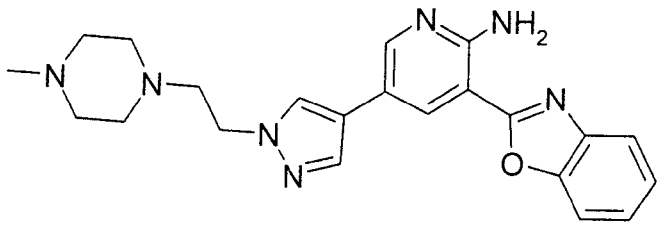
طيف :

NMR: (DMSOd6) 2.22 (s, 6H), 7.40-7.487 (m, 2H), 7.66 (bs, 2H), 7.76-7.81 (m, 1H), 7.82-7.87 (m, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.18 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:M+H+ 306

المثال رقم ٣٠

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine



تمت إضافة محلول من 2-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]ethyl methanesulphonate (١٣٨ مجم) مذاب في DMF (٥ مل). تم تقليب المحلول الناتج عند ١٠٠ °م لمدة ساعة. تم امتصاص الخليط على silica gel وتنقيته بواسطة chromatography وميضي على silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ٢ إلى ٦ ٪ methanolic ammonia (تركيز ٧ عياري) في dichloromethane. تم تبخير المذيب إلى الجفاف وسحن المادة الصلبة باستخدام acetonitrile ساخن لإعطاء :

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine

(١٠٩ مجم) في صورة مادة صلبة.

طيف :

NMR: (DMSOd6) 2.14 (s, 3H), 2.30 (bs, 4H), 2.44 (bs, 4H), 2.74 (t, 2H), 4.23 (s, 2H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.65 (bs, 2H), 7.77-7.82 (m, 1H), 7.82-7.87 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.51 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:.M+H+ 404

٥ تم تحضير :

2-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]ethyl methanesulphonate المستخدم كمادة بادئة كما يلي :

تمت إضافة محلول من methanesulphonyl chloride (٠,٠٧٢ مل) إلى :

2-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]ethanol (١٥٠ مجم، المثال رقم ٢٨)، triethylamine (٠,١٣٠ مل) مذاب في dichloromethane (٥ مل) عند صفر ° م. تم تقليب المعلق الناتج عند صفر ° م لمدة ساعتين. تم امتصاص الخليط على silica gel وتنقيته بواسطة chromatography وميضي على silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ١ إلى ٤ ٪ methanolic ammonia (تركيز ٧ عياري) في dichloromethane. تم تبخير المذيب إلى الجفاف لإعطاء 2-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]ethyl methanesulphonate (١٥٠ مجم) في صورة مادة صلبة.

طيف :

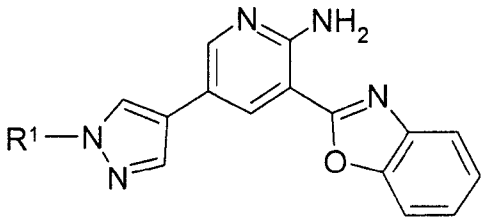
NMR: (CDCl3) 3.11 (s, 3H), 4.49 (t, 2H), 4.62 (t, 2H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.68 (bs, 2H), 7.78-7.82 (m, 1H), 7.83-7.87 m, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.53 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:.M+H+ 400

المثال رقم ٣١

باستخدام إجراءات مشابهة لتلك الموصوفة في المثال رقم ٣٠، تم تفاعل إيثيل أو بروبيل ميثان سلفونات المناسب مع سيكل غير متجانس مناسب لإعطاء المركبات المطلوبة الموصوفة في الجدول ١٢. وإذا تمت الإشارة إلى غير ذلك، تكون مركبات السيكلي غير المتجانس المناسبة المطلوبة متاحة تجارياً.

الجدول ١٢



الرقم والملاحظة	R^1
[١]	3-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)propyl
[٢]	3-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]propyl
[٣]	3-(4-hydroxypiperidin-1-yl)propyl
[٤]	3-morpholinopropyl
[٥]	3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl
[٦]	3-(azetidin-1-yl)propyl
[٧]	2-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl
[٨]	2-[(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]ethyl
[٩]	2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethyl
[١٠]	2-(azetidin-1-yl)ethyl

[١] تم استخدام pyrrolidin-3-ol في تحضير ذلك المنتج. أعطى المنتج النهائي بيانات الخصائص التالية.

طيف :

NMR: (DMSOd6) 1.49-1.58 (m, 1H), 1.92-2.03 (m, 3H), 2.29 (dd, 1H), 2.32-2.43 (m, 3H), 2.50-2.58 (m partially hidden by DMSOd5, 1H), 2.68 5 (dd, 1H), 4.12-4.22 (m, 3H), 4.67 (d, 1H), 7.40-7.49 (m, 2H), 7.65 (bs, 2H), 7.77-7.82 (m, 1H), 7.82-7.87 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.52 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:405 +M+H

تم تحضير :

3-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]propan-1-ol

بروبيل ميثان سلفونات المستخدم كمادة بادئة كما يلي :

تمت إضافة محلول من methanesulphonyl chloride (٠,٥٧٧ مل) إلى :

3-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]propyl methanesulphonate

(١,٢٥ جم، المثال رقم ٢٩-١)، triethylamine (١,٥٥٩ مل) مذاب في dichloromethane (٢٠ مل) و THF(٢٠ مل) عند صفر ° م. تم تقليب المعلق الناتج عند ٢٥ ° م لمدة ساعتين. تم ترشيح المعلق وغسله باستخدام ماء (٣ مرات) وتجفيفه طوال الليل تحت ضغط منخفض لإعطاء :

3-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]propyl methanesulphonate

(٠,٩٨٨ جم). طيف :

NMR: (DMSOd6)2.21-2.32 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 4.21-4.33 (m, 4H), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.68 (bs, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.54 (s, 1H)

[٢] تم استخدام (R)-pyrrolidin-2-ylmethanol في تحضير ذلك المنتج. أعطى المنتج النهائي بيانات الخصائص التالية .

طيف :

NMR: (DMSOd6) 1.54-1.62 (m, 1H), 1.62-1.71 (m, 2H), 1.75-1.84 (m, 1H), 1.91-2.05 (m, 2H), 2.07-2.15 (m, 1H), 2.20-2.29 (m, 1H), 2.35-2.43 (m, 1H), 2.71-2.80 (m, 1H), 3.04-3.11 (m, 1H), 3.19-3.26 (m, 1H), 3.35-3.41 (m partially hidden by H2O, 1H), 4.18 (t, 2H), 4.38 (t, 1H), 7.42.7.50 (m, 2H), 7.66 (bs, 2H), 7.79-7.83 (m, 1H), 7.83-7.88 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.53 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:419 M+H+

تم استخدام :

3-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]propyl methanesulphonate

كمادة بادئة .

[٣] تم استخدام piperidin-4-ol في تحضير ذلك المنتج. أعطى المنتج النهائي بيانات الخصائص التالية .

طيف :

NMR: (DMSOd6) 1.33-1.46 (m, 2H), 1.66-1.76 (m, 2H), 1.91-2.04 (m, 4H), 2.24 (t, 2H), 2.64-2.74 (m, 2H), 3.37-3.49 (m, 1H), 4.14 (t, 2H), 4.54 30 (d, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.65 (bs, 2H), 7.77-7.82 (m, 1H), 7.82-7.87 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.52 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:M+H+ 419

تم استخدام :

3-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]propyl methanesulphonate

كمادة بادئة

[٤] تم استخدام morpholine في تحضير ذلك المنتج. أعطى المنتج النهائي بيانات الخصائص التالية.

طيف :

NMR: (DMSOd6) 1.94-2.03 (m, 2H), 2.28 (t, 2H), 5 2.34 (bs, 4H), 3.55-3.62 (m, 4H), 4.16 (t, 2H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.65 (bs, 2H), 7.77-7.82 (m, 1H), 7.82-7.87 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.52 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:405 $M+H^+$

تم استخدام :

3-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]propyl methanesulphonate

كمادة بادئة

[٥] تم استخدام 1-methylpiperazine في تحضير ذلك المنتج. أعطى المنتج النهائي بيانات الخصائص التالية .

طيف :

NMR: (DMSOd6) 1.92-2.01 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.27 (t, 2H), 2.32 (bs, 8H), 4.14 (t, 2H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.65 (bs, 2H), 7.77-7.82 (m, 1H), 7.82-7.86 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.52 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:418 $M+H^+$

تم استخدام :

3-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]propyl methanesulphonate

كمادة بادئة

[٦] تم استخدام أزتيدين في تحضير ذلك المنتج. أعطى المنتج النهائي بيانات الخصائص التالية .

طيف :

NMR: (DMSOd6) 1.75-1.83 (m, 2H), 1.91-1.99 (m, 2H), 2.31 (t, 2H), 3.07 (t, 4H), 4.12 (t, 2H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.65 (bs, 2H), 7.78-7.82 (m, 20 1H), 7.82-7.86 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.52 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:375 $M+H^+$

٥ تم استخدام :

3-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]propyl methanesulphonate

كمادة بادئة

[٧] تم استخدام pyrrolidin-3-ol في تحضير ذلك المنتج. أعطى المنتج النهائي بيانات الخصائص التالية.

١٠ طيف :

NMR: (DMSOd6) 1.48-1.57 (m, 1H), 1.90-1.99 (m, 1H), 2.34 (dd, 1H), .47 (dd, 1H), 2.58-2.63 (m, 1H), 2.74 (dd, 1H), 2.85 (t, 2H), 4.14-4.20 (m, 1H), 4.21 (t, 2H), 4.69 (d, 1H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.77-7.82 (m, 1H), 7.82-7.86 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.52 (d, 1H) ؛

١٥ طيف كتلة:391 M+H+

[٨] تم استخدام (R)-pyrrolidin-2-ylmethanol في تحضير ذلك المنتج. أعطى المنتج النهائي بيانات الخصائص التالية.

طيف :

NMR: (DMSOd6) 1.45-1.54 (m, 1H), 1.561.71 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 1H), 2.20-2.27 (m, 1H), 2.51-2.56 (m partially hidden by dMSOd5, 1H), 2.69-2.77 (m, 1H), 3.00-3.07 (m, 1H), 3.15-3.22 (m, 1H), 3.23-3.30 (m, 1H), 3.33-3.37 (m partially hidden by H2O, 1H), 4.21 (t, 2H), 4.33 (t, 1H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.65 (bs, 2H), 7.77-7.82 (m, 1H), 7.82-7.87 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.51 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:405 M+H+

[٩] تم استخدام piperidin-4-ol في تحضير ذلك المنتج. أعطى المنتج النهائي بيانات الخصائص التالية.

طيف :

NMR: (DMSOd6) 1.31-1.43 (m, 2H), 1.65-1.74 (m, 2H), 2.06-2.15 (m, 2H), 2.69-2.79 (m, 4H), 3.39-3.48 (m, 1H), 4.21 (t, 2H), 4.52 (d, 1H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.65 (bs, 2H), 7.77-7.82 (m, 1H), 7.82-7.86 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.51 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:405 M+H+

[١٠] تم استخدام أزتيدين في تحضير ذلك المنتج. أعطى المنتج النهائي بيانات الخصائص التالية.

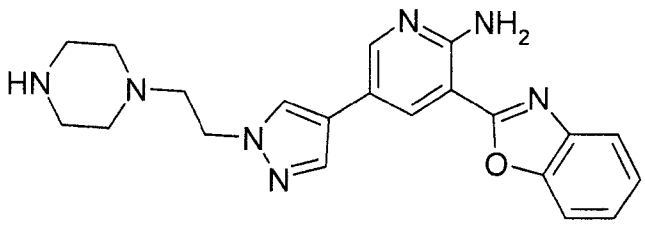
طيف :

NMR: (DMSOd6) 1.89-1.98 (m, 2H), 2.77 (t, 2H), 3.09 (t, 4H), 4.04 (t, 2H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.65 (bs, 2H), 7.78-7.82 (m, 1H), 7.82-7.86 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.52 (d, 1H) ؛

طيف كتلة: M+H+ 361

المثال رقم ٣٢

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(2-piperazin-1-ylethyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine



تم تقليب محلول من :

tert-butyl 4-[2-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]ethyl]piperazine-1-carboxylate

(٩٠ مجم) في TFA(٣ مل) عند ٢٥ °م لمدة ساعة. تمت إضافة محلول ammonia بتركيز ٧ عياري في methanol (٢٠ مل) إلى الخليط وامتصاصه على silica gel. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة chromatography وميضي على silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ٢ إلى ٨ ٪ methanolic ammonia (تركيز ٧ عياري) في dichloromethane. تم تبخير المذيب إلى الجفاف لإعطاء :

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(2-piperazin-1-ylethyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine

(٤٩,٠ مجم). طيف :

NMR: (DMSOd6) 2.29-2.42 (m, 4H), 2.64-2.70 (m, 4H), 2.71 (t, 2H), 4.23 (t, 2H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.65 (bs, 2H), 7.77-7.82 (m, 1H), 7.82-7.87 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.51 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:.M+H+ 390

٥ تم تحضير :

tert-butyl 4-[2-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]ethyl]piperazine-1-carboxylate

المستخدم كمادة بادئة باستخدام الإجراء الموصوف في المثال رقم ٣٠ :

tert-butyl piperazine-1-carboxylate as secondary amine لإعطاء ٩٠ مجم من المنتج.

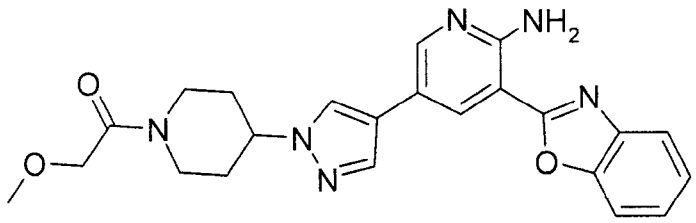
١٠ طيف :

NMR: (CDCl3) 1.46 (s, 9H), 2.49 (bs, 4H), 2.92 (t, 2H), 3.45 (bs, 4H), 4.33 (t, 2H), 6.90 (bs, 2H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.72-7.77 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.39 (d, 1H)؛

طيف كتلة:.M+H+ 490

١٥ المثال رقم ٣٣

1-[4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]-1-piperidyl]-2-methoxy-ethanone



تمت إضافة 2-methoxyacetyl chloride (٠,٠٣٣ مل) على دفعة واحدة إلى معلق مقلب مبرّد في ثلج من 3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine (١٠٠ مجم) و N-benzyl-N-isopropyl-propan-2-amine on polystyrene (١٨٥ مجم، ٣ ملي مول / جم) في dichloromethane (٥ مل) و THF(٥ مل). تم تقليب المعلق الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. تم ترشيح resin ، وشطبه باستخدام methanol/ dichloromethane . تم تركيز ناتج الترشيح إلى الجفاف. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة chromatography وميضي على silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ٠ إلى ٤ ٪ methanol في dichloromethane. بعد تبخير المذيبات، تم سحن المادة الناتجة في acetonitrile لإعطاء المركب المذكور في العنوان (٧٩ مجم).

طيف :

NMR: (CDCl3): 1.97-2.11 (m, 2H), 2.22-2.35 (m, 2H), 2.80-2.91 (m, 1H), 3.173.29 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 4.06-4.23 (m, 3H), 4.38-4.47 (m, 1H), 4.69-4.80 (m, 1H), 7.08 (bs, 2H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.73-7.78 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.41 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:.M+H+ 433

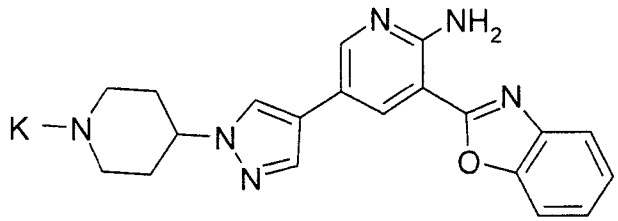
المثال رقم ٣٤

باستخدام إجراءات مشابهة لتلك الموصوفة في المثال رقم ٣٣، تم تفاعل :

3-(benzo[d]oxazol-2-yl)-5-(1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-2-amine

مع acid chloride مناسب لإعطاء المركبات الموصوفة في الجدول ١٣. وإذا تمت الإشارة إلى غير ذلك، المطلوب يكون acid chlorides المناسبة متاحاً تجارياً.

الجدول ١٣



الرقم والملاحظة	K
[١]	Acetyl
[٢]	2-hydroxyacetyl
[٣]	(S)-2-hydroxypropionyl

[١] تم استخدام acetyl chloride في صورة acid chloride في تحضير ذلك المنتج. أعطى المنتج النهائي بيانات الخصائص التالية .

طيف :

NMR: (CDCl3) 1.94-2.09 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.19-2.34 (m, 2H), 2.75-2.85 (m, 1H), 3.23-3.33 (m, 1H), 3.96-4.05 (m, 1H), 4.37-4.45 (m, 1H), 4.75-4.82 (m, 1H), 7.08 (bs,

2H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.74-7.78 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.42 (d, 1H).

طيف كتلة: M+H+ 403.

[٢] تم استخدام (2-chloro-2-oxo-ethyl) acetate في صورة acid chloride في تحضير ذلك المنتج. تم نزع الحماية من المنتج الناتج باستخدام lithium hydroxide hydrate (٢٠,٥ مجم، ١,١ مكافئ) في methanol (٦ مل)- ماء (١ مل)؛ تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة وإخماده باستخدام acetic acid (٠,٠٣٣ مل، ١,٣ مكافئ). تم التركيز إلى الجفاف، والتنقية بواسطة chromatography على silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ٠ إلى ٤ ٪ methanol في dichloromethane؛ متبوعة بسحن المادة الناتجة لإعطاء المنتج المتوقع (١٤٣ مجم).

طيف :

NMR: (CDCl3) 2.00-2.13 (m, 2H), 2.24-2.36 (m, 2H), 2.93-3.04 (m, 1H), 3.15-3.27 (m, 1H), 3.66-3.77 (m, 2H), 4.21 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.39-4.49 (m, 1H), 4.694.77 (m, 1H), 6.98 (bs, 2H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.57-7.63 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.73-7.78 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.39 (d, 1H).

طيف كتلة:.M+H+ 419

[٣] كان acid chloride المستخدم عبارة عن (S)- (2-chloro-1-methyl-2-oxo-ethyl) acetate. تم نزع الحماية من المنتج الناتج كما تم وصفها في المثال رقم ٣٤,٢.

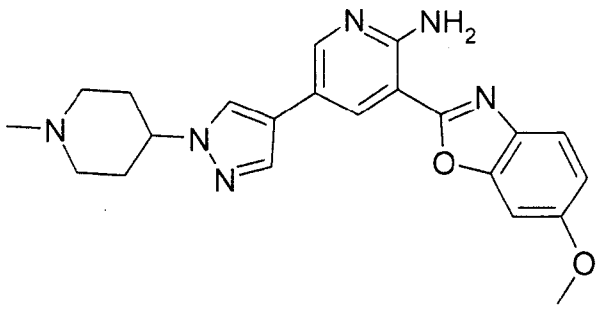
طيف :

NMR: (CDCl3) 1.36 (d, 1.5H), 1.39 (d, 1.5H), 2.00-2.13 (m, 2H), 2.24-2.37 (m, 2H), 2.88-3.03 (m, 1H), 3.20-3.31 (m, 1H), 3.85 (bs, 1H), 3.88-3.97 (m, 1H), 4.39-4.49 (m, 1H), 4.52 (q, 1H), 4.75 (dd, 1H), 6.98 (bs, 2H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.73-7.78 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.40 (d, 1H).

طيف كتلة:.M+H+ 433

المثال رقم ٣٥

3-(6-methoxy-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine



إلى محلول من :

2-amino-N-(2-hydroxy-4-methoxy-phenyl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridine-3-carboxamide

(١١٠ مجم) في acetic acid (١,٨ مل) تمت إضافة TFA(١,٨ مل). تم إحكام غلق الخليط الرائق داخل أنبوب ميكروويف. تم تسخين التفاعل إلى ٢٠٠ °م ميكروويف ٣٠٠ وات لمدة ٢٠

دقيقة. تم تبخير المذيبات. تم سحن البقية في diethyl ether، وتجفيفها لإعطاء مادة صلبة صفراء. تمت إذابة المادة الصلبة في DMF (١,٥ مل) وقطرتين من ٣٠ ٪ محلول ammonia مائي. تم ترشيح الراسب، وغسله باستخدام ether وتجفيفه عند ٥٠ °م لمدة ٤٨ ساعة لإعطاء :

3-(6-methoxy-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine

(٢٥,٠٠ مجم). طيف :

NMR: (DMSOd6) 1.93-2.12 (m, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.94-2.91 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.07-4.16 (m, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.57 (bs, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.49 (d, 1H).

طيف كتلة:.405 M+H+

تم تحضير :

2-amino-N-(2-hydroxy-4-methoxy-phenyl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridine-3-carboxamide

المستخدم كمادة بادئة كما يلي :

تمت إضافة potassium hydroxide (٠,٧٧٣ جم) إلى محلول بارد من :

methyl 2-amino-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridine-3-carboxylate

(٢,١٧٢ جم) في methanol (٥٠ مل) وماء (٥ مل). تم تقليب الخليط الناتج عند درجة حـــرارة الغرفة خلال ٤٨ ساعة. تمت إضافة محلول hydrochloric acid مائي بتركيز ٢ عياري (٦,٨٩ مل). تم تبخير الخليط إلى الجفاف، وتجفيفه، وتخفيفه باستخدام ماء (٥٠ مل) وتنقيته على resin OASIS (resin التبادل الأيوني Oasis، HLB بتركيز ٣٠ ميكرو مولار ، Waters) (١٥٠ مل). تمت تصفية pyridinel باستخدام ماء وتصفية المنتج باستخدام ٥٠ ٪ methanol/ ماء. تم تبخير المذيبات إلى الجفاف. تم تجفيف البقية عند ٥٠ °م لإعطاء :

2-amino-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridine-3-carboxylic (١,٦٠٠ جم).

طيف :

NMR: (DMSOd6) 2.02-2.13 (m, 4H), 2.27-2.38 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.97-3.06 (m, 2H), 4.13-4.22 (m, 1H), 7.21 (bs, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.39 (d, 1H)؛

طيف كتلة:M+H+ 302

تمت إضافة 2-amino-5-methoxy-phenol hydrochloride (٢١٠ مجم) :

N-ethyl-N-isopropyl-propan-2-amine (٠,٢٠٨ مل) و 2-hydroxypyridine-1-oxide (٢٢١ مجم) إلى محلول مقلب من :

2-amino-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridine-3-carboxylic acid (٣٠٠ مجم) مذاب في DMF (٥ مل) تحت nitrogen. تمت إضافة :

٣٨٢) 3-(ethyliminomethyleneamino)-N,N-dimethyl-propan-1-amine hydrochloride مجم) على دفعات إلى ذلك الخليط وتقليب المحلول الناتج عند ٢٥ °م لمدة ٤٨ ساعة. تمت تنقية خليط التفاعل بواسطة HPLC تحضيري باستخدام عمود طور عكسي من Waters X-Terra وخلائط قطبية متناقصة من ماء (تحتوي على ٠,٢ ٪ ammonium carbonate) وacetonitrile كمادة تصفية تتابعية. تم تبخير الجزيئات التي تحتوي على المركب المطلوب إلى الجفاف لإعطاء :

2-amino-N-(2-hydroxy-4-methoxy-phenyl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl) pyrazol-4-yl]pyridine-3-carboxamide

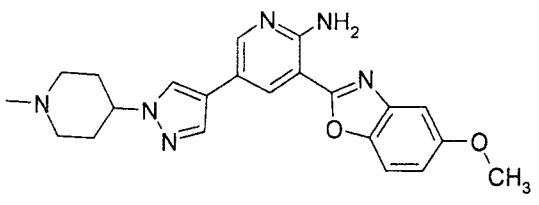
(١٩٠ مجم). طيف :

NMR: (DMSOd6) 1.88-2.10 (m, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.82-2.90 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.06-4.15 (m, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.99 (bs, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 9.51 (bs, 1H), 9.58 (bs, 1H)

طيف كتلة: M+H+ 423

المثال رقم ٣٥أ

3-(5-methoxy-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine



تم تحضير مركب ٣٥أ وفقاً للإجراء الموصوف على سبيل المثال ٣٥ باستخدام :

2-amino-N-(2-hydroxy-5-methoxy-phenyl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridine-3-carboxamide

كمادة بادئة. أعطى المنتج بيانات الخصائص التالية :

NMR 25 Spectrum: (DMSOd6): 1.93-2.11 (m, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.82-2.91 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.064.16 (m, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.63 (bs, 2H), 7.68 (d, 1H), ؛7.91 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.51 (d, 1H)

طيف كتلة:405 M+H+

تم تحضير :

2-amino-N-(2-hydroxy-5-methoxy-phenyl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridine-3-carboxamide

المستخدم كمادة بادئة كما يلي :

تمـــت إضـــافة N-ethyl-N-isopropyl-propan-2-amine (٨٧ مجـــم)، N-ethyl-N-isopropyl-propan-2-amine (٠,٢٠٦ مل) و2-hydroxypyridine 1-oxide (١٣٢ مجم) إلى محلول مقلـــب من :

2-amino-5-[1-(1-methylpiperidin-4-yl)pyrazol-4-yl]pyridine-3-carboxylic acid hydrochloride

(٢٠٠ مجم) مذاب في DMA (٤ مل) تحت nitrogen. بعد ١٠ دقائق عند درجة حرارة الغرفة، تمت إضافة 3-(ethyliminomethyleneamino)-N,N-dimethyl-propan-1-amine hydrochloride (٢٢٧ مجم) على دفعات إلى ذلك الخليط وتقليب المحلول الناتج عند ٢٥ °م لمدة ٣٦ ساعة. تمت تنقية خليط التفاعل بواسطة HPLC تحضيري باستخدام عمود Waters طور X-Terra عكسي وخلائط قطبية متناقصة من ماء (تحتوي على ٠,٢ ٪ ammonium carbonate) وacetonitrile كمادة تصفية تتابعية. تم تبخير الجزيئات التي تحتوي على المركب المطلوب وتنقيتها بواسطة HPLC تحضيري باستخدام عمود طور عكسي من Waters X-Terra وخلائط قطبية متناقصة من ماء (تحتوي على ١ ٪ acetic acid) وacetonitrile كمادة تصفية تتابعية. تم تبخير المذيب لإعطاء :

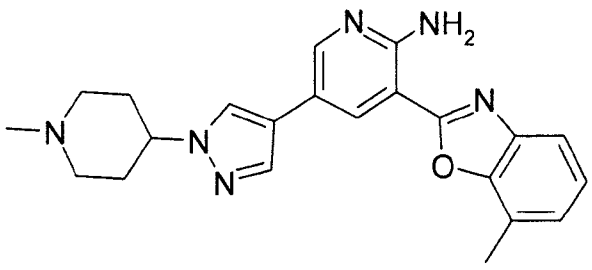
2-amino-N-(2-hydroxy-5-methoxy-phenyl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridine-3-carboxamide

(٢٠٠ مجم) في صورة مادة صلبة التي تكون نقية بشكل كافٍ للاستخدام .

طيف كتلة: M+H+ 423; RT 1.08 min.

المثال رقم ٣٦

3-(7-methyl-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine



إلى محلول من :

2-amino-N-(2-hydroxy-3-methyl-phenyl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridine-3-carboxamide

(٨٠ مجم) في acetic acid (١,٣ مل) تمت إضافة TFA(١,٣ مل). تم إحكام غلق الخليط الرائق داخل أنبوب ميكروويف. تم تسخين التفاعل إلى ٢٠٠ °م في ميكروويف ٣٠٠ وات لمدة ٢٠ دقيقة. تم تبخير المذيبات. تمت تنقية البقية بواسطة HPLC تحضيري باستخدام عمود طور عكسي من Waters X-Terra وخلائط قطبية متناقصة من ماء (تحتوي على ١ ٪ acetic acid) وacetonitrile كمادة تصفية تتابعية. تم تبخير الجزيئات التي تحتوي على المركب المطلوب إلى الجفاف لإعطاء :

3-(7-methyl-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine

(٤٤,٠ مجم) طيف :

NMR: (DMSOd6) 1.94-2.10 (m, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.84-2.92 (m, 2H), 4.09-4.17 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.63 (bs, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.30 5 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.52 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:.M+H+ 389

تم تحضير :

2-amino-N-(2-hydroxy-3-methyl-phenyl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridine-3-carboxamide

المستخدم كمادة بادئة كما يلي :

تمت إضـــافة 2-amino-6-methyl-phenol (57.4 mg), N-ethyl-N-isopropyl-propan-2-amine (٠,١٥٥ مل) و 2-hydroxypyridine 1-oxide (٩٩ مجم) إلى محلول مقلب من :

2-amino-5- [1-(1-methylpiperidin-1-ium-4-yl)pyrazol-4-yl]pyridine-3- acid chloride carboxylic acid chloride

(١٥٠ مجم) مذاب في DMA (٣ مل) تحت nitrogen. بعد ١٠ دقائق عند درجة حرارة الغرفة، تمت إضافة 3-(ethyliminomethyleneamino)-N,N-dimethyl-propan-1-amine hydrochloride (١٧٠ مجم) على دفعات إلى ذلك الخليط وتقليب المحلول الناتج عند ٢٥ °م لمـــدة ٣٦ ســـاعة. تمت تنقية خليط التفاعل بواسطة HPLC تحضيري باستخدام عمود طور عكسي من :

Waters X-Terra وخلائط قطبية متناقصة مـــن مـــاء (تحتـــوي علـــى ٠,٢ ٪ ammonium carbonate) وacetonitrile كمادة تصفية تتابعية. تم تبخير الجزيئات التي تحتوي على المركـــب المطلوب إلى الجفاف لإعطاء :

afford 2-amino-N-(2-hydroxy-3-methyl-phenyl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridine-3-carboxamide

(٦٨ مجم).

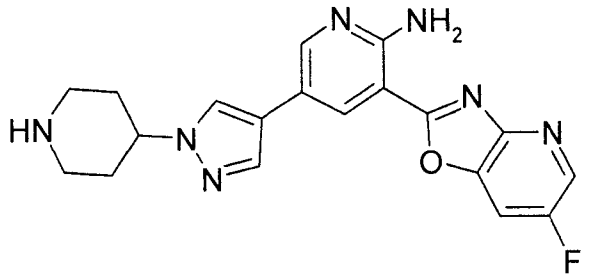
طيف :

NMR: (DMSOd6) 1.902.12 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.83-2.90 (m, 2H), 4.07-4.15 (m, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.97 (bs, 2H), 7.01 (dd, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.76 (s, 1H) ؛

طيف كتلة:.M+H+ 407

المثال رقم ٣٧

3-(6-fluorooxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl)-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine



تم نقل :

tert-butyl 4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(٢٢٢ مجم) 5-bromo-3-(6-fluorooxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl)pyridin-2-amine و(١٤٠ مجم)، bis(triphenylphosphine) palladium (II) chloride (١٥,٩ مجم) و caesium fluoride (١٧٢ مجم) إلى دورق ميكروويف ومغطى. تمت إضافة methanol (٢ مل) وإمرار فقاعات nitrogen في المعلق الناتج. تم تسخين الخليط الناتج في ميكروويف ٣٠٠ وات عند ١٢٠ °م لمدة ٢٠ دقيقة. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة chromatography وميضي على silica gel

(ترسيب بالتجفيف باستخدام silica gel) وتصفية تتابعية باستخدام ٠ إلـى ٥ ٪ methanol فـي dichloromethane. تم تبخير المذيب إلى الجفاف لإعطاء :

tert-butyl 4-[4-[6-amino-5-(6-fluorooxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(١٩٠ مجم). طيف :

NMR: (CDCl3) 1.49 (s, 9H), 1.94-2.03 (m, 2H), 2.16-2.24 (m, 2H), 2.84-3.00 (m, 2H), 3.28 (bs, 2H), 3.29-3.37 (m, 1H), 6.94 (bs, 2H), 7.66 (dd, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.48 (dd, 1H) ؛

طيف كتلة:.480 +M+H

تم تقليب معلق من :

tert-butyl 4-[4-[6-amino-5-(6-fluorooxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(١٩٠ مجم) وhydrogen chloride (محلـول dioxane بتركيـز ٤ مـولار) (٤,٩٥ مـل) فـي dichloromethane (٢ مل) عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. تم تجميـع الراسـب النـاتج بالترشيح، وغسله باستخدام diethyl ether وتجفيفه لإعطاء مادة صلبة، التي تم سحبها داخل ٥ ٪ methanolic ammonia (تركيز ٧ عياري) في dichloromethane (٢٠ مل) وتقليبها لمدة ١٠ دقائق. تم ترشيح المعلق، وتركيزه وتقليب المادة الناتجة في acetonitrile (٢ مل) لمدة سـاعتين عند درجة حرارة الغرفة. تم تجميعها بالترشيح وتجفيفها إلى وزن ثابت لإعطاء :

3-(6-fluorooxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl)-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine (١١٠ مجم).

طيف :

NMR: (CDCl3) 1.88-2.03 (m, 2H), 2.18-2.27 (m, 2H), 2.76-2.84 (m, 2H), 3.23-3.33 (m, 2H), 4.23-4.33 (m, 1H), 6.86 (bs, 2H), 7.67 (dd, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.48 (dd, 1H)؛

طيف كتلة: M+H+ 380.

تم تحضير : 5-bromo-3-(6-fluorooxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl)pyridin-2-amine المستخدم كمادة بادئة كما يلي :

تمت هدرجة معلق من : sodium 5-fluoro-2-nitro-pyridin-3-olate (٧,٣ جرام) و platinum(IV) oxide (٠,٠٩٢ جم) في ethanol (٢٠ مل) عند ٢٥ °م، تحت ٣,٥ جوي عند ٢٥ °م لمدة ٣٠ دقيقة. تم ترشيح المعلق الأسود الناتج خلال طبقة من : Dicalite Speed Plus (Acros Chemicals) وإضافة hydrogen chloride بتركيز ٤ مولار في dioxane (٤,٢٦ مل) إلى ناتج الترشيح. تم ترشيح المعلق وتركيزه إلى زيت أسود، الذي تم سحنه في diethyl ether، وتجميع الراسب بالترشيح وتجفيفه لإعطاء : 2-amino-5-fluoro-pyridin-3-ol (٠,٦٠٧ جم) وملح hydrochloride.

طيف :

NMR: (DMSOd6) 7.23 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.82 (bs, 2H), 12.23 (bs, 1H).

تم تخليق sodium 5-fluoro-2-nitro-pyridin-3-olate وفقاً لـــ Kamen cka et al.، طلب البراءة الدولية PCT 2005021529.

تم خلط مساحيق حمض :

2-amino-5-bromo-pyridine-3-carboxylic acid (797 mg) and 2-amino-5-fluoro-pyridin-3-ol, hydrochloride

(٤٠٠ مجم) معاً وإضافة الخليط الناتج على دفعات في trimethylsilyl polyphosphate (٤,٥ جم) والتقليب عند ١٠٠ °م. تم تقليب الخليط عند ١٤٠ °م طوال الليل. بعد التبريد، تمت إضافة مـــاء (٢٠ مل). تم تجميع الراسب الناتج بالترشيح، وغسله باستخدام مائي محلول من HCl بتركيز ٢ عياري وماء. تم سحن المادة الناتجة في ethyl acetate، وتجميعها بالترشيح لإعطاء : 5-bromo-3-(6-fluorooxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl)pyridin-2-amine (١٥٠ مجم).

طيف :

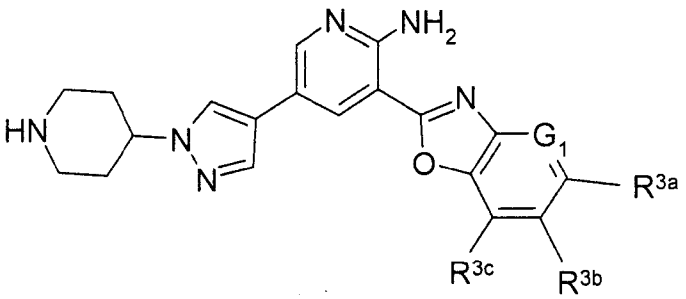
NMR: (DMSOd6) 7.10 (bs, 2H), 7.66 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.49 (dd, 1H) ؛

طيف كتلة:.M+H+309-311

المثال رقم ٣٨

تم تحضير المركبات الموصوفة في الجدول ١٤ باستخدام إجراءات مشابهة لتلك الموصوفة فـــي المثال رقم ٣٧.

الجدول ١٤



الرقم والملاحظة	١G	R^{3a}	R^{3b}	R^{3c}
[١]	CH	H	F	F
[٢]	CH	F	H	H
[٣]	CH	H	H	F
[٤]	N	methyl	H	H
[٥]	CH	H	H	methoxy

[١] تم تحضير مركب [١] وفقاً للإجراء الموصوف في المثال رقم ٣٧ فيما عدا أنه تم استخدام Sodium carbonate في صورة القاعدة بدلاً من caesium fluoride واستخدام خليط مذيب ١/١٠ butanol/ ماء. تمت إزالة مجموعة N-tert-butoxycarbonyl على المنتج الناتج عن طريق المعالجة التقليدية باستخدام TFA في dichloromethane بدلاً من hydrogen chloride بتركيز ٤ عياري في dioxane. أعطى المنتج المشتق الذي تم الحصول عليه (١٥٥ مجم) بيانات الخصائص التالية.

طيف :

NMR: (DMSOd6) 1.80 (dd, 1H), 1.84 (dd, 1H), 1.95-2.03 (m, 2H), 2.55-2.66 (m, 2H), 3.01-3.10 (m, 2H), 4.15-4.24 (m, 1H), 7.54 (ddd, 1H), 5 7.60 (bs, 2H), 7.70 (dd, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.57 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:M+H+ 397

تم تحضير 5-bromo-3-(6,7-difluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)pyridin-2-amine المستخدم كمادة بادئة كما يلي :

إلى خليط من 2-amino-5-bromo-pyridine-3-carboxylic acid (1 g) and 6-amino-2,3-difluoro-phenol (٠,٦٦٩ جم) موضوع في دورق ذو قاع مستدير تمت إضافة polyphosphoric acid (١٠ جم). تم تسخين الخليط عند ٢٠٠ °م لمدة ٥ ساعات. تم الحصول على خليط أسود متجانس. تم تخفيف الخليط في ماء ومعادلته إلى رقم هيدروجيني ٨ باستخدام NaOH بتركيز ٢ عياري. تم تخفيف الخليط المتجانس باستخدام dichloromethane. تم ترشيح المادة غير الذائبة. تم فصل الطور العضوي. تم استخلاص الطبقة المائية مرتين باستخدام dichloromethane. تم غسل الأطوار العضوية المجمعة باستخدام محلول ملحي، وتجفيفها فوق sodium sulfate، وتبخيرها وتبخيرها لإعطاء :

5-bromo-3-(6,7-difluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)pyridin-2-amine (٠,٣٣٨ جم).

طيف :

NMR: (DMSOd6) 7.54 (ddd, 1H), 7.70 (ddd, 1H), 7.79 (bs, 2H), 8.34 (d, 1H), 8.38 (d, 1H)؛

طيف كتلة:M+H+ 326-328

[٢] تم تحضير مركب [٢] وفقاً للإجراء الموصوف في المثال رقم ٣٧. تمت إزالة مجموعة N-tert-butoxycarbonyl على المنتج الناتج عن طريق المعالجة التقليدية باستخدام TFA في dichloromethane بدلاً من hydrogen chloride بتركيز ٤ عياري في dioxane. أعطى المنتج المشتق الذي تم الحصول عليه (٤٤٥ مجم) بيانات الخصائص التالية .

طيف :

NMR: (DMSOd6): 1.75-1.86 (m, 2H), 1.95-2.03 (m, 2H), 2.55-2.64 (m, 2H), 3.01-3.09 (m, 2H), 4.14-4.23 (m, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 7.63 (bs, 2H), 7.73 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.55 (d, 1H)

طيف كتلة:379 M+H+

تم تحضير 5-bromo-3-(5-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)pyridin-2-amine المستخدم كمادة بادئة كما يلي :

إلى خليط من 2-amino-5-bromo-pyridine-3-carboxylic acid (١ جم) و 2-amino-4-fluoro-phenol (٠,٥٨٦ جم) موضوع في دورق ذو قاع مستدير تمت إضافة polyphosphoric acid (١٠ جم). تم تسخين الخليط عند ٢٠٠ °م لمدة ١٦ ساعة. بعد التبريد، تمت إضافة ماء (٧٥ مل) وتقليب الخليط لمدة ٣٠ دقيقة. تم تحويل الخليط إلى قاعدة برقم هيدروجيني ١٢ باستخدام محلول sodium hydroxide مركز (بتركيز ٦ عياري و٢ عياري). تم ترشيح المادة الصلبة، وغسلها باستخدام ماء (١٥٠مل × ٢)، وإيثر (٥٠ مل × ٢) لإعطاء 5-bromo-3-(5-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)pyridin-2-amine (1,0 جم).

طيف :

NMR: (DMSOd6) 7.53 (ddd, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.99-8.06 (m, 3H), 8.52 (d, 1H), 8.56 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:308-310 M+H+

[٣] تم تحضير مركب [٣] وفقاً للإجراء الموصوف في المثال رقم [١] أعلاه. تمت إزالة مجموعة N-tert-butoxycarbonyl على المنتج الناتج عن طريق المعالجة التقليدية باستخدام TFA

في dichloromethane بدلاً من hydrogen chloride بتركيز ٤ عياري في dioxane. أعطى المنتج المشتق الذي تم الحصول عليه (٣٥٠ مجم) بيانات الخصائص التالية .

طيف :

NMR: (DMSOd6) 1.76-1.87 (m, 2H), 1.95-2.03 (m, 2H), 2.12 (bs, 1H), 2.55-2.63 (m, 2H), 3.01-3.09 10 (m, 2H), 4.15-4.23 (m, 1H), 7.36-7.47 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.56 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:379 +M+H

تم تحضير 5-bromo-3-(7-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)pyridin-2-amine The المستخدم كمادة بادئة كما يلي :

تم تقليب خليط من 2-amino-5-bromo-pyridine-3-carboxylic acid (١ جم)، 2-amino-6-fluoro-phenol (٠,٥٨٦ جم) و polyphosphoric acid (١٠ جم) عند ٢٠٠ °م لمدة ٥ ساعات. تم تبريد الخليط الناتج إلى درجة حرارة الغرفة، وتخفيفه باستخدام ماء (٤ مل) وتحويله إلى قاعدة برقم هيدروجيني ١٢ باستخدام NaOH مائي بتركيز ١٠ عياري، ثم ٢ عياري. تم ترشيح الراسب، وغسله باستخدام ماء، diethyl ether، وتجفيفه. تم تقليب المركب في THF خلال يومين، وترشيح المواد غير الذائبة، وتركيز ناتج الترشيح إلى الجفاف وتجفيفه تحت ضغط منخفض لإعطاء 5-bromo-3-(7-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)pyridin-2-amine (٠,٤٧٥ جم).

طيف :

NMR: (DMSOd6) 7.37-7.48 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.83 (bs, 2H), 8.34 (d, 1H), 8.38 (d, 1H)؛

طيف كتلة:307-309 +M+H

[٤] تم تحضير مركب [٤] وفقاً للإجراء الموصوف في المثال رقم [١] أعلاه. تمت إزالة مجموعة N-tert-butoxycarbonyl على المنتج الناتج عن طريق المعالجة التقليدية باستخدام TFA في dichloromethane بدلاً من hydrogen chloride بتركيز ٤ عياري في dioxane. أعطى المنتج المشتق الذي تم الحصول عليه (٣٢٠ مجم) بيانات الخصائص التالية .

طيف :

NMR: (DMSOd6) 1.78 (dd, 1H), 1.83 (dd, 1H), 1.96-2.02 (m, 2H), 2.16 (bs, 1H), 2.58 (dd, 1H), 2.60 (s, 2H), 2.62 (dd, 1H), 3.02-3.08 (m, 2H), 4.15-4.22 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.65 (bs, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.57 (d, 1H) ؛

طيف كتلة: M+H+ 376.

تم تحضير 5-bromo-3-(5-methyloxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl)pyridin-2-amine المستخدم كمادة بادئة كما يلي :

تم تقليب خليط من 2-amino-5-bromo-pyridine-3-carboxylic acid2-amino-6-methyl- 1 (١ جم)، 2-amino-6-methyl-pyridin-3-ol (١,٤ جم) وpolyphosphoric acid (١٠ جم) عند ٢٠٠° م لمدة ٥ ساعات. تم تبريد الخليط الناتج إلى درجة حرارة الغرفة، وتخفيفه باستخدام ماء (٤ مل) وتحويله إلى قاعدة برقم هيدروجيني ١٢ باستخدام NaOH مائي بتركيز ١٠ عياري، ثم ٢ عياري. تم استخلاص خليط التفاعل باستخدام acetonitrile/ dichloromethane ، وغسل الطور العضوي باستخدام ماء، محلول مائي مشبع من محلول ملحي، وتجفيفه باستخدام magnesium sulfate وتركيزه لإعطاء المنتج الخام :

5-bromo-3-(5-methyloxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl)pyridin-2-amine (٠,٥٠٠ جم) في صورة مادة صلبة.

طيف :

NMR: (DMSOd6) 2.60(s, 3H), 7.35 (d, 1H), 7.85 (bs, 2H), 8.10 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.37 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:.M+H+ 304-306

[٥] تم تحضير مركب [٥] وفقاً للإجراء الموصوف في المثال رقم ٣٧ ماعدا أنه تمت إزالة مجموعة N-tert-butoxycarbonyl على المنتج الناتج عن طريق المعالجة التقليدية باستخدام TFA في dichloromethane بدلاً من hydrogen chloride بتركيز ٤ عياري في dioxane. أعطى المنتج الذي تم الحصول عليه (٩٠ مجم) بيانات الخصائص التالية .

طيف :

NMR: (DMSOd6): 1.79 (dd, 1H), 1.85 (dd, 1H), 1.95-2.03 (m, 2H), 2.14 (bs, 1H), 2.55-2.63 (m, 2H), 3.01-3.09 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.14-4.24 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.62 (bs, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.52 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:.$M+H^+$ 391

تم تحضير 5-bromo-3-(7-methoxy-1,3-benzoxazol-2-yl)pyridine-2-amine المستخدم كمادة بادئة كما يلي :

تم تقليب خليط من 2-aminonicotinic acid (٩,٤ جم)، 2-amino-6-fluoro-phenol (٨,٦٥ جم) و polyphosphoric acid (٩٠ جم) عند ٢٠٠ °م لمدة ١٦ ساعة.

تم السماح لخليط التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة، وإخماده باستخدام ماء وتحويله إلى قاعدة باستخدام محلول sodium hydroxide بتركيز ٦ عياري حتى الوصول إلى رقم هيدروجيني

١٢ لإعطاء مادة صلبة التي تم تجميعها بالترشيح وتجفيفها تحت ضغط منخفض؛ تم تخفيف المنتج الناتج في methanol/ dichloromethane وترشيحه خلال قابس من silica gel وغسله باستخدام ethyl acetate. تم تركيز ناتج الترشيح إلى الجفاف لإعطاء :

3-(7-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)pyridin-2-amine (٧,٥ جم) في صورة مادة صلبة.

