



المملكة العربية السعودية
Kingdom of Saudi Arabia



الهيئة السعودية للملكية الفكرية
Saudi Authority for Intellectual Property

براءة اختراع

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

باير فارما أكتينجيسيلستشافت
Bayer Pharma Aktiengesellschaft

بتاريخ : 1442/08/19 هـ
الموافق : 2021/04/01 م

براءة اختراع رقم : SA 7785

عن الإختراع المسمى :

مشتقات فينيل تريازول مستبدلة مع هيدروكسي الكيل واستخداماتها

Hydroxyalkyl-substituted phenyltriazole derivatives and uses thereof

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

الرئيس التنفيذي:

د. عبدالعزيز بن محمد السويلم



[45] تاريخ المنح: 1442/08/19 هـ

الموافق: 2021/04/01 م

براءة اختراع [12]

[19] الهيئة السعودية للملكية الفكرية

[11] رقم البراءة: SA 7785 B1

[86] رقم الطلب الدولي: PCT/EP2015/075200	[21] رقم الطلب: 517381429
تاريخ إيداع الطلب الدولي: 2015/10/30 م	[22] تاريخ دخول المرحلة الوطنية: 1438/08/01 هـ
[87] رقم النشر الدولي: WO 2016/071212 A1	الموافق: 2017/04/27 م
تاريخ النشر الدولي: 2016/05/12 م	[30] بيانات الأسبقية:
[51] التصنيف الدولي (IPC):	EP 14191491.1 2014/11/03 م
C07D 403/006, A61K 031/000	[72] اسم المخترع: كارستين ستشميك، مايكل
A61P 009/000	جيريستش، نيلز غريبينو، بيتر كولكهوف، فلوريان
[56] المراجع:	كولينج، آنا إنجلين، أكسيل كريستشمير، ديتر لانغ،
WO 2011104322	كليمنس لوستينغ، توماس موندريتسكي، إيلزابيث
الفأحصي: ندى بنت هذال القحطاني	بوك، هارتموت بيك، فرانك سوسمير، سونجا فولمر،
	بيير واسنير
	[73] مالك البراءة: باير فارما أكتينجيسيلستشافت
	عنوانه: مولرستراسي، 178، 13353 برلين، ألمانيا
	جنسيته: الألمانية
	[74] الوكيل: التميمي ومشاركوه للمحاماة والاستشارات
	القانونية

[54] اسم الاختراع: مشتقات فينيل تريازول مستبدلة مع هيدروكسي ألكيل واستخداماتها

Hydroxyalkyl-substituted phenyltriazole derivatives and uses thereof

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بمشتقات

(hydroxyalkyl)-1-phenyl-1,2,4-triazole 5- جديدة،

بعمليات لتحضير هذه المركبات، بتركيبات دوائية

تحتوي على هذه المركبات، وباستخدام هذه المركبات

أو التركيبات لمعالجة و/أو منع أمراض، تحديداً

لمعالجة و/أو منع أمراض قلبية وعائية وكلوية.

عدد عناصر الحماية (11)

مشتقات فينيل تريازول مستبدلة مع هيدروكسي ألكيل واستخداماتها

Hydroxyalkyl-substituted phenyltriazole derivatives and uses thereof

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بمشتقات (hydroxyalkyl)-1-phenyl-1,2,4-triazole-5 جديدة،
بعمليات لتحضير هذه المركبات، بتركيبات دوائية تحتوي على هذه المركبات، وباستخدام هذه
المركبات أو التركيبات لمعالجة و/أو منع أمراض، تحديداً لمعالجة و/أو منع أمراض قلبية وعائية
وكلوية. 5

إن محتوى السائل في الجسد الأدمي يخضع لآليات تحكم فسيولوجية مختلفة، الغرض منها
استبقائه ثابتا (الاتزان البدني للحجم (volume homeostasis)). في العملية، يسجل باستمرار
كل من حجم امتلاء جهاز الوعاء الدموي (vascular system) وأيضا أوزمولارية
(osmolarity) البلازما بواسطة مجسات ملاتمة (مستقبلات ضغط (baroreceptors)
ومستقبلات أسموزية (osmoreceptors)). إن المعلومات التي توفرها هذه المجسات للمراكز
الخاصة بذلك في المخ تنظم سلوك الشرب وتتحكم في إخراج المائع من خلال الكليتين بواسطة
إشارات هرمونية وعصبية. إن هرمون الببتيد vasopressin له أهمية مركزية في هذا:

[Schrier R.W., Abraham, W.T., New Engl. J. Med. 341, 577-585 (1999)]

ينتج vasopressin في خلايا عصبية متخصصة في الغدد الصماء في
Nucleus supraopticus و N. paraventricularis في جدار البطين الثالث (المهاد السفلي 15
(hypothalamus)) وينقل من هناك مع العمليات العصبية إلى الفصوص الخلفية (posterior
lobes) للغدة النخامية (الغدة النخامية العصبية (neurohypophysis)). ينطلق الهرمون هناك
في تيار الدم استجابة للمحفز (stimulus). إن فقد الحجم، مثلا نتيجة لنزيف حاد، عرق شديد،
عطش لمدة طويلة أو إسهال، هو محفز للإطلاق الكثيف للهرمون. على النقيض، يتم تثبيط إفراز
vasopressin بزيادة في الحجم داخل الأوعية الدموية، مثلا، نتيجة للامتصاص الزائد للمائع. 20

- يقوم vasopressin بتأثيره بصورة أساسية من خلال الارتباط مع ثلاثة مستقبلات، مصنفة مثل مستقبلات V1a، V1b و V2 والتي تنتمي إلى عائلة المستقبلات المقترنة مع البروتين G. تقع مستقبلات V1a أساسياً على خلايا العضلات الملساء للأوعية الدموية (the vascular smooth musculature). يتسبب تنشيطها في زيادة انقباض الأوعية الدموية، ونتيجة لذلك تزداد المقاومة الطرفية ويرتفع ضغط الدم. بغض النظر عن هذا، يمكن أيضاً الكشف عن المستقبلات V1a في الكبد. إن المستقبلات V1b (التي تسمى أيضاً مستقبلات V3) يمكن الكشف عنها في الجهاز العصبي المركزي (central nervous system). بجانب هرمون إطلاق corticotrophin (corticotropin-releasing hormone) (CRH)، فإن vasopressin يُنظم الإفراز القاعدي والذي يحثه الإجهاد للهرمون المنحني الكظري القشري (ACTH) (adrenocorticotropic hormone) من خلال المستقبل V1b. تقع مستقبلات V2 في الغشاء الظهاري الأنبوبي البعيد والغشاء الظهاري لأنابيب التجمع في الكلى. إن تنشيطها يجعل الأغشية الظهارية منفذة للماء. إن هذه الظاهرة يسببها دمج بورينات مائية (aquaporins) (قنوات ماء خاصة) في الغشاء اللمعي (luminal membrane) للخلايا الظهارية.
- إن أهمية vasopressin لإعادة امتصاص الماء من البول في الكلى تصبح واضحة من الصورة السريرية لأمراض السكر الكاذبة، التي يسببها نقص الهرمون، مثلاً بسبب تلف الغدة النخامية. إن المرضى الذين يعانون من هذا المرض يخرجون ما يصل إلى 20 لتر من البول كل 24 ساعة إذا لم يتلقوا هرمون تعويضي (replacement hormone). إن هذا الحجم يقابل 10% من البول الأولي. نظراً لأهميته الكبيرة من أجل إعادة امتصاص الماء من البول، فإن vasopressin يشار إليه أيضاً بصورة مترادفة على أنه الهرمون المضاد لإدرار البول (antidiuretic hormone) (ADH). بالتالي، فإن التثبيط الفارماكولوجي لمفعول vasopressin /ADH على المستقبل V2 يؤدي إلى زيادة إخراج البول. على عكس مفعول مدرات البول الأخرى (thiazides ومدرات البول الحلقية)، على أية حال، فإن معارضات المستقبل V2 تسبب إخراج زائد للماء، بدون أن يزداد جوهرياً إخراج الإلكتروليتات (electrolytes). إن هذا يعني أنه بواسطة العقاقير المعارضة V2، يمكن استعادة الاتزان البدني للحجم، بدون التأثير على الاتزان البدني للإلكتروليت. بالتالي، العقاقير التي لها نشاط معارض V2 تبدو أنها مناسبة تحديداً