٥ طيف :

NMR: (DMSOd6) 6.76 (dd, 1H), 7.33-7.46 (m, 2H), 7.66 (bs, 2H), 7.68 (dd, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.30 (dd, 1H) ؛

طيف كتلة:.M+H+ 230

تمت إضافة sodium hydride (٣,٧٦ جم) على دفعات إلى محلول مقلب من methanol (٣,٨٢ مل) مذاب في NMP (١٠٠ مل) تحت nitrogen. تمت إضافة :

١٠ 3-(7-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)pyridin-2-amine (٥,٣٩ جم) إلى الخليط المقلب. تم تقليب المعلق الناتج عند ٧٠ °م لمدة ١٦ ساعة. بعد التخفيف باستخدام ماء (٢٢٠ مل) تم استخلاص الخليط باستخدام ethyl acetate (٣ × ١٥٠ مل). تم غسل الأطوار العضوية باستخدام محلول ملحي، وتجفيفها باستخدام magnesium sulfate وتركيزها. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة

١٥ chromatography وميضي على silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ١٠ إلى ٥٠ ٪ ethyl acetate في dichloromethane. تم تبخير المذيب إلى الجفاف لإعطاء :

3-(7-methoxy-1,3-benzoxazol-2-yl)pyridin-2-amine (٢,١٣ جم) في صورة مادة صلبة.

طيف :

NMR: (DMSOd6) 4.01 (s, 3H), 6.77 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.64 (bs, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.27 (dd, 1H) ؛

٢٠

طيف كتلة:.M+H+ 242

تم تقليب خليط مـــن 3-(7-methoxy-1,3-benzoxazol-2-yl)pyridin-2-amine (٨٥ مجـــم) و 1-bromopyrrolidine-2,5-dione (٦٩,٠ مجم) في THF (٢ مل) عند ٢٥ °م لمدة ساعة. تم تركيز خليط التفاعل إلى الجفاف وسحن المادة الناتجة باستخدام ١٠ ماء لإعطاء مادة صلبة التـــي تـــم تجميعها بالترشيح وتجفيفها تحت ضغط منخفض لإعطاء:

3-(7-methoxy-1,3-benzoxazol-2-yl)pyridin-2-amine (١٢٠ مجم) في صورة مادة صلبة.

طيف :

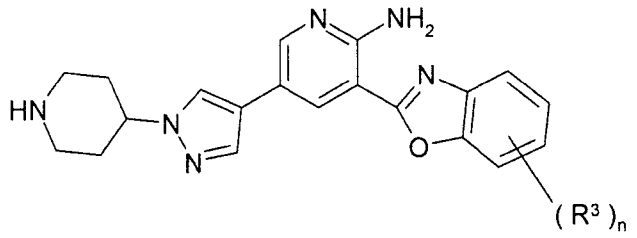
NMR: (DMSOd6) 4.02 (s, 3H), 7.11 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.82 (bs, 1H), 8.30 (dd, 1H), 8.32 (dd, 1H) ؛

طيف كتلة:M+H+ 319-321

المثال رقم ٣٨أ

تم تحضير المركبات الموصوفة في الجدول ١٥أ باستخدام إجراءات مشابهة لتلك الموصوفة في المثال رقم ٣٧.

الجدول ١٥أ



R^3	n	الرقم والملاحظة
4-methoxy	١	[١]
4-fluoro	١	[٢]
4-cyano	١	[٣]

[١] تم تحضير مركب [١] وفقاً للإجراء الموصوف في المثال رقم ٣٧ ماعدا أنه تمت إزالة مجموعة N-tert-butoxycarbonyl مجموعة على المنتج الناتج عن طريق المعالجة باستخدام TFA في dichloromethane بدلاً من hydrogen chloride بتركيز ٤ مولار في dioxane.

٥ طيف :

NMR: (CDCl3): 1.92 (dd, 1H), 1.97 (dd, 1H), 2.18-2.26 (m, 2H), 2.75-2.84 (m, 2H), 3.24-3.31 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.24-4.32 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.90 (bs, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.37 (s, 2H) ؛

طيف كتلة:M+H+ 397

١٠ تم تحضير 5-bromo-3-(4-methoxy-1,3-benzoxazol-2-yl)pyridin-2-amine المستخدم كمادة بادئة كما يلي :

تمت إضافة PPA (١٠ مل) عند ٥٠ °م إلى خليط مقلب من 2-aminonicotinic acid (٢ جم) و 2-amino-3-fluoro-phenol (١,٨٤١ جم). تم تقليب المعلق الناتج عند ٢٠٠ °م لمدة ١٦ ساعة. تم تبريد الخليط تم تبريد وإخماده باستخدام ثلج وماء (١٠٠ مل) وعديل الرقم الهيدروجيني pH إلى ١٢ باستخدام محلول مائي من sodium hydroxide (بتركيز ٦ ثم ٢ عياري). تم ترشيح المادة الصلبة الناتجة وغسلها باستخدام ماء. تم تجفيف المادة الصلبة تحت ضغط منخفض باستخدام phosphorus pentoxide. تم امتصاص المادة الصلبة على silica gel باستخدام methylene chloride (١٠٠ مل) وmethanol (١٠ مل) وتنقيتها بواسطة chromatography وميضي على silica gel وتصفيتها تتابعياً باستخدام ٢٠ إلى ٣٠ ٪ ethyl acetate في dichloromethane. تم تبخير المذيب إلى الجفاف لإعطاء 3-(4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)pyridin-2-amine (٢,٠٦٠ جم) في صورة مادة صلبة.

طيف :

NMR: (CDCl3): 6.78 (dd, 1H), 6.97 (bs, 2H), 7.09 (dd, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 7.38 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.33 (bs, 1H) ؛

طيف كتلة:M+H+ 230

تمت إضافة sodium hydride (١,٠٨ جم، ٦٠ ٪ في زيت معدني) إلى محلول مقلب من (2,4-dimethoxyphenyl)methanol (٤,٥٤ جم) مذاب في tetrahydrofuran (١٥٠ مل) خلال ٥ دقائق عند صفر °م. بعد ٣٠ دقيقة، تمت إضافة :

3-(4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)pyridin-2-amine (١,٥٤٧ جم) وتسخين الخليط إلى الارتجاع لمدة ١٦ ساعة. تم تبخير THF، وإضافة ماء وترشيح المادة الصلبة وغسلها باستخدام

ماء. ثم تم سحن المادة الصلبة باستخدام diethyl ether وتجفيفها باستخدام phosphorus pentoxide تحت ضغط منخفض لإعطاء :

3-[4-[(2,4-dimethoxyphenyl)methoxy]-1,3-benzoxazol-2-yl]pyridin-2-amine (٢,٣٢ جم) في صورة مادة صلبة.

طيف :

NMR: (CDCl3) 3.82 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 5.41 (s, 2H), 6.50 (dd, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.96 (bs, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.20 (dd, 1H), 8.29 (dd, 1H) ؛

طيف كتلة:M+H+ 378

تمت إضافة 1-bromopyrrolidine-2,5-dione (٢,١٨٨ جم) إلى معلق مقلّب من :

-[4-[(2,4-dimethoxyphenyl)methoxy]-1,3-benzoxazol-2-yl]pyridin-2-amine

(٢,٣٢ جم) مذاب في tetrahydrofuran (١٥٠ مل) خلال ٥ دقائق. تم تقليب المحلول الناتج عند ٢٥ °م لمدة ٣ ساعات. تم تبخير المذيب وغسل الخليط باستخدام ماء وتجفيفه فوق phosphorus pentoxide تحت ضغط منخفض لإعطاء :

5-bromo-3-[4-[(2,4-dimethoxyphenyl)methoxy]-1,3-benzoxazol-2-yl]pyridin-2-amine

في خليط مع :

5-bromo-3-[4-[(5-bromo-2,4-dimethoxy-phenyl)methoxy]-1,3-benzoxazol-2-yl]pyridin-2-amine

(٢,٨٠ جم) في صورة مادة صلبة .

تمت إضافة TFA(٢٠ مل) إلى الخليط. تم تقليب المحلول الناتج عند ٢٥ °م لمدة ساعتين. تم تبخير TFA وتحويل الخليط إلى قاعدة باستخدام محلول بتركيز ٧ عياري من ammonia في methanol. تم امتصاص الخليط على silica gel. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة chromatography وميضي على silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ١ إلى ٢ ٪ methanol في dichloromethane. تم تبخير المذيب إلى الجفاف لإعطاء :

2-(2-amino-5-bromo-3-pyridyl)-1,3-benzoxazol-4-ol (١,٠٤٠ جم) في صورة مادة صلبة.

طيف :

NMR: (DMSOd6) 6.81 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.94 (bs, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 10.47 (bs, 1H) ؛

طيف كتلة:306-308 M+H+

تمت إضافة Iodomethane (٠,٥ مل) إلى معلق مقلب من :

2-(2-amino-5-bromo-3-pyridyl)-1,3-benzoxazol-4-ol (٨٢٠ مجم) وpotassium carbonate (١١١١ مجم) في DMF (٥ مل). تم تقليب المعلق الناتج عند ٢٥ °م لمدة ٣ ساعات. تم تبخير DMF تحت ضغط منخفض. تم امتصاص الخليط على silica gel. تمت تنقية المنتج الخام

بواسطة chromatography وميضي على silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ٢٠ إلى ٥٠ ٪ ethyl acetate في dichloromethane. تم تبخير المذيب إلى الجفاف لإعطاء :

5-bromo-3-(4-methoxy-1,3-benzoxazol-2-yl)pyridin-2-amine (٤٨٠ مجم) في صورة مادة صلبة.

طيف :

NMR: (CDCl3) 4.08 (s, 3H), 6.84 (d, 1H), 6.93 (bs, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.38 (d, 1H) ؛

طيف كتلة: M+H+ 319-321

[٢] تم تحضير مركب [٢] وفقاً للإجراء الموصوف في المثال رقم ٣٧، ماعدا أنه تمت إزالة مجموعة N-tert-butoxycarbonyl على المنتج الناتج عن طريق المعالجة باستخدام hydrogen chloride تركيزه ٤ مولار في isopropanol بدلاً من hydrogen chloride تركيزه ٤ مولار في dioxane.

طيف :

NMR: (CDCl3) 1.93 (dd, 1H), 1.98 (dd, 1H), 2.18-2.26 (m, 2H), 2.75-2.84 (m, 2H), 3.243.32 (m, 2H), 4.24-4.32 (m, 1H), 6.90 (bs, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.33 (ddd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.40 (d, 1H) ؛

طيف كتلة: M+H+ 379

تم تحضير 5-Bromo-3-(4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)pyridin-2-amine المستخدم كمادة بادئة كما يلي :

تمت إضافة 1-bromopyrrolidine-2,5-dione (٤٢٧ مجم) إلى محلول مقلب من :

3-(4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)pyridin-2-amine (٥٠٠ مجم) مذاب في tetrahydrofuran (٢٠ مل) خلال ٥ دقائق. تم تقليب المحلول الناتج عند ٢٥ °م لمدة ساعتين. تم تبخير المذيب وغسل البقية باستخدام ماء وتجفيفها فوق P_2O_5 تحت ضغط منخفض لإعطاء :

5-Bromo-3-(4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)pyridin-2-amine (٦٣٧ مجم) في صورة مادة صلبة.

طيف كتلة:.M+H+ 307-309, R.T. 3.95 min

[٣] تم تحضير مركب [٣] وفقاً للإجراء الموصوف في المثال رقم ٣٧. تمت إزالة مجموعة :

N-tert-butoxycarbonyl على المنتج الناتج عن طريق المعالجة باستخدام TFA في dichloromethane بدلاً من hydrogen chloride تركيزه ٤ مولار في dioxane.

طيف :

NMR: (CDCl3): 1.93 5 (dd, 1H), 1.98 (dd, 1H), 2.18-2.26 (m, 2H), 2.76-2.85 (m, 2H), 3.25-3.32 (m, 2H), 4.24-4.33 (m, 1H), 6.92 (bs, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.45 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:M+H+ 386

تم تحضير 2-(2-amino-5-bromo-3-pyridyl)-1,3-benzoxazole-4-carbonitrile المستخدم كمادة بادئة كما يلي :

تمت إضافة TFA (١٠ مل) إلى :

3-[4-[(2,4-dimethoxyphenyl)methoxy]-1,3-benzoxazol-2-yl]pyridin-2-amine (١,٤ جم).

٥ تم تقليب المحلول الناتج عند ٢٥ ° م لمدة ساعتين. تم تبخير TFAتحت ضغط منخفض. تمت إضافة toluene وتبخير الخليط. تم سحن المادة الصلبة باستخدام ماء. تم تعديل الرقم الهيدروجيني pH إلى ٧ باستخدام ٣٠ ٪ من محلول من ammonia. تم ترشيح المادة الصلبة وغسلها باستخدام ماء، diethyl ether وتجفيفها تحت ضغط منخفض لإعطاء :

2-(2-amino-3-pyridyl)-1,3-benzoxazol-4-ol (٦١٧ مجم) في صورة مادة صلبة.

١٠ طيف :

NMR: (DMSOd6): 6.74-6.83 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.84 (bs, 2H), 8.20 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 10.43 (s, 1H) ؛

طيف كتلة:M+H+ 228

تمت إضافة 1,1,1-trifluoro-N-phenyl-N-(trifluoromethylsulfonyl)methanesulfonamide

١٥ (٩٩٨ مجم، ٢,٧٩ ملي مول) إلى معلق مقلّب من :

2-(2-amino-3-pyridyl)-1,3-benzoxazol-4-ol (٥٧٧ مجم) و potassium carbonate (١٠٥٣ مجم) مذاب في dichloromethane (٢٠ مل). تم تقليب المعلق الناتج عند ٢٥ ° م لمدة ساعتين. تم امتصاص الخليط على silica gel. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة chromatography وميضي

على silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ٢٠ إلى ٤٠ ٪ ethyl acetate في petrolum ether. تم تبخير المذيب إلى الجفاف لإعطاء :

[2-(2-amino-3-pyridyl)-1,3-benzoxazol-4-yl] trifluoromethanesulfonate (٥٥٩ مجم) في صورة مادة صلبة.

طيف :

NMR: (DMSOd6): 6.81 (dd, 1H), 6.56-6.63 (m, 2H), 7.71 (bs, 2H), 7.96 (dd, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:M+H+ 360

تمت إضافة Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(٣١,٩ مجم) إلى معلق مقلّب منزوع الغاز من :

[2-(2-amino-3-pyridyl)-1,3-benzoxazol-4-yl] trifluoromethanesulfonate (٥٠٠ مجم) و dicyanozinc (٠,١٣٢ مل) و zinc (٩,١٠ مجم)، و

(9,9-dimethyl-9H-xanthene-4,5-diyl)bis(diphenylphosphine) (٨١ مجم) مذاب في acetonitrile (١٠ مل). تم تقليب المعلق الناتج عند ١٠٠ °م لمدة ١٥ ساعة. تم امتصاص الخليط على silica gel. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة chromatography وميضي على :

silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ٢٠ إلى ٤٠ ٪ ethyl acetate في petrolum ether. تم تبخير المذيب إلى الجفاف لإعطاء 2-(2-amino-3-pyridyl)-1,3-benzoxazole-4-carbonitrile (٢١٠ مجم) في صورة مادة صلبة.

طيف كتلة:M+H+ 237; RT 2.90 min

تمت إضافة 1-bromopyrrolidine-2,5-dione (١٩٩ مجم) إلى محلول مقلب من :

2-(2-amino-3-pyridyl)-1,3-benzoxazole-4-carbonitrile (٢٤٠ مجم) مذاب في tetrahydrofuran (٥ مل) خلال ٥ دقائق. تم تقليب المحلول الناتج عند ٢٥ °م لمدة ساعتين. تم تبخير المذيب وغسل البقية باستخدام ماء. تم تحويل البقية إلى قاعدة باستخدام ammonia بتركيز ٧ مولار في methanol وامتصاصها على silica gel باستخدام methylene chloride . تمت تنقية المنتج الخام بواسطة chromatography وميضي على silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ١ إلى ٢ ٪ methanol في ١٠ dichloromethane. تم تبخير المذيب إلى الجفاف لإعطاء :

2-(2-amino-5-bromopyridin-3-yl)benzo[d]oxazole-4-carbonitrile (٢٠٥ مجم) في صورة مادة صلبة.

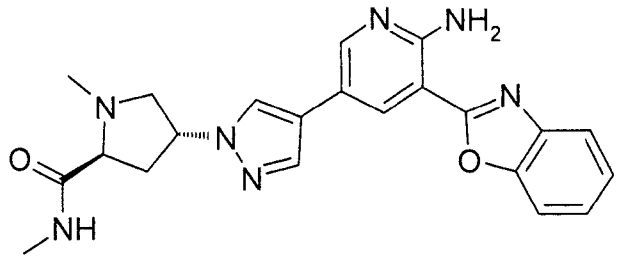
طيف :

NMR: (CDCl3): 7.47 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.97 (bs, 2H), 8.31 (d, 1H), 8.41 (d, 1H) ؛

طيف كتلة:M+H+ 315-317

المثال رقم ٣٩

(2S,4R)-4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]-N,1-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxamide



تمت إضافة TFA(٥ مل) إلى :

(2S,4R)-*tert*-butyl 4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]-2-(methylcarbamoyl)pyrrolidine-1-carboxylate

تحت argon. تم تقليب المحلول الناتج عند ٢٥ °م لمدة ساعة. تم تبخير المحلول تحت ضغط منخفض، وامتصاصه باستخدام ammonia في methanol محلول. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة chromatography وميضي على silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ١ إلى ٦ ٪ methanolic ammonia (تركيز ٧ عياري) في dichloromethane. تم تبخير المذيب إلى الجفاف لإعطاء :

(2S,4R)- 4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]-N-methyl-pyrrolidine-2-carboxamide

(٣٨ مجم) في صورة مادة صلبة ذات لون أصفر باهت. تمت إضافة ٣٧ ٪ formaldehyde مائي (٨,٤٢ ميكرولتر) عند ٠ °م إلى محلول مقلب :

4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]-N-methyl-pyrrolidine-2-carboxamide

(٣٨ مجم) مذاب في methanol (٢ مل) و dichloromethane (٢ مل) خلال ٥ دقائق تحت argon. تم تقليب المحلول الناتج عند ٠ °م لمدة ٥ دقائق. تمت إضافة Sodium triacetoxyhydroborate (٢٣,٩٦ مجم، ٠,١١ ملي مول) وتقليب الخليط ٥ دقائق عند ٢٥ °م. تمت إضافة محلول من ammonia في methanol بتركيز ٧ عياري (١ مل) وامتصاص الخليط على silica gel. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة chromatography وميضي على silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ١ إلى ٦ ٪ methanolic ammonia (تركيز ٧ عياري) في dichloromethane. تم تبخير المذيب إلى الجفاف لإعطاء :

(2S,4R)-4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]-N,1-dimethyl-pyrrolidine-2-carboxamide

(٣٠ مجم) بعد التقليب طوال الليل في acetonitrile في صورة مادة صلبة.

طيف :

NMR: (DMSOd6) 2.23-2.32 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.47-2.56 (m partially hidden by DMSOd5, 1H), 2.65 (d, 3H), 2.76-2.84 (m, 1H), 3.19-3.27 (m, 1H), 3.47-3.56 (m, 1H), 4.89-4.99 (m, 1H), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.67 (bs, 2H), 7.77-7.82 (m, 1H), 7.83-7.87 (m, 1H), 7.90 (q, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.53 (d, 1H)

طيف كتلة:M+H+ 418

تم تحضير :

(2S,4R)-*tert*-butyl 4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]-2-(methylcarbamoyl)pyrrolidine-1-carboxylate

المستخدم كمادة بادئة كما يلي:

تم تحضير :

(2S,4R)-O1-*tert*-butyl O2-methyl 4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]pyrrolidine-1,2-dicarboxylate

وفقاً للإجراء الموصوف في المثال رقم ٢٦ ماعدا أنه تم استخدام caesium carbonate، باستخدام :

(2S,4S)-O1-*tert*-butyl O2-methyl 4-methylsulphonyloxypyrrolidine-1,2-dicarboxylate (Siddiqui et al., PCT. Int. Appl. US2007/0167426)

في صورة عامل ألكلة alkylating agent لإعطاء ٤٤٢ مجم من المادة الصلبة.

طيف :

NMR: (CDCl3) 1.45 (s, 5.4H), 1.48 (s, 3.6H), 2.44-2.52 (m, 1H). 2.82-2.96 (m, 1H), 3.79 (s, 1.8H), 3.80 (s, 1.2H), 3.82-3.89 (m, 0.4H), 3.92-3.98 (m, 0.6H), 4.03-4.11 (m, 1H), 4.49-4.55 (m, 0.6H), 4.60-4.65 (m, 0.4H), 4.99-5.10 (m, 1H), 7.05 (bs, 2H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.74-7.78 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.40 (d, 1H)

طيف كتلة:505 M+H+

تمت إضافة محلول من potassium hydroxide (١,٢٤٩ مل، تركيز ٢ عياري) إلى :

(2S,4R)-O1-*tert*-butyl O2-methyl 4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]pyrrolidine-1,2-dicarboxylate

(٤٢٠ مجم) مذاب في methanol (١٠ مل) خلال ١٠ دقائق تحت argon. تم تقليب المحلول الناتج عند ٥٠ °م لمدة ساعتين. تم تبخير methanol وتعديل الرقم الهيدروجيني pH إلى ٥,٥ باستخدام HCl بتركيز ٦ عياري. تم تبخير الخليط تحت ضغط منخفض. تمت تنقية خليط التفاعل بواسطة HPLC تحضيري باستخدام عمود طور عكسي من Waters X-Terra (C-18، ٥ ميكرون silica، قطر ١٩ مم، طول ١٠٠ مم، معدل التدفق ٤٠ مل / دقيقة) وخلائط قطبية متناقصة من ماء (تحتوي على ٠,٢ ٪ ammonium carbonate) وacetonitrile كمادة تصفية تتابعية. تم تبخير الجزيئات التي تحتوي على المركب المطلوب إلى الجفاف لإعطاء :

afford (2S,4R)- 4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]-1-*tert*-butoxycarbonyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid

(١٩٥ مجم) في صورة مادة صلبة.

طيف :

NMR: (DMSOd6) 1.35 (s, 5.4H), 1.39 (s, 3.6H), 2.32-2.43 (m, 1H), 2.66-2.82 (m, 1H), 3.63-3.71 5 (m, 1H), 3.80-3.89 (m, 1H), 4.28-4.36 (m, 1H), 4.96-5.06 (m, 1H), 7.40-7.49 (m, 2H), 7.67 (bs, 2H), 7.77-7.81 (m, 1H), 7.82-7.86 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.36 (s, 0.6H), 8.39 (s, 0.4H), 8.41-8.46 (m, 1H), 8.50-8.55 (m, 1H) ؛

طيف كتلة :M+H+ 491

تمت إضافة ملاط slurry من :

benzotriazol-1-yl-[bis(dimethylamino)methylenc]oxonium tetrafluoroborate (١٤٩ مجم)

إلى methylamine (٠,٨٩٢ مل، ٢ مولار في methanol) و

(2S,4R)- 4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]-1-*tert*-butoxycarbonyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid

(١٧٥ مجم) و triethylamine (٠,٨٨٣ مل) مذاب في DMF (٨ مل) خلال ١٠ دقائق. تم تقليب المحلول الناتج عند ٢٥ °م طوال الليل. تم تبخير الخليط وإضافة محلول من $NaHCO_3$ مشبع (٥٠ مل) إلى الخليط، واستخلاصه باستخدام methylene chloride (٥٠ مل × ٢)، وتجفيفه باستخدام magnesium sulfate، وترشيحه وتبخيره تحت ضغط منخفض. تمت تنقية خليط التفاعل بواسطة HPLC تحضيري باستخدام عمود طور عكسي من Waters X-Terra (C-18، ٥ ميكرون silica، قطر ١٩ مم، طول ١٠٠ مم، معدل التدفق ٤٠ مل / دقيقة) وخلائط قطبية متناقصة من ماء (تحتوي على ٠,٢ ٪ ammonium carbonate) و acetonitrile كمادة تصفية تتابعية. تم تبخير الجزيئات التي تحتوي على المركب المطلوب إلى الجفاف لإعطاء :

(2S,4R)-*tert*-butyl 4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]-2-(methylcarbamoyl)pyrrolidine-1-carboxylate

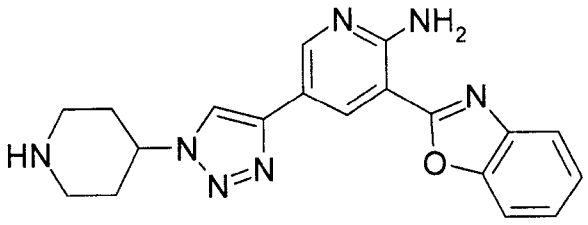
(٦٠ مجم) في صورة مادة صلبة.

زمن الاحتجاز: 3.44 : دقيقة، طيف كتلة:M+H+ 504

تم تنفيذ LC-MS التحليلي باستخدام Waters Alliance HT (2695) مزوّد بـ Waters ZQ أو طيف كتلة ZMD ESCi وعمود Sunfire 3.5um C-18 (٤,٦ x ٥٠ مم) عند معدل تدفق ٢,٥ مل/دقيقة، باستخدام نظام مذيب من ٩٥ ٪ A + ٥ ٪ C إلى ٩٥ ٪ B + ٥ ٪ C خلال ٤ دقائق، حيث A = ماء، B = acetonitrile، C = ٥ ٪ HCOOH في methanol؛ تم استخدام زمن الاحتجاز لكل منتج في الدقيقة .

المثال رقم ٤٠

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(4-piperidyl)triazol-4-yl]pyridin-2-amine



تمت إضافة TFA(٠,٧٧١ مل) إلى معلق مقلّب من :

tert-butyl 4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]triazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(٢٣١ مجم) مذاب في dichloromethane (٥ مل) عند درجة حرارة الغرفة. تم تقليب المحلول الناتج لمدة ساعتين. تمت إزالة TFA الزائد عن طريق التركيز بتثبيت درجة الغليان باستخدام toluene. تم سحب البقية لفصلها باستخدام methanol – dichloromethane والمعالجة باستخدام methanolic ammonia (٧ مولار). تم تركيز الخليط إلى الجفاف وسحن المادة الناتجة باستخدام diethyl ether. تم تجميع المادة الصلبة الناتجة بالترشيح، وغسلها باستخدام diethyl ether متبوعة بـ petrolum ether وتجفيفها تحت ضغط منخفض عند ٦٠ °م لإعطاء :

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(4-piperidyl)triazol-4-yl]pyridin-2-amine (١٨٠ مجم) في صورة مادة صلبة؛

طيف :

NMR: (DMSOd6 + TFAd) 2.20-2.32 (m, 2H), 2.38-2.48 (m, 2H), 3.7-3.30 (m, 2H), 3.47-3.58 (m, 2H), 4.92-5.02 (m, 1H), 7.54 (ddd, 1H), 7.59 (ddd, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.24 (d, 1H) ؛

طيف كتلة: M+H+: 362

تم تحضير :

tert-butyl 4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]triazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

المستخدم كمادة كاشفة كما يلي :

تم نزع الأكسجين deoxygenated من معلق من :

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-bromo-pyridin-2-amine (٣,٥ جم)، triethylamine (١٥ مل) و ethynyltrimethylsilane (٥,١١ مل) في DMA (٥٠ مل) عند درجة حرارة الغرفة باستخدام تيار من argon. تمت إضافة $Pd(dppf)Cl_2$ (٠,٤٨٨ جم) إلى الملاط slurry ، تم إحكام غلق الدورق ثم تسخين المعلق الناتج بواسطة إشعاع ميكروويف إلى ١٢٥ °م لمدة ساعتين. بعد التركيز، تمت تنقية المنتج الخام مرتين عن طريق chromatography وميضي على silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ٠ إلى ١٠ ٪ ethyl acetate في dichloromethane للعمود الأول و ٠ إلى ١٠ ٪ ethyl acetate في petrolum ether للعمود الثاني ليعطي بعد التبخير :

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(2-trimethylsilylethynyl)pyridin-2-amine (٠,٩٦٩ جم) في صورة مادة صلبة ؛

طيف :

NMR: (DMSOd6) 0.25 (s, 9H), 7.41-7.51 (ms, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.06 (bs, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.33 (d, 1H) ؛

طيف كتلة: M+H+: 308

تمت إضافة tetrabutylammonium fluoride بتركيز ١,٠ مولار في THF (٠,٦٢٩ مل) إلى محلول مقلب من :

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(2-trimethylsilylethynyl)pyridin-2-amine (٠,٣٧٠ جم) في THF (١٠ مل) عند درجة حرارة الغرفة. تم تقليب المحلول الناتج لمدة ساعة. تم ظهور راسب أصفر خلال التفاعل. بعد التركيز، تمت تنقية المنتج الخام بواسطة chromatography وميضي على silica gel وتصفيته تتابعياً باستخدام ٠ إلى ١٥ ٪ ethyl acetate في dichloromethane لإعطاء 3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-ethynyl-pyridin-2-amine (٢٢٥ مجم) في صورة مادة صلبة ؛

طيف :

NMR: (DMSOd6) 4.20 (s, 1H), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.04 (bs, 2H), 8.31 5 (d, 1H), 8.36 (d, 1H) ؛

طيف كتلة: M+H+: 236

تمت إضافة :

Sodium (R)-2-((S)-1,2-dihydroxyethyl)-4-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-olate (٢١١ مجم) و tris((1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)amine (٩٠ مجم) إلى محلول تم تقليبه من 3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-ethynyl-pyridin-2-amine (١٢٥ مجم) في THF (١٥ مل) عند درجة حرارة الغرفة. إلى خليط التفاعل، تمت إضافة ماء (٥ مل)، و

tert-butyl 4-azidopiperidine-1-carboxylate (١٨٠ مجم) في THF (١ مل)، و tetrakis(acetonitrile)copper(I)hexafluorophosphate (٩,٩ مجم). تم تقليب المحلول الناتج طوال الليل: حيث ظهر ناتج ترسيب. وتم ترشيح ناتج الترسيب، وغسيله تتابعيًا باستخدام ماء، وTHF، وdietheyl ether، وpetrolum ether، وتجفيفه عند ضغط منخفض عند ٥٠°م للحصول على :

tert-butyl 4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]triazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(٢١٨ مجم) في صورة مادة صلبة؛ طيف

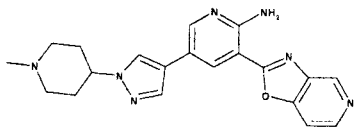
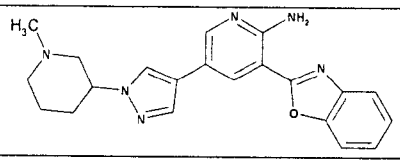
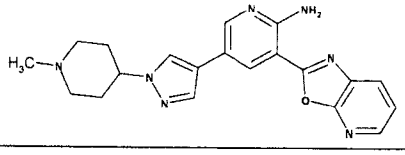
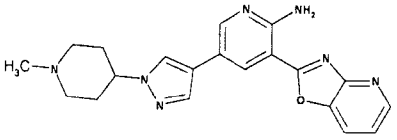
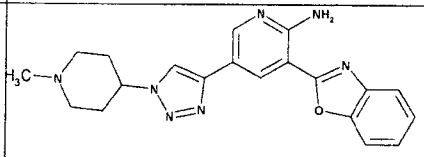
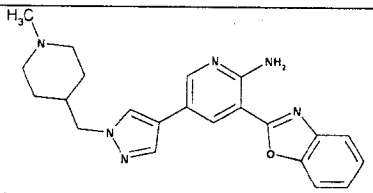
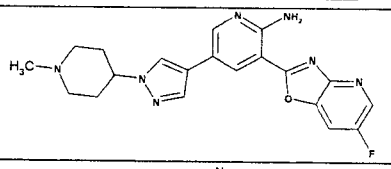
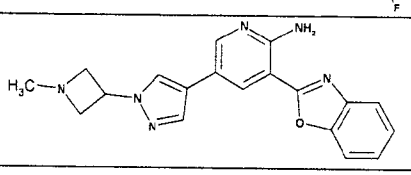
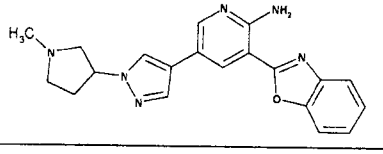
NMR :(DMSOd6) 1.44 (s, 9H), 1.82-1.96 (m, 2H), 2.07-2.21 (m, 2H), 3.01 (bs, 2H), 3.99-4.20 (m, 2H), 4.724.85 (m, 1H), 7.40-7.53 (m, 2H), 7.80-8.04 (m, 4H), 8.72 (s, 2H), 8.78 (s, 1H)

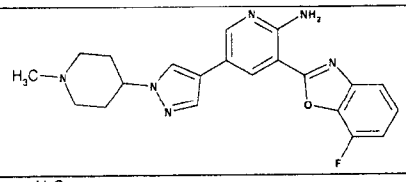
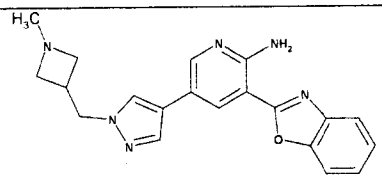
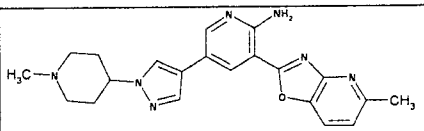
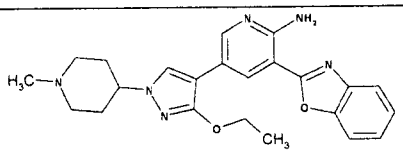
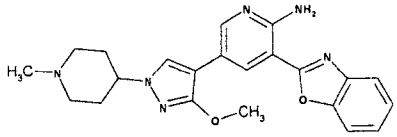
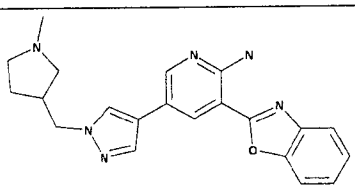
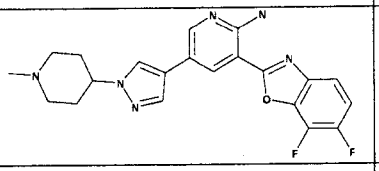
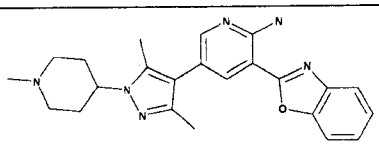
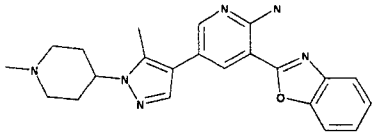
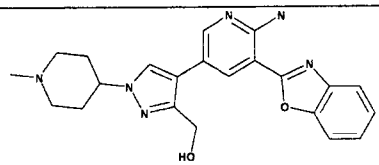
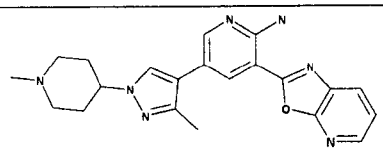
الطيف الكتلي: M+H+: 462

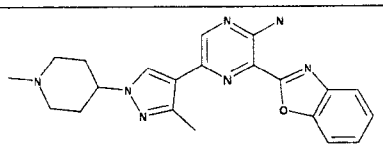
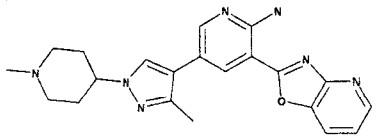
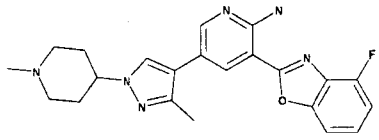
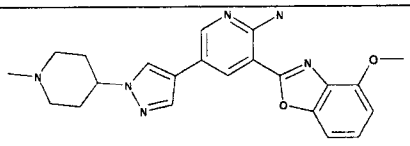
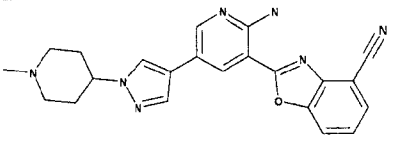
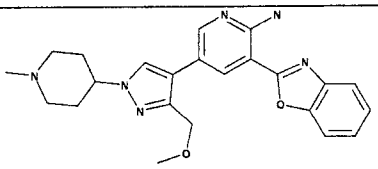
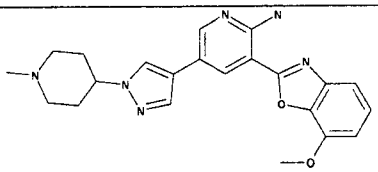
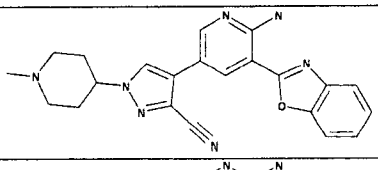
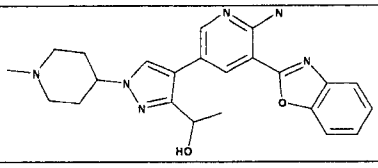
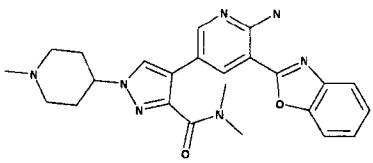
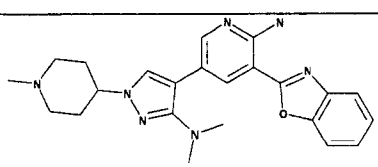
مثال رقم ٤١

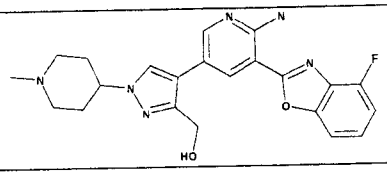
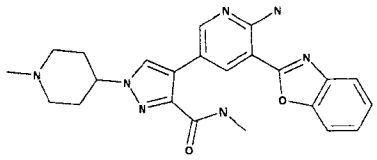
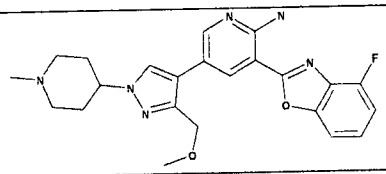
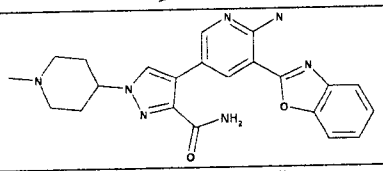
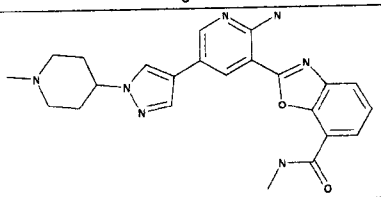
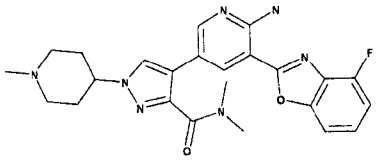
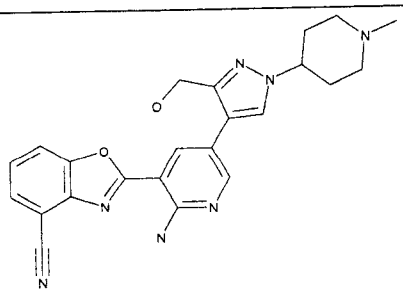
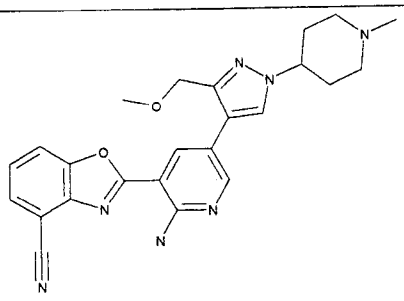
باستخدام إجراءات مناظرة لتلك الموضحة في مثال رقم ٢٣، تم إجراء تفاعل لمجموعة NH في pyrazole أو triazole به استبدال بسيكليل غير متجانس heterocyclyl مع ٣٧٪ من فورمالديهيد مائي aqueous formaldehyde في تفاعل amine اختزالية reductive amination reaction للحصول على سيكليل غير متجانس heterocyclyl به استبدال بـ NMe.

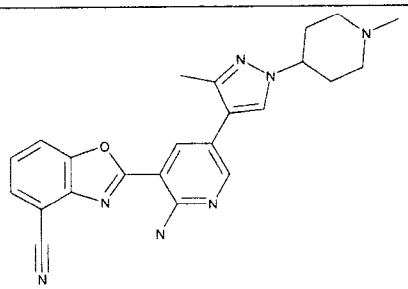
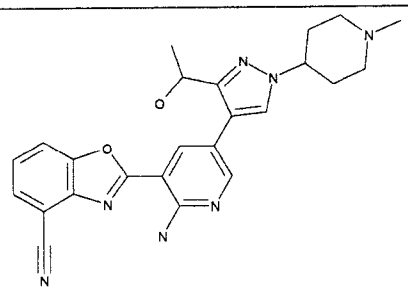
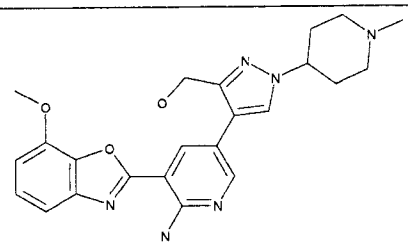
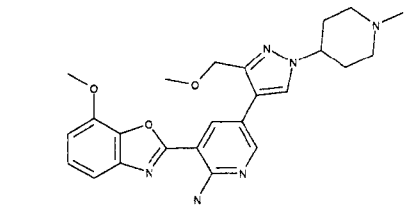
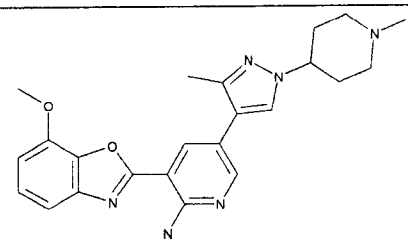
جدول XV

الرقم وملاحظة	الصيغة	الاسم	الطيف الكتلي
[١]		5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]-3-oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine	$M+H^+$ 376
[٢]		3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-3-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine	$M+H^+$ 375
[٣]		5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]-3-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine	$M+H^+$ 376
[٤]		5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]-3-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine	$M+H^+$ 376
[٥]		3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)triazol-4-yl]pyridin-2-amine	$M+H^+$ 376
[٦]		3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-[(1-methyl-4-piperidyl)methyl]pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine	$M+H^+$ 389
[٧]		3-(6-fluorooxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine	$M+H^+$ 394
[٨]		3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methylazetidin-3-yl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine	$M+H^+$ 347
[٩]		3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methylpyrrolidin-3-yl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine	$M+H^+$ 361

$M+H^+$ 393	3-(7-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine		[١٠]
$M+H^+$ 361	3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-[(1-methylazetidin-3-yl)methyl]pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine		[١١]
$M+H^+$ 390	3-(5-methyloxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine		[١٢]
$M+H^+$ 419	3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-ethoxy-1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine		[١٣]
$M+H^+$ 405	3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-methoxy-1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine		[١٤]
$M+H^+$ 375	3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-[(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl]pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine		[١٥]
$M+H^+$ 411	3-(6,7-difluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine		[١٦]
$M+H^+$ 403	3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3,5-dimethyl-1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine		[١٧]
$M+H^+$ 389	3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[5-methyl-1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine		[١٨]
$M+H^+$ 405	[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-3-yl]methanol		[١٩]
$M+H^+$ 390	5-[3-methyl-1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]-3-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine		[٢٠]

$M+H^+$ 390	3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-methyl-1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyrazin-2-amine		[٢١]
$M+H^+$ 390	5-[3-methyl-1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]-3-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine		[٢٢]
$M+H^+$ 407	3-(4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-methyl-1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine		[٢٣]
$M+H^+$ 405	3-(4-methoxy-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine		[٢٤]
$M+H^+$ 400	2-[2-amino-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]-3-pyridyl]-1,3-benzoxazole-4-carbonitrile		[٢٥]
$M+H^+$ 419	3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-(methoxymethyl)-1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine		[٢٦]
$M+H^+$ 405	3-(7-methoxy-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine		[٢٧]
$M+H^+$ 400	4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazole-3-carbonitrile		[٢٨]
$M+H^+$ 419	1-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-3-yl]ethanol		[٢٩]
$M+H^+$ 446	4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-N,N-dimethyl-1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazole-3-carboxamide		[٣٠]
$M+H^+$ 418	3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-dimethylamino-1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine		[٣١]

$M+H^+$ 423	[4-[6-amino-5-(4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-3-yl]methanol		[٣٢]
$M+H^+$ 432	4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-N-methyl-1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazole-3-carboxamide		[٣٣]
$M+H^+$ 437	3-(4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-(methoxymethyl)-1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine		[٣٤]
$M+H^+$ 418	4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazole-3-carboxamide		[٣٥]
$M+H^+$ 432	2-[2-amino-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]-3-pyridyl]-N-methyl-1,3-benzoxazole-7-carboxamide		[٣٦]
$M+H^+$ 464	4-[6-amino-5-(4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-N,N-dimethyl-1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazole-3-carboxamide		[٣٧]
M+H + 430	2-[2-amino-5-[3-(hydroxymethyl)-1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]-3-pyridyl]-1,3-benzoxazole-4-carbonitrile		[٣٨]
$M+H^+$ 444	2-[2-amino-5-[3-(methoxymethyl)-1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]-3-pyridyl]-1,3-benzoxazole-4-carbonitrile		[٣٩]

$M+H^+$ 414	2-[2-amino-5-[3-methyl-1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]-3-pyridyl]-1,3-benzoxazole-4-carbonitrile		[٤٠]
$M+H^+$ 444	2-[2-amino-5-[3-(1-hydroxyethyl)-1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]-3-pyridyl]-1,3-benzoxazole-4-carbonitrile		[٤١]
$M+H^+$ 435	[4-[6-amino-5-(7-methoxy-1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-3-yl]methanol		[٤٢]
$M+H^+$ 449	3-(7-methoxy-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-(methoxymethyl)-1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine		[٤٣]
$M+H^+$ 419	3-(7-methoxy-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-methyl-1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine		[٤٤]

أدت النواتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية:

[١] طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.94-2.12 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.83-2.92 (m, 2H), 4.06-4.17 (m, 1H), 7.67 (bs, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 5 8.61 (d, 1H), 9.13 (s, 1H)

[٢] طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.56-1.68 (m, 1H), 1.72-1.84 (m, 2H), 1.91-1.99 (m, 1H), 2.03-2.11 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.24-2.28 (m, 1H), 2.69-2.77 (m, 1H), 3.03 (dd, 1H), 4.244.33 (m, 1H), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.60 (bs, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.52 (d, 1H)

[٣] طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.97-2.12 (m, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.83-2.93 (m, 2H), 4.07-4.17(m, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.68 (bs, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.40 (dd, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.56 (d, 1H)

[٤] طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.93-2.12 (m, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.84-2.92 (m, 2H), 4.07-4.17 (m, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.68 (bs, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.56 (dd, 1H), 8.59 (d, 1H)

[٥] طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.99-2.17 (m, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.85-2.94 (m, 2H), 4.46-4.54 (m, 1H), 7.41-7.51 (m, 2H), 7.70-8.00 (m, 4H), 8.72 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.75 (s, 1H)

[٦] طيف :

NMR :(CDCl3) 1.34-1.45 (m, 2H), 1.61-1.69 (m, 2H), 1.89-1.99 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.84-2.91 (m, 2H), 4.04 (d, 2H), 6.90 (bs, 2H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.38 (s, 2H)

[٧] طيف :

NMR :(CDCl3) 2.05-2.27 (m, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.97-3.07 (m, 2H), 4.13-4.23 (m, 1H), 6.86 (bs, 2H), 7.86 (dd, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.48 (dd, 1H)

[٨] طيف :

NMR :(DMSOd6) 2.35 (s, 3H), 3.38-3.44 (m, 2H), 3.69-3.75 (m, 2H), 4.91-4.99 (m, 1H), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.67 (bs, 2H), 7.78-7.82 (m, 1H), 7.83-7.87 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.54 (d, 1H)

[٩] طيف :

NMR :(DMSOd6) 2.11-2.19 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.34-2.43 (m, 1H), 2.51-2.56 5 (m partially hidden by DMSOd6, 1H), 2.73-2.81 (m, 2H), 2.88 (dd, 1H), 4.87-4.94 (m, 1H),

7.41-7.49 (m, 2H), 7.65 (bs, 2H), 7.79-7.82 (m, 1H), 7.83-7.87 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.53 (d, 1H)

[١٠] طيف :

NMR :(CDCl3) 2.06-2.28 (m, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.97-3.06 (m, 2H), 4.14-4.23 (m, 1H), 6.85 (bs, 2H), 7.13 (dd, 1H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.41 (s, 2H)

[١١] طيف :

NMR ::(CDCl3) 2.33 (s, 3H), 2.95-3.03 (m, 1H), 3.05-3.12 (m, 2H), 3.35-3.42 (m, 2H), 4.39 (d, 2H), 6.88 (bs, 2H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.737.77 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.36-8.40 (m, 2H)

[١٢] طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.93-2.10 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.83-2.91 (m, 2H), 4.07-4.16 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.66 (bs, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.57 (d, 1H)

[١٣] طيف :

NMR :(CDCl3) 1.47 (t, 3H), 2.00-2.13 (m, 2H), 2.13-2.29 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.95-3.09 (m, 2H), 3.92-4.04 (m, 1H), 4.35 (q, 2H), 6.80 (bs, 2H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.56-7.62 (m, 1H), 7.71-7.77 (m, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.55 (d, 1H)

[١٤] طيف :

NMR :(CDCl3) 2.01-2.13 (m, 2H), 2.13-2.28 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.96-3.10 (m, 2H), 3.94-4.04 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 6.82 (bs, 2H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.577.64 (m, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.50 (d, 1H)

[١٥] طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.46-1.56 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.282.33 (m, 1H), 2.33-240 (m, 1H), 2.40-2.45 (m, 1H), 2.50-2.56 (m, 1H), 2.64-2.73 (m, 1H), 4.05 (dd, 1H), 4.09 (dd, 1H), 7.40-7.49 (m, 2H), 7.65 (bs, 2H), 7.77-7.82 (m, 1H), 7.82-7.87 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.52 (d, 1H)

[١٦] طيف :

NMR :DMSOd6) 1.93-2.11 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.83-2.91 (m, 2H), 4.074.16 (m, 1H), 7.53 (ddd, 1H), 7.61 (bs, 2H), 7.70 (ddd, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.56 (d, 1H)

[١٧] طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.77-1.84 (m, 2H), 2.00-2.11 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.84-.291 (m, 2H), 4.01-4.11 (m, 1H), 7.39-7.47 (m, 2H), 7.67 (bs, 2H), 7.75-7.79 (m, 1H), 7.81-7.87 (m, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.14 (d, 1H)

[١٨] طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.78-1.87 (m, 2H), 2.02-2.13 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.84-2.94 (m, 2H), 4.10-4.19 (m, 1H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.67 (bs, 2H), 7.79 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.28 (d, 1H)

[١٩] طيف :

NMR :(CDCl3) 2.04-2.71 (m, 9H), 3.2 (bs, 2H), 4.28 (bs, 1H), 4.79 (s, 2H), 5 6.95 (bs, 2H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.56-7.61 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.43 (d, 1H)

[٢٠] طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.91-2.09 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.82-2.90 (m, 2H), 3.98-4.08 (m, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.68 (bs, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.36-8.42 (m, 2H)

[٢١] طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.92-2.12 (m, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.84-2.92 (m, 2H), 4.03-4.13 (m, 1H), 7.44-7.53 (m, 2H), 7.80 (bs, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.57 (s, 1H)

[٢٢] طيف :

NMR ::(DMSOd6) 1.91-2.10 (m, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.82-2.91 (m, 2H), 3.99-4.07(m, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.68 (bs, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.55 (dd, 1H)

[٢٣] طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.90-2.09 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.82-2.91 (m, 2H), 3.98-4.08 (m, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.47 (ddd, 1H), 7.61 (bs, 2H), 7.67 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.37 (d, 1H)

[٢٤] طيف :

NMR :(CDCl3) 2.06-2.30 (m, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.99-3.08 (m, 2H), 4.09 (s, 20 3H), 4.14-4.25 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.90 (bs, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.36 (s, 2H)

[٢٥] طيف :

NMR :(CDCl3) 2.05-2.27 (m, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.98-3.06 (m, 2H), 4.14-4.24 (m, 1H), 6.94 (bs, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H0, 8.44 (d, 1H)

[٢٦] طيف :

NMR :(DMSOd6): 1.93-2.10 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.83-2.91 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 4.06-4.15 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.65 (bs, 2H), 7.78 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.50 (d, 1H)

[٢٧] طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.94-2.10 (m, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.82-2.93 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.07-4.17 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.63 (bs, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.52 (d, 1H)

[٢٨] طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.96-2.15 (m, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.85-2.94 (m, 2H), 4.254.35 (m, 1H), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.81 (dd, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.93 (bs, 2H), 8.56 (s, 2H), 8.64 (s, 1H)

[٢٩] طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.44 (d, 3H), 1.93-2.12 (m, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.84-2.93 (m, 5 2H), 4.03-4.14 (m, 1H), 4.79-4.88 (m, 1H), 5.22 (d, 1H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.64 (bs, 2H), 7.78 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.57 (d, 1H)

[٣٠] طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.95-2.12 (m, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.83-2.90 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 4.11-4.20 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.68 (bs, 2H), 7.79 (dd, 1H), -7.84 (dd, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.35 (d, 1H)

[٣١] طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.87-1.97 (m, 2H), 2.97-2.06 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.65 (s, 6H), 2.82-2.89 (m, 2H), 3.89-3.87 (bs, 1H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.62 (bs, 2H), 7.81 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.43 (d, 1H)

[٣٢] طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.93-2.10 (m, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.84-2.92 (m, 2H), 4.044.13 (m, 1H), 4.50 (d, 2H), 6.25 (t, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.47 (ddd, 1H), 7.62 (bs, 2H), 7.65 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 4.55 (d, 1H), 8.56 (d, 1H)

[٣٣] طيف :

NMR :(DMSOd6) 2.01-2.12 (m, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.75 (d, 3H), 2.84-2.93 (m, 2H), 4.11-4.22 (m, 1H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.69 (bs, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.06 (q, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.59 (d, 1H)

[٣٤] طيف :

NMR :DMSOd6) 1.92-2.10 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.82- 2.91 (m, 2H), 3.41 (s, 20 3H), 4.06-4.16 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.46 (ddd, 1H), 7.62 (bs, 2H), 7.66 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.50 (d, 1H)

[٣٥] طيف :

NMR :(DMSOd6) 2.01-2.11 (m, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.84-2.94 (m, 2H), 4.124.21 (m, 1H), 7.26 (bs, 1H), 7.40-7.49 (m, 3H), 7.69 (bs, 2H), 7.77-7.81 (m, 1H), 7.82-7.86 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.60 (d, 1H)

[٣٦] طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.94-2.13 (m, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.83-2.92 (m, 2H), 2.97 (d, 3H), 4.11-4.20 (m, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.65 (bs, 2H), 7.82 (dd, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.44 (q, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.57 (d, 1H)

[٣٧] طيف :

NMR :(DMSOd6): 1.94-2.13 (m, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.83-2.91 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 4.11-4.20 (m, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.47 (ddd, 1H), 7.65 (bs, 2H), 7.67 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.36 (d, 1H)

[٣٨] طيف :

NMR :(DMSOd6): 1.93-2.11 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.83-2.93 (m, 2H), 4.044.14 (m, 1H), 4.50 (d, 2H), 5.27 (t, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.70 (bs, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.59 (s, 2H)

[٣٩] طيف :

NMR :(DMSOd6): 1.93-2.11 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.83-2.92 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 4.05-4.15 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.70 (bs, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.52 (d, 1H)

[٤٠] طيف :

NMR :(DMSOd6): 1.77-1.90 (m, 2H), 2.03-2.15 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.83-2.95 (m, 2H), 4.10-4.22 (m, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.72 (bs, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.35 (d, 1H)

[٤١] طيف :

NMR :(DMSOd6): 1.43 (d, 3H), 1.92-2.10 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.82-2.91 (m, 2H), 4.03-4.12 (m, 1H), 4.78-4.86 (m, 1H), 5.24 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.70 (bs, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.60 (d, 1H)

[٤٢] طيف :

NMR :(DMSOd6): 1.94-2.08 (m, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.85-2.91 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.05-4.13 (m, 1H), 4.48 (d, 2H), 5.22 (t, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.62 (bs, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.52 (d, 1H)

[٤٣] طيف :

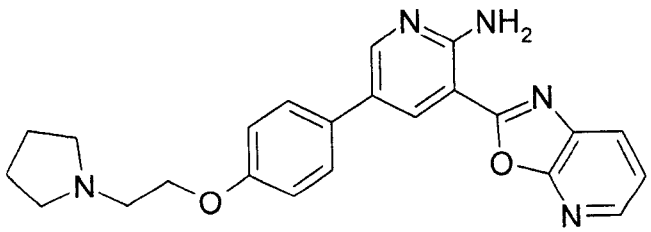
NMR :(DMSOd6): 1.90-2.12 (m, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.83-2.92 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.06-4.18 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.63 (bs, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

[٤٤] طيف :

NMR :(DMSOd6): 1.78-1.88 (m, 2H), 2.02-2.14 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.83-2.94 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.09-4.19 (m, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.63 (bs, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.27 (d, 1H)

مثال رقم ٤٢

3-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-5-[4-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)phenyl]pyridin-2-amine



تمت إضافة محلول من di-tert-butyl azodicarboxylate (DTAD) (٢٢٧ مجم) في dichloromethane (١ مل) إلى محلول تم تقليبه من :

4-(6-amino-5-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)phenol (١٠٠ مجم)،

و triphenylphosphine مرتبط polystyrene (٣٣٠ مجم، ٣ ملي مول / جم)، و

3-pyrrolidin-1-ylpropan-1-ol (٦٤ مجم) في DMF (٢ مل) عند درجة حرارة الغرفة في جو من argon. تم تقليب المعلق الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢ ساعة. وتم ترشيح الخليط

وغسيل المادة الناتجة باستخدام methanol. تم تجميع نواتج الترشيح، وتركيزها للتجفيف وتخفيفها باستخدام TFA / DCM (١مل : ١ مل). ثم تم تقليب الخليط لمدة ٣٠ دقيقة وتركيزه. تمت تنقية خليط التفاعل بواسطة HPLC تحضيري باستخدام عمود طور عكسي من نوع Waters × - Bridge (C-18، silica ٥ ميكرون، قطر يبلغ ١٩ مم، طول يبلغ ١٠٠ مم، معدل تدفق يبلغ ٤٠ مل / دقيقة) وخلائط قطبية متناقصة من الماء (تحتوي على ١٪ من acetic acid) وmethanol كسائل فصل تتابعي. تم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المرغوب فيه للتجفيف للحصول على :

3-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-5-[4-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)phenyl]pyridin-2-amine

(٣٦ مجم) في صورة مادة صلبة. طيف :

NMR ::(DMSOd6) 1.86 (bs, 4H), 2.03-2.15 (m, 2H), 3.02-3.33 (m partially hidden by H2O, 6H), 4.11 (t, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.77 (bs, 2H), 8.30 (dd, 1H), 8.40 (dd, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.58 (d, 1H)

الطيف الكتلي: M+H+ 416

تم تحضير 4-(6-amino-5-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)phenol المستخدم كمادة بادئة كالتالي:

تم تسخين خليط من 5-bromo-3-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine (١ جم، المادة البادئة من مثال رقم ٩)، و 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (٠,٧٩٤ جم)، و bis(triphenylphosphine) palladium(II) chloride (٠,١٢١ جم)، وcaesium fluoride (١,٥٦ جم) في methanol (١٧ مل) عند ١٢٠ °م لمدة ٢٠ دقيقة في فرن ميكروويف. وتم

تكرار التفاعل وتجميع خلائط التفاعل. تم تركيز الخليط الناتج، ثم تخفيفه باستخدام مـــاء (٤٠٠ مل) وتقليبه لمدة ٣٠ دقيقة. ثم تم ترشيح المادة الناتجة، وغسيلها باستخدام ماء (٤x ١٥٠ مل)، وتجفيفها، وغسيلها باستخدام diethyl ether (٤ × ١٥٠ مل) وتجفيفها طوال الليل للحصول على 4-(6-amino-5-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)phenol (١٢,٣ جم) في صـــورة مـــادة صلبة. طيف :

NMR :(DMSOd6) 6.88 (d, 2H), 7.50-7.57 (m, 3H), 7.72 (bs, 2H), 8.28 (dd, 1H), 8.37-8.42 (m, 2H), 8.53 (d, 1H), 8.55 (bs, 1H)

الطيف الكتلي: M+H+ 355

مثال رقم ٤٣أ

باستخدام إجراء مماثل لذلك الموضح في مثال رقم ٤٢، تم تحضير الأمثلة التالية عـــن طريـــق إجراء تفاعل لـــ 4-(6-amino-5-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)phenol مـــع alcohol ملائم:

جدول XVI

الرقم والملاحظة	R^1	G_1	G_4	زمن الاحتجاز (بالدقيقة)	MS $(M+H^+)$
[أ١]	3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy	CH	N	١,٧٢	٤٣١
[أ٢]	2-(morpholin-4-yl)ethoxy	CH	N	٢,٠٨	٤١٨
[أ٣]	2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy	CH	N	١,٧٠	٤٠٢

[٢] طيف :

NMR :(DMSOd6) 2.32-2.93 (m, 6H), 3.65 (bs, 4H), 4.32 (bs, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.77 (bs, 2H), 8.29 (dd, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.58 (d, 1H)

مثال رقم ٤٣ب

٥ تم تحضير الأمثلة التالية عن طريق إجراء تفاعل لـــ :

4-(6-amino-5-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)phenol مع alcohol الملائم باستخدام الإجراء التالي:

تمت إضافة di-tert-butyl azodicarboxylate (DTAD) (٢٢٧ مجم) في dichloromethane (٢ مل) إلى معلق تم تقليبه من alcohol الملائم (٠,٦٦ مول)، و

١٠ 4-(6-amino-5-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)phenol (١٠٠ مجم)،

وtriphenylphosphine مرتبط بـــ polystyrene (٣٢٩ مجم، ٣ ملي مول / جم) مذاب في THF (٣ مل) عند درجة حرارة الغرفة. تم تقليب المعلق الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٨ ساعة. ثم تم ترشيح الخليط. وتم تركيز المحلول الناتج للتجفيف. بعد ذلك، تمت إضافة TFA / DCM (٢ مل، ١ : ١). وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين وتركيزه ١٥ للتجفيف. تمت إذابة المادة المتبقية في DMF (١,٥ مل) وتنقيتها بواسطة HPLC تحضيري باستخدام عمود طور عكسي من نوع Waters × - Bridge (C-18، silica ٥ ميكرون، قطر يبلغ ١٩ مم، طول يبلغ ١٠٠ مم، معدل تدفق يبلغ ٤٠ مل / دقيقة) وخلائط قطبية متناقصة من ماء (تحتوي على ١٪ من acetic acid) وacetonitrile كسائل فصل تتابعي. تم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المرغوب فيه للتجفيف. وتمت إذابة المادة المتبقية في خليط من

methanol (١٠ مل)، وماء (١٠ مل) و٣٠٪ من ammonia المائية (١ مل) وتركيزها للتجفيف للحصول على مركب العنوان.

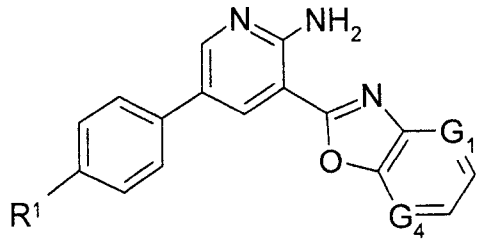
تم إعداد 4-(6-amino-5-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)phenol المستخدم كمادة بادئة من 5-bromo-3-(oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl)pyridin-2-amine (مثال رقم ١٠، مادة بادئة) و4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol في دفعات متعددة (باستخدام حوالي ١ جم من 5-bromo-3-(oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl)pyridin-2-amine في كل مرة) وفقًا لجزء المادة البادئة الخاصة بالإجراء الموضح في مثال رقم ٤٢. تم تجميع الدفعات المختلفة. وتم تركيز خليط التفاعل، وتخفيفه باستخدام الماء (٤٠٠ مل) وتقليبه لمدة ٣٠ دقيقة. بعد ذلك، تم ترشيح المادة الناتجة، وغسيلها باستخدام ماء، وتجفيفها، وغسيلها باستخدام diethyl ether وتجفيفها طوال الليل. تم تعليق المادة الناتجة في THF وتسخينها عند ٧٠°م خلال ١٠ دقائق. ثم تم ترشيح الخليط وغسيله باستخدام THF. وتم سحق المادة الصلبة في diethyl ether ، وترشيحها وتجفيفها للحصول على :

4-(6-amino-5-(oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl)pyridin-3-yl)phenol (١٠,٣٤ جم) في صورة مادة صلبة. طيف :

NMR :(DMSOd6): 6.87 (d, 2H), 7.49 (dd, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.71 (bs, 2H), 8.24 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.53-8.58 (m, 2H), 9.55 (s, 1H)

الطيف الكتلي: M+H+ 305.

جدول XVII



MS $(M+H^+)$	زمن الاحتجاز (بالدقيقة)	G_4	G_1	R1	الرقم والملاحظة
402	١,٧٠	CH	N	2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy	[ب١]
376	١,٥٩	CH	N	2-dimethylaminoethoxy	[ب٢]
404	١,٧٥	CH	N	2-diethylaminoethoxy	[ب٣]
388	١,٦٧	CH	N	(1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy	[ب٤]
402	١,٧٤	CH	N	[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy	[ب٥]
418	١,٨٢	CH	N	2-morpholinoethoxy	[ب٦]
431	١,٧٥	CH	N	2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy	[ب٧]
416	١,٨٠	CH	N	2-(piperidin-1-yl)ethoxy	[ب٨]
402	١,٧٤	CH	N	(1-methylpiperidin-3-yl)oxy	[ب٩]
390	١,٧٤	CH	N	3-dimethylaminopropoxy	[ب١٠]
402	١,٧٥	CH	N	(1-methylpiperidin-4-yl)oxy	[ب١١]
416	١,٨٧	CH	N	(1-methylpiperidin-3-yl)methoxy	[ب١٢]
430	١,٩٠	CH	N	2-(1-methylpiperidin-2-yl)ethoxy	[ب١٣]
445	١,٨٠	CH	N	3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy	[ب١٤]
509	٢,٠٨	CH	N	3-(4-methylsulphonylpiperazin-1-yl)propoxy	[ب١٥]
480	٣	CH	N	3-(1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl)propoxy	[ب١٦]
416	١,٨٤	CH	N	2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethoxy	[ب١٧]
416	١,٨٣	CH	N	3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy	[ب١٨]

432	١,٨٢	CH	N	3-morpholinopropoxy	[ب١٩]
418	١,٨٧	CH	N	3-diethylaminopropoxy	[ب٢٠]
428	١,٨٠	CH	N	[(1R,5S)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl]oxy	[ب٢١]
462	١,٨٣	CH	N	2-(2-morpholinoethoxy)ethoxy	[ب٢٢]
490	٣,٢٤	CH	N	4-(1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl)but-2-ynoxy	[ب٢٣]
509	٢,٠٥	CH	N	3-(4-methylpiperazin-1-yl)sulphonylpropoxy	[ب٢٤]
348	١,٥٧	CH	N	2-aminoethoxy	[ب٢٥]
362	١,٦١	CH	N	2-methylaminoethoxy	[ب٢٦]
374	١,٦٨	CH	N	pyrrolidin-3-yloxy	[ب٢٧]
388	١,٧٤	CH	N	[(2R)-pyrrolidin-2-yl]methoxy	[ب٢٨]
417	١,٧٤	CH	N	2-(piperazin-1-yl)ethoxy	[ب٢٩]
388	١,٧٥	CH	N	piperidin-3-yloxy	[ب٣٠]
362	١,٦٧	CH	N	3-aminopropoxy	[ب٣١]
376	١,٧٢	CH	N	3-methylaminopropoxy	[ب٣٢]
388	١,٧٧	CH	N	4-piperidyloxy	[ب٣٣]
376	١,٨٠	CH	N	4-aminobutoxy	[ب٣٤]
416	١,٩٦	CH	N	2-(piperidin-4-yl)ethoxy	[ب٣٥]
402	١,٨٥	CH	N	piperidin-4-ylmethoxy	[ب٣٦]
432	١,٨٣	CH	N	2-(piperidin-4-yloxy)ethoxy	[ب٣٧]
431	١,٧٣	CH	N	3-(piperazin-1-yl)propoxy	[ب٣٨]
404	١,٧٥	CH	N	2-(azetidin-3-yloxy)ethoxy	[ب٣٩]
416	١,٨٩	CH	N	2-(piperidin-2-yl)ethoxy	[ب٤٠]
402	١,٨٧	CH	N	piperidin-3-ylmethoxy	[ب٤١]
459	١,٨	CH	N	3-[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]propoxy	[ب٤٢]
461	١,٧٤	CH	N	2-(2-piperazin-1-ylethoxy)ethoxy	[ب٤٣]

أدت النواتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية:

[ب١] طيف :

NMR :.83-1.90 (m, 4H), 2.72 (bs, 4H), 2.96-3.02 (m, 2H), 4.29 (t, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.66 (dd, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.91 (bs, 2H), 8.42 (dd, 1H), 8.64 (d, 1H), 5 8.72 (dd, 1H), 8.76 (d, 1H)

[ب٢] طيف :

NMR :(DMSOd6 + TFAd) 2.90 (s, 6H), 3.57 (t, 2H), 4.40 (t, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.80 (d, 2H), 8.31 (dd, 1H), 8.65 (dd, 1H), 8.67 (d, 1H), 9.00 (d, 1H)

[ب١٥] تم إعداد :

3-(4-methylsulphonylpiperazin-1-yl)propan-1-ol المستخدم كمادة بادئة وفقًا لـ AstraZeneca، الطلب الدولي لاتفاقية التعاون بشأن الطلب الدولي رقم ٢٠٠٢/٠١٢٢٢٨ صفحة ١٠٣.

تم إعداد 3-(1,1-dioxido-1,4-thiazinan-4-yl)propan-1-ol المستخدم كمادة بادئة وفقًا لـ AstraZeneca، الطلب الدولي لاتفاقية التعاون بشأن الطلب الدولي رقم ٢٠٠٢/٠١٢٢٢٨ صفحة ٨٦.

[ب١٨] تم إعداد 3-(Pyrrolidin-1-yl)propan-1-ol المستخدم كمادة بادئة وفقًا لـ AstraZeneca، الطلب الدولي لاتفاقية التعاون بشأن الطلب الدولي رقم ٢٠٠٢/٠١٢٢٢٨ صفحة ٨١.

[ب٢٢] تم استخدام 2-(2-morpholinoethoxy)ethanol (Calderon, S. et al., J. Med. Chem.، ١٩٩٤، ٣٧، ٢٢٨٥) كمادة بادئة.

[ب٢٣] تم تحضير 4-(1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl)but-2-yn-1-ol المستخدم كمادة بادئة كالتالي: تم تقليب 4-aminobut-2-yn-1-ol (٥٠٠ مجم، Juenge E., J. Org. Chem.، ١٩٦٤، ٢٤، ٢٢٦) و 1-vinylsulphonylethylene (٠,٧١ مل) عند ١١٠°م لمدة ١ ساعة وعند ١٢٥°م لمدة ٢ ساعة. ثم تمت تنقية المادة المتبقية بـ chromatography على silica gel (سائل الفصل التتابعي: من ٢٪ إلى ٥٪ methanol في DCM) للحصول على :

4-(1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl)but-2-yn-1-ol (٥١٢ مجم). الطيف الكتلي: MH+204

[ب٢٤] تم استخدام 3-(4-methylpiperazin-1-yl)sulphonylpropan-1-ol (Miyake A.، البراءة الأوروبية رقم ٥٦٢٤٤٠ (١٩٩٣)) كمادة بادئة.

[ب٢٥] تم استخدام BOC-glycinol كمادة بادئة.

[ب٢٦] تم استخدام *tert*-butyl N-(3-hydroxypropyl)carbamate كمادة بادئة.

[ب٢٧] تم استخدام *tert*-butyl 3-hydroxypyrrolidine-1-carboxylate كمادة بادئة.

[ب٢٨] تم استخدام BOC-D-prolinol كمادة بادئة.

[ب٢٩] تم استخدام *tert*-butyl 4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-carboxylate كمادة بادئة.

[ب٣٠] تم استخدام *tert*-butyl 3-hydroxypiperidine-1-carboxylate كمادة بادئة.

[ب٣١] تم استخدام *tert*-butyl (3-hydroxypropyl)carbamate كمادة بادئة.

[ب٣٢] تم استخدام *tert*-butyl N-(4-hydroxybutyl)carbamate كمادة بادئة.

[ب٣٣] تم استخدام *tert*-butyl 4-hydroxypiperidine-1-carboxylate كمادة بادئة.

[ب٣٤] تم استخدام *tert*-butyl N-(4-hydroxybutyl)carbamate كمادة بادئة.

[ب٣٥] تم استخدام *tert*-butyl 4-(2-hydroxyethyl)piperidine-1-carboxylate كمادة بادئة.

[ب٣٦] تم استخدام *tert*-butyl 4-(hydroxymethyl)piperidine-1-carboxylate كمادة بادئة.

[ب٣٧] تم استخدام *tert*-butyl 4-(2-hydroxyethoxy)piperidine-1-carboxylate (Hennequin et al.، الطلب الدولي لاتفاقية التعاون بشأن الطلب الدولي رقم ٢٠٠٠/٠٤٧٢١٢) كمادة بادئة.

[ب٣٨] تم استخدام *tert*-butyl 4-(3-hydroxypropyl)piperazine-1-carboxylate كمادة بادئة.

[ب٣٩] تم تحضير *tert*-butyl 3-(2-hydroxyethoxy)azetidine-1-carboxylate المستخدم كمادة بادئة كالتالي:

تمت إضافة sodium hydride (٢,٠٣ جم، ٦٠٪ في زيت) جزءًا بجزء إلى محلول مبرّد بالثلج من butyl 3-hydroxyazetidine-1-carboxylate (٨ جم) في DMF (٢٠ مل). وتم تقليب الخليط عند صفر°م لمدة ٢٠ دقيقة وإضافة benzyl 2-bromoethyl ether (٨,٠٣ مل). تم تسخين الخليط عند ٨٠°م لمدة ١٨ ساعة. بعد التبريد، تم تخفيف الخليط في ماء واستخلاصه باستخدام ethyl acetate. تم غسيل الطبقة العضوية باستخدام محلول ملحي وتجفيفها على magnesium sulfate. وقد أدى تبخير المذيب والفصل بـ chromatography على silica gel (مع الفصل التتابعي باستخدام من ٢٠٪ إلى ٥٠٪ ethyl acetate في petrolum ether إلى الحصول على :

tert-butyl 3-(2-benzyloxyethoxy)azetidine-1-carboxylate (٩,١٥ جم).

تمت معالجة *tert*-butyl 3-(2-benzyloxyethoxy)azetidine-1-carboxylate (٧,١ جم) في ethanol (٢٠٠ مل) بالـ hydrogenated لمدة ٣ ساعات في وجود ١٠٪ بـ palladium على فحم عند ضغط يبلغ ٤,٢٢ كلج / سم^{٢} للحصول على :

tert-butyl 4-(3-hydroxypropyl)piperazine-1-carboxylate (٤,٦٢ جم)؛ طيف

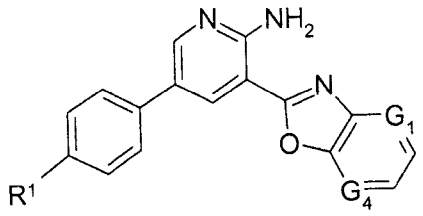
NMR :(CDCb) 1.44 (s, 9H), 3.49 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 4.27 (m, 1H)

[ب٤٢] تم استخدام 3-[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]propan-1-ol (Hennequin et al.، الطلب الدولي لاتفاقية التعاون بشأن الطلب الدولي رقم ٢٠٠٢/٠١٦٣٥٢) كمادة بادئة.

مثال رقم ٤٣ج

تم تحضير الأمثلة التالية باستخدام إجراءات مماثلة لتلك الموضحة في مثال رقم ٤٣ب. تم تحضير المركبات من [ج٣] إلى [ج٣٨] باستخدام إجراءات مماثلة لتلك الموضحة بالنسبة للمركب [ج٢].

جدول XVIII



MS ($M+H^+$)	زمن الاحتجاز (بالدقيقة)	G_4	G_1	R1	الرقم والملاحظة
432	١,٧٦	N	CH	2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy	[ج١]
448	١,٨٥	CH	N	2-morpholinoethoxy	[ج٢]
406	١,٦٦	CH	N	2-dimethylaminoethoxy	[ج٣]
434	١,٧٦	CH	N	2-diethylaminoethoxy	[ج٤]
432	١,٧٢	CH	N	2-pyrrolidin-1-ylethoxy	[ج٥]
432	١,٧٦	CH	N	[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy	[ج٦]
461	١,٧٤	CH	N	2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy	[ج٧]
446	١,٨٢	CH	N	2-(piperidin-1-yl)ethoxy	[ج٨]
432	١,٧٦	CH	N	(1-methylpiperidin-3-yl)oxy	[ج٩]
420	١,٧٣	CH	N	3-dimethylaminopropoxy	[ج١٠]
432	١,٧٣	CH	N	(1-methyl-4-piperidyl)oxy	[ج١١]
446	١,٨٤	CH	N	(1-methyl-3-piperidyl)methoxy	[ج١٢]
460	١,٩	CH	N	2-(1-methyl-2-piperidyl)ethoxy	[ج١٣]
475	١,٧٦	CH	N	3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy	[ج١٤]
539	٢,٠٩	CH	N	3-(4-methylsulfonylpiperazin-1-yl)propoxy	[ج١٥]
510	٢,٩١	CH	N	3-(1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl)propoxy	[ج١٦]
462	١,٨١	CH	N	3-morpholinopropoxy	[ج١٧]
448	١,٨٥	CH	N	3-diethylaminopropoxy	[ج١٨]
458	١,٧٦	CH	N	[(1R,5R)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl]oxy	[ج١٩]

520	٣,١١	CH	N	4-(1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl)but-2-ynoxy	[ج٢٠]
378	١,٦٢	CH	N	2-aminoethoxy	[ج٢١]
392	١,٦٤	CH	N	2-methylaminoethoxy	[ج٢٢]
404	١,٦٧	CH	N	pyrrolidin-3-yloxy	[ج٢٣]
418	١,٧٤	CH	N	[(2R)-pyrrolidin-2-yl]methoxy	[ج٢٤]
447	١,٧١	CH	N	2-piperazin-1-ylethoxy	[ج٢٥]
418	١,٧٧	CH	N	3-piperidyloxy	[ج٢٦]
392	١,٦٨	CH	N	3-aminopropoxy	[ج٢٧]
406	١,٧٢	CH	N	3-methylaminopropoxy	[ج٢٨]
418	١,٧٤	CH	N	4-piperidyloxy	[ج٢٩]
406	١,٧٨	CH	N	4-aminobutoxy	[ج٣٠]
446	١,٨٧	CH	N	2-(4-piperidyl)ethoxy	[ج٣١]
461	١,٧	CH	N	3-piperazin-1-ylpropoxy	[ج٣٢]
432	١,٨٣	CH	N	3-piperidylmethoxy	[ج٣٣]
489	١,٨	CH	N	3-[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]propoxy	[ج٣٤]
491	١,٧٤	CH	N	2-(2-piperazin-1-ylethoxy)ethoxy	[ج٣٥]
448	١,٧٨	CH	N	[(3S,5R)-5-(methoxymethyl)pyrrolidin-3-yl]oxy	[ج٣٦]
448	١,٧٣	CH	N	[(3S,4R)-3-methylaminotetrahydropyran-4-yl]oxy	[ج٣٧]
432	١١,٧٩	CH	N	azepan-4-yloxy	[ج٣٨]

[ج١] تمـــت إضـــافة محلـــول مـــن di-tert-butyl azodicarboxylate (٣٧,٩ مجـــم) فـــي dichloromethane (١ مل) إلى معلق تم تقليبه من :

4-(6-amino-5-(oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)pyridin-3-yl)-2-methoxyphenol (٥٠ مجـــم)، و triphenylphosphine (٤٣ مجـــم)، و 2-(pyrrolidin-1-yl)ethanol (١٩ مجـــم) مـــذاب فـــي dichloromethane (٤ مل) في جو من nitrogen. وتم تقليب المعلق الناتج عند درجـــة حـــرارة الغرفة لمدة ١ ساعة. ثم تمت إضافة triphenylphosphine (٤٣ مجم) ومحلـــول مـــن DTAD (٣٧,٩ مجم) في dichloromethane (١ مل). وتم تقليب الخليط الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ دقيقة. بعد تبخير المذيبات، تمت تنقية المادة المتبقية بواسطة chromatography ومضي علـــى silica gel مـــع الفـــصل التتـــابعي باســـتخدام ٥٪ methanol فـــي dichloromethane و methanolic ammonia (٧ عياري) في dichloromethane. بعد تجميع الأجزاء المرغوب فيها وتبخير المذيبات، تم سحق المادة الناتجة باستخدام acetonitrile للحصول على :

5-[3-methoxy-4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]-3-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine

(٢٠ مجم) في صورة مادة صلبة.

طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.66-1.73 (m, 4H), 2.51-2.58 (m, 4H), 2.81 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.78 (bs, 2H), 8.30 (dd, 1H), 8.40 (dd, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.60 (d, 1H)

تم تحضير :

4-(6-amino-5-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)-2-methoxy-phenol المستخدم كمـــادة بادئة كالتالي:

باستخدام الإجراء الموضح في جزء المادة البادئة الخاص بمثال رقم ٤١، تم إجراء تفاعل لـــ 5-bromo-3-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine (١ جم، المادة البادئة لمثال رقم ٩) و 2-methoxy-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (٩٠٢ مجـــــــم) للحـــصول علـــى 4-(6-amino-5-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)-2-methoxy-phenol (٩٤٠ مجم) في صورة مادة صلبة.

طيف :

NMR :(DMSOd6) 3.89 (s, 3H), 6.87 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.74 (bs, 2H), 8.29 (dd, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.11 (bs, 1H) ؛

الطيف الكتلي: M+H+ 335.

[ج٢] تمـــت إضـــافة محلـــول مـــن di-tert-butyl azodicarboxylate (٢٤١ مجـــم) فـــي dichloromethane (١ مل)، قطرة بقطرة إلى معلق تم تقليبه من :

4-(6-amino-5-(oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl)pyridin-3-yl)-2-methoxyphenol (١٣٠ مجـــم)، 2-morpholinoethanol (٠,٠٥٤ مـــــل) ورابطـــــة بـــــوليمر polymer bound مـــــن triphenylphosphine (٣٥٠ مجم، ١,٠٥ ملي مول) مذاب في dichloromethane (٣ مل). وتـــم تقليب المعلق الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢ ساعة. ثم تم ترشـــيح الخلـــيط، وغـــسيله باستخدام dichloromethane (١ مل) و methanol (١ مل). بعد ذلك، تم تبخيـــر المـــذيب. وتـــم تخفيف المادة المتبقية الناتجة باستخدام ١ مل من dichloromethane و ١ مل من TFA؛ تم تقليب

الخليط طوال الليل وتركيزه. تمت تنقية خليط التفاعل بواسطة HPLC تحضيري باستخدام عمود طور عكسي من نوع Waters × - Bridge (C-18، silica ٥ ميكرون، قطر يبلغ ١٩ مم، طول يبلغ ١٠٠ مم، معدل تدفق يبلغ ٤٠ مل / دقيقة) وخلائط قطبية متناقصة من الماء (تحتوي على ٠,٢٪ ammonium carbonate) وacetonitrile كسائل فصل تتابعي. تم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المرغوب فيه للتجفيف للحصول على :

5-[3-methoxy-4-(2-morpholinoethoxy)phenyl]-3-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine

(٧٠ مجم) في صورة مادة صلبة.

تم تحضير 4-(6-amino-5-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)-2-methoxy-phenol المستخدم كمادة بادئة كالتالي:

تم تعليق خليط من 2-methoxy-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (٩٠ مجم)، و 5-bromo-3-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine (١٠٠ مجم)، و caesium fluoride (٠,٠٣٨ جم)، وbis(triphenylphosphine) palladium chloride (١٢,٠٦ مجم) في methanol (٢ مل) وإحكام إغلاقه في أنبوب ميكروويف. تم نزع الغاز من خليط التفاعل، وتطهيره باستخدام nitrogen وتسخينه إلى ١٢٠°م على مدار ٢٠ دقيقة في مفاعل ميكروويف. بعد ذلك، تمت إزالة المذيب؛ وتخفيف المادة المتبقية باستخدام الماء (٢٠ مل) وتقليبها لمدة ٣٠ دقيقة. ثم تم ترشيح الخليط، وغسيله باستخدام ماء (٣ × ١٠ مل)، وتجفيفه؛ وغسيله باستخدام diethyl ether (٤ × ١٥ مل) وdiethyl ether / dichloromethane (١٠ مل) وتجفيفه طوال الليل للحصول على :

4-(6-amino-5-(oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl)pyridin-3-yl)-2-methoxyphenol (١٠٠ مجم) ؛

طيف :

NMR :(DMSOd6) 3.88 (s, 3H), 6.87 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.73 (bs, 2H), 8.25 (dd, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.55 (dd, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.09 (s, 1H) ؛

٥ الطيف الكتلي: 335 $M+H^+$.

[ج٣٦] تم تحضير :

tert-butyl (2R,4R)-4-hydroxy-2-(methoxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate المستخدم كمادة بادئة كالتالي:

تمت إضافة Iodomethane (٤,١٧ مل) إلى :

١٠ (2R,4R)-1-tert-butoxycarbonyl-4-hydroxy-pyrrolidine-2-carboxylic acid (١٥ جم) في DMF (١٠٠ مل) عند صفر°م. تمت إضافة Caesium carbonate (٢٥,٤ جم) في دفعة واحدة وتم تقليب الخليط الناتج عند ٢٠°م لمدة ١٦ ساعة. بعد ذلك، تم تخفيف خليط التفاعل باستخدام الماء (١٥٠ مل) واستخلاصه باستخدام dichloromethane (٢ × ١٥٠ مل). ثم تم غسيل الطبقات العضوية المجمعة باستخدام محلول ملحي (١٠٠ مل)، وتجفيفها على :

١٥ magnesium sulfate، وترشيحها وتبخيرها للتجفيف للحصول على :

O1-tert-butyl O2-methyl (2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxylate (١٣,٨٣ جم) في صورة زيت أصفر اللون. ١ طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.32 (9H, s); 1.77 -1.85 (1H, m); 2.24 - 2.38 (1H, m); 3.07 - 3.15 (1H, m); 3.47 (1H, q); 3.63 (3H, t); 4.16 - 4.23 (2H, m); 4.92 - 4.98 (1H, m).

تمت إضافة tert-butyldimethylsilylchloride (٩,٣٦ جم) إلى خليط من :

O1-tert-butyl O2-methyl (2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxylate (١٣,٨٣ جم) وإيميدازول (٩,٦١ جم) في DMF (١٠٠ مل). تم تقليب الخليط عند ٢٠°م لمدة ١٩ ساعة ثم تبخيره للتجفيف. تم تحويل المواد المتبقية إلى ملاط slurry في diethyl ether وترشيحه. ثم تم تبخير ناتج الترشيح للتجفيف وتمت تنقية المواد المتبقية باستخدام chromatography ومضي على silica مع الفصل التتابعي باستخدام خلائط قطبية متزايدة من dichloromethane / methanol (صفر / ١٠٠-٥ / ٩٥). بعد ذلك، تم تجميع الأجزاء المحتوية على الناتج المطلوب وتبخيره للتجفيف للحصول على :

O1-tert-butyl O2-methyl (2R,4R) 4-(tert-butyl-dimethyl-silyl)oxypyrrolidine-1,2-dicarboxylate

(١٠,٣٥ جم) في صورة زيت لا لون له.

طيف :

NMR :(DMSOd6) 0.00 (6H, s); 0.80 (9H, s); 1.32 - 1.38 (9H, m); 1.84 - 1.89 (1H, m); 2.30 - 2.35 (1H, m); 3.06 - 3.10 (1H, m); 3.49 (1H, q); 3.59 (3H, d); 4.22 - 4.26 (1H, m); 4.37 (1H, d).

تمت إضافة ٢ مولار Lithium borohydride في THF (١٥,٠٦ مل) ببطء إلى محلول تم تركيزه من :

O1-tert-butyl O2-methyl (2R,4R) 4-(tert-butyl-dimethyl-silyl)oxypyrrolidine-1,2-dicarboxylate

(١٠,٣٥ جم) في THF (١٠٠ مل) عند صفر°م. وتم السماح بتدفئة الخليط الناتج ليصل إلى ٢٠°م وتقليبه لمدة ١٨ ساعة إضافية. ثم تم إخماد خليط التفاعل باستخدام ماء وتبخيره لإزالة THF. بعد ذلك، تم استخلاص المواد المتبقية المائية باستخدام DCM (٢٥٠ مل). وتم غسيل الطور العضوي تتابعيًا باستخدام ماء (٢٥٠ مل) ومحلول ملحي مشبع (٢٥٠ مل)، وتجفيفه على magnesium sulfate، وترشيحه وتبخيره للحصول على :

tert-butyl (2R,4R) 4-(tert-butyl-dimethyl-silyl)oxy-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate

(٩,٣٢ جم). طيف :

NMR :(DMSOd6) 0.01 (6H, s); 0.80 - 0.82 (9H, m); 1.34 (9H, s); 1.84 - 1.89 (1H, m); 1.99 (1H, m); 3.00 (1H, m); 3.53 - 3.57 (4H, m); 4.28 (1H, s); 4.48 - 4.49 (1H, m).

تمت إضافة محلول من :

tert-butyl (2R,4R) 4-(tert-butyl-dimethyl-silyl)oxy-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate

(٩,٣٢ جم) في DMF (١٥ مل) إلى معلق تم تقليبه من sodium hydride (بنسبة تشتت تبلغ ٦٠٪) (١,٣٧ جم) في DMF ١٠٠ مل) عند -١٠ ° م. ثم تمت إضافة Iodomethane (٢,١٣ مل) وتم السماح بتدفئة خليط التفاعل ليصل إلى ٢٠° م. بعد ذلك، تم إخماد خليط التفاعل بحرص باستخدام ماء وتبخيره للتجفيف. وتم تقسيم المادة الخام فيما بين ethyl acetate (٢٥٠ مل) وماء (١٠٠ مل). تم غسيل الطبقة العضوية باستخدام محلول ملحي (١٠٠ مل)، وتجفيفها على magnesium sulfate، وترشيحها وتبخيرها للحصول على :

tert-butyl (2R,4R) 4-(tert-butyl-dimethyl-silyl)oxy-2-(methoxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate

(٦,٦٨ جم) في صورة زيت لا لون له.

طيف :

NMR :(DMSOd6) 0.02 (6H, s); 0.83 - 0.84 (9H, s); 1.36 (9H, s); 1.78 (1H, d); 1.99 (1H, s); 2.99 (1H, d); 3.19 (3H, d); 3.23 - 3.48 (3H, m); 3.80 (1H, s); 4.33 (1H, s).

تمت إضافة tetrabutyl ammonium fluoride (٢١,٣ مل) إلى محلول تم تركيزه من :

tert-butyl (2R,4R) 4-(tert-butyl-dimethyl-silyl)oxy-2-(methoxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate

(٦,٦٨ جم) في THF (١٥٠ مل). تم تقليب الخليط الناتج عند ٢٠° م لمدة ١٨ ساعة. تم تبخير خليط التفاعل للتجفيف وتنقية المادة المتبقية بواسطة chromatography ومضي على silica مع

الفصل التتابعي باستخدام خلائط قطبية متزايدة من dichloromethane / methanol (صفر / ١٠٠ - ٥ / ٩٥). ثم تم تجميع الأجزاء المحتوية على الناتج المطلوب وتبخيرها للحصول على:

tert-butyl (2R,4R) 4-hydroxy-2-(methoxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate

(٣,٣٢ جم) في صورة مادة صلبة.

طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.44 (9H, s); 1.81 - 1.86 (1H, m); 2.05 (1H, d); 3.09 (1H, d); 3.43 - 3.49 (3H, s); 3.52 (3H, m); 3.83 (1H, d); 4.20 - 4.25 (1H, m); 4.94 (1H, d).

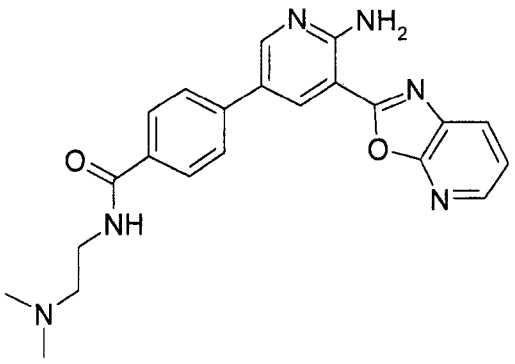
[ج٣٧] تم استخدام :

Tert-butyl N-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydropyran-3-yl]-N-methyl-carbamate كمادة بادئة.

[ج٣٨] تم استخدام Tert-butyl 4-hydroxyazepane-1-carboxylate كمادة بادئة.

مثال رقم ٤٤

4-(6-amino-5-(oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)pyridin-3-yl)-N-(2-(dimethylamino) ethyl) benzamide



تم تقليب خليط من :

4-(6-amino-5-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)benzoic acid (١٠٠ مجم) و

N,N-dimethylethane-1,2-diamine (٠,٠٣٦ مل)، و

2-(1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylisouronium tetrafluoroborate

(١٤٥ مجم)، و 4-methylmorpholine (٠,٠٦٦ مل) في NMP (١ مل) عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ ساعة. ثم تمت تنقية خليط التفاعل بواسطة HPLC تحضيري باستخدام عمود طور عكسي من نوع Waters × - Bridge (silica ٥ ميكرون، قطر يبلغ ٣٠ مم، طول يبلغ ١٥٠ مم) وخلائط قطبية متناقصة من ماء (تحتوي على ٠,٢٪ من ammonium carbonate) وacetonitrile كسائل فصل تتابعي. بعد ذلك، تم تبخير الأجزاء للتجفيف للحصول على مركب العنوان (٣٨ مجم) في صورة مادة صلبة؛

طيف :

NMR :DMSOd6) 2.19 (s, 6H), 2.42 (t, 2H), 3.35-3.42 (m, 2H), 7.54 (dd, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.93 (bs, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.30 (dd, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.45 (t, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.71 (d, 1H) ؛

الطيف الكتلي: 403 :M+H+. زمن الاحتجاز: ١,٧٣.