لمعالجة كل حالات المرض المصاحبة للتحميل الزائد للجسم مع الماء، بدون زيادة الإلكتروليتات بدرجة مؤثرة في نفس الوقت.

- إن شذوذ الإلكتروليت الهام يمكن قياسه في الكيمياء السريرية كإنخفاض لمستوى الصوديوم في الدم (تركيز صوديوم > 135 ملي جزيء/لتر)؛ إن شذوذ الإلكتروليت الأكثر أهمية في المرضى بالمستشفيات، مع حدوث حوالي 5% أو 250000 حالة في السنة في الولايات المتحدة الأمريكية وحدها. إذا انخفض تركيز صوديوم البلازما إلى أقل من 115 ملي جزيء/لتر، تكون حالات الغيبوبة والموت على وشك الحدوث. اعتماداً على السبب الكائن، هناك تمييز بين نقص حجم الدم، حجم الدم الطبيعي، وحجم الدم المفرط ونقص الصوديوم في الدم. أشكال حجم الدم المفرط مع تكوين تورم أوديماء هامة سريريا. إن أمثلة نموذجية لهذه الأشكال هي عرض إفراز vasopressin /ADH غير ملائم (SIAD) (مثلاً، بعد إصابة رضية قحفية مخية أو كتسج ورمي شاذ في الكارسينومات) ونقص الصوديوم في الدم مع زيادة حجم الدم في تليف الكبد، أمراض الكلى المختلفة والفشل القلبي:

[De Luca L. et al., Am. J. Cardiol. 96 (suppl.), 19L-23L (2005)].

- تحديداً، مرضى الفشل القلبي، على الرغم من نقص الصوديوم في الدم وزيادة حجم الدم النسبي لهم، غالباً ما يظهرون مستويات مرتفعة من vasopressin، وذلك يظهر كعاقبة للتنظيم الهرموني العصبي المختل بصفة عامة في الفشل القلبي:

[Francis G.S. et al., Circulation 82, 1724-1729 (1990)].

- إن التنظيم الهرموني العصبي المختل يظهر أساسياً بذاته في شكل ارتفاع في التوتر السيمبثاوي (sympathetic tone) وتنشيط غير ملائم لنظام renin-angiotensin-aldosterone. بينما يكون تثبيط هذه المكونات بواسطة معيقات مستقبل beta على أحد الجوانب وبواسطة مثبطات ACE أو معيقات مستقبل angiotensin على الجانب الآخر يُشكل الآن جزءاً متأسلاً من المعالجة الفارماكولوجية للفشل القلبي، فإن الارتفاع غير الملائم في إفراز vasopressin في الفشل القلبي المستفحل لا يزال في الوقت الحالي غير قابل للمعالجة بدرجة كافية. بغض النظر عن احتجاز الماء الذي تسببه بصورة غير مباشرة مستقبلات V2 والعواقب

الديناميكية الدموية غير المحبذة المصاحبة لذلك الخاصة بالتحميل العكسي الزائد، فإن تفرغ البطين الأيسر، الضغط في الأوعية الدموية الرئوية وخرج القلب يتأثرون أيضا بدرجة سيئة بانقباض الأوعية الدموية الذي يسببه V1a بصورة غير مباشرة. علاوة على ذلك، على أساس البيانات التجريبية في الحيوانات، فإن التأثير المباشر المحث للتضخم على عضلة القلب منسوب أيضا إلى vasopressin، على عكس التأثير الكلوي لزيادة الحجم، الذي يسببه بصورة غير مباشرة تنشيط مستقبلات V2، فإن التأثير المباشر على عضلة القلب يثيره تنشيط مستقبلات V1a.