تم تحضير 4-(6-amino-5-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)benzoic acid المستخدم كمادة بادئة كالتالي:

تمت إضـــافة Bis(triphenylphosphine) palladium (II) chloride (٠,١٢١ جـــم) و caesium fluoride (١,٥٦ جم) إلى محلول تم نزع الغاز منه من :

5-bromo-3-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine (١ جـــم) و4-boronobenzoic acid (٠,٥٧٠ جم) في methanol (١٥ مل) في جو من nitrogen. بعد ذلك، تم تقليب المعلـــق عنـــد ١٢٠ °م لمدة ٢٠ دقيقة في مفاعل ميكروويف 300W. ثم تم تقليب خليط التفاعل عنـــد ١٣٠°م لمدة ٢٠ دقيقة في مفاعل ميكروويف 300W. وتم تخفيف الخليط باســـتخدام المـــاء (٢٥ مـــل) وتقليبه لمدة ٣٠ دقيقة. تم ترشيح المعلق أصفر اللون، وغسيله باستخدام ماء (٤ × ١٥ مل)، ثم غسيله باستخدام diethyl ether (٤ × ١٥ مل) وتجفيفه طوال الليل للحصول على :

4-(6-amino-5-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)benzoic acid (١,٠٩٠ جم، ٩٥ ٪).

طيف :

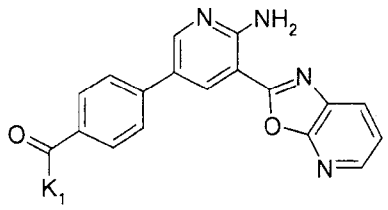
NMR :(DMSOd6) 7.54 (dd, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.95 (bs, 2H), 8.03 (d, 2H), 8.30 (dd, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.71 (d, 1H) ؛

الطيف الكتلي: M+H+ 333.

مثال رقم ٤٥أ

باستخدام إجراء مماثل لذلك الموضح في مثال رقم ٤٤، تم تحضير الأمثلة التالية عـــن طريـــق إجراء تفاعل لـــ 4-(6-amino-5-(oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)pyridin-3-yl)benzoic acid مع amine ملائم.

جدول XIX



MS $(M+H^+)$	زمن الاحتجاز (بالدقيقة)	K_1	الرقم والملاحظة
٤٤٣	١,٦٧	4-dimethylaminopiperidin-1-yl	[١]
٤٣١	١,٧٤	4-dimethylaminobutylamino	[٢]
٤٢٩	١,٧٢	N-methyl-N-(1-methylpyrrolidin-3-yl)amino	[٣]
٤٤١	١,٧٧	quinuclidin-3-ylamino	[٤]
٤٤٣	١,٧٨	2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethylamino	[٥]
٤٤٣	١,٧٨	3-pyrrolidin-1-ylpropylamino	[٦]
٩٢٩	١,٨٣	2-imidazol-1-ylethylamino	[٧]
٤٩٧	٢,٠٨	2-(piperidin-1-ylmethyl)piperidin-1-yl	[٨]
٤٥٧	١,٨٣	3-(piperidin-1-yl)propylamino	[٩]
٤٧٣	١,٨٤	[1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl]amino	[١٠]
٤٩٧	٢,٠٣	N-methyl-N-(2-pyrrolidin-1-ylcyclohexyl)amino	[١١]
٤٩٣	٢,٨٨	2-(1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl)ethylamino	[١٢]
٤٤٧	١,٨٢	2-[(3R)-3-fluoropyrrolidin-1-yl]ethylamino	[١٣]
٤٧١	١,٨٥	4-(2-dimethylaminoethyl)piperidin-1-yl	[١٤]

٤٨٣	٢,٠١	2-(1-methylpiperidin-2-yl)pyrrolidin-1-yl	[١٥]
٤٥٨	٢,٠١	2-(morpholinomethyl)pyrrolidin-1-yl	[١٦]
٤٩٧	٢,٠١	2-(azepan-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-yl	[١٧]
٤٩٧	٢,٠٧	2-[(2-methylpiperidin-1-yl)methyl]pyrrolidin-1-yl	[١٨]
٤٢٩	١,٧٩	(1-methylpiperidin-3-yl)amino	[١٩]
٤٤٣	١,٧٥	3-dimethylaminopiperidin-1-yl	[٢٠]
٤٩٩	٢,٥٨	2-(morpholinomethyl)piperidin-1-yl	[٢١]
٤٥٥	١,٧٦	(3S)-3-pyrrolidin-1-ylpyrrolidin-1-yl	[٢٢]
٤٨٣	٢	2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)piperidin-1-yl	[٢٣]
٤٥٧	١,٨٣	(4-dimethylaminocyclohexyl)amino	[٢٤]
٤٤٣	١,٧٦	(1-methylpiperidin-4-yl)methylamino	[٢٥]
٤٤٣	١,٨٢	(1-methylpiperidin-2-yl)methylamino	[٢٦]
٤٢٩	١,٧٤	(1-methylpyrrolidin-3-yl)methylamino	[٢٧]
٤٤٥	١,٨٢	(4-methylmorpholin-2-yl)methylamino	[٢٨]
٤٩٧	٢,٠٤	2-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)piperidin-1-yl	[٢٩]
٤٠١	١,٧	(1-methylazetidin-3-yl)amino	[٣٠]
٤٤٣	١,٧١	methyl-(1-methylpiperidin-4-yl)amino	[٣١]
٤٥٧	١,٩٦	2-(azepan-1-yl)ethylamino	[٣٢]
٤٥٧	١,٨	3-diethylaminopyrrolidin-1-yl	[٣٣]
٤٩٧	٢,٠٣	methyl-[(1R,2R)-2-pyrrolidin-1-ylcyclohexyl]amino	[٣٤]

٤٤١	١,٧٨	[(3R)-quinuclidin-3-yl]amino	[٣٥]
٤٤٣	١,٨٣	[(2R)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methylamino	[٣٦]
٤٦٥	٢,٩٤	2-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)ethylamino	[٣٧]
٤٤٧	١,٨٣	2-[(3S)-3-fluoropyrrolidin-1-yl]ethylamino	[٣٨]
٤٦١	١,٨١	3-[(3R)-3-fluoropyrrolidin-1-yl]propylamino	[٣٩]
٤٦١	١,٧٨	3-[(3S)-3-fluoropyrrolidin-1-yl]propylamino	[٤٠]
٤٧١	١,٩٩	(1-dimethylaminocyclohexyl)methylamino	[٤١]
٤٧١	١,٩	(1-isopropylpyrrolidin-3-yl)methyl-methyl-amino	[٤٢]
٤٥٧	١,٩٤	[(2S)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]methylamino	[٤٣]
٤٨٣	٢,٠١	(1-methyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-2*H*-quinolin-4-yl)amino	[٤٤]
٤٧٣	٢,١	2-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]ethylamino	[٤٥]
٤٧١	١,٩٩	3-(4-methylpiperidin-1-yl)propylamino	[٤٦]
٤٥٧	١,٨٢	(1-ethylpiperidin-4-yl)methylamino	[٤٧]
٤١٧	١,٧٣	2-dimethylaminoethyl-methyl-amino	[٤٨]
٤١٥	١,٧٨	4-methylpiperazin-1-yl	[٤٩]
٤٧٢	١,٧٩	4-(2-dimethylaminoethyl)piperazin-1-yl	[٥٠]
٤٤٥	١,٩١	2-morpholinoethylamino	[٥١]
٤٨٥	١,٩٤	4-(1-piperidyl)piperidin-1-yl	[٥٢]
٤٤٠	١,٨٦	3-imidazol-1-ylpropylamino	[٥٣]

٤٣١	١,٧٦	3-dimethylaminopropyl-methyl-amino	[٥٤]
٤٢٩	١,٧٦	2-pyrrolidin-1-ylethylamino	[٥٥]
٤٤٣	١,٨٥	2-(piperidin-1-yl)ethylamino	[٥٦]
٤٥٩	١,٨٢	3-morpholinopropylamino	[٥٧]
٤٧٢	١,٧٦	3-(4-methylpiperazin-1-yl)propylamino	[٥٨]
٤٥٩	٢,١١	4-(2-methoxyethyl)piperazin-1-yl	[٥٩]
٤٩٢	٢,٦٥	4-(2-pyridylmethyl)piperazin-1-yl	[٦٠]
٤٩٢	٢,٦٨	4-(3-pyridylmethyl)piperazin-1-yl	[٦١]
٤٩٢	٢,٧٦	4-(4-pyridylmethyl)piperazin-1-yl	[٦٢]
٤٦٩	١,٧٧	4-pyrrolidin-1-ylpiperidin-1-yl	[٦٣]
٤٨٥	١,٩٦	4-morpholinopiperidin-1-yl	[٦٤]
٤٢٩	١,٧	4-methyl-1,4-diazepan-1-yl	[٦٥]
٤٦٩	١,٩٦	(2S)-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-yl	[٦٦]
٤٨٦	٢,٣	4-(2-dimethylamino-2-oxo-ethyl)piperazin-1-yl	[٦٧]
٤٩٧,٧	١,٨٤	4-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)piperazin-1-yl	[٦٨]
٤٢٩	١,٧٢	(1-methylpiperidin-4-yl)amino	[٦٩]
٤٤٣	١,٧٨	methyl-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)amino	[٧٠]
٤٧٢	١,٨٩	4-(3-amino-3-oxo-propyl)piperazin-1-yl	[٧١]
٤٤٣	١,٨٦	(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methylamino	[٧٢]
٤٥٨	١,٧٩	2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethylamino	[٧٣]
٤٤١	١,٨٩	3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-c]pyrazin-2-yl	[٧٤]

٤٥٧	٢,٩٤	(2S)-2-(dimethylcarbamoyl)pyrrolidin-1-yl	[٧٥]
٤٢٩	١,٧٦	(3R)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl	[٧٦]
٤٢٩	١,٧٦	(3S)-3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl	[٧٧]
٤٢ ٤٢٩	١,٨٩	4-(aminomethyl)-1-piperidyl	[٧٨]
٤٢٩ ٤٠١	١,٦٥	3-aminopyrrolidin-1-yl	[٧٩]
٤١٥	١,٦٤	3-methylaminopyrrolidin-1-yl	[٨٠]
٤٠٣	١,٧٤	3-methylaminopropylamino	[٨١]
٤١٥	١,٦٨	1,4-diazepan-1-yl	[٨٢]
٤٤٤	١,٦٧	2-piperazin-1-ylethylamino	[٨٣]
٤١٦	١,٨١	3-piperidylamino	[٨٤]
٤٠٣	١,٧١	methyl-(2-methylaminoethyl)amino	[٨٥]
٤٨٣	١,٩٢	4-(4-piperidyl)-1-piperidyl	[٨٦]
٤٦٩	١,٩٣	3,8-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl	[٨٧]
٤١٥	١,٧٧	(3S)-3-amino-1-piperidyl	[٨٨]
٤٥٥	١,٧٧	2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl	[٨٩]
٤١٥	١,٧٤	[(2S)-pyrrolidin-2-yl]methylamino	[٩٠]
٤٦٩	١,٨٧	4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-yl	[٩١]
٤٤٣	١,٨٧	(3R)-3-(2-aminoethyl)-1-piperidyl	[٩٢]
٤٢٩	١,٨٢	[(3S)-3-piperidyl]methylamino	[٩٣]
٤٢٧	١,٦٦	3,3a,4,5,6,6a-hexahydro-1H-pyrrolo[3,4-	[٩٤]

		c]pyrrol-2-yl	
٤٢٩	١,٩٧	4-aminoazepan-1-yl	[٩٥]
٤٢٩	١,٧	methyl-(4-piperidyl)amino	[٩٦]
٤٢٩	١,٧	4-methylamino-1-piperidyl	[٩٧]
٤٩٨	١,٧	4-(piperazin-1-ylmethyl)piperidin-1-yl	[٩٨]
٤٤٣	١,٨٣	Trans (4-methylaminocyclohexyl)amino	[٩٩]
٤٦٩	١,٧٩	3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl	[١٠٠]
٤٥٨	١,٥٧	3-piperazin-1-ylpropylamino	[١٠١]
٤١٣	١,٦٤	(1S,4S)-3,6-diazabicyclo[2.2.1]heptan-1-yl	[١٠٢]
٤١٥	١,٧٦	4-piperidylamino	[١٠٣]
٤٢٩	١,٨٥	2-piperidylmethylamino	[١٠٤]
٣٨٧	١,٦٥	3-aminoazetidin-1-yl	[١٠٥]
٤٠١	١,٧٦	pyrrolidin-3-ylamino	[١٠٦]
٤١٥	١,٦٨	4-amino-1-piperidyl	[١٠٧]

[٤٨] طيف :

NMR :(DMSOd6 at 323 °K) 2.13 (bs, 6H), 2.45 (bs 2H), 2.98 (s, 3H), 3.46 (bs, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.77 (bs, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.27 (dd, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.66 (d, 1H).

٥

[٧٨] تم تحضير المركب [٧٨] باستخدام إجراء مماثل لذلك الموضح في مثال رقم ٤٤. وتمت إزالة مجموعة N-tert-butoxycarbonyl الموجودة على الناتج الذي تم الحصول عليه عن طريق المعالجة التقليدية باستخدام trifluoroacetic acid. تم استخدام :

Tert-butyl N-(4-piperidylmethyl)carbamateكمادة بادئة.

[٧٩] تم تحضير المركب [٧٩] باستخدام إجراء مماثل لذلك الموضح في مثال رقم ٤٤. تمت إزالة مجموعة N-tert-butoxycarbonyl الموجودة على الناتج الذي تم الحصول عليه عن طريق المعالجة باستخدام trifluoroacetic acid. وتم استخدام Tert-butyl N-pyrrolidin-3-ylcarbamate كمادة بادئة.

[٨٠] تم تحضير المركب [٨٠] باستخدام إجراء مماثل لذلك الموضح في مثال رقم ٤٤. تمت إزالة مجموعة N-tert-butoxycarbonyl الموجودة على الناتج الذي تم الحصول عليه عن طريق المعالجة باستخدام trifluoroacetic acid. تم استخدام :

Tert-butyl N-methyl-N-pyrrolidin-3-yl-carbamate كمادة بادئة.

[٨١] تم تحضير المركب [٨١] باستخدام إجراء مماثل لذلك الموضح في مثال رقم ٤٤. تمت إزالة مجموعة N-t- بيوتوكسي كربونيل على الناتج الذي تم الحصول عليه عن طريق المعالجة باستخدام trifluoroacetic acid. تم استخدام :

tert-butyl n-(3-aminopropyl)-n-methyl-carbamate كمادة بادئة.

[٨٢] تم تحضير المركب [٨٢] باستخدام إجراء مماثل لذلك الموضح في مثال رقم ٤٤. تمت إزالة مجموعة N-tert-butoxycarbonyl على الناتج الذي تم الحصول عليه عن طريق المعالجة

باستخدام trifluoroacetic acid. وتم استخدام tert-butyl 1,4-diazepane-1-carboxylate كمادة بادئة.

[٨٣] تم تحضير المركب [٨٣] باستخدام إجراء مماثل لذلك الموضح في مثال رقم ٤٤. تمت إزالة مجموعة N-tert-butoxycarbonyl على الناتج الذي تم الحصول عليه عن طريق المعالجة باستخدام trifluoroacetic acid. تم استخدام :

tert-butyl 4-(2-aminoethyl)piperazine-1-carboxylate كمادة بادئة.

[٨٤] تم تحضير المركب [٨٤] باستخدام إجراء مماثل لذلك الموضح في مثال رقم ٤٤. تمت إزالة مجموعة N-tert-butoxycarbonyl على الناتج الذي تم الحصول عليه عن طريق المعالجة باستخدام trifluoroacetic acid. تم استخدام tert-butyl 3-aminopiperidine-1-carboxylate كمادة بادئة.

[٨٥] تم تحضير المركب [٨٥] باستخدام إجراء مماثل لذلك الموضح في مثال رقم ٤٤. تمت إزالة مجموعة N-tert-butoxycarbonyl على الناتج الذي تم الحصول عليه عن طريق المعالجة باستخدام trifluoroacetic acid. تم استخدام :

tert-butyl n-methyl-n-(2-methylaminoethyl)carbamate من :

Kleeman, H.-W. et al.; J.Med.Chem.1992, 35, 559 كمادة بادئة.

[٨٦] تم تحضير المركب [٨٦] باستخدام إجراء مماثل لذلك الموضح في مثال رقم ٤٤. تمت إزالة مجموعة N-tert-butoxycarbonyl على الناتج الذي تم الحصول عليه عن طريق المعالجة باستخدام trifluoroacetic acid. تم استخدام :

tert-butyl 4-(4-piperidyl)piperidine-1-carboxylate كمادة بادئة.

[٨٧] تم تحضير المركب [٨٧] باستخدام إجراء مماثل لذلك الموضح في مثال رقم ٤٤. تمت إزالة مجموعة N-tert-butoxycarbonyl على الناتج الذي تم الحصول عليه عن طريق المعالجة باستخدام ٢٥ trifluoroacetic acid. تم استخدام :

Tert-butyl 4,9-diazaspiro[5.5]undecane-4-carboxylate (Fisher, M.؛ الطلب الدولي لاتفاقية التعاون بشأن البراءات رقم ١٩٩٧/٠١١٩٤٠) كمادة بادئة.

[٨٨] تم تحضير المركب [٨٨] باستخدام إجراء مماثل لذلك الموضح في مثال رقم ٤٤. تمت إزالة مجموعة N-tert-butoxycarbonyl على الناتج الذي تم الحصول عليه عن طريق المعالجة باستخدام trifluoroacetic acid. تم استخدام tert-butyl n-((3s)-3-piperidyl)carbamate كمادة بادئة.

[٨٩] تم تحضير المركب [٨٩] باستخدام إجراء مماثل لذلك الموضح في مثال رقم ٤٤. تمت إزالة مجموعة N-tert-butoxycarbonyl على الناتج الذي تم الحصول عليه عن طريق المعالجة باستخدام trifluoroacetic acid. تم استخدام :

tert-butyl 3,8-diazaspiro[4.5]decane-3-carboxylate كمادة بادئة.

[٩٠] تم تحضير المركب [٩٠] باستخدام إجراء مماثل لذلك الموضح في مثال رقم ٤٤. تمت إزالة مجموعة N-tert-butoxycarbonyl على الناتج الذي تم الحصول عليه عن طريق المعالجة باستخدام ٥ trifluoroacetic acid. تم استخدام :

tert-butyl (2s)-2-(aminomethyl)pyrrolidine-1-carboxylate كمادة بادئة.

[٩١] تم تحضير المركب [٩١] باستخدام إجراء مماثل لذلك الموضح في مثال رقم ٤٤. تمت إزالة مجموعة N-tert-butoxycarbonyl على الناتج الذي تم الحصول عليه عن طريق المعالجة باستخدام trifluoroacetic acid. تم استخدام :

tert-butyl 3,8-diazaspiro[5.5]undecane-3-carboxylate (Shipps, G.؛ الطلب الدولي لاتفاقية التعاون بشأن الطلب الدولي رقم ٢٠٠٨/٠٥٤٧٠٢) كمادة بادئة.

[٩٢] تم تحضير المركب [٩٢] باستخدام إجراء مماثل لذلك الموضح في مثال رقم ٤٤. تمت إزالة مجموعة N-tert-butoxycarbonyl على الناتج الذي تم الحصول عليه عن طريق المعالجة باستخدام trifluoroacetic acid. تم استخدام :

Tert-butyl N-[2-[(3R)-3-piperidyl]ethyl]carbamate كمادة بادئة.

[٩٣] تم تحضير المركب [٩٣] باستخدام إجراء مماثل لذلك الموضح في مثال رقم ٤٤. تمت إزالة مجموعة N-tert-butoxycarbonyl على الناتج الذي تم الحصول عليه عن طريق المعالجة باستخدام trifluoroacetic acid. تم استخدام :

Tert-butyl (3S)-3-(aminomethyl)piperidine-1-carboxylate كمادة بادئة.

[٩٤] تم تحضير المركب [٩٤] باستخدام إجراء مماثل لذلك الموضح في مثال رقم ٤٤. تمت إزالة مجموعة N-tert-butoxycarbonyl على الناتج الذي تم الحصول عليه عن طريق المعالجة باستخدام trifluoroacetic acid. تم استخدام :

tert-butyl 3,3a,4,5,6,6a-hexahydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-carboxylate كمادة بادئة.

[٩٥] تم تحضير المركب [٩٥] باستخدام إجراء مماثل لذلك الموضح في مثال رقم ٤٤. تمت إزالة مجموعة N-tert-butoxycarbonyl على الناتج الذي تم الحصول عليه عن طريق المعالجة باستخدام trifluoroacetic acid. تم استخدام tert-butyl n-(azepan-4-yl)carbamate كمادة بادئة.

[٩٦] تم تحضير المركب [٩٦] باستخدام إجراء مماثل لذلك الموضح في مثال رقم ٤٤. تمت إزالة مجموعة N-tert-butoxycarbonyl على الناتج الذي تم الحصول عليه عن طريق المعالجة التقليدية باستخدام trifluoroacetic acid. تم استخدام :

Tert-butyl 4-methylaminopiperidine-1-carboxylate كمادة بادئة.

[٩٧] تم تحضير المركب [٩٧] باستخدام إجراء مماثل لذلك الموضح في مثال رقم ٤٤. تمت إزالة مجموعة N-tert-butoxycarbonyl على الناتج الذي تم الحصول عليه عن طريق المعالجة باستخدام trifluoroacetic acid. تم استخدام tert-butyl n-methyl-n-(4-piperidyl)carbamate كمادة بادئة.

[٩٨] تم تحضير المركب [٩٨] باستخدام إجراء مماثل لذلك الموضح في مثال رقم ٤٤. تمت إزالة مجموعة N-tert-butoxycarbonyl على الناتج الذي تم الحصول عليه عن طريق المعالجة باستخدام ٥ trifluoroacetic acid. تم تحضير :

tert-butyl 4-(4-piperidylmethyl)piperazine-1-carboxylate المستخدم كمادة بادئة كالتالي:

إلى محلول من benzyl 4-formylpiperidine-1-carboxylate (٣ جم) و

tert-butyl piperazine-1-carboxylate (٢,٢ جم) في dichloromethane (١٠٠ مل)، تمت إضافة sodium triacetoxyborohydride (٢,٦ جم). تم تقليب المحلول الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٨ ساعة وبعد ذلك، تم غسيله باستخدام ٢ مولار sodium hydroxide (٢ × ٥٠ مل) و hydrochloric acid ٢ مولار (٢ × ٥٠ مل)، وتجفيفه على magnesium sulfate، وترشيحه وتبخيره للحصول على :

tert-butyl 4-[(1-benzyloxycarbonyl-4-piperidyl)methyl]piperazine-1-carboxylate (٤,٩ جم) في صورة زيت. تمت إذابة :

tert-butyl 4-[(1-benzyloxycarbonyl-4-piperidyl)methyl]piperazine-1-carboxylate (٤,٩ جم) في ethanol وتطهيره باستخدام argon. ثم تمت إضافة ٢٠٪ palladium hydroxide على كربون (٥٠٠ مجم). وتم تطهير خليط التفاعل باستخدام argon ، وتفريغه وتعبئته باستخدام هيدروجين من بالون. تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢ ساعة. ثم تم تكوين راسب صلب أبيض اللون. وتمت تدفئة خليط التفاعل ليصل إلى ٤٠°م وتقليبه عند درجة الحرارة هذه لمدة ١ ساعة إضافية حتى ذاب ناتج الترسيب. تم السماح بتبريد خليط التفاعل ليصل إلى درجة حرارة الغرفة وتقليبه لمدة ١٨ ساعة إضافية. تم تطهير خليط التفاعل باستخدام argon ، وترشيحه من خلال سيلايت وتبخيره للحصول على :

tert-butyl 4-(4-piperidylmethyl)piperazine-1-carboxylate (٣,٢ جم) في صورة مادة صلبة. الطيف الكتلي: M+H+ 284.

[٩٩] تم تحضير المركب [٩٩] باستخدام إجراء مماثل لذلك الموضح في مثال رقم ٤٤. تمت إزالة مجموعة N-Tert-Butoxycarbonyl على الناتج الذي تم الحصول عليه عن طريق المعالجة باستخدام trifluoroacetic acid. وتم استخدام :

Trans-tert-butyl N-(4-aminocyclohexyl)-N-methyl-carbamate كمادة بادئة.

[١٠٠] تم تحضير المركب [١٠٠] باستخدام إجراء مماثل لذلك الموضح في مثال رقم ٤٤. تمت إزالة مجموعة N-tert-butoxycarbonyl على الناتج الذي تم الحصول عليه عن طريق المعالجة باستخدام trifluoroacetic acid. تم استخدام :

Tert-butyl 3,9-diazaspiro[5.5]undecane-3-carboxylate كمادة بادئة.

[١٠١] تم تحضير المركب [١٠١] باستخدام إجراء مماثل لذلك الموضح في مثال رقم ٤٤. تمت إزالة مجموعة N-tert-butoxycarbonyl على الناتج الذي تم الحصول عليه عن طريق المعالجة باستخدام trifluoroacetic acid. تم استخدام :

٥ tert-butyl 4-(3-aminopropyl)piperazine-1-carboxylate كمادة بادئة.

[١٠٢] تم تحضير المركب [١٠٢] باستخدام إجراء مماثل لذلك الموضح في مثال رقم ٤٤. تمت إزالة مجموعة N-tert-butoxycarbonyl على الناتج الذي تم الحصول عليه عن طريق المعالجة باستخدام trifluoroacetic acid. تم استخدام :

Tert-butyl (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-5-carboxylate كمادة بادئة.

١٠ [١٠٣] تم تحضير المركب [١٠٣] باستخدام إجراء مماثل لذلك الموضح في مثال رقم ٤٤. تمت إزالة مجموعة N-tert-butoxycarbonyl على الناتج الذي تم الحصول عليه عن طريق المعالجة باستخدام trifluoroacetic acid. تم استخدام tert-butyl 4-aminopiperidine-1-carboxylate كمادة بادئة.

[١٠٤] تم تحضير المركب [١٠٤] باستخدام إجراء مماثل لذلك الموضح في مثال رقم ٤٤. تمت ١٥ إزالة مجموعة N-tert-butoxycarbonyl على الناتج الذي تم الحصول عليه عن طريق المعالجة باستخدام trifluoroacetic acid. تم استخدام :

tert-butyl 2-(aminomethyl)piperidine-1-carboxylate كمادة بادئة.

[١٠٥] تم تحضير المركب [١٠٥] باستخدام إجراء مماثل لذلك الموضح في مثال رقم ٤٤. تمت إزالة مجموعة N-tert-butoxycarbonyl على الناتج الذي تم الحصول عليه عن طريق المعالجة باستخدام trifluoroacetic acid. تم استخدام tert-butyl n-(azetidin-3-yl)carbamate كمادة بادئة.

[١٠٦] تم تحضير المركب [١٠٦] باستخدام إجراء مماثل لذلك الموضح في ٢٠ مثال رقم ٤٤. تمت إزالة مجموعة N-tert-butoxycarbonyl على الناتج الذي تم الحصول عليه عن طريق المعالجة باستخدام trifluoroacetic acid. تم استخدام :

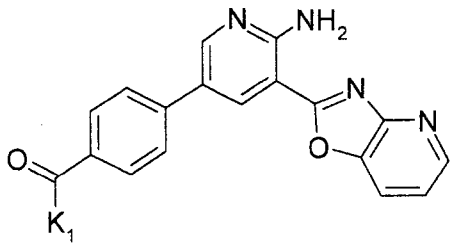
tert-butyl 3-aminopyrrolidine-1-carboxylate كمادة بادئة.

[١٠٧] تم تحضير المركب [١٠٧] باستخدام إجراء مماثل لذلك الموضح في مثال رقم ٤٤. تمت إزالة مجموعة N-tert-butoxycarbonyl على الناتج الذي تم الحصول عليه عن طريق المعالجة باستخدام trifluoroacetic acid. تم استخدام tert-butyl n-(4-piperidyl)carbamate كمادة بادئة.

مثال رقم ٤٥ب

باستخدام إجراء مماثل لذلك الموضح في مثال رقم ٤٤، تم تحضير الأمثلة التالية عن طريق إجراء تفاعل لـــ 4-(6-amino-5-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)benzoic acid مع amine ملائم.

جدول XX



MS $(M+H^+)$	زمن الاحتجاز (بالدقيقة)	K_1	الرقم والملاحظة
٤١٧	١,٤٧	N-(2-dimethylaminoethyl)-N-methyl-amino	[١]
٤١٥	١,٥٤	4-methylpiperazin-1-yl	[٢]
٤٤٥	١,٦٨	2-morpholinoethylamino	[٣]
٤٩١	٢,٢٣	4-(2-pyridylmethyl)piperazin-1-yl	[٤]
٤٦٩	١,٥٤	4-pyrrolidin-1-yl-1-piperidyl	[٥]
٤٨٦	١,٩٨	4-(2-dimethylamino-2-oxo-ethyl)piperazin-1-yl	[٦]

تم تحضير 4-(6-amino-5-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)benzoic acid المستخدم كمادة بادئة كالتالي:

تم تقليب خليط من :

5-bromo-3-(oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl)pyridin-2-amine, 4-boronobenzoic acid ٥

(٠,٥٧ جم)، و bistriphenylphosphine palladium chloride (٠,١٢١ جم)، و caesium fluoride (٠,٣٨٠ جم) في MeOH (١٥ مل) عند ١٢٠°م لمدة ٢٠ دقيقة تحت الموجات الدقيقة في فرن ميكروويف 300W.

تم تخفيف الخليط باستخدام الماء (٢٥٠ مل) وتقليبه لمدة ٣٠ دقيقة. ثم تم ترشيح الخليط أصفر اللون. وتم غسيل المادة الصلبة باستخدام ماء (٤ × ١٥٠ مل)، ثم غسيلها باستخدام diethyl ether (٤ × ١٥٠ مل) وتجفيفها طوال الليل للحصول على :

4-(6-amino-5-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)benzoic acid (٠,٧٨٦ جم)

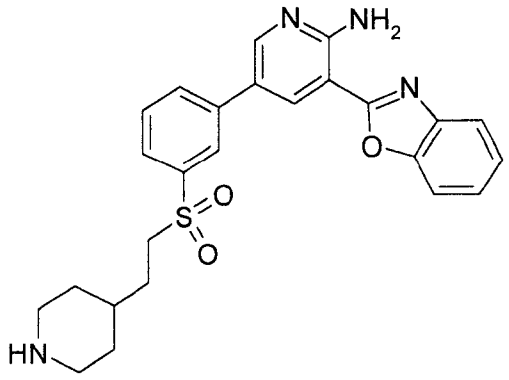
طيف :

NMR :(DMSOd6) 7.50 (dd, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.94 (bs, 2H), 8.03 (d, 2H), 8.27 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.74 (d, 1H) ؛

الطيف الكتلي: $M+H^+$ 333.

مثال رقم ٤٦

3-(1,3-Benzoxazol-2-yl)-5-[3-[2-(4-piperidyl)ethylsulphonyl]phenyl]pyridin-2-amine



تمت إضافة dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(ii) (٠,٠٠٨ جم) إلى :

2-[2-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-pyridyl]-1,3-benzoxazole

(٠,١٠ جم)، و

tert-butyl 4-[2-(3-bromophenyl)sulphonylethyl]piperidine-1-carboxylate (٠,١٠ جم)، وSodium carbonate (٠,٢٤١ مل) في ethanol : DME : DMF : ماء ٢:٧:٢:١ (١٠٠ مل) عند درجة الحرارة المحيطة. تم تقليب الخليط الناتج عند ٧٠ °م لمدة ٢٠ دقيقة. وتم ترشيح خليط التفاعل وتبخيره للتجفيف، ثم إضافته إلى TFA (٣ مل) وماء (٠,٣ مل). تم تقليب المحلول الناتج عند درجة الحرارة المحيطة لمدة ١ ساعة، ثم تم تركيزه تحت ضغط منخفض وتنقيته بchromatography تبادل أيون SCX ion exchange. تم فصل الناتج المرغوب فيه تتابعيًا من العمود باستخدام ammonia ٧ مولار في methanol. تم تبخير الأجزاء النقية للتجفيف وسحقها باستخدام diethyl ether . وعلى هذا، يمكن الحصول على :

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-[2-(4-piperidyl)ethylsulphonyl]phenyl]pyridin-2-amine

(٠,٠٤٨ جم)؛ الطيف الكتلي: M+H+ 463؛ ومن الاحتجاز: ٢,٣٣ دقيقة؛

طيف :

NMR :(DMSOd6) 8.71 (1H, d), 8.62 (1H, d), 8.22 (1H, d), 8.14 (1H, d), 7.91 (1H, br s), 7.84 - 7.89 (3H, m), 7.77 (1H, t), 7.45 - 7.50 (2H, m), 3.50 (1H, s), 3.47 (2H, d), 3.35 (2H, s), 3.16 (2H, d), 2.68 - 2.73 (2H, m), 1.77 (2H, d), 1.57 (3H, t), 1.16 - 1.19 (2H, m).

تم تحضير :

2-[2-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-pyridyl]-1,3-benzoxazole

المستخدمة كمواد بادئة كالتالي:

تمت إضافة acetonylacetone (٤٠,٦ مل) إلى *para*-toluenesulphonic acid (٠,٥٩٤ جم) و3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-bromo-pyridin-2-amine (١٠,٠ جم) في toluene (٢٥٠ مل). تم تقليب المحلول الناتج عند ١٨٠°م بظروف استخلاص مستمر للماء باستخدام جهاز Dean-Stark لمدة ٢٤ ساعة. تم تبريد خليط التفاعل وتخفيفه باستخدام ethyl acetate (١٥٠ مل) وغسيله باستخدام sodium bicarbonate مشبعة (٢ × ١٠٠ مل). ثم تم غسيل الطبقة العضوية باستخدام محلول ملحي (٥٠ مل) وتجفيفها على magnesium sulfate، وترشيحها وتبخيرها تحت ضغط منخفض. وتمت تنقية الناتج الخام بـ silica chromatography ومضي، باستخدام تدرج فصل تتابعي من صفر إلى ٢٥٪ ethyl acetate في isohexane. تم تبخير الأجزاء النقية للتجفيف. وعلى هذا، يمكن الحصول على :

2-[5-bromo-2-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)-3-pyridyl]-1,3-benzoxazole (٧,٥٥ جم)؛ الطيف الكتلي: M+H+ 370؛ زمن الاحتجاز: ٣,٤ دقيقة؛

طيف :

NMR :(DMSOd6) 5 9.01 (1H, d), 8.88 (1H, d), 7.78 - 7.80 (1H, m), 7.56 - 7.59 (1H, m), 7.39 - 7.46 (2H, m), 5.79 (2H, s), 1.86 (6H, s).

تمت إضافة مركب إضافي من :

{1,1'-Bis(diphenylphosphene)ferrocene}palladium chloride dichloromethane (٠,٠٦٦ جم) إلى خليط من 2-[5-bromo-2-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)-3-pyridyl]-1,3-benzoxazole (٠,٦٠٠ جم)، و potassium acetate (٠,٤٩٦ جم)، وتم نزع الغاز من :

4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (٠,٤٩٧ جم) في dioxane (١٥ مل) عن طريق إدخال فقاعات من nitrogen لمدة ٢٠ دقيقة. بعد ذلك، تم تقليب الخليط الناتج عند ٨٠ °م في جو من nitrogen عند ١ ساعة. تم ترشيح خليط التفاعل ثم تبخيره. وتمت تنقية الناتج الخام بـ silica chromatography ومضي (تدرج الفصل التتابعي من ١٠ إلى ٦٠٪ ethyl acetate في isohexane). تم تبخير الأجزاء النقية للتجفيف وسحقها باستخدام isohexane. وعلى هذا، يمكن الحصول على :

2-[2-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-pyridyl]-1,3-benzoxazole

(٠,٥٠٠ جم)؛ الطيف الكتلي: M+H+ 416؛ زمن الاحتجاز: ١,٥٦ دقيقة؛

طيف :

NMR :(DMSOd6) 8.98 (1H, s), 8.86 (1H, d), 7.76 - 7.79 (1H, m), 7.56 - 7.58 (1H, m), 7.38 - 7.44 (2H, m), 5.81 (2H, s), 1.85 (6H, s), 1.39 (12H, s).

تم تحضير *tert*-butyl 4-[2-(3-bromophenyl)sulphonylethyl]piperidine-1-carboxylate المستخدم كمادة بادئة كالتالي:

تمت إضافة *tert*-butyl 4-[2-(3-bromophenyl)sulphonylethyl]piperidine-1-carboxylate (٢٠ جم) إلى محلول من triethylamine (١٢,٢ مل) في DCM (١٠٠ مل) عند صفر °م. ثم تمت إضافة 4-Methylbenzene-sulphonyl chloride (١٦,٦ جم) على أجزاء على مدار ٢٠ دقيقة.

وتم السماح بتدفئة خليط التفاعل ليصل إلى درجة الحرارة المحيطة وتقليبه لمدة ١٦ ساعة، ثم غسيله باستخدام sodium bicarbonate ٢ عياري (٢ × ١٠٠ مل)، وتجفيفه على magnesium sulfate وتركيزه تحت ضغط منخفض. بعد ذلك، تمت تنقية الخليط بواسطة chromatography silica gel (مع الفصل التتابعي باستخدام كمية متدرجة من مذيب من hexane حتى ٤٠٪ ethyl acetate و hexane). وعلى هذا، يمكن الحصول على :

tert-butyl 4-[2-(4-methylphenyl)sulphonyloxyethyl]piperidine-1-carboxylate (٢٩ جم).

تم تعليق ٦٠٪ من sodium hydride (١,٣ جم) في DMF (١٥٠ مل) وتبريده ليصل إلى صفر °م. ثم تمت إذابة 3-bromobenzenethiol (٥ جم) في DMF (٥٠ مل) وإضافته إلى محلول sodium hydride على مدار ١٠ دقائق. وتم تقليب الخليط الناتج عند صفر °م لمدة ٣٠ دقيقة. بعد ذلك، تمت إضافة :

tert-Butyl 4-[2-(4-methylphenyl)sulphonyloxyethyl]piperidine-1-carboxylate (١٠,١ جم) وتم تقليب الخليط الناتج عند درجة الحرارة المحيطة طوال الليل. ثم تم تركيز الخليط تحت ضغط منخفض وإذابة المادة المتبقية في DCM (١٥٠ مل) وغسيلها باستخدام كلوريد أمونيوم مشبع (٢ × ١٠٠ مل). ثم تم تجفيف الخليط الناتج على magnesium sulfate وتبخيره تحت ضغط منخفض. تمت إعادة إذابة المادة المتبقية في DCM (٢٠٠ مل) وتبريدها لتصل إلى صفر °م. بعد ذلك، تمت إضافة أجزاء ضئيلة من chloroperbenzoic acid (١١,٨ جم) ببطء على مدار ١٠ دقائق وتم تقليب الخليط عند درجة الحرارة المحيطة لمدة ٣ ساعات. ثم تم غسيل الخليط تتابعيًا باستخدام محلول sodium thiosulfate مشبع (٢ × ٥٠ مل)، ومحلول sodium hydroxide ٢ عياري (٤ × ٥٠ مل)، ثم تجفيفه على magnesium sulfate وتركيزه تحت ضغط منخفض. تمت تنقية المادة المتبقية بـ silica gel chromatography (مع الفصل التتابعي

باستخدام ١٠-٣٠٪ من ethyl acetate في isohexane). وتم تركيز الأجزاء المحتوية على المركب المرغوب فيه تحت ضغط منخفض، وسحقها باستخدام isohexane. تم ترشيح المادة الصلبة الناتجة وتجفيفها تحت ضغط منخفض. وعلى هذا، يمكن الحصول على :

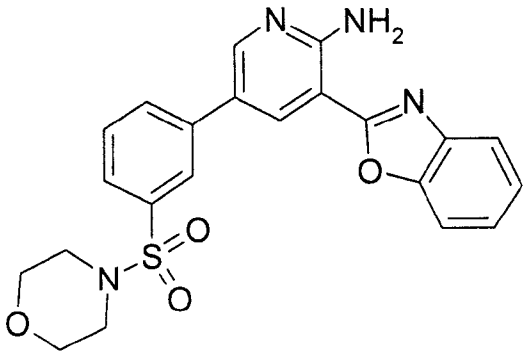
tert-butyl 4-[2-(3-bromophenyl)sulphonylethyl]piperidine-1-carboxylate (٩,٣ جم)؛

طيف :

NMR :(CDO3) 8.05 (s, 1H), 7.78 - 7.85 (m, 2H), 7.46 (t, 1H), 4.07 (d, 2H), 3.07 -3.13 (m, 2H), 2.64 (t, 2H), 1.56 - 1.73 (m, 5H), 1.44 (s, 9H), 1.01 - 1.16 (m, 2H).

مثال رقم ٤٧

3-(1,3-Benzoxazol-2-yl)-5-(3-morpholinosulphonylphenyl)pyridin-2-amine



تمت إضافة morpholine (١٠,٦٨ ميكرولتر) في دفعة واحدة إلى :

3-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]benzenesulphonyl chloride (٠,٠٤٥ جم)، وN-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (٣٠ ميكرولتر) في THF (٢ مل) عند درجة الحرارة المحيطة. تم تقليب الخليط الناتج عند درجة الحرارة المحيطة لمدة ٢٠ ساعة، ثم تبخيره للتجفيف تحت ضغط منخفض، وتمت إذابته في NMP (٢ مل) وتنقيته باستخدام LCMS

تحضيري (عمود من نوع Waters XBridge Prep C18 OBD، silica ٥ ميكرو، قطر يبلغ ١٩ مم، طول يبلغ ١٠٠ مم)، باستخدام خلائط قطبية متناقصة من الماء (تحتوي على ١٪ ammonia) وacetonitrile كسوائل الفصل التتابعي. تم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المرغوب فيه للتجفيف، ومن ثَم، تم الحصول على :

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(3-morpholinosulphonylphenyl)pyridin-2-amine (٠,٠٢٠ جم)؛ الطيف الكتلي: M+H+ 437.42؛ زمن الاحتجاز: ٢,٦١ دقيقة؛

طيف :

NMR :DMSOd6) 8.68 (1H, d), 8.58 (1H, d), 8.13 (1H, dt), 7.98 (1H, t), 7.93 (2H, s), 7.84 - 7.88 (2H, m), 7.79 (1H, t), 7.73 (1H, dt), 7.43 - 7.50 (2H, m), 3.66 (4H, t), 2.97 (4H, t).

تم تحضير 3-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]benzenesulphonyl chloride المستخدم كمادة بادئة كالتالي:

تم تعليق 3-Aminophenylboronic acid (٠,١٢٩ جم)، و

2-[5-bromo-2-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)-3-pyridyl]-1,3-benzoxazole (٠,٣١٥ جم)، و dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (II) (٠,٠٠٦ جم) في خليط من DMF : DME : ethanol : ماء ٢ : ٧ : ٢ : ١ (١٠ مل) ومحلول من sodium hydrogen carbonate ٢ مولار (٠,٥ مل) وإحكام إغلاقه في أنبوب ميكروويف. ثم تم تسخين خليط التفاعل ليصل إلى ٧٠ °م لمدة ٢٠ دقيقة في مفاعل ميكروويف. بعد ذلك، تم السماح بتبريد الخليط، ثم ترشيحه من خلال مرشح من نوع PTFE. تم تبخير ناتج الترشيح للتجفيف، ثم إعادة إذابته في خليط من :

ethyl acetate (٧٥ مل) وماء (٢٠ مل)، وغسيله تتابعيًا باستخدام HCl ٠,٥ مولار (٢٠ مل)، وماء (٢٠ مل)، ومحلول ملحي مشبع (٢٠ مل). وتم تجفيف الطبقة العضوية على magnesium sulfate، وترشيحها وتركيزها تحت ضغط منخفض. وعلى هذا، يمكن الحصول على :

3-[5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-6-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)pyridin-3-yl]aniline (٠,٤٢ جم)؛

٥ الطيف الكتلي: M+H+ 381.21؛ زمن الاحتجاز: ٢,٦٣ دقيقة؛

طيف :

NMR :(DMSOd6) 9.08 (1H, d), 8.79 (1H, 20 d), 7.78 - 7.83 (1H, m), 7.57 - 7.59 (1H, m), 7.39 - 7.46 (2H, m), 7.25 (1H, t), 7.08 - 7.13 (2H, m), 6.74 (1H, ddd), 5.81 (2H, s), 5.52 (2H, s), 1.90 (6H, s).

١٠ تم إدخال فقاعات من sulfur dioxide gas خلال خليط من copper (II) chloride dihydrate (٠,١ جم) وacetic acid (٥ مل) عند درجة الحرارة المحيطة لمدة ٢٠ دقيقة، ثم تم تبريده ليصل إلى ٥ °م. بشكل منفصل، تمت إضافة محلول من sodium nitrite (٠,٠٧٨ جم) في ماء (٢ مل) قطرة بقطرة إلى محلول تم تركيزه من :

3-[5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-6-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)-3-pyridyl]aniline (٠,٤٠٠ جم) في

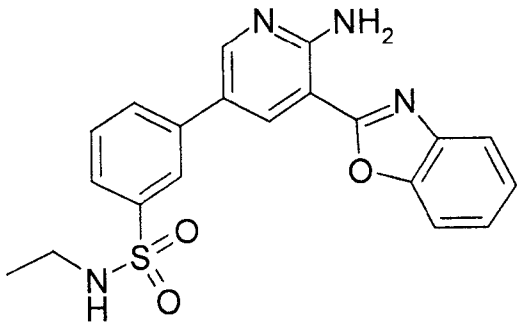
١٥ acetic acid (٢,٥ مل) وHCl مركز (٢,٥ مل) عند ٥ °م، على مدار ٢٠ دقيقة. وتم الحفاظ على درجة الحرارة عند < ٥ °م، وبعد اكتمال الإضافة، تم تقليب الخليط عند ٥ °م لمدة ١٠ دقائق. ثم تمت إضافة هذا الخليط قطرة بقطرة إلى خليط من copper chloride/sulfur dioxide وتقليب الخليط الناتج عند ٥ °م لمدة ٢٥ دقيقة إضافية، ثم تم السماح بتدفئته ليصل إلى درجة الحرارة المحيطة وتقليبه لمدة ١ ساعة إضافية. ثم تمت إضافة ماء مثلج (١٠ مل) إلى الخليط،

واستخلاصه باستخدام ethyl acetate (٣ × ١٠ مل). تم غسيل الطبقات العضوية المجمعة باستخدام ماء، ومحلول sodium bicarbonate مشبعة، ومحلول ملحي، ثم تجفيفها على magnesium sulfate، وترشيحها وتبخيرها للتجفيف. وعلى هذا، يمكن الحصول على :

3-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]benzenesulphonyl chloride (٠,١٩٧ جم)؛ الطيف الكتلي: M+H+ 386.09؛ زمن الاحتجاز: ٣,٠٤ دقيقة.

مثال رقم ٤٨

3-[6-Amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-N-ethyl-benzenesulphonamide

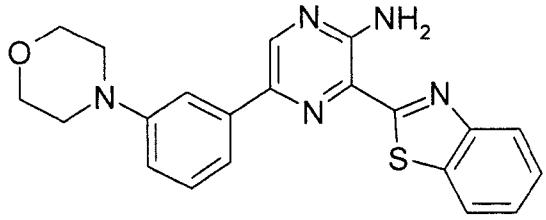


تمت إضافة ethylamine (٢ مولار في methanol، ٠,١١٧ مل) في دفعة واحدة إلى محلول من 3-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]benzenesulphonyl chloride (٠,٠٤٥ جم) و N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amine (٠,٠٣٠ مل) في THF (٢ مل) عند درجة الحرارة المحيطة، وتقليب الخليط الناتج لمدة ٢٠ ساعة. ثم تم تبخير الخليط للتجفيف في وسط مفرغ وإعادة إذابته في NMP (٢ مل)، وترشيحه وتنقيته باستخدام LCMS تحضيري (عمود من نوع Waters XBridge Prep C18 OBD، silica ٥ ميكرو، قطر يبلغ ٢١ مم، طول يبلغ ١٠٠ مم)، باستخدام خلائط قطبية متناقصة من ماء (تحتوي على ١٪ ammonia) وacetonitrile كسوائل فصل تتابعي. تم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المرغوب فيه للتجفيف للحصول على 3-

٠,٠٠٧) [6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-N-ethyl-benzenesulphonamide مجم) ؛ الطيف الكتلي: 395.13 +H+؛ زمن الاحتجاز: ٢,٥٩ دقيقة.

مثال رقم ٤٩

3-(1,3-Benzothiazol-2-yl)-5-(3-morpholinophenyl)pyrazin-2-amine



تمت إذابة bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (٠,٠٠٤ جم) في DMA (٥ مل) وإحكام إغلاقه في أنبوب ميكروويف. بعد ذلك، تم تسخين خليط التفاعل عند ١٤٠ °م لمدة ١ ساعة في مفاعل ميكروويف ثم تبريده ليصل إلى درجة الحرارة المحيطة. وتمت تنقية ناتج التفاعل بـ chromatography تبادل أيون ion exchange ، باستخدام عمود SCX. تم فصل الناتج المرغوب فيه تتابعيًا من عمود باستخدام ammonia ٧ مولار في methanol وتم تبخير الأجزاء النقية للتجفيف. وتمت تنقية الناتج الخام بواسطة HPLC تحضيري (عمود من نوع :

Waters XBridge Prep C18 OBD، silica ٥ ميكرو، قطر يبلغ ١٩ مم، طول يبلغ ١٠٠ مم)، باستخدام خلائط قطبية متناقصة من ماء (تحتوي على ١٪ ammonia) وacetonitrile كسوائل فصل تتابعي. تم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المرغوب فيه للتجفيف، وعلى هذا، تم الحصول على 3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-5-(3-morpholinophenyl)pyrazin-2-amine (٠,٠١٩ جم)؛ الطيف الكتلي: 390 +M+H؛ زمن الاحتجاز: ٢,٩٧ دقيقة؛

طيف :

NMR :(DMSOd6) 8.90 (1H, s), 8.18 - 8.20 (2H, m), 7.63 - 7.64 (2H, m), 7.57 - 7.61 (1H, m), 7.50 - 7.54 (1H, m), 7.39 (1H, t), 7.01 - 7.03 (1H, m), 3.78 - 3.82 (4H, m), 3.23 -3.27 (4H, m).

تم تحضير :

tert-Butyl N-[3-bromo-5-(3-morpholinophenyl)pyrazin-2-yl]-N-*tert*-butoxycarbonyl-carbamate

المستخدم كمادة متفاعلة كالتالي:

تمت إضافة triethylamine (١,١٠١ مل) إلى 3,5-dibromopyrazin-2-amine (١,٠٣ جم)، di-*tert*-butyl dicarbonate (٢,٧٥ مل)، وN,N-dimethylpyridin-4-amine (٠,٠٤٨ جم) في محلول من THF (٧٠ مل) في جو من nitrogen. تم تقليب المحلول الناتج عند ٧٠°م لمدة ٣ ساعات، ثم تبخيره للتجفيف وإعادة إذابته في ethyl acetate (١٢٥ مل)، وغسيله تتابعيًا باستخدام ماء (١٢٥ مل) ومحلول ملحي مشبع (١٢٥ مل). بعد ذلك، تم تجفيف الطبقة العضوية على sodium sulfate، وترشيحها وتبخيرها تحت ضغط منخفض للحصول على الناتج الخام. تمت تنقية الناتج الخام بواسطة silica chromatography ومضي، (تدرج الفصل التتابعي من ١٠ إلى ٢٠٪ ethyl acetate في isohexane). تم تبخير الأجزاء النقية للتجفيف، ومن ثَم، تم الحصول على :

tert-butyl *N*-tert-butoxycarbonyl-*N*-(3,5-dibromopyrazin-2-yl)carbamate (١,٦٨٢ جم)؛ الطيف الكتلي: 517 +CH3CN +Na+ + M؛ زمن الاحتجاز: ٢,٩٨ دقيقة؛ طيف

NMR :(DMSOd6) 8.52 (1H, s), 1.43 (18H, s).

تمت إضافة 4-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)morpholine (٠,٩٠٧ جم) إلى tert-butyl *N*-tert-butoxycarbonyl-*N*-(3,5-dibromopyrazin-2-yl)carbamate (١,٦٧٢ جم)، و Sodium carbonate (٥,٦٥ مل) في DMF (٢٠ مل)، و ethylene glycol dimethyl ether (٢٠ مل)، و ethanol (٢٠ مل)، وماء (١٠ مل). تم نزع الغاز من الخليط وتطهيره باستخدام النitrogen ثم تمت إضافة bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (٠,١١٠ جم). تم تقليب الخليط الناتج عند ٧٠ °م لمدة ١ ساعة، ثم تركيزه تحت ضغط منخفض وتخفيفه باستخدام ethyl acetate (٣٠٠ مل)، وغسيله تتابعيًا باستخدام ماء (٣٠٠ مل) ومحلول ملحي مشبع (٣٠٠ مل).

تم تجفيف الطبقة العضوية على sodium sulfate، وترشيحها وتبخيرها تحت ضغط منخفض، ثم تمت تنقيتها بواسطة silica chromatography ومضي (تدرج الفصل التتابعي من ٣٠ إلى ٤٠٪ ethyl acetate في isohexane). وعلى هذا، يمكن الحصول على :

tert-butyl N-[3-bromo-5-(3-morpholinophenyl)pyrazin-2-yl]-N-*tert*-butoxycarbonyl-carbamate

(١,٠١٠ جم)؛ الطيف الكتلي: M + CH_3CN 576, 578؛ زمن الاحتجاز: ٣,١٣ دقيقة؛

طيف :

NMR :(DMSOd6) 8.83 (1H, s), 7.61 - 7.62 (1H, m), 7.49 - 7.51 (1H, m), 7.41 (1H, t), 7.05 (1H, d), 3.88 - 3.92 (4H, m), 3.25 - 3.29 (4H, m), 1.44 (18H, s).

تم تحضير :

4-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)morpholine

المستخدم كمادة متفاعلة كالتالي:

تمت إضافة :

(1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene)-dichloropalladium(II) (١,٣٧٣ جم) إلى :

٥ 4-(3-bromophenyl)morpholine (٢٠,٢ جم)، و :

4,4,5,5-tetramethyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolane (٦٣,٦ جم)، و potassium acetate (٤٦,٩ مل) في dioxane (٥٥٠ مل) عند درجة الحرارة المحيطة في جو من nitrogen. تم تقليب الخليط الناتج عند ٨٠ °م لمدة ١٨ ساعة. وتم تبخير خليط التفاعل للتجفيف، ثم تمت إضافة DCM (٥٠٠ مل). تم تقليب الخليط لمدة ١٥ دقيقة، ثم ١٠ ترشيحه، وتركيز ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض. بعد ذلك، تمت تنقية الناتج الخام بـsilica chromatography ومضي (تدرج الفصل التتابعي من ٨ إلى ٢٠٪ ethyl acetate في isohexane). وعلى هذا، يمكن الحصول على :

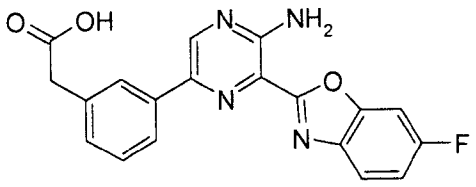
4-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)morpholine (٩,٨٨ جم)؛ الطيف الكتلي: M+H+ 290؛ زمن الاحتجاز: ١,٩٣ دقيقة؛

١٥ طيف :

NMR :(DMSOd6) 7.24 - 7.28 (1H, m), 7.19 (1H, d), 7.14 - 7.16 (1H, m), 7.08 - 7.11 (1H, m), 3.72 - 3.76 (4H, m), 3.08 - 3.12 (4H, m), 1.30 (12H, s).

مثال رقم ٥٠

2-[3-[5-amino-6-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)pyrazin-2-yl]phenyl]acetic acid



تم نزع الغاز من خليط من :

٥ 2-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)acetic acid (٨٥ مجم)، و 5-bromo-3-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)pyrazin-2-amine (١٠٠ مجم) في toluene – dioxane (١ مل – ١,٥ مل) و Sodium carbonate مائية ٢ مولار (٥ مل). ثم تمت إضافة Cl_2 Pd(dppf) (٢٤ مجم). وتم تسخين الخليط الناتج ليصل إلى ٨٥°م لمدة ٦ ساعات. بعد ذلك، تمت إضافة 1-Butanol (٥ مل) إلى الخليط وتم غسيل الخليط باستخدام محلول ملحي (٣ × ٥ ١٠ مل). تم تركيز الطبقة العضوية الناتجة وتنقيتها بواسطة chromatography على silica gel مع الفصل التتابعي باستخدام تدرج من methanol في ethyl acetate للحصول على مركب العنوان (١٥ مجم) في صورة مادة صلبة. طيف :

NMR :(DMSOd6, 400 MHz) 7.25 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.90 (m, 6H),

8.80 (s, 1H)

١٥ الطيف الكتلي: 365 +M+H.

تم تحضير 5-bromo-3-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)pyrazin-2-amine المستخدم كمادة بادئة كالتالي:

تمت إذابة 3-Aminopyrazine-2-carboxylic acid (٥ جـم) و 2-amino-5-fluorophenol (٥,٩ جم) في DMF (٣٠ مل). ثم تمت إضافة triethylamine (٥,٨ جم) و HATU (١٩,٢ جم) إلى الخليط. وتم تقليب الخليط الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٤ ساعة. بعد ذلك، تمت إضافة ethyl acetate (١٠٠ مل) إلى الخليط. وتم غسيل الخليط الناتج باستخدام محلول ملحي (٢٠ مل ٣x). تم تجفيف الطور العضوي وتركيزه. تمت تنقية المادة المتبقية الناتجة بواسطة chromatography على silica gel للحصول على :

3-amino-N-(4-fluoro-2-hydroxyphenyl)pyrazine-2-carboxamide (٦ جم).

طيف :

NMR :(DMSOd6, 400 MHz) 6.60 (m, 2H), 7.50 (br s, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.30 (m, 2H), 10.2 (s, 1H), 10.8 (s, 1H) ؛

الطيف الكتلي: MH+ 249.

تمت إذابة 3-Amino-N-(4-fluoro-2-hydroxyphenyl)pyrazine-2-carboxamide (١,٦ جـم) و triphenylphosphine (٥,١ جم) في pyridine (٢٠ مل). تم تبريد الخليط ليصل إلى ١٠°م في حمام ملح وثلج. تمت إضافة 2,2,2-Trichloroacetonitrile (٢,٧٩ جم) ببطء إلى الخليط. وتمت تدفئة الخليط ليصل إلى درجة حرارة الغرفة، ثم تسخينه ليصل إلى ١٣٠° م لمدة ١٣ ساعة. بعد ذلك، تم تخفيف الخليط الناتج باستخدام methanol / ethyl acetate (٤ / ١، ١٠٠ مل). تم ترشيح الخليط من خلال سيلايت (تراب دياتومي)، وغسيل الخليط ليصل pH إلى ٦ باستخدام hydrochloric acid ١ مولار. تم تركيز الطبقة العضوية، وتنقية المادة المتبقية بواسطة chromatography على silica gel للحصول على :

3-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)pyrazin-2-amine (٠,٣ جم). طيف :

NMR :(DMSOd6, 400 MHz) 7.30 (m, 1H), 7.80 (m, 4H), 7.85 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.23 (s, 1H)

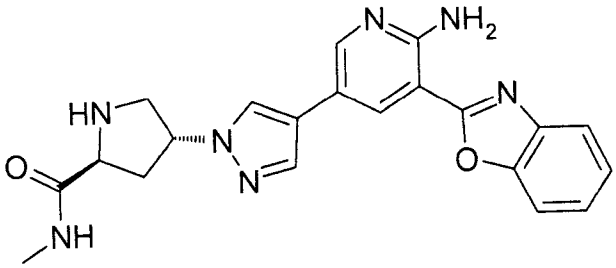
الطيف الكتلي: M+H+ 231.

٥ تمت إذابة 3-(6-Fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)pyrazin-2-amine (٣٠٠ مجم) في DMF (١٥ مل) عند ٥٥°م. ثم تمت إضافة N-bromosuccimide (٣٢٥ مجم). وتم تقليب الخليط عند ٤٠° م لمدة ٢ ساعة. تم تخفيف الخليط الناتج باستخدام ethyl acetate (١٥ مل)، وغسيله باستخدام محلول ملحي (١٠ مل × ٣). بعد ذلك، تم تجفيف الطبقة العضوية وتركيزها للحصول على :

5-bromo-3-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)pyrazin-2-amine ، تم استخدامه في التفاعل التالي ١٠ بدون تنقية إضافية.

مثال رقم ٥١

(2S,4R)-4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]-N-methyl-pyrrolidine-2-carboxamide



١٥ تمت إضافة trifluoroacetic acid (٥ مل) إلى :

to (2S,4R)-*tert*-butyl 4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]-2-(methylcarbamoyl)pyrrolidine-1-carboxylate

(٧٠ مجم) في جو من argon . ثم تم تقليب المحلول الناتج عند ٢٥°م عند ١ ساعة. وتم تبخير المحلول تحت ضغط منخفض. تم تحويل المادة المتبقية إلى قاعدية باستخدام محلول من ammonia في methanol وتم إجراء امتزاز للخليط الناتج على silica gel وتنقيته بواسطة chromatography ومضي على silica gel مع الفصل التتابعي باستخدام من ١ إلى ٦٪ methanolic ammonia (٧ عياري) في dichloromethane. تم تبخير المذيب للتجفيف للحصول على :

(2S,4R)- 4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]-N-methyl-pyrrolidine-2-carboxamide

(٥٥ مجم) في صورة مادة صلبة.

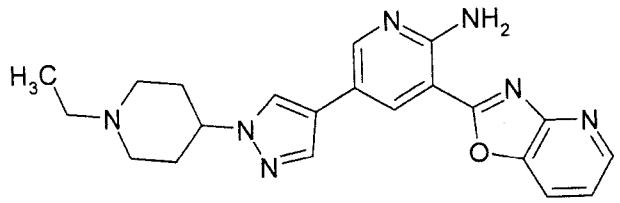
طيف :

NMR :(CDCl3) 1.75 (bs, 1H), 2.48-2.58 (m, H), 2.68-2.76 (m, 1H), 2.85 (d, 1.5H), 2.87 (d, 1.5H), 3.08 (d, 0.5H), 3.10 (d, 0.5H), 3.43-3.46 (m, 0.5H), 3.46-3.49 (m, 0.5H), 4.11-4.17 (m, 1H), 4.79-4.85 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.63-7.68 20 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.73-7.78 (m, 2H), 8.36 (d, 1H), 8.38 (d, 1H) ؛

الطيف الكتلي: 404 $M+H^+$.

مثال رقم ٥٢

5-[1-(1-ethyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]-3-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine



تمت إضافة bromoethane (٠,٠١٩ مل) عند صفر°م إلى خليط تم تقليبه من :

٥ 3-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine (٩٠ مجم) و potassium carbonate (٦٨,٨ مجم) و DMF (١,٥ مل) على مدار ٥ دقائق في جو من argon تم تقليب المعلق الناتج عند ٢٥°م لمدة ٢٠ ساعة. ثم تم تبخير المذيب. تمت إضافة محلول من ammonia في methanol ٧ عياري (١ مل) وتم إجراء امتزاز للخليط على silica gel. تمت تنقية الناتج الخام بـ chromatography ومضي على silica gel مع الفصل التتابعي باستخدام من ١٠ ١ إلى ٥٪ methanol ammonia (٧ عياري) في dichloromethane. تم تبخير المذيب للتجفيف للحصول على :

5-[1-(1-ethyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]-3-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-pyridin-2-amine

(٦٠ مجم) في صورة مادة صلبة.

طيف :

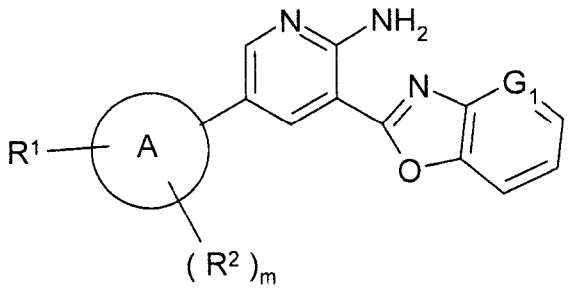
١٥ NMR :(DMSOd6) 1.03 (t, 3H), 1.91-2.10 (m, 6H), 2.38 (q, 2H), 2.94-3.01 (m, 2H), 4.09-4.18 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.67 (bs, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.55 (dd, 1H), 8.58 (d, 1H) ؛

الطيف الكتلي: $M+H^+$ 390.

مثال رقم ٥٣

باستخدام إجراء مماثل لذلك الموضح في مثال رقم ٥٢، تم استخدام عامل الألكلة الملائم للحصول على المركبات الموضحة في جدول XXI.

جدول XXI



الرقم والملاحظة	R^1-A	m	R^2	G1
[١]	1-[1-(2-methylamino-2-oxo-ethyl)-4-piperidyl]pyrazol-4-yl	صفر		N
[٢]	1-[1-(2-amino-2-oxo-ethyl)-4-piperidyl]pyrazol-4-yl	صفر		N
[٣]	1-(1-isopropyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl	صفر		N
[٤]	1-[1-(2-hydroxyethyl)-4-piperidyl]pyrazol-4-yl	صفر		N
[٥]	1-[1-(2-amino-2-oxo-ethyl)-4-piperidyl]pyrazol-4-yl	صفر		N
[٦]	1-[1-(2-methylamino-2-oxo-ethyl)-4-piperidyl]pyrazol-4-yl	صفر		CH
[٧]	1-[1-(2-dimethylamino-2-oxo-ethyl)-4-piperidyl]pyrazol-4-yl	صفر		CH
[٨]	1-[1-(2-methylamino-2-oxo-ethyl)-4-piperidyl]pyrazol-4-yl	صفر		CH

[١] تم تحضير المركب [١] وفقًا للإجراء الموضح في مثال رقم ٥٢ باستخدام :

2-chloro-N,N-dimethyl-acetamide كعامل ألكلة alkylating agent ؛ أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية: طيف :

NMR :(CDCl3) 2.15-2.29 (m, 4H), 2.41-2.58 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.11-3.21 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 4.17-4.28 (m, 1H), 6.94 (bs, 2H), 7.33 (dd, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.58 (dd, 1H) ؛

الطيف الكتلي: M+H+ 447.

[٢] تم تحضير المركب [٢] وفقًا للإجراء الموضح في مثال رقم ٥٢ باستخدام :

2-chloro-N-methyl-acetamide كعامل ألكلة alkylating agent ؛ أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية:

طيف :

NMR :(CDCl3) 2.13-2.28 (m, 4H), 2.36-2.48 (m, 2H), 2.87 (d, 3H), 2.98-3.06 (m, 2H), 3.09 (s, 2H), 4.13-4.24 (m, 1H), 7.02 (bs, 2H), 7.19 (bs, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.89 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.58 (dd, 1H) ؛

الطيف الكتلي: M+H+ 433.

[٣] تم تحضير المركب [٣] وفقًا للإجراء الموضح في مثال رقم ٥٢ باستخدام 2-chloroacetamide كعامل ألكلة alkylating agent ؛ أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية:

طيف :

NMR :(CDCl3) 2.12-2.26 (m, 4H), 2.37-2.47 (m, 2H), 3.03-3.13 (m, 4H), 4.14-4.25 (m, 1H), 5.59 (bs, 1H), 6.95 (ns, 2H), 7.05 (bs, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.88 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.57 (dd, 1H) ؛

الطيف الكتلي:M+H+ 419 .

[٤] تم تحضير المركب [٤] وفقًا للإجراء الموضح في مثال رقم ٥٢ باستخدام 2-iodopropane كعامل ألكلة alkylating agent ؛ أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية:

طيف :

NMR :(CDCl3) 1.09 (d, 6H), 1.99-2.13 (m, 2H), 2.19-2.30 (m, 2H), 2.30-2.41 (m, 2H), 2.76-2.90 (m, 1H), 2.98-3.11 (m, 2H), 4.12-4.24 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.70 (s, 5 1H), 7.76 (s, 1H), (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.57 (dd, 1H) ؛

الطيف الكتلي:M+H+404 .

[٥] تم تحضير المركب [٥] وفقًا للإجراء الموضح في مثال رقم ٥٢ باستخدام :

2-(2-bromoethoxy)-2-methyl-propane كعامل ألكلة alkylating agent ؛ يلى ذلك نزع الحماية من مجموعة الحماية tert-butyl الموجودة على alcohol باستخدام trifluoroacetic acid في dichloromethane. أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية:

طيف :

NMR :(CDCl3) 2.11 (dd, 1H), 2.16 (dd, 1H), 2.20-2.29 (m, 2H), 2.30-2.42 (m, 2H), 2.61-2.69 (m, 2H), 2.80 (bs, 1H), 3.083.17 (m, 2H), 3.65-3.70 (m, 2H), 4.19-4.28 (m,

1H), 6.98 (bs, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.88 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.57 (dd, 1H) ؛

الطيف الكتلي: $M+H^+$ 406 .

[٦] تم تحضير المركب [٦] وفقًا للإجراء الموضح في مثال رقم ٥٢ باستخدام 2-chloroacetamide كعامل ألكلة alkylating agent و

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine ؛ أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية:

طيف :

NMR :(DMSOd6) 2.00-2.13 (m, 4H), 2.24-2.33 (m, 2H), 2.89-2.87 (m, 2H), 2.92 (s, 2H), 4.11-4.20 (m, 1H), 7.15 (bs, 1H), 7.22 (bs, 1H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.65 (bs, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.53 (s, 1H) ؛

الطيف الكتلي: M+H+ 418.

[٧] تم تحضير المركب [٧] وفقًا للإجراء الموضح في مثال رقم ٥٢ باستخدام :

2-chloro-N-methyl-acetamide as alkylating agent and 3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine

أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية: طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.99-2.16 (m, 4H), 2.23-2.53 (m, 2H), 2.64 (d, 3H), 2.86-2.93 (m, 2H), 2.96 (s, 2H), 4.11-4.21 (m, 1H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.65 (bs, 2H), 7.74 (q, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.53 (d, 1H) ؛

الطيف الكتلي: $M+H^+$ 432.

٥ [٨] تم تحضير المركب [٨] وفقًا للإجراء الموضح في مثال رقم ٥٢ باستخدام :

2-chloro-N,N-dimethyl-acetamide كعامل ألكلة alkylating agent و

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine ؛ أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية:

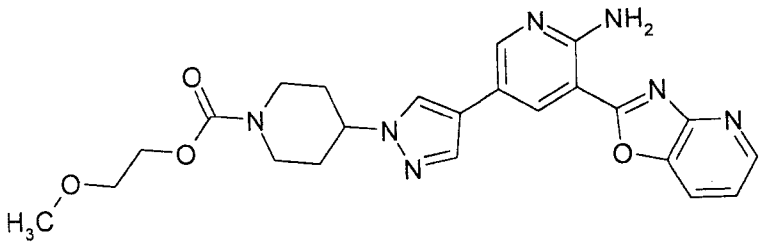
طيف :

١٠ NMR :(DMSOd6): 1.93-2.07 (m, 4H), 2.21-2.30 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.91-2.99 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 4.10-4.19 (m, 1H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.64 (bs, 2H), 7.79 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.53 (d, 1H) ؛

الطيف الكتلي: M+H+ 446.

مثال رقم ٥٤

١٥ 2-methoxyethyl 4-[4-(6-amino-5-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate



تمت إضافة 2-methoxyethyl chloroformate (٠,٠٣٥ مل) عند ٢٥ °م على مدار ٥ دقائق في جو من argon إلى خليط تم تقليبه من :

3-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine (٩٠ مجم) و pyridine (٥ مل). تم تقليب المعلق الناتج عند ٢٥°م لمدة ٢ ساعة. ثم تم تبخير المذيب. بعد ذلك، تمت إضافة محلول من ammonia في methanol ٧ عياري (١ مل) وتم إجراء امتزاز للخليط على silica gel. تمت تنقية الناتج الخام بواسطة chromatography ومضي على silica gel مع الفصل التتابعي باستخدام من ١ إلى ٥٪ methanolic ammonia (٧ عياري) في dichloromethane. تم تبخير المذيب للتجفيف للحصول على :

2-methoxyethyl 4-[4-(6-amino-5-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(٧٥ مجم) في صورة مادة صلبة.

طيف :

NMR :(CDCl3): 1.95-2.07 (m, 2H), 2.17-2.26 (m, 2H), 3.01 (bs, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.63 (t, 2H), 4.28 (bs, 2H), 4.29-4.44 (m, 3H), 7.02 (bs, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.59 (dd, 1H) ؛

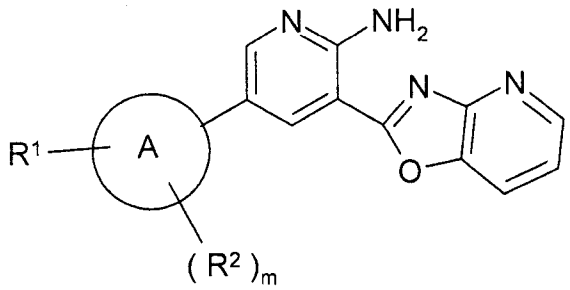
الطيف الكتلي: M+H+ 464.

مثال رقم ٥٥

باستخدام إجراء مماثل لذلك الموضح في مثال رقم ٥٤، تم إجراء تفاعل للمادة المتفاعلة الملائمة مع :

3-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine للحصول على المركبات الموضحة في جدول XXII.

جدول XXII



الرقم والملاحظة	R^1-A	m	R^2
[١]	1-(1-methylsulfonyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl	صفر	
[٢]	1-(1-cyclopropylsulfonyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl	صفر	
[٣]	1-(1-methoxycarbonyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl	صفر	

[١] تم تحضير المركب [١] وفقًا للإجراء الموضح في مثال رقم ٥٤ باستخدام methanesulfonyl chloride ؛ أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية:

طيف:

NMR :(CDCl3) 2.18 (dd, 1H), 2.23 (dd, 1H), 2.29-2.38 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.93-3.02 (m, 2H), 3.93-4.01 (m, 2H), 4.30-4.39 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.59 (dd, 1H) ؛

الطيف الكتلي: M+H+ 440.

[٢] تم تحضير المركب [٢] وفقًا للإجراء الموضح في مثال رقم ٥٤ باستخدام cyclopropanesulfonyl chloride ؛ أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية:

طيف :

NMR :(CDCl3): 0.79-0.91 (m, 1H), 1.01-1.08 (m, 2H), 1.18-1.24 (m, 2H), 2.17 (dd, 1H), 2.22 (dd, 1H), 2.28-2.37 (m, 2H), 3.03-3.11 (m, 2H), 3.95-4.03 (m, 2H), 4.30-4.38 (m, 1H), 7.01 (bs, 2H), 7.34 (dd, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.58 (d, 1H)

الطيف الكتلي: M+H+ 466.

[٣] تم تحضير المركب [٣] وفقًا للإجراء الموضح في مثال رقم ٥٤ باستخدام methyl chloroformate ؛ أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية:

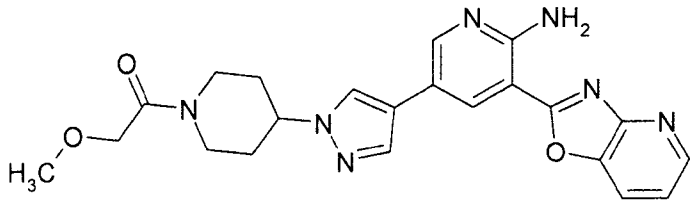
طيف :

NMR :(CDCl3) 1.94-2.08 (m, 2H), 2.16-2.27 (m, 2H), 2.90-3.08 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.31 (bs, 2H), 4.31-4.40 (m, 1H), 7.01 (bs, 2H), 7.34 (dd, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.58 (dd, 1H)

الطيف الكتلي: M+H+ 420.

مثال رقم ٥٦

1-[4-[4-(6-amino-5-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)pyrazol-1-yl]-1-piperidyl]-2-methoxy-ethanone



تمت إضافة 2-methoxyacetyl chloride (٠,٠٢٣ مل) في دفعة واحدة إلى محلول تم تركيزه من :

3-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine (٩٠ مجم) و triethylamine (٠,٠٦٩ مل) في THF (٤٠ مل). تم تقليب الخليط الناتج عند ٢٣ °م لمدة ساعتين وتركيزه للتجفيف. تمت تنقية الناتج بواسطة HPLC تحضيري باستخدام عمود طور عكسي من نوع Waters × - Bridge (silica ٥ ميكرون، قطر يبلغ ٣٠ مم، طول يبلغ ١٥٠ مم) وخلائط قطبية متناقصة من ماء (تحتوي على ٠,٢٪ ammonium carbonate) و acetonitrile كسوائل فصل تتابعي. تم تبخير الأجزاء للتجفيف وسحق المادة الناتجة طوال الليل باستخدام acetonitrile، وترشيحه وتجفيفه عند ضغط منخفض عند ٥٠°م طوال الليل للحصول على :

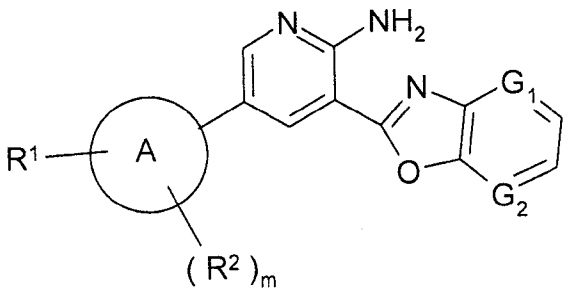
1-[4-[4-(6-amino-5-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)pyrazol-1-yl]-1-piperidyl]-2-methoxy-ethanone

(٨٠ مجم) في صورة مادة صلبة. الطيف الكتلي: M+H+ 434؛ زمن الاحتجاز: ٢,٢٣ دقيقة.

مثال رقم ٥٧

باستخدام إجراء مماثل لذلك الموضح في مثال رقم ٥٦، تم استخدام المادة المتفاعلة الملائمة للحصول على المركبات الموضحة في جدول XXIII.

جدول XXIII



G_2	G_1	R^2	m	R^1-A	الرقم والملاحظة
CH	N		صفر	1-(1-acetyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl	[١]
CH	N		صفر	1-[1-(2-hydroxyacetyl)-4-piperidyl]pyrazol-4-yl	[٢]
N	CH		صفر	1-[1-[(2S)-2-hydroxypropanoyl]-4-piperidyl]pyrazol-4-yl	[٣]
N	CH		صفر	1-(1-acetyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl	[٤]
N	CH		صفر	1-[1-(2-methoxyacetyl)-4-piperidyl]pyrazol-4-yl	[٥]
N	CH		صفر	1-[1-(2-hydroxyacetyl)-4-piperidyl]pyrazol-4-yl	[٦]
N	CH		صفر	1-[1-[(2S)-2-hydroxypropanoyl]-4-piperidyl]pyrazol-4-yl	[٧]

[١] تم تحضير المركب [١] وفقًا للإجراء الموضح في مثال رقم ٥٦ باستخدام acetyl chloride و diisopropylethylamine من resin محمول على polystyrene كقاعدة. أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية:

طيف :

NMR :(DMSOd6): 1.73 -1.84 (m, 1H), 1.87-1.98 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.06-2.14 (m, 2H), 2.71-2.80 (m, 1H), 3.19-3.28 (m, 1H), 3.89-3.97 (m, 1H), 4.40-4.51 (m, 2H), 7.48 (dd, 1H), 7.68 (bs, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.59 (d, 1H)

الطيف الكتلي: M+H+ 404.

[٢] تم تحضير المركب [٢] وفقًا للإجراء الموضح في مثال رقم ٥٦ باستخدام (2-chloro-2-oxo-ethyl) acetate ؛ تم نزع الحماية من إستر المركب الوسيط كما هو موضح في مثال رقم ٣٤ [٢]. أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية: الطيف الكتلي: M+H+ 420؛ زمن الاحتجاز: ٢,٠٨ دقيقة.

[٣] تم تحضير المركب [٣] وفقًا للإجراء الموضح في مثال رقم ٥٦ باستخدام : (2-chloro-1-methyl-2-oxo-ethyl) acetate ؛ تم نزع الحماية من إستر المركب الوسيط كما هو موضح في مثال رقم ٣٤ [٢]؛ أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية: الطيف الكتلي: M+H+ 434؛ زمن الاحتجاز: ٢,١٨ دقيقة.

[٤] تم تحضير المركب [٤] وفقًا للإجراء الموضح في المركب [١] باستخدام : 3-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine كمادة بادئة. أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية: الطيف الكتلي: M+H+ 404؛ زمن الاحتجاز: ٢,٤٤ دقيقة.

[٥] تم تحضير المركب [٥] وفقًا للإجراء الموضح في مثال رقم ٥٦ باستخدام : 3-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine

كمادة بادئة. أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية: الطيف الكتلي: 434 M+H+؛ زمن الاحتجاز: ٢,٣٣ دقيقة.

[٦] تم تحضير المركب [٦] وفقًا للإجراء الموضح في المركب [٢] باستخدام :

3-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine كمادة بادئة.

أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية: الطيف الكتلي: 420 M+H+؛ زمن الاحتجاز: ٢,٣٠ دقيقة.

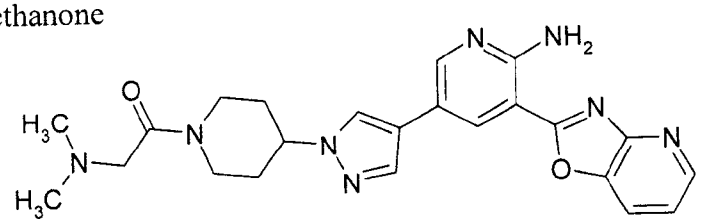
[٧] تم تحضير المركب [٧] وفقًا للإجراء الموضح في المركب [٣] باستخدام :

3-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine كمادة بادئة.

أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية: الطيف الكتلي: 434 M+H+؛ زمن الاحتجاز: ٢,١٨ دقيقة.

مثال رقم ٥٨

1-[4-[4-(6-amino-5-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)pyrazol-1-yl]-1-piperidyl]-2-dimethylamino-ethanone



تمت إضافة :

Benzotriazol-1-yl-[bis(dimethylamino)methylene]oxonium tetrafluoroborate (٩٦ مجم)

إلى معلق تم تقليبه من :

3-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine (٩٠ مجم)، 2-dimethylaminoacetic acid (٢٧ مجم) و 4-methylmorpholine (٠,٠٥٥ مل) في NMP (١ مل) عند ٢٥ °م. تم تقليب المحلول الناتج عند ٢٥ °م لمدة ٢ ساعة. ثم تمت تنقية خليط التفاعل

بواسطة HPLC تحضيري باستخدام عمود طور عكسي من نـوع Waters OBD (C-18، silica ٥ ميكرون، قطر يبلغ ١٩ مم، طول يبلغ ١٠٠ مم، معدل تدفق يبلغ ٤٠ مل / دقيقة) وخلائـط قطبية متناقصة من ماء (تحتوي علـى ٠,٢٪ ammonium carbonate) وacetonitrile كـسائل فصل تتابعي. تم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المرغوب فيه للتجفيف، ثم تم أخذ المادة الصلبة في dichloromethane، وتجفيفها على magnesium sulfate، وترشيحها وتركيزها. وتـم تخفيف ناتج الترشيح الناتج باستخدام diethyl ether ، وتم تجميـع المـادة الـصلبة بالترشـيح، وغسيلها باستخدام petrolum ether ثم سحقها عدة ساعات باسـتخدام acetonitrile، وترشـيحها وتجفيفها عند ضغط منخفض عند ٥٠°م طوال الليل للحصول على :

1-[4-[4-(6-amino-5-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl-3-pyridyl)pyrazol-1-yl]-1-piperidyl]-2-dimethylamino-ethanone

(٥٠ مجم) في صورة مادة صلبة.

طيف :

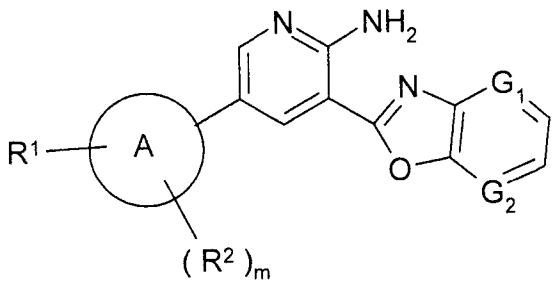
NMR :(DMSOd6) 1.74-1.85 (m, 1H), 1.86-1.97 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.72-2.83 (m, 1H), 3.01-3.10 (m, 1H), 3.12-3.23 (m, 2H), 5 4.14-4.25 (m, 1H), 4.39-4.52 (m, 2H), 7.48 (dd, 1H), 7.68 (bs, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.56 (dd, 1H), 8.59 (d, 1H)

الطيف الكتلي: M+H+447.

مثال رقم ٥٩

باستخدام إجراء مماثل لذلك الموضح في مثال رقم ٥٨، تم استخدام المادة المتفاعلـة الملائمـة للحصول على المركبات الموضحة في جدول XXIV.

جدول XXIV



G_2	G_1	R^2	m	R^1-A	الرقم والملاحظة
CH	N		صفر	1-[1-(3-methoxypropanoyl)-4-piperidyl]pyrazol-4-yl	[١]
CH	N		صفر	1-[1-[(2R)-2-methoxypropanoyl]-4-piperidyl]pyrazol-4-yl	[٢]
CH	N		صفر	1-[1-(2-acetamidoacetyl)-4-piperidyl]pyrazol-4-yl	[٣]
CH	N		صفر	1-[1-(3-acetamidopropanoyl)-4-piperidyl]pyrazol-4-yl	[٤]
CH	N		صفر	1-[1-[2-(2-methoxyethoxy)acetyl]-4-piperidyl]pyrazol-4-yl	[٥]
CH	N		صفر	1-[1-(3-dimethylaminopropanoyl)-4-piperidyl]pyrazol-4-yl	[٦]
N	CH		صفر	1-[1-(2-dimethylaminoacetyl)-4-piperidyl]pyrazol-4-yl	[٧]
N	CH		صفر	1-[1-(3-methoxypropanoyl)-4-piperidyl]pyrazol-4-yl	[٨]
N	CH		صفر	1-[1-[(2R)-2-methoxypropanoyl]-4-piperidyl]pyrazol-4-yl	[٩]
N	CH		صفر	1-[1-(2-acetamidoacetyl)-4-piperidyl]pyrazol-4-yl	[١٠]
N	CH		صفر	1-[1-(3-acetamidopropanoyl)-4-piperidyl]pyrazol-4-yl	[١١]
N	CH		صفر	1-[1-[2-(2-methoxyethoxy)acetyl]-4-piperidyl]pyrazol-4-yl	[١٢]
N	CH		صفر	1-[1-(3-dimethylaminopropanoyl)-4-piperidyl]pyrazol-4-yl	[١٣]

[١] تم تحضير المركب [١] وفقًا للإجراء الموضح في مثال رقم ٥٨ باستخدام :

3-methoxypropanoic acid ؛ أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية: الطيف الكتلي: 448 $M+H^+$؛ زمن الاحتجاز: ٢,٣٥ دقيقة

[٢] تم تحضير المركب [٢] وفقًا للإجراء الموضح في مثال رقم ٥٨ باستخدام :

(R)-(+)-2-methoxypropanoic acid ؛ أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية: الطيف الكتلي: 448 M+H+؛ زمن الاحتجاز: ٢,٣٥ دقيقة

[٣] تم تحضير المركب [٣] وفقًا للإجراء الموضح في مثال رقم ٥٨ باستخدام :

2-acetamidoacetic acid ؛ أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية: الطيف الكتلي: 461 M+H+؛ زمن الاحتجاز: ٢,٠٨ دقيقة

[٤] تم تحضير المركب [٤] وفقًا للإجراء الموضح في مثال رقم ٥٨ باستخدام :

3-acetamidopropanoic acid ؛ أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية: الطيف الكتلي: 475 M+H+؛ زمن الاحتجاز: ٢,١٣ دقيقة

[٥] تم تحضير المركب [٥] وفقًا للإجراء الموضح في مثال رقم ٥٨ باستخدام :

2-(2-methoxyethoxy)acetic acid ؛ أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية: الطيف الكتلي: 478 M+H+؛ زمن الاحتجاز: ٢,٣٠ دقيقة

[٦] تم تحضير المركب [٦] وفقًا للإجراء الموضح في مثال رقم ٥٨ باستخدام :

3-dimethylaminopropanoic acid hydrochloride ؛ أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية: الطيف الكتلي: M+H+ 461؛ زمن الاحتجاز: ١,٣٠ دقيقة

[٧] تم تحضير المركب [٧] وفقًا للإجراء الموضح في مثال رقم ٥٨ باستخدام :

3-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine كمادة بادئة؛ أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية: الطيف الكتلي: M+H+ 447؛ زمن الاحتجاز: ١,٣٥ دقيقة

[٨] تم تحضير المركب [٨] وفقًا للإجراء الموضح في المركب [١] باستخدام :

3-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine كمادة بادئة؛ أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية: الطيف الكتلي: M+H+ 448؛ زمن الاحتجاز: ٢,٥٥ دقيقة

[٩] تم تحضير المركب [٩] وفقًا للإجراء الموضح في المركب [٢] باستخدام :

3-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine كمادة بادئة؛ أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية: الطيف الكتلي: M+H+ 448؛ زمن الاحتجاز: ٢,٥٧ دقيقة

[١٠] تم تحضير المركب [١٠] وفقًا للإجراء الموضح في المركب [٣] باستخدام :

3-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine كمادة بادئة؛ أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية: الطيف الكتلي: M+H+ 461؛ زمن الاحتجاز: ٢,٢٨ دقيقة

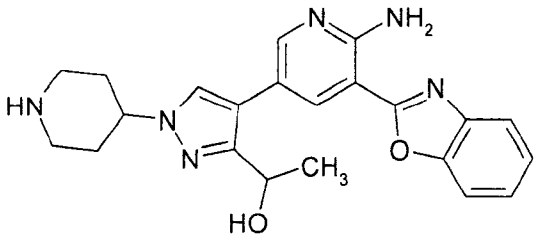
[١١] تم تحضير المركب [١١] وفقًا للإجراء الموضح في المركب [٤] باستخدام : 3-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine كمادة بادئة؛ أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية: الطيف الكتلي: M+H+ 475؛ زمن الاحتجاز: ٢,٣٢ دقيقة

[١٢] تم تحضير المركب [١٢] وفقًا للإجراء الموضح في المركب [٥] باستخدام : 3-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine كمادة بادئة؛ أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية: الطيف الكتلي: M+H+ 478؛ زمن الاحتجاز: ٢,٥٢ دقيقة

[١٣] تم تحضير المركب [١٣] وفقًا للإجراء الموضح في المركب [٦] باستخدام : 3-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine كمادة بادئة؛ أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية: الطيف الكتلي: M+H+ 461؛ زمن الاحتجاز: ١,٣٠ دقيقة

مثال رقم ٦٠

1-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-1-(4-piperidyl)pyrazol-3-yl]ethanol



تمت معالجة :

Tert-butyl 4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-3-(1-hydroxyethyl)pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(٠,١٧ جم) مذاب في dichloromethane (١ مل) باستخدام trifluoroacetic acid (٢ مل) وتقليبه عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢ ساعة. الناتج تم تبخير الخليط للتجفيف وإزالة trifluoroacetic acid المتبقي عن طريق التقطير الأزيوتروبي azeotropic distillation باستخدام toluene تحت ضغط منخفض للحصول على الناتج الخام. ثم تمت تنقية الناتج الخام بـ chromatography ومضي على silica gel مع الفصل التتابعي باستخدام من صفر إلى ١٠٪ methanolic ammonia (٧ عياري) في dichloromethane. تم تبخير المذيب للتجفيف وسحق الرغوة الصفراء باستخدام acetonitrile وإعادة تبخيرها للتجفيف للحصول على :

1-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-1-(4-piperidyl)pyrazol-3-yl]ethanol

(٠,١١٠ جم) في صورة مادة صلبة.

طيف :

NMR :(DMSOd6): 1.43 (d, 1.5H), 1.44 (d, 1.5H), 1.74-1.86 (m, 1H), 1.93-2.03 (m, 2H), 2.03-2.09 (m, 1H), 2.09-2.17 (m, 1H), 2.56-2.64 (m, 1H), 3.01-3.08 (m, 1H), 3.10-3.18 (m, 1H), 4.10-4.20 (m, 1H), 4.78-4.87 (m, 1H), 5.21 (d, 0.5H), 5.22 (d, 0.5H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.63 (bs, 2H), 7.77 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.04 (s, 0.5H), 8.11 (s, 0.5H), 7.51 (d, 0.5H), 7.52 (d, 0.5H), 7.56 (d, 0.5H), 7.57 (d, 0.5H)

الطيف الكتلي: 405 +M+H.

تم تحضير :

tert-butyl 4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-3-(1-hydroxyethyl)pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

المستخدم كمادة بادئة كالتالي:

تم تقليب 4-bromo-2H-pyrazole-3-carbaldehyde (٣ جم)، و potassium carbonate (٣,٣٢ جم)، و tert-butyl 4-methylsulfonyloxypiperidine-1-carboxylate (٦,٢٣ جم) في acetonitrile (١٥٠ مل) عند درجة حرارة الإرجاع طوال الليل. بعد ذلك، تمت إزالة الراسب الناتج بالترشيح وتركيز ناتج الترشيح وتنقيته بواسطة chromatography ومضي على silica gel مع الفصل التتابعي باستخدام من صفر إلى ٢٠٪ ethyl acetate في petrolum ether. وتم تبخير المذيب للتجفيف :

tert-butyl 4-(4-bromo-3-formyl-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate (٤,١٠ جم) في صورة زيت رائق لا لون له يتبلّر عند تركه.

طيف :

NMR: (CDCl3) 1.48 (s, 9H), 1.92 (dd, 1H), 1.96 (dd, 1H), -3502.10-2.18 (m, 2H), 2.81-2.97 (m, 2H), 4.27 (bs, 2H), 4.28-4.38 (m, 1H), 7.543 (s, 1H), 9.96 (s, 1H)

الطيف الكتلي: M+H+ 360.

تم تقليب معلق من :

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine (٠,٣٦٢ جم)، و potassium carbonate (٠,٣٣٥ جم)، و tetrakis(triphenylphosphine) palladium (٠,٠٩٣ جم) في acetonitrile تم نزع الغاز منه (٥٠ مل) عند درجة حرارة الإرجاع طوال الليل. بعد ذلك، تم تبريد المعلق الناتج ليصل إلى درجة حرارة الغرفة، وترشيحه، وغسيله باستخدام dichloromethane (٣ × ٢٠ مل) وتركيز ناتج الترشيح وتنقية الناتج الخام بـ chromatography ومضي على silica gel مع الفصل التتابعي باستخدام من ٥ إلى ٩٠٪ ethyl acetate في petrolum ether. ثم تم تبخير المذيب للتجفيف للحصول على :

tert-butyl 4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-3-formyl-pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(٠,٣٧٠ جم) في صورة مادة صلبة.

طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.44 (s, 9H), 1.87 (dd, 1H), 1.92 (dd, 1H), 2.09-2.18 (m, 2H), 2.97 (bs, 2H), 4.04-4.16 (m, 2H), 4.52-4.61 (m, 1H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.82 (bs, 2H), 7.85 (dd, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 9.99 (s, 1H)

الطيف الكتلي: M+H+15 489.