لهذه الأسباب، فإن العوامل التي تثبط مفعول vasopressin على مستقبل V2 و/أو V1a تبدو أنها مناسبة لمعالجة فشل القلب. بالتحديد، فإن المركبات التي لها نشاط متحد على كل من مستقبلات vasopressin (V1a و V2) لها كل من تأثيرات كلوية مطلوبة بالإضافة إلى تأثيرات ديناميكية دموية مطلوبة ولذلك فهي توفر نمط مثالي بصفة خاصة لمعالجة مرضى لديهم فشل قلبي. إن توفير معارضات vasopressin المتحد حيث يبدو أيضا أنه هام لأن تقليل الحجم يسببه بصورة غير مباشرة فقط إخماد مستقبل V2 يمكن أن يسبب تحفيز لمستقبلات الأسموزية، ونتيجة لذلك، تحدث زيادة تعويضية إضافية في إطلاق vasopressin. نتيجة لذلك، في غياب مكون يعوق بصورة متزامنة المستقبل V1a، فإن التأثيرات الضارة لأجل vasopressin، مثل، مثلا، انقباض الأوعية الدموية وتضخم عضلة القلب، يمكن أن تزداد شدتها إضافيا:

[Saghi P. et al., Europ. Heart J. 26, 538-543 (2005)].

تم وصف مشتقات 4-phenyl-1,2,4-triazol-3-yl خاصة في الطلب الدولي رقم 2005/063754 (أ1) والطلب الدولي رقم: 2005/105779 (أ1) لتعمل كمعارضات مستقبل vasopressin V1a المفيدة لمعالجة اضطرابات نسائية، خاصة اضطرابات الدورة الشهرية مثلا عثر الطمث.

في الطلب الدولي رقم: 2011/104322 (أ1)، تم الكشف عن مجموعة محددة من 1,2,4-triazol-3-ones المرتبطة مع bis-aryl، متضمنة مشتقات 5-phenyl-1,2,4-tri-azol-3-yl و 1-phenyl-1,2,3-triazol-4-yl منها، كمعارضات لمستقبلات

vasopressin V1a و/أو vasopressin V2 المفيدة لمعالجة و/أو منع أمراض قلبية وعائية. أثناء إجراء بحث إضافي عن هذه الفئة البنائية، مع ذلك، فإن المركبات المقترحة تشكل خطر بصورة متكررة بسبب فعاليتها المُدرة للماء غير المُرضية عند زيادتها في الجسم الحي بعد الإعطاء في الفم إلى جرذان واعية. أيضا، كما هو محدد أعلاه، فإن الفعالية المُدرة للماء القوية هي شرط أساسي مرغوب لمعالجة حالات مرض مصاحبة للتحميل الزائد للجسم مع الماء، على سبيل المثال، في فشل القلب الاحتقاني.

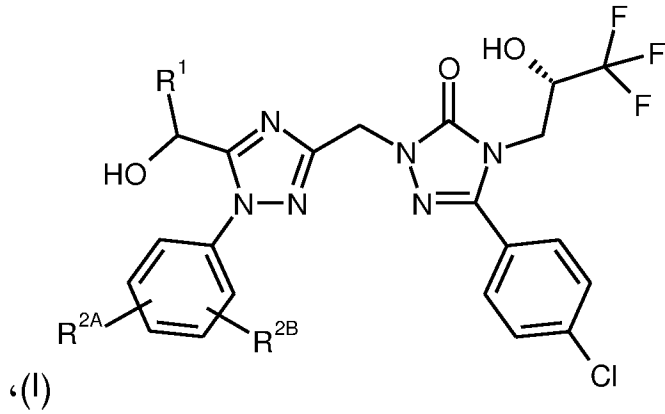
الزيادة الكبيرة في الفعالية المُدرة للماء تساعد أيضا على خفض كمية المادة المطلوبة لتحقيق التأثير العلاجي المرغوب والحفاظ عليه، بالتالي الحد من قوة الآثار الجانبية غير المقبولة و/أو التفاعلات البيئية عقار/ عقار غير المرغوبة أثناء معالجة مرضى بالفعل في خطر كبير، على سبيل المثال، في فشل قلبي أو فشل كلوي حاد أو مزمن.