على مدار ١ دقيقة عند -١٠°م في جو من nitrogen، تمت إضافة محلول من methylmagnesium bromide (١,٢٨٧ مل، ١,٤ مولار في toluene) جزءًا بجزء إلى محلول تم تركيزه من :

tert-butyl 4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-3-formyl-pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(٠,٤٤ جم)، مذاب في tetrahydrofuran (١٠ مل). وتم تقليب المحلول الناتج عند درجة حرارة الغرفة عند ١ ساعة. بعد ذلك، تم السماح بتدفئة خليط التفاعل ليصل إلى درجة حرارة الغرفة مع التقليب على مدار ١ ساعة، وإخماده باستخدام محلول مائي مشبع من ammonium chloride واستخلاصه باستخدام dichloromethane (٢ × ٥٠ مل). ثم تم غسيل الأطوار العضوية المجمعة باستخدام ماء (٢ × ١٠ مل)، وتجفيفها على magnesium sulfate وتركيزها للحصول على الناتج الخام في صورة زيت ذي لون برتقالي داكن يتصلّد عند تركه. تمت تنقية الناتج بواسطة chromatography ومضي على silica gel مع الفصل التتابعي باستخدام من ٣٠ إلى ١٠٠٪ ethyl acetate في petrolum ether. تم تبخير المذيب للتجفيف للحصول على :

tert-butyl 4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-3-(1-hydroxyethyl)pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(٠,١٢٠ جم) في صورة مادة صلبة.

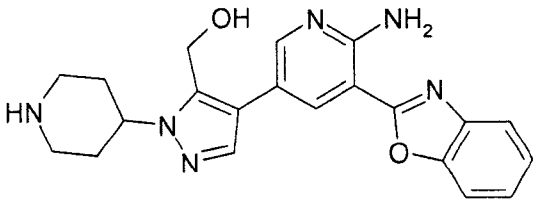
طيف :

NMR: (DMSOd6) 1.42 (d, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.79 (dd, 1H), 1.85 (dd, 1H), 2.012.08 (m, 2H), 2.93 (bs, 2H), 4.06 (bs, 2H), 4.28-4.38 (m, 1H), 4.77-4.87 (m, 1H), 5.22 (d, 1H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.64 (bs, 2H), 7.77 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.56 (d, 1H)

الطيف الكتلي: 505 +M+H.

مثال رقم ٦١

[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-2-(4-piperidyl)pyrazol-3-yl]methanol



تم وزن :

Tert-butyl N-[3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-pyridyl]-N-tert-butoxycarbonyl-carbamate

(٢٥٠ مجم)، و

tert-butyl 4-(4-bromo-5-(hydroxymethyl)pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate

(١٣١ مجم)، و bis(triphenylphosphine) palladium chloride (١٢,٧٣ جم)، و caesium fluoride (١٥٦ جم) في قارورة تصلح للاستخدام مع الموجات الدقيقة وإحكام إغلاقها. تمت إضافة methanol (٣ مل) وترك argon يكوّن فقاعات في المعلق الناتج لمدة ٥ دقائق. بعد ذلك، تم تسخين الخليط الناتج في فرن ميكروويف عند ١٢٠ °م لمدة ٢٠ دقيقة. وتمت إزالة المواد غير القابلة للذوبان عن طريق الترشيح، وتركيز ناتج الترشيح. تمت إضافة hydrogen chloride (٥ عياري في isopropanol) (١,٨١٤ مل) وتم تسخين الخليط عند درجة حرارة الإرجاع لمدة ٢ ساعة. تم تجميع ج الترشيح الناتج عن طريق الترشيح، وغسيله باستخدام isopropanol. تم أخذ المادة الصلبة في methanolic ammonia (٧ عياري – ٢ مل) ومرشح من نوع dicalite speed plus. تمت تنقية الناتج الخام بواسطة chromatography ومضي على silica gel مع الفصل التتابعي باستخدام من ٥ إلى ١٠٪ methanolic ammonia (٧ عياري) في dichloromethane. تم تبخير المذيب للتجفيف للحصول على :

[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-2-(4-piperidyl)pyrazol-3-yl]methanol

(٦٠ مجم). طيف :

NMR: (DMSOd6) 1.80-1.89 (m, 2H), 1.93 (dd, 1H), 1.98 (dd, 1H), 2.25 (bs, 1H), 2.57-2.67 (m, 2H), 3.03-3.11 (m, 2H), 4.37-4.46 (m, 1H), 4.56 (d, 2H), 5.46 (t, 1H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.70 (bs, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.36 (d, 1H)؛

الطيف الكتلي: M+H+391.

تم تحضير :

tert-butyl N-[3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-pyridyl]-N-tert-butoxycarbonyl-carbamate

كمادة بادئة كالتالي:

تمت إضافة : ٥

N,N-dimethylpyridin-4-amine (٤٢,١ مجم) إلى 3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-bromo-pyridin-2-amine (٥٠٠ مجم) و di-tert-butyl dicarbonate (١,٠٦٩ جم) معلق في DMF (٥ مل). تم تقليب الخليط الناتج عند ٢٥°م لمدة ٤٨ ساعة. وتم إخماد خليط التفاعل باستخدام محلول مائي مشبع من sodium hydrogen carbonate (١٥ مل). تم تجميع الراسب الناتج بالترشيح، وغسيله بالماء، وتجفيفه. تم أخذ المادة الخام في ethyl acetate وترشيحه من خلال طبقة من silica gel. تم تركيز ناتج الترشيح الذي تم الحصول عليه للحصول على : ١٠

tert-butyl N-[3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-bromo-2-pyridyl]-N-tert-butoxycarbonyl-carbamate

(٧١٠ مجم) كمادة صلبة ذات لون بني.

طيف : ١٥

NMR :(CDCl3): 1.32 (s, 18H), 7.37-7.44 (m, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.81 (d, 1H)

الطيف الكتلي: M+H+491؛

تم تعليق :

tert-butyl n-[3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-bromo-2-pyridyl]-n-tert-butoxycarbonyl-carbamate

(٤,٧٨ جم)، و potassium acetate (٢,٩٧ جم)، $PdCl_2(dppf)$ (٠,٣٩٤ جم)، و

4,4,5,5-tetramethyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolane (٢,٧٢ جم) في dioxane (٤٥ مل). تم نزع الغاز من لخليط باستخدام nitrogen عند ٢٥ °م. وتم تقليب المعلق الناتج عند ٨٠°م في جو من nitrogen لمدة ٣ ساعات. تم تخفيف خليط التفاعل باستخدام ethyl acetate (٤٥ مل). بعد ذلك، تمت إزالة المواد غير القابلة للذوبان بالترشيح وتركيز ناتج الترشيح. تمت معالجة الزيت الأسود بالموجات الصوتية في :

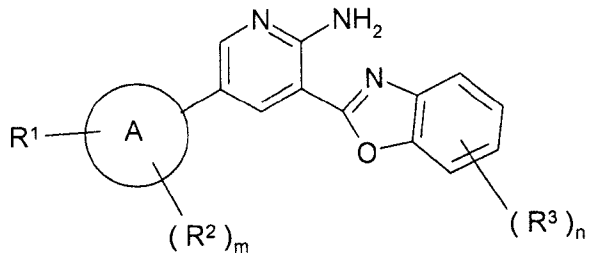
petrolum ether (٩٠ مل) لمدة ١٠ دقائق. وتم تجميع المادة الصلبة بالترشيح، وغسيلها باستخدام petrolum ether وتجفيفها للحصول على : خام (٥,١٠ جم) في صورة مادة صلبة ذات لون بيج.

طيف :

NMR :(CDCl3): 1.29 (s, 18H), 1.40 (s, 12H), 7.34-7.44 (m, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 8.97 (d, 1H), 9.03 (d, 1H)

مثال رقم ٦٢

باستخدام إجراءات مشابهة لتلك الموضحة في مثال رقم ٦١، ما لم تتم الإشارة إلى شيء بخلاف ذلك، تم استخدام المواد المتفاعلة الملائمة للحصول على المركبات الموضحة في جدول XXV.



R^3	n	R^2	m	R^1-A	الرقم والملاحظة
	صفر	3-cyano	١	1-(PIPERIDIN-4-YL)PYRAZOL-4-YL	[١]
	١	3-dimethylcarbamoyl	١	1-(PIPERIDIN-4-YL)PYRAZOL-4-YL	[٢]
	١	3-dimethylamino	١	1-(PIPERIDIN-4-YL)PYRAZOL-4-YL	[٣]
	١	3-methylcarbamoyl	١	1-(PIPERIDIN-4-YL)PYRAZOL-4-YL	[٤]
	١	3-carbamoyl	١	1-(PIPERIDIN-4-YL)PYRAZOL-4-YL	[٥]
4-fluoro	١	3-hydroxymethyl	١	1-(PIPERIDIN-4-YL)PYRAZOL-4-YL	[٦]
4-fluoro	١	3-methoxymethyl	١	1-(PIPERIDIN-4-YL)PYRAZOL-4-YL	[٧]
4-fluoro	١	3-dimethylcarbamoyl	١	1-(PIPERIDIN-4-YL)PYRAZOL-4-YL	[٨]
4-cyano	١	3-hydroxymethyl	١	1-(PIPERIDIN-4-YL)PYRAZOL-4-YL	[٩]
4-cyano	١	3-methoxymethyl	١	1-(PIPERIDIN-4-YL)PYRAZOL-4-YL	[١٠]
4-cyano	١	3-methyl	١	1-(PIPERIDIN-4-YL)PYRAZOL-4-YL	[١١]
4-cyano	١	3-(1-hydroxyethyl)	١	1-(PIPERIDIN-4-YL)PYRAZOL-4-YL	[١٢]
7-methoxy	١	3-hydroxymethyl	١	1-(PIPERIDIN-4-YL)PYRAZOL-4-YL	[١٣]
7-methoxy	١	3-methoxymethyl	١	1-(PIPERIDIN-4-YL)PYRAZOL-4-YL	[١٤]
7-methoxy	١	3-methyl	١	1-(PIPERIDIN-4-YL)PYRAZOL-4-YL	[١٥]

[١] تم تحضير المركب [١] باستخدام الإجراء التالي: تم نزع الغاز من خليط من :

tert-butyl N-[3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-pyridyl]-N-tert-butoxycarbonyl-carbamate

(٢٩١ مجم)، و

tert-butyl 4-(4-bromo-3-cyanopyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate (١٥٠ مجم)، و

tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (١٩,٣٣ مجم)، و

dicyclohexyl-[2-(2,6-dimethoxyphenyl)phenyl]phosphine (١٧,٣٤ مجم)، و potassium phosphate (٠,٠٨٤ جم) في خليط من dioxane (٥ مل) وماء (١٥٠ ميكرولتر). تم تقليب المعلق الناتج وتسخينه ليصل إلى ١٢٠ °م لمدة ٣ ساعات في جو من argon . بعد تبريد الخليط ليصل إلى درجة حرارة الغرفة، تم تركيز المذيب، وإضافة ethyl acetate (٨٠ مل) وماء (٢٠ مل). تم غسيل الطبقة العضوية باستخدام محلول ملحي، وتجفيفها على magnesium sulfate، وترشيحها وتبخيرها تحت الضغط المنخفض. تمت تنقية الناتج الخام بـ chromatography ومضي على silica gel مع الفصل التتابعي باستخدام من ٢٠ إلى ٧٥٪ ethyl acetate في petrolum ether. بعد ذلك، تم تبخير المذيب للتجفيف للحصول على :

tert-butyl 4-[4-[5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-6-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)-3-pyridyl]-3-cyano-pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(٢٥١ مجم) في صورة رغوة ذات لون وردي باهت. تمت إزالة مجموعات :

N-tert-butoxycarbonyl الموجودة على الناتج الذي تم الحصول عليه باستخدام الإجراء الموضح بالنسبة لمثال رقم ٦١. أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية:

طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.82 (dd, 1H), 1.87 (dd, 1H), 2.01-2.09 (m, 2H), 2.58-2.67 (m, 2H), 3.04-3.12 (m, 2H), 4.34-4.42 (m, 1H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.81 (dd, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.92 (bs, 2H), 8.58 (s, 2H), 8.51 (s, 1H)

الطيف الكتلي: M+H+ 386.

٥ تم تحضير tert-butyl 4-(4-bromo-3-cyanopyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate المستخدم كمادة بادئة كالتالي:

تم تقليب 4-bromo-2*H*-pyrazole-3-carbonitrile (٥٠٠ مجم)، و potassium carbonate (٥٢٢ مجم)، و tert-butyl 4-methylsulfonyloxypiperidine-1-carboxylate (٩٧٥ مجم) في acetonitrile (١٥ مل) عند ٩٠ °م طوال الليل. وتم تركيز الخليط وإذابة المادة المتبقية في :

١٠ ethyl acetate، وغسيلها باستخدام ماء ومحلول ملحي، وتجفيفها على magnesium sulfate وتركيزها. بعد ذلك، تمت تنقية الناتج الخام بـ chromatography ومضي على silica gel مع الفصل التتابعي باستخدام من ١٠ إلى ٥٠٪ ethyl acetate في petrolum ether. وتم تبخير المذيب للتجفيف للحصول على :

tert-butyl 4-(4-bromo-3-cyano-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate (٦٢٧ مجم). أدى

١٥ الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية: طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.41 (s, 9H), 1.74 (dd, 1H), 1.78 (dd, 1H), 1.98-2.08 (m, 2H), 2.90 (bs, 2H), 3.95-4.11 (m, 2H), 4.46-4.57 (m, 1H), 8.45 (s,1H).

[٢] تم تحضير المركب [٢] وفقًا للإجراء الموضح بالنسبة للمركب [١]؛

طيف :

NMR: (DMSOd6) 1.80 (dd, 1H), 1.85 (dd, 1H), 1.98-2.06 (m, 2H), 2.56-2.64 (m, 15 2H), 2.91 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.03-3.09 (m, 2H), 4.18-4.28 (m, 1H), 7.40-2.49 (m, 2H), 7.68 (bs, 2H), 7.79 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.35 (d, 1H)

الطيف الكتلي: M+H+ 432.

تم تحضير :

tert-butyl 4-[4-bromo-3-(dimethylcarbamoyl)pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

المستخدم كمادة بادئة كالتالي:

تمت إضافة di(imidazol-1-yl)methanone (١٩١٠ مجم) جزءًا بجزء إلى معلق من : 4-bromo-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (٩٠٠ مجم) في DCM (١٨ مل). بعد ٢ ساعة، تمت إضافة dimethylamine ٢ مولار في THF (٩,٤٢ مل) جزءًا بجزء وتقليب الخليط طوال الليل. تمت تنقية خليط التفاعل بواسطة HPLC تحضيري باستخدام عمود طور عكسي من نوع Waters X-Bridge (silica ٥ ميكرون، قطر يبلغ ٣٠ مم، طول يبلغ ١٥٠ مم) وخلائط قطبية متناقصة من ماء (تحتوي على ٠,٢٪ ammonium carbonate) وacetonitrile كسوائل فصل تتابعي. تم تبخير الأجزاء للتجفيف للحصول على :

4-bromo-N,N-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxamide (٤٧١ مجم) في صورة مادة صلبة.

طيف :

NMR :(DMSOd6): 2.95 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 7.99 (s, 1H)

الطيف الكتلي: M+H+ 220.

تم تقليب :

4-bromo-N,N-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxamide (٤٥٠ مجم)، وpotassium carbonate (٤٥٦ مجم)، وtert-butyl 4-(methylsulfonyloxy)piperidine-1-carboxylate (٩٠٠ مجم) في acetonitrile (١٣ مل) عند ٩٠ °م طوال الليل. تم تركيز الخليط وإذابة المادة المتبقية في ethyl acetate، وغسيلها باستخدام ماء ومحلول ملحي، وتجفيفها على magnesium sulfate وتركيزها. بعد ذلك، تمت تنقية الناتج الخام بـ chromatography ومضي على silica gel مع الفصل التتابعي باستخدام من ٥٠ إلى ٩٠٪ ethyl acetate في petrolum ether. وتم تبخير المذيب للتجفيف للحصول على :

tert-butyl 4-[4-bromo-3-(dimethylcarbamoyl)pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate (٣٤٠ مجم).

طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.41 (s, 9H), 1.73 (dd, 1H), 1.78 (dd, 1H), 1.96-1.05 (m, 2H), 2.89 (bs, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.92-4.10 (m, 2H), 4.33-4.44 (m, 1H), 8.15 (s, 1H)

الطيف الكتلي: M+H+ 401-403.

[٣] تم تحضير المركب [٣] وفقًا للإجراء الموضح بالنسبة للمركب [١]؛ أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية:

طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.72 (dd, 1H), 1.78 (dd, 1H), 1.91-2.00 (m, 2H), 2.12 (bs, 1H), 2.53-2.61 (m, 2H), 2.65 (s, 6H), 2.99-3.08 10 (m, 2H), 3.97-4.05 (m, 1H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.62 (bs, 2H), 7.81 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.43 (d, 1H)

٥ الطيف الكتلي: 404 +M+H.

تم تحضير :

tert-butyl 4-(4-bromo-3-dimethylamino-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate المستخدم كمادة بادئة كالتالي:

تمت إضافة dibromine (٦,٤٩ مل) في acetic acid ثلجي (١٢ مل) إلى محلول تم تركيزه من 1H-pyrazol-3-amine (٥,٢٦ جم) في acetic acid ثلجي (١٢ مل) عند صفر°م على مدار ٣٠ دقيقة. وفي نهاية عملية الإضافة، تمت إضافة carbon tetrachloride (٦ مل) وتقليب الخليط الناتج عند ٢٥ °م عند ساعة.

تم ترشيح الراسب وغسيله باستخدام carbon tetrachloride ، ثم تم تعليق المادة الصلبة التي تم الحصول عليها في ethyl acetate، وتمت إضافة محلول مائي مشبع من sodium hydrogen carbonate حتى أصبح الخليط محايدًا، ثم تم استخلاص خليط التفاعل باستخدام ethyl acetate، وتم تجميع الأطوار العضوية، وغسيلها باستخدام محلول ملحي، وتجفيفها على magnesium sulfate، وتركيزها للحصول على مادة صلبة ذات لون بني داكن مائل إلى الأسود.

تمت تنقية الناتج الخام بـ chromatography ومضي على silica gel مع الفصل التتابعي باستخدام من ١٠ إلى ٦٠٪ من ethyl acetate في dichloromethane. تم تبخير المذيب للتجفيف للحصول على 4-bromo-1H-pyrazol-3-amine hydrobromide (٦,١٧ جم)؛ طيف NMR: (DMSOd6 + TFAd) 8.13 (s,1H)؛ الطيف الكتلي: M+H+ 162-164.

٥ تمت إضافة ٣٧٪ من فورمالديهيد مائي aqueous formaldehyde (١,٤٥٣ مل) إلى محلول تم تركيزه من 4-bromo-1H-pyrazol-3-amine hydrobromide (١,٥٨ جم) في methanol (٥٠ مل) وماء (٥ مل) عند ٢٣ °م. وفي نهاية عملية الإضافة، ظهر ناتج ترسيب. تم تقليب المعلق الناتج عند ٢٣ °م لمدة ١٥ دقيقة وإضافة sodium cyanotrihydroborate (٠,٦١٣ جم) جزءًا بجزء.

١٠ تم تقليب المحلول عند ٢٥ °م لمدة ١ ساعة، وتخفيفه باستخدام dichloromethane، وغسيله باستخدام sodium bicarbonate مائية مشبعة، وماء، ومحلول ملحي. تم تجفيف الطور العضوي باستخدام magnesium sulfate، وترشيحه وتركيزه. بعد ذلك، تمت تنقية الناتج الخام بـchromatography ومضي على silica gel مع الفصل التتابعي باستخدام من صفر إلى ٢٥٪ من ethyl acetate في dichloromethane. تم تبخير المذيب للتجفيف للحصول على :

١٥ 4-bromo-N,N-dimethyl-1H-pyrazol-3-amine (٠,٦٧٠ جم) في صورة زيت أصفر رائق يتبلّر عند تركه. طيف :

NMR :(DMSOd6) 2.75 (s, 6H), 7.75 (s, 1H)

الطيف الكتلي: M+H+ 190-192.

تمت إضافة sodium hydride (٠,٤٩٨ جم، ٦٠٪ في زيت معدني) إلى محلول تم تركيزه من 4-bromo-N,N-dimethyl-1H-pyrazol-3-amine (١,٩٧ جم) مذاب في DMF (٢٠ مل) في جو من argon . تم تقليب الخليط الناتج عند ٢٣°م لمدة ٣٠ دقيقة. وتمت إضافة محلول من :

tert-butyl 4-methylsulfonyloxypiperidine-1-carboxylate (٣,١٩ جم) في DMF (١٠ مل) وتم تقليب خليط التفاعل عند ٩٥ °م لمدة ٥ ساعات وتركه عند ٢٣ °م طوال الليل. بعد ذلك، تم تبخير DMF وأخذ المادة المتبقية في dichloromethane، وغسيلها باستخدام H_2O و NaCl مشبع. تم تجفيف الطور العضوي (magnesium sulphate)، وترشيحه وتركيزه. وتمت تنقية المادة المتبقية بواسطة chromatography ومضي على silica gel مع الفصل التتابعي باستخدام من صفر إلى ٣٠٪ من ethyl acetate في petrolum ether. تم تبخير المذيب للحصول على :

tert-butyl 4-(4-bromo-3-dimethylamino-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate (١,٧٠٠ جم) في صورة زيت لا لون له يتبلّر عند تركه.

طيف

NMR: (DMSOd6) 1.40 (s, 9H), 1.65 (d, 1H), 1.71 (d, 1H), 1.89-1.87 (m, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.85 (bs, 2H), 3.93-4.06 (m, 2H), 4.09-4.17 (m, 1H), 7.82 (s, 1H)

الطيف الكتلي: 373-375 M+H+.

[٤] تم تحضير المركب [٤] وفقًا للإجراء الموضح بالنسبة للمركب [١]؛ أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية: طيف :

NMR :DMSOd6) 1.84 (dd, 1H), 1.89 (dd, 1H), 1.99-2.07 (m, 2H), 2.55-2.66 (m, 2H), 2.75 (d, 3H), 3.03-3.12 (m, 2H), 4.194.29 (m, 1H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.69 (bs, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.04 (q, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.59 (d, 1H) ؛

الطيف الكتلي: M+H+418.

٥ تم تحضير :

tert-butyl 4-[4-bromo-3-(methylcarbamoyl)pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

المستخدم كمادة بادئة كالتالي:

تم تجفيف المادة المتبقية تحت ضغط منخفض، وتعليقها في THF (١ مل). ثم تمت إضافة methylamine ٢ مولار في THF (١٢,٨٤ مل). وتم تقليب الخليط طوال الليل. بعد ذلك، تم ١٠ تركيز خليط التفاعل وتنقيته بواسطة HPLC تحضيري باستخدام عمود طور عكسي من نوع Waters X-Bridge (silica ٥ ميكرون، قطر يبلغ ٣٠ مم، طول يبلغ ١٥٠ مم) وخلائط قطبية متناقصة من ماء (تحتوي على ٠,٢٪ ammonium carbonate) وacetonitrile كسوائل فصل تتابعي. تم تبخير الأجزاء للتجفيف للحصول على :

4-bromo-N-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamide (٥٧٩ مجم) في صورة مادة صلبة؛ طيف :

١٥ NMR :(DMSOd6) 2.72 (d, 3H), 8.02 (s, 1H), 8.09 (q, 1H) ؛

الطيف الكتلي: M+H+206.

تم تقليب 4-bromo-N-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamide (٥٥٠ مجم)، و potassium carbonate (٥٧٩ مجم)، وtert-butyl 4-methylsulfonyloxypiperidine-1-carboxylate

(١٠٨١ مجم) في acetonitrile (٢٠ مل) عند ٩٠ °م طوال الليل. تم تركيز الخليط وإذابة المادة المتبقية في ethyl acetate، وغسيلها باستخدام ماء، ومحلول ملحي، وتجفيفها على magnesium sulfate وتركيزها. بعد ذلك، تمت تنقية الناتج الخام بـ chromatography ومضي على silica gel مع الفصل التتابعي باستخدام من ٤٠ إلى ٧٠٪ ethyl acetate في petrolum ether. تم تبخير المذيب للتجفيف للحصول على :

tert-butyl 4-[4-bromo-3-(methylcarbamoyl)pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate (٤٣٦ مجم) في صورة مادة صلبة ذات لون أبيض مائل للصفرة. أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية: طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.42 (s, 9H), 1.79 (dd, 1H), 1.84 (dd, 1H), 1.97-2.05 (m, 2H), 2.71 (d, 3H), 2.91 (bs, 2H), 3.974.13 (m, 2H), 4.33-4.43 (m, 1H), 8.05 (q, 1H), 8.15 (s, 1H) ؛

الطيف الكتلي: M+H+386-388.

[٥] تم تحضير المركب [٥] وفقًا للإجراء الموضح بالنسبة للمركب [١]؛ أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية: طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.83 (dd, 1H), 1.89 (dd, 1H), 1.99-2.07 (m, 2H), 2.27 (bs, 1H), 2.56-2.65 (m, 2H), 3.03-3.11 (m, 2H), 4.204.29 (m, 1H), 7.26 (bs, 1H), 7.40-7.49 (m, 3H), 7.78 (bs, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.59 (d, 1H) ؛

الطيف الكتلي: M+H+ 404.

تم تحضير :

tert-butyl 4-[4-bromo-3-carbamoyl-pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate المستخدم كمادة بادئة كالتالي:

تم تعليق 4-bromo-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (٨١٥ مجم) في thionyl chloride (٩٧٤٩ ميكرولتر) وتسخينه ليصل إلى ٩٠ °م لمدة ٣ ساعات. ثم تم تركيز الخليط. تم تجفيف المادة المتبقية تحت ضغط منخفض، وتعليقها في THF (١ مل). تمت إضافة ammonia ٢ مولار في THF (١٢,٨ مل). ثم تم تقليب الخليط طوال الليل. وتم تركيز خليط التفاعل وتنقيته بواسطة HPLC تحضيري باستخدام عمود طور عكسي من نوع Waters X-Bridge (silica ٥ ميكرون، قطر يبلغ ٣٠ مم، طول يبلغ ١٥٠ مم) وخلائط قطبية متناقصة من ماء (تحتوي على ٠,٢٪ ammonium carbonate) وacetonitrile كسوائل فصل تتابعي. بعد ذلك، تم تبخير الأجزاء للتجفيف للحصول على 4-bromo-1H-pyrazole-3-carboxamide (٤٥٢ مجم) في صورة مادة صلبة بيضاء. طيف:

NMR: (DMSOd6) 7.34 (bs, 1H), 7.48 (bs, 1H), 8.00 (s, 1H)

الطيف الكتلي: M+H+ 190،

تم تقليب 4-bromo-1H-pyrazole-3-carboxamide (٦٧٣ مجم)، وpotassium carbonate (٦٣٦ مجم)، و tert-butyl 4-methylsulfonyloxypiperidine-1-carboxylate (١١٨٧ مجم) في acetonitrile (٢٠ مل) عند ٩٠ °م طوال الليل. تم تركيز الخليط وإذابة المادة المتبقية في ethyl acetate، وغسيلها باستخدام ماء ومحلول ملحي، وتجفيفها على magnesium sulfate وتركيزها. تمت تنقية الناتج الخام بـ chromatography ومضي على silica gel مع الفصل التتابعي باستخدام من ٥٥ إلى ١٠٠٪ ethyl acetate في petrolum ether. تم تبخير المذيب للتجفيف للحصول على :

tert-butyl 4-(4-bromo-3-carbamoyl-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate (٤٨٩ مجم) في صورة مادة صلبة. طيف :

NMR :(DMSOd6): 1.41 (s, 9H), 1.78 (dd, 1H), 1.83 (dd, 1H), 1.96-2.04 (m, 2H), 2.90 (bs, 2H), 4.03 (m, 2H), 4.33-4.41 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 8.14 (s, 1H).

[٦] تم تحضير المركب [٦] وفقًا للإجراء الموضح بالنسبة للمركب [١]؛ أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية: طيف :

NMR :(CDCl3) 2.02-2.25 (m, 6H), 3.16-3.26 (m, 2H), 4.09-4.21 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 6.90 (bs, 2H), 7.09 (dd, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.44 (d, 1H) ؛

الطيف الكتلي: M+H+.409.

تم تحضير :

tert-butyl N-tert-butoxycarbonyl-N-[3-(4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-pyridyl]carbamate

المستخدم كمادة بادئة كالتالي:

تمت إضافة :

N,N-dimethylpyridin-4-amine (٠,١٩٠ جم) إلى معلق تم تقليبه من :

5-bromo-3-(4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)pyridin-2-amine (٢,٤ جم) و

di-tert-butyl carbonate (٤,٨٣ جم) في DMF (٥٠ مل) عند ٢٥ °م في جو من nitrogen. تم تقليب المعلق الناتج عند ٢٥ °م لمدة ٤٥ ساعة. وتم تبخير DMF تحت الضغط المنخفض. تم إجراء امتزاز للخليط على silica gel. بعد ذلك، تمت تنقية الناتج الخام بـ chromatography ومضي على silica gel مع الفصل التتابعي باستخدام من صفر إلى ٢٪ methanol في dichloromethane. تم تبخير المذيب للتجفيف للحصول على :

tert-butyl N-[5-bromo-3-(4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-pyridyl]-N-tert-butoxycarbonyl-carbamate

(٣,٥٤ جم، ٨٩ ٪) في صورة مادة برتقالية ذات لون برتقالي باهت.طيف:

NMR :(CDCl3) 1.36 (s, 18H), 7.12 (dd, 1H), 7.38 (ddd, 1H), 7.42 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.85 (d, 1H) ؛

الطيف الكتلي: M+H+ 508-510.

تمت إضافة PdCbdppf (٠,٢٧٨ جم)، و potassium acetate (٢,٠٩٥ مل)، و

4,4,5,5-tetramethyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolane

(١,٩٢٣ جم) على مدار ١٠ دقائق، إلى محلول تم تركيزه من :

tert-butyl N-[5-bromo-3-(4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-pyridyl]-N-tert-butoxycarbonyl-carbamate

(٣,٥ جم) مذاب في dioxane (٣٠ مل) وتم نزع الغاز منه وفي جو من argon . تم تقليب الخليط الناتج عند ٨٠ °م لمدة ٣ ساعات. وتم ترشيح pyridine؛ وتبخير الخليط تحت الضغط

المنخفض. بعد ذلك، تمت تنقية الناتج الخام بواسطة chromatography ومضي علـــى silica gel مع الفصل التتابعي باستخدام من ٣٠ إلى ٤٠٪ ethyl acetate في petrolum ether. تـــم تبخيـــر المذيب للتجفيف للحصول على :

tert-butyl N-tert-butoxycarbonyl-N-[3-(4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-pyridyl]carbamate

(٣,٢٦ جم) في صورة مادة برتقالية ذات لون برتقالي باهت. طيف :

NMR :(CDCl3) 1.33 (s, 18H), 1.39 (s, 12H), 7.10 (dd, 1H), 7.34 (ddd, 1H), 7.42 (d, 1H), 8.99 (d, 1H), 9.08 (d, 1H) ؛

الطيف الكتلي: 374 $M-(boc+pinacol)+H^+$.

[٧] تم تحضير المركب [٧] وفقًا للإجراء الموضح بالنسبة للمركب [١]؛ أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية: طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.78 (dd, 1H), 1.84 (dd, 1H), 1.95-2.02 (m, 2H), 2.10 (bs, 1H), 2.55-2.63 (m, 2H), 3.01-3.09 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 4.13-4.23 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.46 (ddd, 1H), 7.62 (bs, 2H), 7.66 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.50 (d, 1H) ؛

الطيف الكتلي: 423 M+H+.

[٨] طيف :

NMR :DMSOd6): 1.81 (dd, 1H), 1.86 (dd, 1H), 1.99-2.06 (m, 2H), 2.57-2.65 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.04-3.10 (m, 2H), 4.20-4.28 (m, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.48 (ddd, 1H), 7.65 (bs, 2H), 7.68 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.37 (d, 1H) ؛

الطيف الكتلي: 450 M+H+.

[٩] طيف :

NMR :1.97 (dd, 1H), 2.02 (dd, 1H), 2.08-2.16 (m, 2H), 2.81-2.90 (m, 2H), 3.213.28 (m, 2H), 4.28-4.36 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 5.29 (bs, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.71 (bs, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.59 (s, 2H) ؛

٥ الطيف الكتلي: M+H+ 416.

تم تحضير :

tert-butyl N-tert-butoxycarbonyl-N-[3-(4-cyano-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-pyridyl]carbamate

المستخدم كمادة بادئة كالتالي:

١٠ تمت إضافة N,N-dimethylpyridin-4-amine (٠,١٤٧ جم) إلى معلق تم تقليبه من : 5-bromo-3-(4-cyano-1,3-benzoxazol-2-yl)- pyridin-2-amine (٣,٥٥ جم) في DMF (٥٠ مل) عند ٢٥ °م في جو من nitrogen. تم تقليب المعلق الناتج عند ٢٥ °م لمدة ٤٥ ساعة. ثم تم تبخير DMF تحت الضغط المنخفض. تم إجراء امتزاز للخليط على silica gel. وتمت تنقية الناتج الخام بـ chromatography ومضي على silica gel مع الفصل التتابعي باستخدام من ١٥ صفر إلى ٢٪ methanol في dichloromethane. بعد ذلك، تم تبخير المذيب للتجفيف للحصول على :

tert-butyl N-[5-bromo-3-(4-cyano-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-pyridyl]-N-tert-butoxycarbonyl-carbamate

(٢,٦٧ جم) في صورة مادة صلبة ذات لون أصفر باهت. طيف :

NMR :(CDCl3) 1.42 (s, 18H), 7.51 (dd, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.86 (dd, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.87 (d, 1H) ؛

الطيف الكتلي: M(-Boc)+H+417.

٥ تمت إضافة PdCbdppf (٠,٢٠٨ جم)، و potassium acetate (١,٥٦٤ جم)، و

4,4,5,5-tetramethyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolane (١,٤٣٦ جم) إلى محلول تم تقليبه ونزع الغاز منه من :

tert-butyl N-[5-bromo-3-(4-cyano-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-pyridyl]-N-tert-butoxycarbonyl-carbamate

١٠ (٢,٦٥ جم) مذاب في dioxane (٣٠ مل) على مدار ١٠ دقائق. تم تقليب الخليط الناتج عند ٨٠ °م لمدة ٣ ساعات في جو من argon . وتم ترشيح pyridinel. تم تبخير الخليط تحت ضغط منخفض. وبعد ذلك، تمت تنقية الناتج الخام بواسطة chromatography ومضي على silica gel مع الفصل التتابعي باستخدام من ٢٠ إلى ٤٠٪ ethyl acetate في petrolum ether. وتم تبخير المذيب للتجفيف للحصول على :

١٥ tert-butyl N-tert-butoxycarbonyl-N-[3-(4-cyano-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-pyridyl]carbamate

(٢,٦٠ جم) في صورة مادة صلبة ذات لون بيج باهت. طيف :

NMR :(CDCl3) 1.39 (s, 18H), 1.40 5 (s, 12H), 7.48 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 9.03 (d, 1H), 9.09 (d, 1H) ؛

الطيف الكتلي: 380 +M(-Boc-pinacol)+H.

[١٠] طيف :

NMR :(DMSOd6): 1.79 (dd, 1H), 1.84 (dd, 1H), 1.94-2.04 (m, 2H), 2.55-2.64 (m, 2H), 3.01-3.10 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 4.13-4.23 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.70 (bs, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.53 (d, 1H) ؛

الطيف الكتلي: 430 $M+H^+$.

[١١] طيف :

NMR :1.74-1.83 (m, 2H), 1.89 (dd, 1H), 1.94 (dd, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.58-2.68 (m, 2H), 3.01-3.10 (m, 2H), 4.18-4.29 (m, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.71 (bs, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.35 (d, 1H) ؛

الطيف الكتلي: 400 +M+H.

[١٢] طيف :

NMR :(DMSOd6): 1.43 (d, 3H), 1.77 (dd, 1H), 1.82 (dd, 1H), 1.94-2.01 (m, 15 2H), 2.55-2.62 (m, 2H), 3.01-3.08 (m, 2H), 4.11-4.20 (m, 1H), 4.78-4.86 (m, 1H), 5.24 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.69 (bs, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.60 (d, 1H) ؛

الطيف الكتلي: M+H+ 430.

[١٣] طيف :

NMR :(DMSOd6): 1.80 (dd, 1H), 1.85 (dd, 1H), 1.95-2.02 (m, 2H), 2.10 (bs, 1H), 2.56-2.63 (m, 2H), 3.02-3.10 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.13-4.21 (m, 1H), 4.48 20 (d, 2H) 5.22 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.62 (bs, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.52 (d, 1H) ؛

الطيف الكتلي: M+H+ 421.

تم تحضير :

tert-butyl N-tert-butoxycarbonyl-N-[3-(7-methoxy-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-pyridyl]carbamate

المستخدم كمادة بادئة كالتالي:

تمت إضافة :

N,N-dimethylpyridin-4-amine (٠,١٥٣ جم) إلى معلق تم تقليبه من :

5-bromo-3-(7-methoxy-1,3-benzoxazol-2-yl)pyridin-2-amine (٢ جم) و

di-tert-butyl dicarbonate (٣,٨٨ جم) مذاب في DMF (٢٠ مل) في جو من nitrogen. كان التفاعل غير كامل وتمت إضافة di-tert-butyl dicarbonate (٣,٨٨ جم) و

N,N-dimethylpyridin-4-amine (٠,١٥٣ جم) إضافي عند ٢٥°م وتقليب خليط التفاعل عند ٢٥°م لمدة ١٦ ساعة. تم تقليب المعلق الناتج عند ٢٥ °م لمدة ٩٠ ساعة. ثم تم تخفيف خليط التفاعل باستخدام ethyl acetate (٥٠٠ مل) وغسيله باستخدام ماء (١٠ × ٥٠ مل)، وتجفيفه على magnesium sulfate وتركيزه للحصول على زيت ذي لون برتقالي باهت. بعد ذلك، تمت تنقية هذا الناتج بواسطة chromatography ومضي على silica gel مع الفصل التتابعي باستخدام من ٥ إلى ٢٠٪ من ethyl acetate في petrolum ether. تم تبخير المذيب للتجفيف للحصول على :

tert-butyl N-[5-bromo-3-(7-methoxy-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-pyridyl]-N-tert-butoxycarbonyl-carbamate

(٢,١ جم، ٦٤,٦ ٪) في صورة مادة صلبة بيضاء. طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.34 (s, 18H), 4.06 (s, 3H), 6.93 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.82 (d, 1H) ؛

الطيف الكتلي: M(-Boc)+H+420؛

تمت إضافة PdCbdppf (٠,٢٠١ جم)، وpotassium acetate (١,٥١٤ جم)، و

4,4,5,5-tetramethyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolane

(١,٣٩ جم) على مدار ١٠ دقائق إلى محلول تم تركيزه من :

tert-butyl N-[5-bromo-3-(7-methoxy-1,3-benzoxazol-2-yl)-2-pyridyl]-N-tert-butoxycarbonyl-carbamate

(٢,٥٩ جم) مذاب في dioxane (٣٠ مل) تم نزع الغاز منه. وفي جو من argon ، تم تقليب الخليط الناتج عند ٨٠°م لمدة ٣ ساعات. وتم ترشيح الخليط وتبخير ناتج الترشيح تحت ضغط منخفض. ثم تمت تنقية المادة المتبقية بواسطة chromatography ومضي على silica gel مع الفصل التتابعي باستخدام من ٢٠ إلى ٨٠٪ ethyl acetate في petrolum ether. بعد ذلك، تم تبخير المذيب للتجفيف للحصول على :

tert-butyl N-tert-butoxycarbonyl-N-[3-(7-methoxy-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-pyridyl]carbamate

(١,٨٩ جم) في صورة مادة صلبة. طيف :

NMR :(CDCl3) 1.30 (s, 18H), 1.39 (s, 12H), 4.08 (s, 3H), 6.90 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 8.96 (d, 1H), 9.02 (d, 1H) ؛

الطيف الكتلي: M(-Boc-pinacol)+H+ 386.

[١٤] طيف :

NMR :(DMSOd6): 1.79 (dd, 1H), 1.84 (dd, 1H), 1.95-2.02 (m, 2H), 2.10 (bs, 1H), 2.55-2.63 (m, 2H), 3.01-3.10 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.14-4.22 (m, 1H), 4.39 20 (s, 2H) 7.08 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.62 (bs, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.49 (d, 1H) ؛

الطيف الكتلي: M+H+ 435.

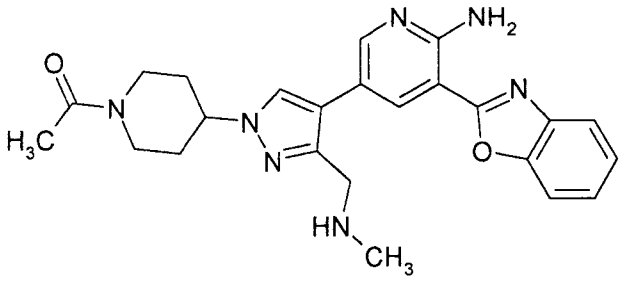
[١٥] طيف :

NMR :(DMSOd6): 1.74-1.84 (m, 2H), 1.89 (dd, 1H), 1.94 (dd, 1H), 2.06 (bs, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.58-2.67 (m, 2H), 3.01-3.10 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.18-4.27 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.62 (bs, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.27 (d, 1H) ؛

الطيف الكتلي: M+H+ 405.

مثال رقم ٦٣

1-[4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-3-(methylaminomethyl)pyrazol-1-yl]-1-piperidyl]ethanone



على مدار ٥ دقائق، تمت إضافة محلول من :

1-(1-acetylpiperidin-4-yl)-4-(6-amino-5-(1,3benzoxazol-2-yl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazole-3-carbaldehyde

(١٣٢ مجم) في dichloromethane / MeOH (١ : ١) تم تبريده ليصل إلى صفر °م، إلى محلول تم تركيزه من methylamine (٠,١٥٣ مل، ٠,٣١ ملي مول) مذاب في dichloromethane (٦ مل) و methanol (٦ مل). تم تقليب المحلول الناتج عند صفر°م لمدة ٢٠ دقيقة. ثم تمت إضافة Sodium triacetoxyhydroborate (٧٨ مجم) عند صفر°م إلى الخليط

وتقليبه عند صفر°م لمدة ٥ ساعات. وتم تبخير الخليط. تمت إضافة محلول مشبع من sodium hydrogen carbonate واستخلاص الخليط باستخدام methylene chloride ، وتجفيفه على magnesium sulfate، وترشيحه وتبخيره تحت ضغط منخفض. تمت تنقية خليط التفاعل بواسطة HPLC تحضيري باستخدام عمود طور عكسي من نوع Waters X-Bridge (silica ٥ ميكرون، قطر يبلغ ١٩ مم، طول يبلغ ١٠٠ مم) وخلائط قطبية متناقصة من ماء (تحتوي على ٠,٢٪ ammonium carbonate) وacetonitrile كسوائل فصل تتابعي. بعد ذلك، تم تبخير الأجزاء للتجفيف، وسحقها باستخدام acetonitrile ساخن، وترشيحها وتجفيفها تحت الضغط المنخفض للحصول على :

1-[4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-3-(methylaminomethyl)pyrazol-1-yl]-1-piperidyl]ethanone

(٢٣ مجم) في صورة مادة صلبة. طيف :

NMR :(CDCl3) 1.86-2.11 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.13-2.24 (m, 1H), 2.24-2.33 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.73-2.84 (m, 1H), 3.21-3.32 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.97-4.06 (m, 1H), 4.31-4.42 (m, 1H), 4.70-4.85 (m, 1H), 6.97 (bs, 2H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.42 (s, 1H) ؛

الطيف الكتلي: 446 +M+H؛

تم تحضير :

1-(1-acetyl-4-piperidyl)-4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazole-3-carbaldehyde

المستخدم كمادة بادئة كالتالي:

تمت إضافة محلول من hydrogen chloride في :

2-propanol (٢٠٤٧ ميكرولتر، ٨,١٩ ملي مول) عند ٢٥°م إلى :

tert-butyl 4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-3-formyl-pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(٢٠٠ مجم). ثم تم تقليب الخليط الناتج عند ٢٥ °م لمدة ٢ ساعة. وتم ترشيح المادة الصلبة وغسيلها باستخدام isopropanol للحصول على :

4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-1-(4-piperidyl)pyrazole-3-carbaldehyde hydrochloride

(١٧٠ مجم). تمت إضافة محلول من triethylamine (٠,١٧١ مل) إلى hydrochloride ٤- [٦-amine و

4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-1-(4-piperidyl)pyrazole-3-carbaldehyde hydrochloride

(١٧٤ مجم) مذاب في CH_2Cl_2 (١٠ مل) عند صفر°م. وتم تقليب المحلول الناتج عند صفر°م لمدة ١٠ دقائق. تمت إضافة acetyl chloride (٠,٠٣٢ مل) إلى الخليط عند صفر°م، ثم تم تقليب الخليط عند ٢٥ °م لمدة ٤٠ دقيقة. تم إجراء امتزاز للخليط على silica gel. وتمت تنقية الناتج الخام بـ chromatography ومضي على silica gel مع الفصل التتابعي باستخدام من ١ إلى ٤٪ methanol في dichloromethane. بعد ذلك، تم تبخير المذيب للتجفيف للحصول على :

1-(1-acetyl-4-piperidyl)-4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazole-3-carbaldehyde

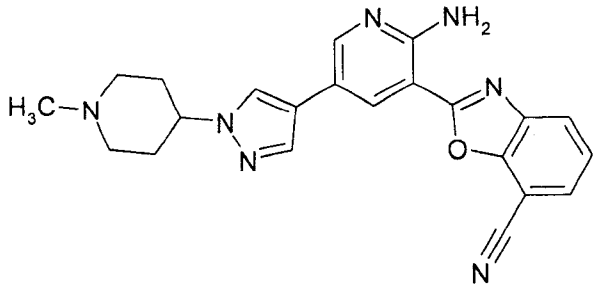
(١٤٨ مجم) في صورة رغوة ذات لون بيج باهت. طيف :

NMR :(CDCl3): 2.02-2.15 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.23-2.38 (m, 2H), 2.78-2.88 (m, 1H), 3.25-3.36 (m, 1H), 3.99-4.10 (m, 1H), 4.43-4.55 (m, 1H), 4.76-4.87 (m, 1H), 6.92 (bs, 2H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 10.09 (s, 1H) ؛

الطيف الكتلي: M+H+431؛

مثال رقم ٦٤

2-[2-amino-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]-3-pyridyl]-1,3-benzoxazole-7-carbonitrile



تمت إذابة :

tert-butyl 4-[4-[6-amino-5-(7-cyano-1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(٥٦ مجم) في trifluoroacetic acid (١٩٥٥ ميكرولتر) عند ٢٥ °م وتم تقليب الخليط لمدة ٢ ساعة. بعد التركيز، تمت إذابة المادة المتبقية في methanolic ammonia ٧ عياري وتركيزها. وبعد ذلك، تمت إذابة المادة المتبقية الناتجة في methanol (٩٠٠ ميكرولتر) و dichloromethane (٩٠٠ ميكرولتر)، ثم تمت إضافة ٣٧٪ من فورمالديهيد مائي aqueous formaldehyde (١٠,٣ ميكرولتر) وتم تقليب الخليط لمدة ١٠ دقائق. تمت إضافة Sodium triacetoxyhydroborate (٢٩,٣ مجم) وتم تقليب الخليط لمدة ١ ساعة.

تمت إضافة محلول من methanolic ammonia ٧ عياري (١ مل) وتم إجراء امتزاز للخليط على silica. ثم تمت تنقية الناتج الخام بـ chromatography ومضي على silica gel مع الفصل التتابعي باستخدام من ٣ إلى ١٢٪ من methanolic ammonia (٧ عياري) في dichloromethane. بعد التركيز، تم سحق المادة المتبقية في methanol. تم الحصول على مادة صلبة من :

2-[2-amino-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]-3-pyridyl]-1,3-benzoxazole-7-carbonitrile

(٢٥ مجم). طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.95-2.11 (m, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.84-2.92 (m, 2H), 4.09-4.20 (m, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.67 (bs, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.20 (dd, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.57 (d, 1H) ؛

الطيف الكتلي: M+H+ 400؛

تم تحضير :

tert-butyl 4-[4-[6-amino-5-(7-cyano-1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

المستخدم كمادة بادئة كالتالي:

تم تقليب خليط من :

2-aminopyridine-3-carbaldehyde (300 mg) and 3-amino-2-hydroxy-benzonitrile (٣٣٠ مجم) في methanol (١٠ مل) عند ٥٠°م طوال الليل. ثم تم تركيز المعلق الناتج للتجفيف للحصول على 2-(2-amino-3-pyridyl)-2,3-dihydro-1,3-benzoxazole-7-carbonitrile (٥٨٥ مجم) في صورة مادة صلبة ذات لون بني باهت تم استخدامها بدون تنقية إضافية. تم تقليب :

2-(2-amino-3-pyridyl)-2,3-dihydro-1,3-benzoxazole-7-carbonitrile (٥٨٥ مجم)

و manganese dioxide (٤٢٦٩ مجم) في dichloromethane (٥٠ مل) عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢ ساعة. بعد ذلك، تم ترشيح خليط التفاعل وتبخير ناتج الترشيح. وتمت تنقية المادة المتبقية بواسطة HPLC تحضيري باستخدام عمود طور عكسي من نوع Waters X-Terra silica) ٥ ميكرون، قطر يبلغ ١٩ مم، طول يبلغ ١٠٠ مم) وخلائط قطبية متناقصة من ماء (تحتوي على ٠,٢٪ ammonium carbonate) و acetonitrile كسوائل فصل تتابعي. تم تبخير الأجزاء للتجفيف للحصول على :

2-(2-amino-3-pyridyl)-1,3-benzoxazole-7-carbonitrile (٥٩ مجم) في صورة مادة صلبة ذات لون بني باهت. طيف :

NMR :(DMSOd6) 6.82 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.67 (bs, 2H), 7.93 (dd, 1H), 8.18 (dd, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.32 (dd, 1H) ؛

الطيف الكتلي: M+H+237؛

تم تقليب خليط من 1-bromopyrrolidine-2,5-dione (٤٤,٥ مجم) و 2-(2-amino-3-pyridyl)-1,3-benzoxazole-7-carbonitrile (٥٩ مجم) في tetrahydrofuran (٥ مل) عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١ ساعة. كان التفاعل غير تام وتمت إضافة 1-bromopyrrolidine-2,5-dione (٤٤,٥ مجم) إضافي عند درجة حرارة الغرفة وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١ ساعة. بعد ذلك، تم تجميع الراسب الناتج بالترشيح، وغسيله باستخدام acetonitrile (٢ × ٢ مل) وتجفيفه للحصول على وزن ثابت :

2-(2-amino-5-bromo-3-pyridyl)-1,3-benzoxazole-7-carbonitrile (٧٠ مجم) في صورة مادة صلبة ذات لون بني باهت. طيف :

NMR :: (DMSOd6) 7.61 (dd, 1H), 7.85 (bs, 2H), 7.96 (dd, 1H), 8.20 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.39 (d, 1H) ؛

الطيف الكتلي: 356-358 $M(+CH3CN)+H^+$.

تم شطف :

2-(2-amino-5-bromo-3-pyridyl)-1,3-benzoxazole-7-carbonitrile (70 mg), tert-butyl 4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(٠,٠٩٢ جم)، وكلوريد بس (triphenylphosphine) بـــ palladium (٣,٩٠ مجم)، و caesium fluoride (١٠١ مجم) في methanol (١٠ مل) باستخدام nitrogen وتقليبه عند ١٢٠ °م تحـــت أشعة ميكروويف. تم تبريد خليط التفاعل الخام ليصل إلى درجة حرارة الغرفة وإجراء امتزاز له على silica gel وتنقيته بواسطة chromatography ومضي على silica gel مع الفصل التتـــابعي باستخدام من ٥ إلى ٤٠٪ ethyl acetate في petrolum ether. تـــم تبخيـــر المـــذيب للتجفيـــف للحصول على :

tert-butyl 4-[4-[6-amino-5-(7-cyano-1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

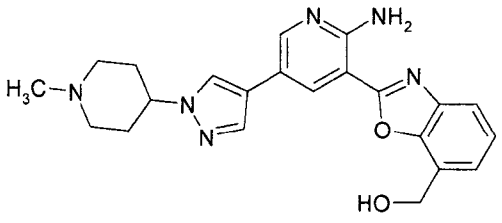
(٠,٠٥٥ جم) في صورة مادة صلبة ذات لون برتقالي. طيف :

NMR :(CDCl3) 1.49 (s, 9H), 1.99-2.05 (m, 2H), 2.182.25 (m, 2H), 2.92 (bs, 2H), 4.26-4.40 (m, 3H), 7.51 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.53 (s, 1H) ؛

الطيف الكتلي: M+H+ 486.

مثال رقم ٦٥

[2-[2-amino-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]-3-pyridyl]-1,3-benzoxazol-7-yl]methanol



تمت إضافة ٣٧٪ من فورمالديهيد مائي aqueous formaldehyde (٠,٠١٥ مل) عند صفر °م إلى محلول تم تركيزه من :

[2-[2-amino-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]-3-pyridyl]-1,3-benzoxazol-7-yl]methanol

(٤٦ مجم) مذاب في dichloromethane (٢ مل) و methanol (٢ مل) على مدار ٥ دقائق. تم تقليب المحلول الناتج عند صفر °م لمدة ١٠ دقائق. تمت إضافة sodium triacetoxyhydroborate (٣٠ مجم) عند صفر °م إلى الخليط وتقليبه عند صفر °م لمدة ١ ساعة. ثم تمت إضافة محلول ٧ عياري من ammonia في methanol (٢٠ مل) إلى الخليط وإجراء امتزاز له على silica gel. بعد ذلك، تمت تنقية الناتج الخام بـ chromatography ومضي على silica gel مع الفصل التتابعي باستخدام من ٤ إلى ٨٪ methanolic ammonia (٧ عياري) في dichloromethane. تم تبخير المذيب للتجفيف وإجراء إعادة تبلّر للناتج من acetonitrile للحصول على :

[2-[2-amino-5-[1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]-3-pyridyl]-1,3-benzoxazol-7-yl]methanol

(٣٧ مجم) في صورة مادة صلبة. طيف :

NMR :(CDCl3) 2.05-2.29 (m, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.98-3.08 (m, 2H), 4.12-4.23 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 6.88 (bs, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.32 (d, 1H) ؛

الطيف الكتلي: 405 +M+H؛

تم تحضير :

[2-[2-amino-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]-3-pyridyl]-1,3-benzoxazol-7-yl]methanol المستخدم كمادة بادئة كالتالي:

تمت إضافة 2-aminopyridine-3-carbaldehyde A (٦٥٠ مجم) إلى محلول تم تركيزه من ميثيل methyl 3-amino-2-hydroxy-benzoate (٨٩٠ مجم) في methanol (١٠ مل) و dichloromethane (٥ مل). وتم تقليب المحلول الناتج عند ٥٠°م لمدة ١٠ ساعات. ثم تمت تنقية الناتج الخام بـ chromatography ومضي على silica gel مع الفصل التتابعي باستخدام من ١ إلى ٢٪ methanol في dichloromethane. تم تبخير المذيب للتجفيف للحصول على :

methyl 2-(2-amino-3-pyridyl)-2,3-dihydro-1,3-benzoxazole-7-carboxylate (٤٠٠ مجم) في صورة مادة صلبة ذات لون أصفر باهت. بعد ذلك، تمت إضافة manganese(iv) oxide (٤٦٢٩ مجم) إلى محلول من المادة الصلبة الصفراء (٤٠٠ مجم) في dichloromethane (٥ مل) و tetrahydrofuran (١٠ مل)، وتم تقليب الخليط عند ٢٥°م لمدة ١٥ ساعة. ثم تم ترشيح الخليط وإجراء امتزاز لناتج الترشيح على silica gel وتنقيته بواسطة chromatography ومضي على silica gel مع الفصل التتابعي باستخدام من ٣٠ إلى ٥٠٪ ethyl acetate في petrolum ether. تم تبخير المذيب للتجفيف للحصول على :

methyl 2-(2-amino-3-pyridyl)-1,3-benzoxazole-7-carboxylate (٣٤٥ مجم) في صورة مادة صلبة ذات لون أصفر باهت. طيف :

NMR :(CDCl3) 4.06 (s, 3H), 6.79 (dd, 1H), 6.89 (bs, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.44 (dd, 1H) ؛

الطيف الكتلي: M+H+270؛

تمت إضافة 1-bromopyrrolidine-2,5-dione (٢٣٣ مجم) إلى محلول تم تركيزه من :

methyl 2-(2-amino-3-pyridyl)-1,3-benzoxazole-7-carboxylate (٣٣٥ مجم) مذاب في tetrahydrofuran (١٠ مل) على مدار ٥ دقائق. وتم تقليب المحلول الناتج عند ٢٥ °م لمدة ٢ ساعة. بعد ذلك، تم تبخير المذيب وغسيل الخليط باستخدام ماء وتجفيفه على :

phosphorus pentoxide تحت الضغط المنخفض للحصول على مادة صلبة ذات لون بني. وتم إجراء امتزاز للخليط على silica gel باستخدام chloroform و methanolic ammonia (٧ عياري). تمت تنقية الناتج الخام بـ chromatography ومضي على silica gel مع الفصل التتابعي باستخدام من صفر إلى ٢٪ methanol في dichloromethane. تم تبخير المذيب للتجفيف للحصول على :

methyl 2-(2-amino-5-bromo-3-pyridyl)-1,3-benzoxazole-7-carboxylate (٤٠٥ مجم) في صورة مادة صلبة ذات لون بني باهت. طيف :

NMR :(DMSOd6) 3.99 (s, 3H), 7.56 (dd, 1H), 7.85 (bs, 2H), 7.97 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.35 (s, 1H) ؛

الطيف الكتلي: 348-350 $M+H^+$.

تمت إضافة خليط من bis (triphenylphosphine)palladium chloride (١٧,٦٩ مجم) إلى :

tert-butyl 4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(٣٨٠ ٣٠ مجم)، و

methyl 2-(2-amino-5-bromo-3-pyridyl)-1,3-benzoxazole-7-carboxylate (٣٩٠ مجم)، و caesium fluoride (٤٥٩ مجم) مذاب في methanol تم نزع الغاز منه (٥ مل) في جو من argon . تم تسخين الملاط slurry الناتج عند ١٢٠ °م في ميكروويف لمدة ٣٠ دقيقة. تم إجراء امتزاز للخليط على silica gel. وتمت تنقية الناتج الخام بـ chromatography ومضي على silica gel مع الفصل التتابعي باستخدام من ١ إلى ٤٪ methanol في dichloromethane. بعد ذلك، تم تبخير المذيب للتجفيف للحصول على :

methyl 2-[2-amino-5-[1-(1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]-3-pyridyl]-1,3-benzoxazole-7-carboxylate

(٣٦٥ مجم) في صورة مادة صلبة ذات لون أصفر باهت. طيف :

NMR :(CDCl3) 1.49 (s, 5 9H), 1.97 (dd, 1H), 2.02 (dd, 1H), 2.16-2.23 (m, 2H), 2.84-3.01 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.194.40 (m, 3H), 6.88 (bs, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.48 (d, 1H) ؛

الطيف الكتلي: M+H+519؛

تمت إضافة Aluminium(III) lithium hydride (٠,٢٥١ مل، ١ مولار في THF) قطرة بقطرة إلى :

methyl 2-[2-amino-5-[1-(1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]-3-pyridyl]-1,3-benzoxazole-7-carboxylate

(١٣٠ مجم) مذاب في THF (٥ مل). ثم تمت إضافة methanolic ammonia ٧ عياري (١٥ مل) إلى الخليط وإجراء امتزاز للمحلول على silica gel وتبخير المذيب. تمت تنقية الناتج الخام بـchromatography ومضي على silica gel مع الفصل التتابعي باستخدام من ١ إلى ٤٪ methanol في dichloromethane. تم تبخير المذيب للتجفيف للحصول على :

tert-butyl 4-[4-[6-amino-5-[7-(hydroxymethyl)-1,3-benzoxazol-2-yl]-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(٥٦ مجم) في صورة مادة صلبة ذات لون أصفر رائق. طيف :

NMR :(CDCl3): 1.49 (s, 9H), 1.96 (dd, 1H), 2.00 (dd, 1H), 2.13-2.24 (m, 2H), 2.84-3.01 (m, 2H), 4.17-4.44 (m, 3H), 5.09 (s, 2H), 6.98 (bs, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.33 (d, 1H) ؛

الطيف الكتلي: M+H+491؛

تمت إضافة hydrogen chloride ٧ عياري في propanol-2 (١٠٨٣ ميكرولتر) إلى :

tert-butyl 4-[4-[6-amino-5-[7-(hydroxymethyl)-1,3-benzoxazol-2-yl]-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(٩٣ مجم). ثم تم تسخين الخليط عند ٧٨°م عند ساعة. وتم تبخير المذيب تحت ضغط منخفض. بعد ذلك، تمت إضافة محلول من methanolic ammonia ٧ عياري إلى الخليط عند صفر°م. وتم إجراء امتزاز للخليط على silica gel. ثم تمت تنقية الناتج الخام بـchromatography ومضي على silica gel مع الفصل التتابعي باستخدام من ٢ إلى ١٠٪

methanolic ammonia (N ٧) في dichloromethane. بعد ذلك، تم تبخير المـــذيب للتجفيـــف للحصول على :

[2-[2-amino-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]-3-pyridyl]-1,3-benzoxazol-7-yl]methanol

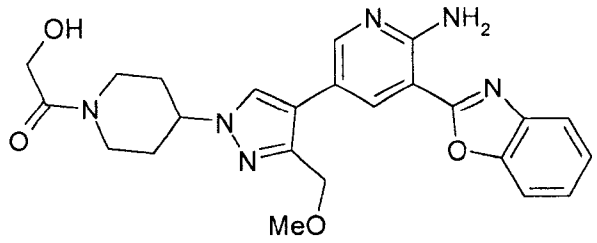
(٤٦ مجم) في صورة مادة صلبة ذات لون أصفر باهت. طيف :

NMR :(DMSOd6) 2.04-2.17 (m, 2H), 2.17-2.28 (m, 2H), 2.94-3.08 (m, 2H), 3.33-3.39 (m, 2H), 4.42-4.51 (m, 1H), 4.92 (d, 2H), 5.51 (t, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.65 (bs, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.54 (d, 1H) ؛

الطيف الكتلي: M+H+ 391.

مثال رقم ٦٦

1-[4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-3-(methoxymethyl)pyrazol-1-yl]-1-piperidyl]-2-hydroxy-ethanone



تمت إضافة (2-chloro-2-oxo-ethyl) acetate (٠,٠٢٩ مل) في دفعة واحدة إلى خليط تم تقليبه من :

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-(methoxymethyl)-1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine

(٩٠ مجم) و triethylamine (٠,٠٦٢ مل) في CH_2Cl_2 (٥ مل) عند ٢٣ °م. ثم تم تقليب الخليط الناتج عند ٢٣ °م لمدة ساعتين وتركيزه للتجفيف. وتمت إضافة methanol (٢٠ مل) وماء (١ مل) إلى المادة المتبقية متبوعًا بمحلول مائي هيدرات hydrateaqueous من lithium hydroxide (٠,٣٣٤ جم، ٢ مولار). تم تقليب المحلول الناتج عند ٢٣ °م. بعد ٤ ساعات، تم تركيز خليط التفاعل وتنقية الناتج الخام بواسطة chromatography ومضي على silica gel مع الفصل التتابعي باستخدام من صفر إلى ٥٪ methanolic ammonia (٧ عياري) في dichloromethane. بعد ذلك، تم تبخير الأجزاء للتجفيف للحصول على :

1-[4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-3-(methoxymethyl)pyrazol-1-yl]-1-piperidyl]-2-hydroxy-ethanone

(٤٢ مجم) في صورة مادة صلبة. طيف :

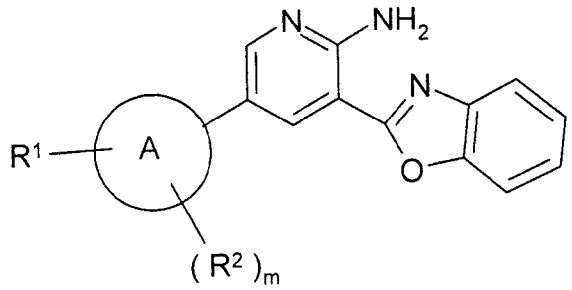
NMR :(DMSOd6): 1.77-1.87 (m, 1H), 1.88-2.00 (m, 1H), 2.05-2.14 (m, 2H), 2.79-2.89 (m, 1H), 3.11-3.21 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.78-3.88 (m, 1H), 4.08-4.21 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.41-4.51 (m, 2H), 4.58 (t, 1H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.66 (bs, 2H), 7.78 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.50 (d, 1H) ؛

الطيف الكتلي: M+H+ 463.

مثال رقم ٦٧

باستخدام إجراء مماثل لذلك الموضح في مثال رقم ٦٦، تم استخدام acid chloride الملائم للحصول على المركبات الموضحة في جدول XXVI.

جدول XXVI



R^2	m	R^1-A	الرقم والملاحظة
3-methoxymethyl	١	1-[1-[(2S)-2-HYDROXYPROPANOYL]-4-PIPERIDYL]PYRAZOL-4-YL	[١]
3-hydroxymethyl	١	1-[1-[(2S)-2-hydroxypropanoyl]-4-piperidyl]pyrazol-4-yl	[٢]

[١] كان acid chloride المستخدم هو :

(S)- (2-chloro-1-methyl-2-oxo-ethyl)acetate . أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية: طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.21 (d, 1.5H), 1.23 (d, 1.5H), 1.74-1.87 (m, 1H), 1.88-2.00 (m, 1H), 2.05-2.17 (m, 2H), 2.75-2.89 (m, 1H), 3.15-3.26 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 4.08-4.20 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.54 (m, 3H), 4.90-4.98 (m, 1H), 7.40-7.49 (m, 2H), 7.66 (bs, 2H), 7.78 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.50 (d, 1H) ؛

الطيف الكتلي: M+H+ 477.

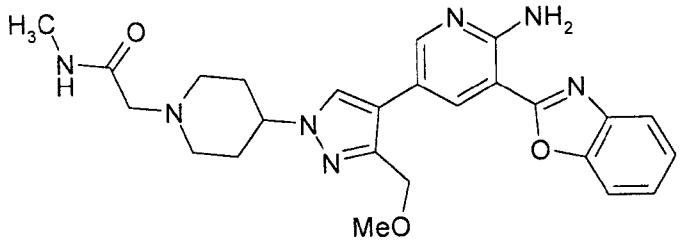
[٢] كان acid chloride المستخدم هو (S)- (2-chloro-1-methyl-2-oxo-ethyl) acetate. أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية: طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.21 (d, 1.5H), 1.23 (d, 1.5H), 1.74-1.87 (m, 1H), 1.88-1.99 (m, 1H), 2.05-2.16 (m, 2H), 2.74-2.87 (m, 1H), 3.13-3.26 (m, 1H), 4.09-4.20 (m, 1H), 4.39-4.53 (m, 3H), 4.51 (d, 2H), 4.90-4.97 (m, 1H), 5.25 (t, 1H), 7.40-7.49 (m, 2H), 7.66 (bs, 2H), 7.77 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.55 (d, 1H) ؛

٥ الطيف الكتلي: M+H+ 463.

مثال رقم ٦٨

2-[4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-3-(methoxymethyl)pyrazol-1-yl]-1-piperidyl]-*N*-methyl-acetamide



١٠ تمت إضافة محلول من 2-chloro-N-methyl-acetamide (٠,٠٢٧ مل) في DMF (١ مل) إلى خليط تم تقليبه من :

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-(methoxymethyl)-1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine

(١٠٠ مجم) وpotassium carbonate (٦٨ مجم) في DMF (٥ مل) عند ٢٥ °م في جو من ١٥ argon . تم تسخين المحلول الناتج عند ٧٥ °م طوال الليل. ثم تم تبخير DMF وتنقية المادة المتبقية بواسطة HPLC تحضيري باستخدام عمود طور عكسي من نوع :

Waters X-Bridge (silica ٥ ميكرون، قطر يبلغ ٣٠ مم، طول يبلغ ١٥٠ مم) وخلائط قطبية متناقصة من ماء (تحتوي على ٠,٢٪ ammonium carbonate) وacetonitrile كسوائل فصل تتابعي. بعد ذلك، تم تبخير الأجزاء للحصول على :

2-[4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-3-(methoxymethyl)pyrazol-1-yl]-1-piperidyl]-N-methyl-acetamide

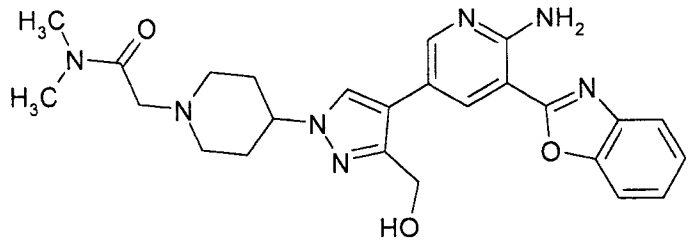
(٥٣ مجم) في صورة مادة صلبة. طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.98-2.06 (m, 2H), 2.09 (dd, 1H), 2.14 (dd, 1H), 2.22-2.31 (m, 2H), 2.64 (d, 3H), 2.86-2.93 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 4.11-4.19 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.66 (bs, 2H), 7.75 (q, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.50 (d, 1H) ؛

الطيف الكتلي: M+H+476.

مثال رقم ٦٩

2-[4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-3-(hydroxymethyl)pyrazol-1-yl]-1-piperidyl]-*N,N*-dimethyl-acetamide



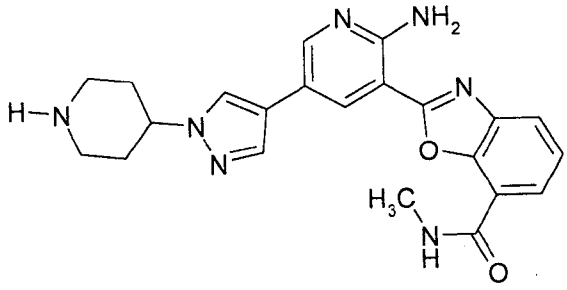
تم تحضير مركب العنوان باستخدام إجراء مماثل لذلك الموضح في مثال رقم ٦٨ ، فيما عدا أنه تم استخدام 2-chloro-*N,N*-dimethylacetamide بدلاً من 2-chloro-N-methylacetamide . أدى الناتج إلى الحصول على البيانات المميزة التالية: طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.94-2.11 (m, 4H), 2.28 (bs, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.90-3.04 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.24 (bs, 2H), 4.07-4.20 (m, 1H), 4.50 (d, 2H), 5.24 (t, 1H), 7.30-7.49 (m, 2H), 7.65 (bs, 2H), 7.77 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.56 (d, 1H) ؛

الطيف الكتلي: M+H+476.

مثال رقم ٧٠

2-[2-amino-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]-3-pyridyl]-N-methyl-1,3-benzoxazole-7-carboxamide



تمت إضافة محلول ٥ مولار من hydrogen chloride في isopropanol (٠,٧٧٣ مل) إلى :

tert-butyl 4-[4-[6-amino-5-[7-(methylcarbamoyl)-1,3-benzoxazol-2-yl]-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

(٢٠٠ مجم) مذاب في isopropanol (٥ مل). تم تسخين المحلول النـــاتج عنـــد ٧٥°م لمـــدة ٢ ساعة. ثم تم تبخير الخليط للتجفيف، وإضافة diisopropylethylamine (١ مـــل) وتـــم إجـــراء امتزاز للخليط على silica gel باستخدام methanol ammonia ٧ عيـــاري وdichloromethane. تمت تنقية الناتج الخام بواسطة chromatography ومضي على silica gel مع الفـــصل التتـــابعي باستخدام من ٢ إلى ٨٪ methanolic ammonia (٧ عياري) في dichloromethane. بعد ذلـــك، تم تبخير المذيب للتجفيف للحصول على :

2-[2-amino-5-[1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl]-3-pyridyl]-N-methyl-1,3-benzoxazole-7-carboxamide

(٩٢ مجم) في صورة مادة صلبة. طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.81-1.92 (m, 1H), 1.94-2.11 (m, 3H), 2.11-2.20 (m, 1H), 2.642.72 (m, 1H), 2.96 (d, 3H), 3.07-3.17 (m, 2H), 4.17-4.31 (m, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.64 (bs, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.25 (s, 0.5H), 8.31 (s, 0.5H), 8.43 (q, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.57 (d, 1H);

الطيف الكتلي: M+H+418.

تم تحضير :

tert-butyl 4-[4-[6-amino-5-[7-(methylcarbamoyl)-1,3-benzoxazol-2-yl]-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

المستخدم كمادة بادئة كالتالي:

تمت إضافة محلول مائي ٣ عياري من sodium hydroxide (٠,٦٩٤ مل) إلى :

methyl 2-[2-amino-5-[1-(1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]-3-pyridyl]-1,3-benzoxazole-7-carboxylate

(٣٦٠ مجم) مذاب في methanol (٥ مل). ثم تم تسخين المحلول الناتج عند ٥٠ °م لمدة ٢ ساعة. وتم تبخير الخليط للتجفيف. بعد ذلك، تمت إضافة ماء (٣٠ مل) وضبط pH ليكون ٥ باستخدام hydrochloric acid مخفف. ثم تم ترشيح المادة الصلبة الناتجة، وغسيلها باستخدام ماء وتجفيفها تحت ضغط منخفض للحصول على :

2-[2-amino-5-[1-(1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]-3-pyridyl]-1,3-benzoxazole-7-carboxylic acid

(٣٢٠ مجم) في صورة مادة صلبة صفراء. طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.46 (s, 9H), 1.80(dd, 1H), 1.85 (dd, 1H), 2.00-2.09 (m, 2H), 2.93 (bs, 2H), 3.98-4.12 (m, 2H), 4.35-4.44 (m, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.63 (bs, 2H), 7.83 10 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.52 (d, 1H) ؛

الطيف الكتلي: $M+H^+$ 505.

تمت إضافة محلول ٢ مولار من methylamine في methanol (٠,٥٣٥ مل) إلى خليط من :

2-[2-amino-5-[1-(1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]-3-pyridyl]-1,3-benzoxazole-7-carboxylic acid

(٢٧٠ مجم) و

bis(dimethylamino)methylene-(triazolo[5,4-b]pyridin-3-yl)oxonium

hexafluorophosphate

(٢٨٥ مجم) مذاب في DMF (١ مل). تم تسخين المحلول الناتج عند ٢٥ °م لمدة ١ يوم. ثم تمت إضافة محلول ٢ عياري من methylamine (٠,٥٣٥ مل) في methanol وتم تقليب الخليط عند ٢٥°م في أنبوب محكم الإغلاق لمدة ٣ أيام. وتم تبخير الخليط للتجفيف وإجراء امتزاز له على silica gel. بعد ذلك، تمت تنقية الناتج الخام بواسطة chromatography ومضي على silica gel مع الفصل التتابعي باستخدام من ٢٠ إلى ٥٠٪ ethyl acetate في petrolum ether. وتم تبخير المذيب للتجفيف للحصول على :

tert-butyl 4-[4-[6-amino-5-[7-(methylcarbamoyl)-1,3-benzoxazol-2-yl]-3-pyridyl]pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylate

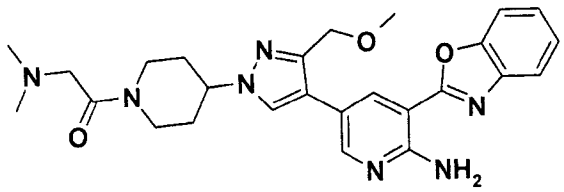
(٢١٠ مجم) في صورة مادة صلبة ذات لون أصفر باهت.طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.43 (s, 9H), 1.80(dd, 1H), 1.85 (dd, 1H), 2.01-2.11 (m, 2H), 2.94 (bs, 2H), 2.96 (d, 3H), 4.00-4.13 (m, 2H), 4.36-4.46 (m, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.65 (bs, 2H), 7.82 (dd, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.43 (q, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.57 (d, 1H) ؛

الطيف الكتلي: M+H+ 518.

مثال رقم ٧١

1-[4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-3-(methoxymethyl)pyrazol-1-yl]-1-piperidyl]-2-dimethylaminoethanone



تمت إضافة Benzotriazol-1-yl-[bis(dimethylamino)methylene]oxonium tetrafluoroborate (١١٥ مجم) إلى معلق تم تقليبه من :

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-(methoxymethyl)-1-piperidin-4-ylpyrazol-4-yl]pyridin-2-amine]

(١٢١ مجم)، 2-(dimethylamino)acetic acid (٣٢,٤ مجم) و 4-methylmorpholine (٠,٠٦٦ مل) في NMP (١,٥ مل) عند ٢٥°م. بعد ذلك، تم تقليب الخليط عند ٢٥°م لمدة ٥ ساعات وتنقيته بواسطة HPLC تحضيري باستخدام عمود طور عكسي من نوع OBD Waters (C-18، silica ٥ ميكرون، قطر يبلغ ٣٠ مم، طول يبلغ ١٥٠ مم، معدل تدفق يبلغ ٤٠ مل / دقيقة) وخلائط قطبية متناقصة من ماء (تحتوي على ٠,٢٪ ammonium carbonate) وacetonitrile كسوائل الفصل التتابعي للحصول على مركب العنوان (١٠١ مجم، ٦٩ ٪). طيف :

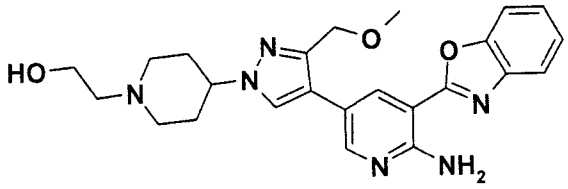
NMR :(DMSOd6) 1.73-1.85 (m, 1H), 1.87-1.98 (m, 1H), 2.04-2.16 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.72-2.82 (m, 1H), 3.08 (d, 1H), 3.13-3.22 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 4.15-4.23 (m, 1H),

4.41 (s, 2H), 4.41-4.51 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.66 (bs, 2H), 7.78 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.50 (d, 1H) ؛

الطيف الكتلي: 490 +M+H.

مثال رقم ٧٢

2-[4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-3-(methoxymethyl)pyrazol-1-yl]-1-piperidyl]ethanol



تمت إضافة 2-Bromoethanol (٠,٠٥١ مل) إلى معلق تم تقليبه من :

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-(methoxymethyl)-1-piperidin-4-ylpyrazol-4-yl]pyridin-2-amine]

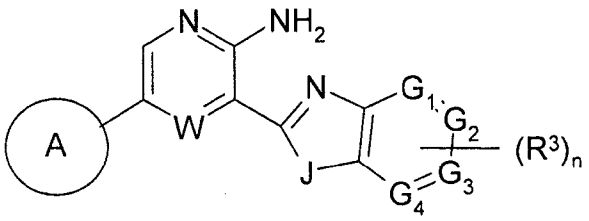
(١٤٥ مجم) وpotassium carbonate (١٢٤ مجم) في DMF (٢ مل) عند ١٠٠ °م. ثم تم تقليب الخليط عند ١٠٠ °م لمدة ١٥ ساعة. بعد ذلك، تمت تنقية خليط التفاعل بواسطة HPLC تحضيري باستخدام عمود طور عكسي من نوع Waters OBD (C-18، silica ٥ ميكرون، قطر يبلغ ٣٠ مم، طول يبلغ ١٥٠ مم، معدل تدفق يبلغ ٤٠ مل / دقيقة) وخلائط قطبية متناقصة من ماء (تحتوي على ٠,٢٪ ammonium carbonate) وacetonitrile كسوائل فصل تتابعي للحصول على مركب العنوان (٩٠ مجم) في صورة مادة صلبة. طيف :

NMR :(DMSOd6) 1.92-2.07 (m, 4H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.44 (t, 2H), 2.95-3.03 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.48-3.57 (m, 2H), 4.07-4.17 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.42 (bs, 1H), 7.405 7.48 (m, 2H), 7.65 (bs, 2H), 7.78 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.50 (d, 1H) ؛

٥ الطيف الكتلي: M+H+ 449.

عناصر الحماية

١ ١- مركب له الصيغة:



٢

I

٣ حيث :

٤ W عبارة عن CH أو N؛

٥ J عبارة عن O أو S؛

٦ كل من G_1، G_2، G_3 وG_4 يتم اختيارها من CH وN بشرط أن لا يوجد أكثر من اثنان من

٧ G_1، G_2، G_3 وG_4 تمثل N؛ يتم اختيار حلقة A من :

٨ i) phenyl به استبدال بـ R^1 وبه استبدال اختياري حتى ثلاث مجموعات R^2؛ أو

٩ ii) حلقة monocyclic heteroaryl بها ٥- أو ٦- ذرات مع ما يصل إلى ثلاث حلقات غير

١٠ متجانسة تم اختيارها من oxygen، nitrogen وكبريت sulphur، يكون بالحلقة المذكورة

١١ استبدال بـ R^1 وبها استبدال اختياري حتى ثلاث مجموعات R^2؛ أو

١٢ iii) bicyclic ring system به ٨-، ٩- أو ١٠- ذرات، حيث تحتوي الحلقة الثنائية المذكورة

١٣ اختيارياً على حوالي ثلاث ذرات حلقية غير متجانسة تم اختيارها من oxygen، nitrogen

١٤ وكبريت sulphur وبها استبدال اختياري بـ R^1 وبها استبدال اختياري حتى ثلاث مجموعات

١٥ R^2؛

١٦ R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

١٧ $$R^4\text{-}X^1\text{-}$$

١٨ حيث X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من :

١٩ ، O ،S ،SO ،SO_2 ،$N(R^5)$ ،CO ،$CH(OR^5)$ ،$CON(R^5)$ ،$N(R^5)CO$ ،$N(R^5)CON(R^5)$

$SO_2N(R^5)$ ،$N(R^5)SO_2$ ،$C(R^5)_2O$ ،$OC(R^5)_2$ ،$C(R^5)_2S$ ،$SC(R^5)_2$ ،$C(R^5)_2$ ،$C(R^5)_2N(R^5)$

و$N(R^5)C(R^5)_2$ ،

حيث كل R^5 تم اختيارها على حدة من hydrogen،:

(1-8C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl,

halogeno-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-

، 6C)alkyl or amino-(1-6C)alkyl

وعندما تكون X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من :

$CH(OR^5)$ ،$C(R^5)_2O$ ،$C(R^5)_2S$ ،$C(R^5)_2$ أو $C(R^5)_2N(R^5)$ ،

حيث R^5 لها أي من المعاني التي سبق تعريفها هنا،:

R^4 is hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S, R^5-S(O), R^5-SO_2, R^5-

SO_2-O, R^5-S-(1-6C)alkyl, R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-

(R^5)sulphamoyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-6C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-

6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$, R^5O-$CON(R^5)$, R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5O-$CON(R^5)$-(1-

6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$, $(R^5)_2N$-

$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-6C)alkyl, R^5O-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$,

$(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-COO, $(R^5)_2NCOO$-(1-6C)alkyl, cyano, amino, (R^6)-

amino, di-(R^6)-amino, amino-(1-6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl or di-(R^6)-amino-

(1-6C)alkyl, wherein each R^6 present is (1-6C)alkyl optionally substituted by 1, 2 or 3

،substituents independently selected from halogeno, cyano, hydroxy and (1-6C)alkoxy

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن (1-6C) alkyl بها استبدال اختياري بواحدة، أو اثنتين

أو ثلاث من مجموعات الاستبدال التي يتم اختيارها على حدة من :

halogeno, cyano, hydroxy and (1-6C)alkoxy ؛

وعندما يتم اختيار X^1 من :

٤٣ O ،S ،SO ،SO_2 ،$N(R^5)$ ،CO ،$CON(R^5)$ ،$N(R^5)CO$ ،$N(R^5)CON(R^5)$ ،$SO_2N(R^5)$

٤٤ ، $N(R^5)C(R^5)_2$ و $SC(R^5)_2$ ،$OC(R^5)_2$ ،$N(R^5)SO_2$

٤٥ حيث R^5 لها أي من المعاني التي سبق تعريفها هنا، تكون R^4 عبارة عن :

٤٦ hydroxy-(1-6C)alkyl,

٤٧ (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S-(1-6C)alkyl, R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-

٤٨ 6C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-6C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-

٤٩ $CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5O-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2N$-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl,

٥٠ $(R^5)_2N$-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-6C)alkyl, R^5O-CO, R^5O-CO-(1-

٥١ 6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCOO$-(1-6C)alkyl, amino-(1-

٥٢ ، di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl أو 6C)alkyl, (R^6)-amino-(1-6C)alkyl

٥٣ حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن (1-6C) alkyl بها استبدال اختياري بواحدة، أو اثنتين

٥٤ أو ثلاث من مجموعات الاستبدال التي يتم اختيارها على حدة من :

٥٥ halogeno, cyano, hydroxy و (1-6C) alkoxy ؛

٥٦ أو R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

٥٧ Q^1-X^2-

٥٨ حيث X^2 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من :

٥٩ O، S، SO_2، $N(R^7)$، $[C(O)R^7]N$، $[C(O)N(R^7)_2]N$، $[C(O)OR^7]N$، $[SO_2$-$N(R^7)_2]N$،

٦٠ O- ،$N(R^7)SO_2$ ،$SO_2N(R^7)$ ،$N(R^7)CO\,N(R^7)$ ،$N(R^7)CO$ ،$CON(R^7)$ ،$CH(OR^7)$ ،CO

٦١ $C(R^7)_2N(R^7)$ ،$C(R^7)_2$ ،$SC(R^7)_2$ ،$C(R^7)_2S$ ،$OC(R^7)_2$ ،$C(R^7)_2O$ ،SO_2-O ،SO_2

٦٢ ،$N(R^7)C(R^7)_2$ و

٦٣ حيث كل R^7 تم اختيارها على حدة من :

٦٤ hydrogen, (1-8C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-

٦٥ 6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, di-(R^8)amino-(1-6C)alkyl, (R^8)-amino-(1-6C)alkyl

أو

amino-(1-6C)alkyl, wherein R^8 is (1-6C)alkyl

بها استبدال اختياري بواحدة، أو اثنتين أو ثلاث من مجموعات الاستبدال التي يتم اختيارهـا على حدة من :

halogeno, cyano, hydroxy و alkoxy (1-6C)

و Q^1 عبارة عن :

aryl, aryl-(1-6C)alkyl, (3-8C)cycloalkyl, (3-8C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl, heterocyclyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl

أو مجموعة (3-8C) سيكلو alkyl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل واحدةً، أو اثنتين أو ثلاث مجموعات استبدال وأي مجموعة سيكليل غير متجانس أو aryl غير متجانس داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً ١، ٢ أو ٣ مجموعات استبدال، حيث يـتم اختيـار مجموعـات الاستبدال المذكورة على حدة من :

halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, ureido, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylsulphonyl-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-(1-6C)alkoxycarbonyl, (2-6C)alkanoyl, hydroxy-(2-6C)alkanoyl, [(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxy-(2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, carbamoyl-(1-6C)alkyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl,

N,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkanoylamino,

N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkylureido, *N'*-(1-6C)alkylureido, *N',N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N,N'*-di-[(1-6C)alkyl]ureido, *N,N',N'*-tri-[(1-6C)alkyl]ureido, *N*-(1-6C)alkylsulphamoyl, *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxycarbonyl, (1-6C)alkylamino-(2-6C)alkanoyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkanoylamino-(2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy-(2-6C)alkanoyl, heterocyclyl, heterocyclyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl or heteroaryl-(1-6C)alkyl

وأي مجموعة سيكليل غير متجانس داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً مجموعة أو مجموعتي أوكسو بها استبدال ؛

حيث، أي CH، CH_2، أو CH_3 في أي مجموعة alkyl موجودة في تعريف R^4 التي تتصل بـ X^1 أو موجودة في تعريف Q^1 التي تتصل بـ X^2، تحمل اختيارياً مجموعة hydroxy أو cyano وتحمل اختيارياً حوالي ثلاث مجموعات halogeno ، ويمكن اختيارياً استبدالها بواسطة ذرة تم اختيارها من مجموعة O، S أو N أو SO_2 و carbon atoms مجاورة في سلسلة alkyl يمكن فصلها اختيارياً بإدخالها داخل سلسلة مجموعة C≡C؛ كل مجموعة R^2 يمكن أن تكون متشابهةً أو مختلفة ويتم اختيارها من :

halogeno, cyano, hydroxy, amino, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, carbamoyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (1-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanoylamino, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl,

hydroxy-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkoxy, amino-(1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkoxy and di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkoxy;

n عبارة عن صفر، ١، ٢ أو ٣، وعندما تكون n عبارةً عن ٢ أو ٣، كل مجموعة R^3 يمكن أن تكون متشابهةً أو مختلفة، وكل مجموعة R^3 موجودة يتم اختيارها من :

hydrogen, halogeno, amino, cyano, sulphamoyl, OR^9, *N*-(1-6C)alkylsulphamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, trifluoromethyl, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkoxycarbonyl, halogeno-(1-6C)alkoxy, carbamoyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (1-6C)alkanoylamino, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkoxy, amino-(1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkoxy and di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkoxy, wherein R^9 is fluoro-(1-6C)alkyl, aryl, aryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl, heterocyclyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl

أو

heteroaryl-(1-6C)alkyl, wherein any aryl, heterocyclyl

داخل تعريف R^9 تحمل اختيارياً ١، ٢ أو ٣ مجموعات الاستبدال التي يتم اختيارها على حدة من

halogeno, fluoro-(1-6C)alkyl, oxo, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, (1-8C)alkyl,

(2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl or (1-6C)alkoxy;

أو ملح منها مقبول صيدلانياً.

٢- مركب له الصيغة I وفقاً لعنصر الحماية رقم ١، حيث يتم اختيار حلقة A من :

(i) phenyl بها استبدال بـ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛ أو

(ii) حلقة أحادية الحلقة بها ٥- أو ٦- ذرات aryl غير متجانس مع ما يصل إلى ثلاث ذرات حلقة nitrogen، يكون بالحلقة المذكورة استبدال بـ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛ أو

(iii) نظام حلقة ثنائي الحلقة به ٨ او ٩ أو ١٠ ذرات، حيث تكون الحلقة المرتبطة مع مركز حلقة pyridinyl عبارة عن حلقة phenyl أو حلقة aryl غير متجانس أحادية الحلقة، وحيث يكون نظام الحلقة الثنائية المذكور يحتوي اختيارياً على ذرتين ذات حلقة غير متجانسة تم اختيارها من oxygen وnitrogen وبها استبدال اختياري بـ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛ أو ملح منها مقبول صيدلانياً.

٣- مركب له الصيغة I وفقاً لعنصر الحماية رقم ١ أو ٢، حيث R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$R^4-X^1-$$

حيث X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من :

O ،SO ،SO_2 ،$N(R^5)$ ،CO ،$CON(R^5)$ ،$N(R^5)CO$ ،$SO_2N(R^5)$ ،$N(R^5)SO_2$ ،$C(R^5)_2O$ ،

$OC(R^5)_2$ ،$C(R^5)_2$ ،$C(R^5)_2N(R^5)$و$N(R5)C(R^5)_2$ ،

حيث كل R^5 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C)،

وعندما تكون X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من :

$C(R^5)_2O$ ،$C(R^5)_2$ أو $C(R^5)_2N(R^5)$،

١٠ حيث R^5 لها أي من المعاني التي تم تعريفها هنا سابقاً، R^4 عبارة عن :

١١ hydroxy-(1-6C)alkyl,

١٢ (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, R^5-S, R^5-S(O), R^5-SO_2, R^5-SO_2-O, R^5-S-(1-6C)alkyl,

١٣ R^5-S(O)-(1-6C)alkyl, R^5-SO_2-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl, *N*,*N*-di-

١٤ (R^5)sulphamoyl-(1-6C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$,

١٥ R^5-$CON(R^5)$-(1-6C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-6C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-

١٦ 6C)alkyl, cyano, amino, (R^6)-amino, di-(R^6)-amino, amino-(1-6C)alkyl, (R^6)-amino-

١٧ (1-6C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-6C)alkyl, wherein each R^6 present is (1-6C)alkyl;

١٨ حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن (1-6C) alkyl؛ وعندما X^1 يتم اختيارها من :

١٩ O، SO، SO_2، $N(R^5)$، $CON(R^5)$، CO، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $OC(R^5)_2$

٢٠ و$N(R5)C(R^5)_2$،

٢١ حيث R^5 لها أي من المعاني التي تم تعريفها هنا سابقاً، R^4 عبارة عن :

٢٢ R^5-، alkyl (1-6C)–S–R^5، alkyl (1-6C)–alkoxy (1-6C)، alkyl (1-6C) – hydroxy

٢٣ CO–R^5، alkyl (1-6C) – $CON(R^5)$–R^5، alkyl (1-6C)–R^5-SO_2، alkyl (1-6C) –S(O)

٢٤ – amino – (R^6)، alkyl (1-6C) – amino، alkyl (1-6C)–$(R^5)_2NCO$، alkyl (1-6C)–

٢٥ alkyl (1-6C) – amino – (R^6) – di أو alkyl (1-6C)،

٢٦ حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن (1-6C) alkyl؛ أو R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها

٢٧ الصيغة :

٢٨ Q^1-X^2-

٢٩ حيث X^2 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من :

٣٠ O، SO، SO_2، $N)R^7$، $(N]C(O)R^7$، $[N]C(O)N(R^7)_2$، $[N]C(O)OR^7$، $[N]SO_2$-$N(R^7)_2$،[

٣١ CO، $CON(R^7)$، $N(R^7)CO$، $SO_2N)R^7$، $(N(R^7)SO_2$، O-SO_2، SO_2-O، $C(R^7)_2O$ ،

٣٢ $OC(R^7)_2$، $C(R^7)_2$، $C(R^7)_2N(R^7)$ و$N(R^7)C(R^7)_2$ ،

حيث كل R^7 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو alkyl (1-8C)؛

وQ^1 عبارة عن :

heterocyclyl, heterocyclyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl or heteroaryl-(1-6C)alkyl, wherein any heterocyclyl

داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً ١، ٢ أو ٣ مجموعات استبدال، حيث يتم اختيار مجموعات الاستبدال المذكورة على حدة من :

halogeno, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, amino, carboxy, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, (1-6C)alkanoylamino, (2-6C)alkanoyl, hydroxy-(2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkoxy-(2-6C)alkanoyl, carbamoyl-(1-6C)alkyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxycarbonyl, (1-6C)alkylamino-(2-6C)alkanoyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkanoylamino-(2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy-(2-6C)alkanoyl, heterocyclyl, heterocyclyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl or heteroaryl-(1-6C)alkyl

وأي مجموعة سيكليل غير متجانس heterocyclyl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً مجموعة أو مجموعتي oxo بها استبدال ؛ حيث، أي CH، CH_2، أو CH_3 في أي مجموعة alkyl موجودة في تعريف R^4 التي تتصل بـ X^1 أو موجودة في تعريف Q^1 التي تتصل بـ X^2، يمكن أن يتم استبدالها اختيارياً بواسطة ذرة O أو مجموعة SO_2 وذرات كربون مجاورة في سلسلة alkyl يمكن فصلها اختيارياً بإدخالها داخل سلسلة مجموعة C≡C؛ أو ملح منها مقبول صيدلانياً.

٤- مركب له الصيغة I وفقاً لأي من عناصر الحماية من ١ إلى ٣، حيث يمكن أن تكون كل مجموعة R^2 متشابهة أو مختلفة ويتم اختيارها من :

halogeno, cyano, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, fluoro-(1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (2-6C)alkanoyl, carbamoyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (1-6C)alkanoylamino, *N*-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanoylamino, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy or hydroxy-(1-6C)alkoxy;

أو ملح منها مقبول صيدلانياً.

٥- مركب له الصيغة I وفقاً لأي من عناصر الحماية من ١ إلى ٤، حيث n عبارة عن ٠، ١ أو ٢، وعندما تكون n عبارةً عن ٢، كل R^3 مجموعة يمكن أن تكون متشابهةً أو مختلفة، وكل R^3 مجموعة موجودة يتم اختيارها من :

hydrogen, halogeno, cyano, OR^9, trifluoromethyl, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, carbamoyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (1-6C)alkanoylamino, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkoxy, amino-(1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkoxy and di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkoxy,

حيث R^9 عبارة عن fluoro-(1-6C)alkyl ؛ أو ملح منها مقبول صيدلانياً.

١ ٦- مركب له الصيغة I وفقاً لعنصر الحماية رقم ١، حيث :

٢ W عبارة عن CH أو N؛

٣ J عبارة عن O؛ كل من G_1، G_2، G_3 وG_4 يتم اختيارها من CH و N بشرط أن لا يوجد أكثر

٤ من اثنان من G_1، G_2، G3 وG_4 تمثل N؛

٥ يتم اختيار حلقة A من :

٦ (iv) phenyl بها استبدال بـ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛ أو

٧ (v) حلقة أحادية الحلقة بها ٥- أو ٦- ذرات aryl غير متجانس مع ما يصل إلى ثلاث ذرات

٨ ذات حلقة nitrogen، يكون بالحلقة المذكورة استبدال بـ R^1 واختيارياً بها استبدال بمجموعة

٩ R^2؛ أو

١٠ (vi) نظام حلقة ثنائي الحلقة به ٨-، ٩- أو ١٠- ذرات، حيث تكون الحلقة المرتبطة بمركز

١١ حلقة pyridinyl عبارة عن حلقة phenyl أو aryl غير متجانس أحادية الحلقة، وحيث يكون

١٢ نظام الحلقة الثنائية المذكور يحتوي اختيارياً على ذرتين ذات حلقة غير متجانسة تم اختيارها

١٣ من oxygen و nitrogen وبها استبدال اختياري بـ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛

١٤ R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

١٥ R^4-X^1-

١٦ حيث X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من :

١٧ O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $C(R^5)_2O$،

١٨ $OC(R^5)_2$، $C(R^5)_2$، $C(R^5)_2N(R^5)$ و $N(R5)C(R^5)_2$، حيث كل R^5 تم اختيارها على حدة من :

١٩ hydrogen أو (1-8C) alkyl،

٢٠ وعندما تكون X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من :

٢١ $C(R^5)_2O$، $C(R^5)_2$ أو $C(R^5)_2N(R^5)$،

٢٢ حيث R^5 لها أي من المعاني التي تم تعريفها هنا سابقاً، R^4 عبارة عن :

٢٣ hydroxy-(1-3C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-3C)alkyl, R^5-S, R^5-S(O), R^5-SO_2, R^5-SO_2-O,

R^5-S-(1-3C)alkyl, R^5-S(O)-(1-3C)alkyl, R^5-SO_2-(1-3C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-3C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-3C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$, R^5-$CON(R^5)$-(1-3C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-3C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-3C)alkyl, cyano, amino, (R^6)-amino, di-(R^6)-amino, amino-(1-3C)alkyl, (R^6)-amino-(1-3C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-3C)alkyl,

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن (1-3C) alkyl؛

وعندما X^1 يتم اختيارها من :

O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $OC(R^5)_2$

و $N(R5)C(R^5)_2$،

حيث R^5 لها أي من المعاني التي تم تعريفها هنا سابقاً، R^4 عبارة عن :

R^5-، alkyl (1-3C)-$S-R^5$، alkyl (1-3C)-alkoxy (1-6C)، alkyl (1-3C) - hydroxy

$CO-R^5$، alkyl (1-3C) - $CON(R^5)-R^5$، alkyl (1-3C)-R^5-SO_2، alkyl (1-3C) - S(O)

- amino - (R^6)، alkyl (1-3C) - amino، alkyl (1-3C)-$(R^5)_2NCO$، alkyl (1-3C)-

alkyl (1-3C)

أو

di-(R^6)-amino-(1-3C)alkyl

حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن (1-3C) alkyl؛

أو R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

Q^1-X^2-

حيث X^2 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من :

O، SO، SO_2، $N)R^7$، $(N]C(O)R^7$، $[N[C(O)N(R^7)_2]$، $N]C(O)OR^7$، $[N[SO_2N(R^7)_2]$ ،

CO، $CON(R^7)$، $N(R^7)CO$، $SO_2N(R^7)$، $N(R^7)SO_2$، $O-SO_2$، SO_2-O، $C(R^7)_2O$ ،

$OC(R^7)_2$، $C(R^7)_2$، $C(R^7)_2N(R^7)$ و $N(R^7)C(R^7)_2$ ،

٤٧ حيث كل R^7 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو (1-8C) alkyl؛ و Q^1 عبارة عن :

٤٨ heterocyclyl, heterocyclyl-(1-3C)alkyl, heteroaryl

٤٩ أو

٥٠ heteroaryl-(1-3C)alkyl حيث heterocyclyl المذكور أو مجموعة heterocyclyl داخل

٥١ heterocyclyl-(1-3C)alkyl يتم اختيارها من :

٥٢ piperidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, piperazinyl, tetrahydro-2*H*-pyranyl, azetidinyl,

٥٣ 1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazinyl, imidazolinyl, azepanyl, 1*H*-imidazolyl, 1,4-

٥٤ diazepanyl, (1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octanyl, quinuclidinyl, (3R)-quinuclidinyl,

٥٥ 3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-2*H*-quinolinyl, 3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-

٥٦ c]pyrazinyl, 3,8-diazaspiro[5.5]undecanyl, 2,8-diazaspiro[4.5]decanyl, 4,9-

٥٧ diazaspiro[5.5]undecanyl, 2,3,3a,4,6,6a-hexahydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyrrolyl, 3,9-

٥٨ diazaspiro[5.5]undecanyl and (1S,4S)-3,6-diazabicyclo[2.2.1]heptanyl, and said

٥٩ heteroaryl

٦٠ أو

٦١ مجموعة heteroaryl داخل heteroaryl -(1-3C)alkyl عبارة عن pyrazolyl ، حيث كل منهم

٦٢ ينتج اختيارياً :

٦٣ halogeno, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, amino, carboxy, (1-8C)alkyl, (2-

٦٤ 8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-

٦٥ 6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, amino-

٦٦ (1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-

٦٧ 6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl,

٦٨ *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, (1-6C)alkanoylamino, (2-6C)alkanoyl, hydroxy-(2-

٦٩ 6C)alkanoyl, (1-6C)alkoxy-(2-6C)alkanoyl, carbamoyl-(1-6C)alkyl, *N*-(1-

6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl, *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl, (1-
6C)alkoxy-(1-6C)alkoxycarbonyl, (1-6C)alkylamino-(2-6C)alkanoyl, di-[(1-
6C)alkyl]amino-(2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkanoylamino-(2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkoxy-
(1-6C)alkoxy-(2-6C)alkanoyl, heterocyclyl, heterocyclyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl
أو heteroaryl-(1-6C)alkyl ، وأي مجموعة heterocyclyl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل
اختيارياً مجموعة أو مجموعتي oxo بها استبدال ؛ حيث، أي CH، CH_2، أو CH_3 في أي
مجموعة alkyl موجودة في تعريف R^4 التي تتصل بـ X^1 أو موجودة في تعريف Q^1 التي
تتصل بـ X^2، يمكن أن يتم استبدالها اختيارياً بواسطة ذرة O أو مجموعة SO_2 وذرات
كربون مجاورة في سلسلة alkyl يمكن فصلها اختيارياً بإدخالها داخل سلسلة مجموعة C≡C؛

R^2 يتم اختيارها من :

halogeno, cyano, (1-8C)alkyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (2-6C)alkanoyl, (1-
6C)alkylamino, carbamoyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N,N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl,
(1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy, (1-
6C)alkylamino-(1-6C)alkyl or hydroxy-(1-6C)alkoxy;

n عبارة عن ٠، ١ أو ٢، وعندما تكون n عبارةً عن ٢، كل R^3 مجموعة يمكن أن تكون
متشابهةً أو مختلفة، وكل R^3 مجموعة موجودة يتم اختيارها من hydrogen، fluoro ، bromo
، trifluoromethyl ،OR^9 ، methylcarbamoyl ، hydroxymethyl ، cyano ، chloro ،
methyl أو propyl ، حيث R^9 عبارة عن methyl أو trifluoromethyl ؛ أو ملح منها مقبول
صيدلانياً.

١ ٧- مركب له الصيغة I وفقاً لعنصر الحماية رقم ١، حيث :

٢ W عبارة عن CH أو N؛

٣ J عبارة عن O؛

كل من G_1، G_2، G_3 وG_4 يتم اختيارها من CH و N بشرط أن لا يوجد أكثر من اثنان من G_1، G_2، G_3 وG_4 تمثل N؛

يتم اختيار حلقة A من :

(i) phenyl بها استبدال بـ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛ أو

(ii) pyrazolyl ، pyridinyl ، thienyl ، thiazolyl أو 1*H*-1,2,3-triazolyl يكون بالحلقة المذكورة استبدال بـ R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة R^2؛ أو

(iii) naphthyl ، quinolyl ، 2,3-dihydro-1،4-benzodioxinyl ، 1H-indazolyl ، 1H-indolyl أو 1,3-benzodioxolyl ، حيث يكون نظام الحلقة الثنائية المذكور به استبدال اختياري بـ R^1 وبه استبدال اختياري بمجموعة R^2؛

R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

$$R^4\text{-}X^1\text{-}$$

حيث X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$، $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $C(R^5)_2O$، $OC(R^5)_2$، $C(R^5)_2$ و$C(R^5)_2N(R^5)$، $N(R^5)C(R\backslash$ حيث كل R^5 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو (1-8C) alkyl، وعندما تكون X^1 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من $C(R^5)_2O$، $C(R^5)_2$ أو $C(R^5)_2N(R^5)$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي تم تعريفها هنا سابقاً، R^4 عبارة عن :

hydroxy-(1-3C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-3C)alkyl, R^5-S, R^5-S(O), R^5-SO_2, R^5-SO_2-O, R^5-S-(1-3C)alkyl, R^5-S(O)-(1-3C)alkyl, R^5-SO_2-(1-3C)alkyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl, *N*,*N*-di-(R^5)sulphamoyl-(1-3C)alkyl, R^5-$SO_2N(R^5)$, R^5-$SO_2N(R^5)$-(1-3C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$, R^5-$CON(R^5)$-(1-3C)alkyl, R^5-CO, R^5-CO-(1-3C)alkyl, $(R^5)_2NCO$, $(R^5)_2NCO$-(1-3C)alkyl, cyano, amino, (R^6)-amino, di-(R^6)-amino, amino-(1-3C)alkyl, (R^6)-amino-(1-3C)alkyl or di-(R^6)-amino-(1-3C)alkyl, wherein each R^6 present is (1-3C)alkyl;

٢٧ حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن (1-3C)alkyl؛

٢٨ وعندما X^1 يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $N(R^5)$، CO، $CON(R^5)$، $N(R^5)CO$،

٢٩ $SO_2N(R^5)$، $N(R^5)SO_2$، $OC(R^5)_2$ و $N(R^5)C(R^5)_2$، حيث R^5 لها أي من المعاني التي سبق

٣٠ تعريفها هنا، R^4 عبارة عن :

٣١ hydroxy-(1-3C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-3C)alkyl, R^5-S-(1-3C)alkyl, R^5-S(O)-(1-

٣٢ 3C)alkyl, R^5-SO_2-(1-3C)alkyl, R^5-$CON(R^5)$-(1-3C)alkyl, R^5-CO-(1-3C)alkyl,

٣٣ $(R^5)_2NCO$-(1-3C)alkyl, amino-(1-3C)alkyl, (R^6)-amino-(1-3C)alkyl

٣٤ أو

٣٥ di-(R^6)-amino-(1-3C)alkyl

٣٦ حيث كل R^6 موجودة تكون عبارة عن (1-3C)alkyl؛

٣٧ أو R^1 تكون عبارة عن مجموعة لها الصيغة :

٣٨ Q^1-X^2-

٣٩ حيث X^2 عبارة عن رابطة مباشرة أو يتم اختيارها من O، SO، SO_2، $(R^7)N$، $N[C(O)R^7]$،

٤٠ $N(R^7)CO$، $CON(R^7)$، CO، $N[SO_2$-$N(R^7)_2]$، $N[C(O)OR^7]$، $N[C(O)N(R^7)_2]$،

٤١ $(R^7)SO_2N$، $N(R^7)SO_2$، SO2-O، SO2-O، $C(R^7)_2O$، $OC(R^7)_2$، $C(R^7)_2$، $C(R^7)_2N(R^7)$

٤٢ و $N(R^7)C(R^7)_2$، حيث كل R^7 تم اختيارها على حدة من hydrogen أو (1-8C)alkyl؛

٤٣ و Q^1 عبارة عن :

٤٤ heteroaryl-(1-3C)alkyl, أو heterocyclyl-(1-3C)alkyl, heteroaryl

٤٥ حيث heterocyclyl المذكور أو مجموعة heterocyclyl داخل heterocyclyl-(1-3C)alkyl يتم

٤٦ اختيارها من :

٤٧ piperidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, piperazinyl, tetrahydro-2*H*-pyranyl, azetidinyl,

٤٨ 1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazinyl, imidazolinyl, azepanyl, 1*H*-imidazolyl, 1,4-

٤٩ diazepanyl, (1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octanyl, quinuclidinyl, (3R)-quinuclidinyl,

3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-2*H*-quinolinyl, 3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-c]pyrazinyl, 3,8-diazaspiro[5.5]undecanyl, 2,8-diazaspiro[4.5]decanyl, 4,9-diazaspiro[5.5]undecanyl, 2,3,3a,4,6,6a-hexahydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyrrolyl, 3,9-diazaspiro[5.5]undecanyl and (1S,4S)-3,6-diazabicyclo[2.2.1]heptanyl, and said heteroaryl or the heteroaryl within the heteroaryl -(1-3C)alkyl group is pyrazolyl

حيث ينتج كل منهم اختيارياً :

heteroaryl -(1-3C)alkyl group is pyrazolyl, each of which optionally bears a halogeno, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, amino, carboxy, (1-8C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, halogeno-(1-6C)alkoxy, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, halogeno-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, (1-6C)alkanoylamino, (2-6C)alkanoyl, hydroxy-(2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkoxy-(2-6C)alkanoyl, carbamoyl-(1-6C)alkyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxycarbonyl, (1-6C)alkylamino-(2-6C)alkanoyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkanoylamino-(2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy-(2-6C)alkanoyl, heterocyclyl, heterocyclyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl or heteroaryl-(1-6C)alkyl, and any heterocyclyl group

وأي مجموعة heterocyclyl داخل مجموعة استبدال R^1 تحمل اختيارياً مجموعة أو مجموعتي oxo بها استبدال ؛ حيث، أي CH، CH_2، أو CH_3 في أي مجموعة alkyl موجودة في تعريف R^4 التي تتصل بـ X^1 أو موجودة في تعريف Q^1 حيث تكون متصلة بـ X^2، يمكن أن يتم استبدالها اختيارياً بواسطة ذرة O أو مجموعة SO_2 وذرات كربون مجاورة في سلسلة alkyl

يمكن فصلها اختيارياً بإدخالها داخل سلسلة مجموعة C≡C؛

R^2 يتم اختيارها من :

halogeno, cyano, (1-8C)alkyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkylamino, carbamoyl, *N*-(1-6C)alkylcarbamoyl, *N*,*N*-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl or hydroxy-(1-6C)alkoxy;

n عبارة عن صفر، ١ أو ٢، وعندما تكون n عبارةً عن ٢، كل R^3 مجموعة يمكن أن تكون متشابهةً أو مختلفة، وكل R^3 مجموعة موجودة يتم اختيارها من hydrogen، fluoro ، bromo ، chloro ، cyano ، hydroxymethyl ، methylcarbamoyl ، OR^9، trifluoromethyl ، methyl أو propyl ، حيث R^9 عبارة عن methyl أو trifluoromethyl ؛ أو ملح منها مقبـــول صيدلانياً.

٨- مشتق pyridine له الصيغة I وفقاً لعنصر الحماية رقم ١، حيث :

W عبارة عن CH؛

J عبارة عن O؛

كل من G_1، G_2، G_3 وG_4 يتم اختيارها من CH و N بشرط أن لا يوجد أكثر من G_1، G_2، G_3 وG_4 تمثل N؛

حلقة A عبارة عن :

phenyl, pyrazol-4-yl, pyridin-3-yl, thien-2-yl, thiazol-5-yl, 1*H*-1,2,3-triazol-4-yl or 3*H*-1,2,3-triazol-5-yl ring, wherein said ring is substituted by hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, methoxymethyl, cyanomethyl, acetyl, 2-methoxyacetyl, 3-methoxypropionyl, 3-methoxy-2-methyl-propionyl, hydroxyacetyl, 2-hydroxypropionyl, 2-aminoethyl, 2-methylaminoethyl, 3-

methylaminopropylcarbamoyl, 2-methylaminoethylcarbamoyl, 2-dimethylaminoethyl- ١٢
N-methylcarbamoyl, 2-aminoethoxy, 2-methylaminoethoxy, 3-aminopropoxy, 3- ١٣
methylaminopropoxy, 4-methylaminobutoxy, 2-methoxyethoxy, ethylsulphonyl, ١٤
methylsulphonyl, methylsulphonyloxy, methylsulphamoyl, cyclopropylsulphamoyl, ١٥
dimethylsulphamoyl, 2-hydroxyethylsulphamoyl, cyclopropylsulphamoyl, ١٦
methanesulphonamido, acetamido, carbamoyl, methylcarbamoyl, ١٧
cyclopropylcarbamoyl, 2-hydroxyethylcarbamoyl, dimethylamino, 2- ١٨
dimethylaminoethylcarbamoyl, 3-dimethylaminopropylcarbamoyl, 2- ١٩
diethylaminoethylcarbamoyl, 3-diethylaminopropylcarbamoyl, cyano, cyanomethyl, ٢٠
aminomethyl, dimethylaminomethyl, 2-(dimethylamino)ethoxy, 2- ٢١
(diethylamino)ethoxy, 3-(dimethylamino)propoxy, 3-(diethylamino)propoxy, ٢٢
pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-3-yl, pyrrolidin-2-yl, piperazin-1-yl, piperidin-4-yl, ٢٣
piperidin-3-yl, pyrazol-3-yl, tetrahydropyran-2-yl, tetrahydropyran-4-yl, azetidinyl, ٢٤
1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazinyl, imidazolinyl, azepanyl, 4-aminoazepan-1- ٢٥
ylcarbonyl, azepan-4-yloxy, 4-(4-piperidyl)piperidin-1-ylcarbonyl, 1*H*-imidazolyl, ٢٦
1,4-diazepanyl, (1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octanyl, quinuclidinyl, (3R)-quinuclidinyl, ٢٧
3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-2*H*-quinolinyl, 3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,1- ٢٨
c]pyrazinyl, 3,8-diazaspiro[5.5]undecan-3-ylcarbonyl, 2,8-diazaspiro[4.5]decan-8- ٢٩
ylcarbonyl, 3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl carbonyl, (1S,4S)-3,6- ٣٠
diazabicyclo[2.2.1]heptan-6-ylcarbonyl, 3-aminoazetidin-1-ylcarbonyl, pyrrolidin-1- ٣١
ylmethyl, (3S)-3-aminopiperidin-1-ylcarbonyl, (2S)-pyrrolidin-2-yl]methylcarbamoyl, ٣٢
4,9-diazaspiro[5.5]undecan-4-ylcarbonyl, 2,3,3a,4,6,6a-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,4- ٣٣
c]pyrrol-5-ylcarbonyl, (3R)-3-(2-aminoethyl)-1-piperidylcarbonyl, piperidin-4- ٣٤

ylmethyl, 1-methylpyrrolidin-3-yl, 1-methylpyrrolidin-3-ylmethyl, 1- ٣٥
methylpyrrolidin-3-ylmethoxy, pyrrolidin-3-yloxy, pyrrolidin-2-yloxy, 1- ٣٦
methylpyrrolidin-3-yloxy, 2-(1-methylpyrrolidin-3-yl)ethoxy, 2-pyrrolidin-1-ylethyl, ٣٧
3-pyrrolidin-1-ylpropyl, 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethoxy, 2-(1-methylpyrrolidin-2- ٣٨
yl)ethylcarbamoyl, piperidin-3-ylmethyl, 1-methyl-piperidin-3-yl, 1-methyl-piperidin- ٣٩
3-ylmethoxy, 1-methyl-piperidin-3-yloxy, piperidin-3-ylmethoxy, 2-(1-methyl- ٤٠
piperidin-3-yl)ethoxy, 3-(1-methyl-piperidin-3-yl)propoxy, piperidin-3-ylcarbamoyl, ٤١
(3R)-piperidin-3-ylmethylcarbamoyl, piperidin-4-yloxy, 1-methyl-piperidin-4- ٤٢
ylmethoxy, azetidin-3-ylmethyl, 2-azetidinylethyl, 3-azetidinylpropyl, 1-methyl- ٤٣
azetidin-3-yl, 1-methyl-azetidin-3-ylmethyl, 2-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)ethyl, 3-(3- ٤٤
hydroxy-pyrrolidin-1-yl)propyl, 3-(3-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)propyl, 3-(2- ٤٥
hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)propyl, 2-(2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)ethyl, 2- ٤٦
(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethyl, 3-(4-hydroxypiperidin-1-yl)propyl, 1-acetylpiperidin- ٤٧
4-yl, 1-methoxyacetylpiperidin-4-yl, 1-hydroxyacetylpiperidin-4-yl, 1- ٤٨
hydroxyacetylpiperidin-4-yl, 1-(2-hydroxypropionyl)piperidin-4-yl, 5- ٤٩
(methylcarbamoyl)-1-methyl-pyrrolidin-3-yl, 3-pyrrolidin-1-ylpropoxy, 2-pyrrolidin- ٥٠
1-ylethoxy, 2-(1-methylpiperidin-2-yl)ethoxy, 3-(1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazin-4- ٥١
yl)propoxy, 2-(piperazin-1-yl)ethyl, 2-(1-methyl-piperazin-4-yl)ethoxy, 3-(1-methyl- ٥٢
piperazin-4-yl)propoxy, 2-(1-methyl-piperazin-4-yl)ethyl, 3-(1-methyl-piperazin-4- ٥٣
yl)propyl, (1-methyl-piperazin-4-yl)carbonyl, 3-(1-sulphonyl-piperazin-4-yl)propoxy, ٥٤
3-(1-methylsulphonylpiperazin-4-yl)-propoxy, 1-(methylsulphonyl)piperidin-4-yl, 1- ٥٥
(cyclopropylsulphonyl)piperidin-4-yl, 1-(methoxycarbonyl)piperidin-4-yl, 1- ٥٦
(methoxymethylcarbonyl)piperidin-4-yl, 3-(1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazin-4- ٥٧

yl)propoxy, (1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yloxy, [(2E)-4-(1,1- ٥٨
dioxidothiomorpholin-4-yl)but-2-en-1-yl]oxidanyl, (3R)-quinuclidin-8-ylcarbamoyl, ٥٩
morpholino, morpholinomethyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, 2- ٦٠
morpholinoethoxy, 3-morpholinopropoxy, 2-(2-morpholinoethoxy)ethoxy, 3- ٦١
[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]propoxy, (3S,5S)-5-(methoxymethyl)pyrrolidin- ٦٢
3-yloxy, (3S,4R)-3-methylaminotetrahydropyran-4-yloxy, 4-(2- ٦٣
pyridylmethyl)piperazin-1-ylcarbonyl, 2-piperazin-4-ylethoxy, 2-(piperidin-4- ٦٤
yloxy)ethoxy, 2-(azetidin-3-yloxy)ethoxy, 3-(2,6-dimethylpiperazin-4-yl)propoxy, 1- ٦٥
methylpyrrolidin-3-yl-N-methylcarbamoyl, quinuclidinylcarbonyl, 2-imidazolin-1- ٦٦
ylethylcarbamoyl, 2-(piperidin-1-ylmethyl)piperidin-1-ylcarbonyl, 1-ethoxypiperidin- ٦٧
4-ylcarbamoyl, 2-pyrrolidin-1-ylcyclohex-1-yl-N-methylcarbamoyl, 2-(3- ٦٨
fluoropyrrolidin-1-yl)ethylcarbamoyl, 4-(2-dimethylaminoethyl)piperidin-1- ٦٩
ylcarbonyl, 2-(1-methylpiperidin-2-yl)-pyrrolidin-1-ylcarbonyl, 5- ٧٠
(morpholinylmethyl)pyrrolidin-1-ylcarbonyl, 5-(azepan-1-yl)pyrrolidin-1-ylcarbonyl, ٧١
2-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)ethylcarbamyl, 2-(3-fluoropyrrolidin-1- ٧٢
yl)ethylcarbamyl, 3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-2*H*-quinolin-4-ylcarbamoyl, 1- ٧٣
dimethylaminocyclohex-1-ylmethylcarbamoyl, 2-morpholinoethylcarbamoyl, 2-1*H*- ٧٤
imidazolylethylcarbamoyl, 1-(pyridin-3-yl)piperazin-4-ylcarbonyl, 1-(pyridin-4- ٧٥
yl)piperazin-4-ylcarbonyl, 1,4-diazepanylcarbonyl, 1-(N- ٧٦
dimethylcarbamoylmethyl)piperazin-4-ylcarbonyl, 1-(carbamoylethyl)piperazin-4- ٧٧
ylcarbonyl, 3,4,6,7,8,8a-hexahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-c]pyrazin-1-ylcarbonyl, ٧٨
morpholine-4-carbonyl, morpholinosulphonyl, 4-hydroxypiperidine-1-carbonyl, 2- ٧٩
pyrrolidin-1-ylethylcarbamoyl, piperidin-1-yl, 4-(aminomethyl)piperidin-1-ylcarbonyl, ٨٠

3-aminopyrrolidin-1-ylcarbonyl, 3-methylaminopyrrolidin-1-ylcarbonyl, piperidin-4-yl-*N*-methylcarbamoyl, 4-methylaminopiperidin-1-ylcarbonyl, 4-(piperazin-1-ylmethyl)piperidin-1-ylcarbonyl, 4-methylaminocyclohexylcarbonyl, pyrrolidin-3-ylcarbamoyl, 4-pyrrolidin-1-ylpiperidin-1-ylcarbonyl, 1-(*N,N*-dimethylcarbamoylmethyl)piperazin-4-ylcarbonyl, 5-(*N*-methylcarbamoyl)pyrrolidin-3-yl, 1-(*N,N*-dimethylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl, 1-(methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl, 1-(carbamoylmethyl)piperidin-4-yl, 1-isopropylpiperidin-4-yl, 1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl, 1-(*N,N*-dimethylaminomethylcarbonyl)piperidin-4-yl, 1-methyl-4-piperidyl, 1-methylpiperidin-4-ylmethyl, 1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-ylcarbamoyl, 1-ethyl-4-piperidyl, 1-isopropyl-4-piperidyl, 1-piperidylmethyl, piperidine-4-carbonylamino, 4-methylpiperazine-1-carbonyl, 4-methylpiperazin-1-yl, 1-(4-methylpiperazin-1-ylcarbonyl)piperidin-4-yl, 3-dimethylaminopropoxy, 1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl or 1-methyl-1-oxido-piperidin-1-ium-4-yl, and optionally substituted with one or more methyl, methoxy, ethoxy, fluoro, hydroxymethyl, methoxymethyl, ethoxymethyl, cyano, 1-hydroxyethyl, dimethylcarbamoyl, dimethylamino, methylcarbamoyl, methylaminomethyl or carbamoyl groups;

أو حلقة A عبارة عن :

quinolyl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl, 1*H*-indazol-5-yl, 1*H*-indol-5-yl, 1*H*-indol-6-yl, 1,3-benzodioxol-5-yl

أو naphthyl ، بها استبدال اختياري بأي من مجموعات استبدال مدرجة للاستبدال على :

phenyl phenyl, pyrazol-4-yl, pyridin-3-yl, thien-2-yl, thiazol-5-yl, 1*H*-1,2,3-triazol-4-yl or 3*H*-1,2,3-triazol-5-yl rings above;

n is 0, 1 or 2 and the $(R^3)_n$ groups are selected from 4-fluoro, 5-fluoro, 6-fluoro, 6-bromo, 6-propan-2-yl, 5-bromo, 4,6-difluoro, 6-chloro, 5-methyl, 6-methyl, 6-trifluoromethoxy, 5-trifluoromethyl, 6-methoxy, 7-methyl, 6,7-difluoro, 7-fluoro, 5-methoxy, 7-methoxy, 4-methoxy, 4-cyano, 7-cyano, 7-hydroxymethyl أو 7-methylcarbamoyl ؛ أو ملح منها مقبول صيدلانياً.

٩- مشتق pyrazine له الصيغة I وفقاً لعنصر الحماية رقم ١، حيث :

W عبارة عن N؛

J عبارة عن O؛

كل من G١، G_2، G_3 وG_4 هي CH؛

حلقة A عبارة عن :

1-(1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl, 1-(4-piperidyl)pyrazol-4-yl, 1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl, 3-(dimethylsulphamoyl)phenyl, 3-piperazin-1-ylphenyl, 6-piperazin-1-yl-3-pyridyl, 3-(1-piperidyl)phenyl, 3-pyrrolidin-1-ylphenyl, 4-(morpholinomethyl)phenyl, 6-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-pyridyl, 3-morpholinophenyl, 3-methylsulphonylphenyl, 3-(morpholinomethyl)phenyl, 4-piperazin-1-ylphenyl, 4-(dimethylsulphamoyl)phenyl, 3-ethylsulphonylphenyl, 3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl, 3-dimethylaminophenyl, 3-(cyanomethyl)phenyl, 3-(methoxymethyl)phenyl, 3-methylsulphonyloxyphenyl, 4-(cyanomethyl)phenyl, 3-methyl-1-piperidin-4-ylpyrazol-4-yl, 3-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)pyrazol-4-yl or 3-(carboxymethyl)phenyl;

n عبارة عن صفر أو n عبارة عن ١ ومجموعة R^3 مجموعة، إن كانت موجودة، عبارة عن fluoro ؛ أو ملح منها مقبول صيدلانياً.

١٠- مركب له الصيغة I وفقاً لعنصر الحماية رقم ١ حيث :

W عبارة عن CH؛

J عبارة عن O؛

كل من G_1، G_2، G_3 وG_4 عبارة عن CH؛

حلقة A عبارة عن حلقة pyrazol-4-yl حيث يكون بها استبدال عند الموقع ١بواسطة مجموعة

R^1 وبها استبدال اختياري بمجموعة أو اثنين من مجموعات R^2،

حيث يتم اختيار المجموعة R^1 من :

2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 4-hydroxybutyl, 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, 4-methoxybutyl, 2-methylaminoethyl, 3-methylaminopropyl, 4-methylaminobutyl, 2-dimethylaminoethyl, 3-dimethylaminopropyl, 4-dimethylaminobutyl, azetidin-3-yl, 1-methylazetidin-3-yl, 1-ethylazetidin-3-yl, pyrrolidin-3-yl, 1-methylpyrrolidin-3-yl, 1-ethylpyrrolidin-3-yl, 5-(*N*-methylcarbamoyl)pyrrolidin-3-yl, 1-methyl-5-(*N*-methylcarbamoyl)pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, 1-methylpiperidin-3-yl, 1-ethylpiperidin-3-yl, piperidin-4-yl, 1-methylpiperidin-4-yl, 1-ethylpiperidin-4-yl, 1-isopropylpiperidin-4-yl, 4-cyanomethylpiperidin-4-yl, 1-(carbamoylmethyl)piperidin-4-yl, 1-(*N*-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl, 1-(*N,N*-dimethylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl, 1-(*N,N*-dimethylaminomethylcarbonyl)piperidin-4-yl, 1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl, 8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl, 1-(methoxycarbonyl)piperidin-4-yl, 1-(ethoxycarbonyl)piperidin-4-yl, 1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl, 1-acetylpiperidin-4-yl, 1-(2-hydroxyacetyl)piperidin-4-yl, 1-(2-hydroxypropionyl)piperidin-4-yl, 1-(2-methoxyacetyl)piperidin-4-yl, 1-(2-methoxypropionyl)piperidin-4-yl, 1-(3-methoxypropionyl)piperidin-4-yl,

1-[2-(2-methoxyethoxy)acetyl]piperidin-4-yl, 1-(2-methylaminoacetyl)piperidin-4-yl, ٢٤
1-(3-methylaminopropionyl)piperidin-4-yl, 1-(2-dimethylaminoacetyl)piperidin-4-yl, ٢٥
1-(3-dimethylaminpropionyl)piperidin-4-yl, 1-(2-acetamidoacetyl)piperidin-4-yl, ٢٦
1-(3-acetamidopropionyl)piperidin-4-yl, tetrahydropyran-4-yl, azetidin-3-ylmethyl, ٢٧
1-methylazetidin-3-ylmethyl, 1-ethylazetidin-3-ylmethyl, pyrrolidin-3-ylmethyl, ٢٨
1-methylpyrrolidin-3-ylmethyl, 1-ethylpyrrolidin-3-ylmethyl, piperidin-3-ylmethyl, ٢٩
1-methylpiperidin-3-ylmethyl, 1-ethylpiperidin-3-ylmethyl, piperidin-4-ylmethyl, ٣٠
1-methylpiperidin-4-ylmethyl, 1-ethylpiperidin-4-ylmethyl, 2-azetidin-1-ylethyl, ٣١
3-azetidin-1-ylpropyl, 2-pyrrolidin-1-ylethyl, 3-pyrrolidin-1-ylpropyl, ٣٢
2-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl, 3-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)propyl, ٣٣
2-(2-hydroxymethylpyrrolidin-1-yl)ethyl, 3-(2-hydroxymethylpyrrolidin-1-yl)propyl, ٣٤
2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, 2-piperidinoethyl, 3-piperidinopropyl, ٣٥
2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethyl, 3-(4-hydroxypiperidin-1-yl)propyl, 2-piperazin-1- ٣٦
ylethyl, 3-piperazin-1-ylpropyl, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl and 3-(4- ٣٧
methylpiperazin-1-yl)propyl, ٣٨

٣٩ وحيث يتم اختيار المجموعات اختيارية R^2 من :

3-cyano, 3- or 5-methyl, 3- or 5-ethyl, 3,5-dimethyl, 3- or 5-hydroxymethyl, 3-(1- ٤٠
hydroxyethyl), 3- or 5-methoxymethyl, 3-methylaminomethyl, 3- ٤١
dimethylaminomethyl, 3- or 5-methoxy, 3- or 5-ethoxy, 3-methylamino, 3- ٤٢
dimethylamino, 3-carbamoyl, 3-(*N*-methylcarbamoyl) and 3-(*N,N*- ٤٣
dimethylcarbamoyl); ٤٤

٤٥ n عبارة عن ٠ أو n عبارة عن ١ أو ٢ وتم اختيار المجموعات $(R^3)_n$ من :

4-, 5-, 6- or 7-fluoro, 4,5-, 4,6-, 4,7-, 5,6-, 5,7- or 6,7-difluoro, 4-, 5-, 6- or 7-chloro, ٤٦

4,6-dichloro, 4-, 5-, 6- or 7-bromo, 4-, 5-, 6- or 7-cyano, 4-, 5-, 6- or 7-methyl, 4-, 5-, 6- or 7-ethyl, 4-, 5-, 6- or 7-isopropyl, 7-hydroxymethyl, 5- or 6-trifluoromethyl, 4-, 5-, 6- or 7-methoxy and 5- or 6-trifluoromethoxy;

أو كل من G_1، G_2، G_3 وG_4 يتم اختيارها من CH و N بشرط وجود واحدة فقط من G_1، G_2، G_3, G_4 عبارة عن N، وحيث تكون الحلقة A عبارة عن حلقة بيرازول -٤ - يل حيث يكون بها استبدال عند الموقع ١ بواسطة مجموعة R^1 كما تم تعريفه الأن أعلاه وبها استبدال اختياري بمجموعة أو مجموعتين من مجموعات R^2 كما تم تعريفه الأن أعلاه، وحيث n عبارة عن ٠ حيث لا يوجد أي مجموعة R^3، أو ملح منها مقبول صيدلانياً.

١١- مركب له الصيغة I وفقاً لعنصر الحماية رقم ١ حيث :

W عبارة عن CH؛

J عبارة عن O؛

كل من G_1، G_2، G_3 وG_4 عبارة عن CH؛ حلقة A عبارة عن حلقة pyrazol-4-yl حيث يكون بها استبدال عند الموقع ١ بواسطة مجموعة R^1 مجموعة وبها استبدال اختياري بمجموعة أو مجموعتين من مجموعات R^2، حيث يتم اختيار المجموعة R^1 من :

2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2-dimethylaminoethyl, 3-dimethylaminopropyl, azetidin-3-yl, 1-methylazetidin-3-yl, pyrrolidin-3-yl, 1-methylpyrrolidin-3-yl, 5-(*N*-methylcarbamoyl)pyrrolidin-3-yl, 1-methyl-5-(*N*-methylcarbamoyl)pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, 1-methylpiperidin-3-yl, piperidin-4-yl, 1-methylpiperidin-4-yl, 1-ethylpiperidin-4-yl, 1-isopropylpiperidin-4-yl, 4-cyanomethylpiperidin-4-yl, 1-(carbamoylmethyl)piperidin-4-yl, 1-(*N*-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl, 1-(*N*,*N*-dimethylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl, 1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl, 1-(*N*,*N*-dimethylaminomethylcarbonyl)piperidin-4-yl, 8-methyl-8-

azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl, 1-(methoxycarbonyl)piperidin-4-yl, 1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl, 1-acetylpiperidin-4-yl, 1-(2-hydroxyacetyl)piperidin-4-yl, 1-(2-hydroxypropionyl)piperidin-4-yl, 1-(2-methoxyacetyl)piperidin-4-yl, 1-(2-methoxypropionyl)piperidin-4-yl, azetidin-3-ylmethyl, 1-methylazetidin-3-ylmethyl, pyrrolidin-3-ylmethyl, 1-methylpyrrolidin-3-ylmethyl, 1-methylpiperidin-3-ylmethyl, piperidin-4-ylmethyl, 1-methylpiperidin-4-ylmethyl, 2-azetidin-1-ylethyl, 3-azetidin-1-ylpropyl, 2-pyrrolidin-1-ylethyl, 3-pyrrolidin-1-ylpropyl, 2-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)ethyl, 3-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)propyl, 2-(2-hydroxymethylpyrrolidin-1-yl)ethyl, 3-(2-hydroxymethylpyrrolidin-1-yl)propyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, 2-piperidinoethyl, 3-piperidinopropyl, 2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethyl, 3-(4-hydroxypiperidin-1-yl)propyl, 2-piperazin-1-ylethyl, 3-piperazin-1-ylpropyl, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl and 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl,

وحيث يتم اختيار المجموعات الاختيارية R^2 من :

3-cyano, 3-methyl, 5-methyl, 3,5-dimethyl, 3-hydroxymethyl, 5-hydroxymethyl, 3-(1-hydroxyethyl), 3-methoxymethyl, 3-methylaminomethyl, 3-methoxy, 5-methoxy, 3-ethoxy, 5-ethoxy, 3-dimethylamino, 3-carbamoyl, 3-(*N*-methylcarbamoyl) and 3-(*N*,*N*-dimethylcarbamoyl);

n عبارة عن ٠ أو n عبارة عن ١ أو ٢ وتم اختيار المجموعات $(R^3)_n$ تم اختيارها من :

4-fluoro, 5-fluoro, 6-fluoro, 7-fluoro, 4,6-difluoro, 6,7-difluoro, 6-chloro, 5-bromo, 6-bromo, 4-cyano, 7-cyano, 5-methyl, 6-methyl, 7-methyl, 6-isopropyl, 7-hydroxymethyl, 5-trifluoromethyl, 4-, 5-, 6- or 7-methoxy and 6-trifluoromethoxy;

أو كل من G_1، G_2، G_3 وG_4 يتم اختيارها من CH و N بشرط وجود واحدة فقط من G_1، G_2، G_3 G_4 عبارة عن N، وحيث حلقة A عبارة عن حلقة pyrazol-4-yl حيث يكون بها استبدال

عند الموقع ١ بواسطة مجموعة R^1 مجموعة كما تم تعريفه الأن أعلاه وبها استبدال اختياري بمجموعة أو مجموعتين من مجموعات مجموعات R^2 كما تم تعريفه الأن أعلاه، وحيث n عبارة عن صفر حيث لا يوجد R^3 مجموعة تكون موجودة، أو ملح منها مقبول صيدلانياً.

١٢- مركب له الصيغة I وفقاً لعنصر الحماية رقم ١ حيث :

W عبارة عن CH؛

J عبارة عن O؛

كل من G_1، G_2، G_3 وG_4 عبارة عن CH؛

تكون حلقة A عبارة عن حلقة pyrazol-4-yl حيث يكون بها استبدال عند الموقع ١ بواسطة مجموعة R^1 وبها استبدال اختياري بأحد مجموعات R^2، حيث يتم اختيار المجموعة R^1 من :

azetidin-3-yl, 1-methylazetidin-3-yl, pyrrolidin-3-yl, 1-methylpyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, 1-methylpiperidin-3-yl, piperidin-4-yl, 1-methylpiperidin-4-yl, 1-ethylpiperidin-4-yl, 1-isopropylpiperidin-4-yl, 1-acetylpiperidin-4-yl, 1-(2-hydroxyacetyl)piperidin-4-yl, 1-(*N,N*-dimethylaminomethylcarbonyl)piperidin-4-yl, 1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl), 1-{(2*S*)-(2-hydroxypropionyl]piperidin-4-yl, 1-methylpyrrolidin-3-ylmethyl and 1-methylpiperidin-4-ylmethyl,

وحيث يتم اختيار المجموعة الاختيارية R^2 من :

3-methyl, 5-methyl, 3-hydroxymethyl, 3-methoxymethyl, 3-methoxy, 5-methoxy, 3-ethoxy and 5-ethoxy;

n عبارة عن صفر أو n عبارة عن ١ والمجموعة R^3، إن وجدت، يتم اختيارها من : fluoro, 5-fluoro, 7-fluoro, 4-cyano, 7-methyl and 7-methoxy أو ملح منها مقبول صيدلانياً.

١٣- مركب له الصيغة I وفقاً لعنصر الحماية رقم ١، حيث :

W عبارة عن CH؛

J عبارة عن O؛

كل من G_1، G_2، G_3 وG_4 هي CH؛

حلقة A عبارة عن :

1-(1-methylpiperidin-4-yl)pyrazol-4-yl, 3-methyl-1-piperidin-4-ylpyrazol-4-yl, 3-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)pyrazol-4-yl, 3-hydroxymethyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)pyrazol-4-yl, 3-methoxymethyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)pyrazol-4-yl, 3-methoxymethyl-1-piperidin-4-ylpyrazol-4-yl, 3-methoxymethyl-1-(1-(hydroxyacetyl)piperidin-4-yl)pyrazol-4-yl, 3-methoxymethyl-1-[1-[(2S)-2-hydroxypropanoyl]piperidin-4-yl]pyrazol-4-yl, 3-methoxymethyl-1-(1-(*N*-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl)pyrazol-4-yl, 3-hydroxymethyl-1-(1-(*N,N*-dimethylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl)pyrazol-4-yl, 3-methoxymethyl-1-(1-(*N,N*-dimethylaminomethylcarbonyl)piperidin-4-yl)pyrazol-4-yl, 3-methoxymethyl-1-(1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl)pyrazol-4-yl or 3-hydroxymethyl-1-[1-[(2S)-2-hydroxypropanoyl]piperidin-4-yl]pyrazol-4-yl;

n عبارة عن صفر أو ١ وعندما تكون n عبارةً عن ١، R^3 عبارة عن :

4-fluoro, 4-cyano or 7-methoxy ؛ أو ملح منها مقبول صيدلانياً.

١٤- مركب له الصيغة I وفقاً لعنصر الحماية رقم ١ تم اختيارها من أي مما يلي :-

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

3-(4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-

yl]pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-(3-methyl-1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-amine;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

{4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)pyridin-3-yl]-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl}methanol;

3-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-(methoxymethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

3-(4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-(methoxymethyl)-1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

{4-[6-amino-5-(4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)pyridin-3-yl]-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-yl}methanol;

3-(4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-(methoxymethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

2-(4-{4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)pyridin-3-yl]-3-(methoxymethyl)-1H-pyrazol-1-yl}piperidin-1-yl)-2-oxoethanol;

(2S)-1-(4-{4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)pyridin-3-yl]-3-(methoxymethyl)-1H-pyrazol-1-yl}piperidin-1-yl)-1-oxopropan-2-ol;

2-(4-{4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)pyridin-3-yl]-3-(methoxymethyl)-1H-pyrazol-1-yl}piperidin-1-yl)-N-methylacetamide;

2-(4-{4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)pyridin-3-yl]-3-(hydroxymethyl)-1H-pyrazol-1-yl}piperidin-1-yl)-N,N-dimethylacetamide;

(2S)-1-(4-{4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)pyridin-3-yl]-3-(hydroxymethyl)-1H-pyrazol-1-yl}piperidin-1-yl)-1-oxopropan-2-ol;

2-[2-amino-5-[3-(methoxymethyl)-1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]-3-pyridyl]-1,3-benzoxazole-4-carbonitrile;

2-[2-amino-5-[3-methyl-1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]-3-pyridyl]-1,3-benzoxazole-4-carbonitrile;

[4-[6-amino-5-(7-methoxy-1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-3-yl]methanol;

3-(7-methoxy-1,3-benzoxazol-2-yl)-5-[3-(methoxymethyl)-1-(1-methyl-4-piperidyl)pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine;

1-[4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-3-(methoxymethyl)pyrazol-1-yl]-1-piperidyl]-2-dimethylaminoethanone; and

2-[4-[4-[6-amino-5-(1,3-benzoxazol-2-yl)-3-pyridyl]-3-(methoxymethyl)pyrazol-1-yl]-1-piperidyl]ethanol;

أو ملح منها مقبول صيدلانياً.

١٥- تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب له الصيغة I، أو ملح منه مقبول صيدلانياً، وفقاً لأي من عناصر الحماية من ١ إلى ١٤ مع مادة مخففة أو مادة حاملة مقبولة صيدلانياً.

١٦- مركب له الصيغة I، أو ملح منه مقبول صيدلانياً، وفقاً لأي من عناصر الحماية من ١ إلى ١٤ لاستخدامه في المعالجة.

١٧- استخدام لمركب له الصيغة I، أو ملح منه مقبول صيدلانياً، وفقاً لأي من عناصر الحماية من ١ إلى ١٤ في تصنيع دواء لاستخدامه في علاج أو الوقاية من الأورام التي تكون حساسةً لتثبيط إنزيمات المستقبل Axl و/أو c-Met.