بالتالي قد تلاحظ المشكلة التقنية المراد حلها طبقاً للاختراع الحالي في تعيين وتوفير مركبات جديدة تعمل كمعارضات قوية لكل من مستقبلات vasopressin V1a و vasopressin V2 و، إضافة لذلك، تُظهر زيادة جوهرية في الفعالية المُدرة للماء بالجسم الحي.

الوصف العام للاختراع

على نحو مثير للدهشة، وجد أن مشتقات 5-(hydroxyalkyl)-1-phenyl-1,2,4-triazole الخاصة تمثل معارضات مزدوجة قوية بدرجة كبيرة من مستقبلات vasopressin V1a و vasopressin V2 تُظهر فعالية مُدرة للماء معززة جوهريا في الجسم الحي بعد الإعطاء الفموي. نمط النشاط المُحسن يجعل مركبات الاختراع الحالي مفيدة تحديدا لمعالجة و/أو منع أمراض قلبية وعائية وأمراض بالكُلي.

في أحد الجوانب، يتعلق الاختراع الحالي بمشتقات 5-(hydroxyalkyl)-1-phenyl-1,2,4-triazole من الصيغة العامة (I)



حيث

R1 هو هيدروجين أو methyl،

و

5 ينتقى على حدة R2A و R2B من المجموعة المتكونة من هيدروجين، chloro، fluoro، ethyl، trifluoromethyl، difluoromethyl، fluoromethyl، methyl، cyano، methoxy، difluoromethoxy و trifluoromethoxy.

يمكن أن توجد أيضا المركبات طبقا لهذا الاختراع في شكل أملاح، مواد منحلة منها و/أو مواد منحلة من الأملاح.

10 تكون المركبات طبقا للاختراع هي مركبات الصيغة (I) وأملاح، مواد منحلة منها و/أو مواد منحلة من الأملاح، المركبات المتضمنة في الصيغة (I) من الصيغ المذكورة فيما يلي في الأملاح، المواد المنحلة منها و/أو المواد المنحلة من الأملاح، والمركبات المتضمنة في الصيغة (I) والمذكورة فيما يلي كمنتجات للعملية و/أو الأمثلة التجسيدية وأملاح، مواد منحلة منها ومواد منحلة من الأملاح، حيث لا تكون المركبات المتضمنة في الصيغة (I) والمذكورة فيما يلي هي بالفعل أملاح، مواد منحلة ومواد منحلة من الأملاح. 15

يفضل أن تكون الأملاح لأغراض الاختراع الحالي هي أملاح مقبولة دوائيا من المركبات طبقا للاختراع، على سبيل المثال، انظر:

S. M. Berge et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

تتضمن أيضا الأملاح غير المناسبة بذاتها من أجل الاستخدامات الدوائية لكن يمكن استخدامها، على سبيل المثال، من أجل عزل، تنقية أو تخزين المركبات طبقاً للاختراع.

5 تتضمن الأملاح المقبولة دوائياً أملاح إضافة حمض من الأحماض المعدنية، carboxylic acids و sulfonic acids، على سبيل المثال، أملاح من hydrochloric acid، methanesulfonic acid، phosphoric acid، sulfuric acid، hydrobromic acid، ethanesulfonic acid، toluenesulfonic acid، benzenesulfonic acid، trifluoroacetic acid، acetic acid، formic acid، naphthalenedisulfonic acid، fumaric acid، citric acid، malic acid، tartaric acid، lactic acid، propionic acid 10 acid، maleic acid، و benzoic acid.

تتضمن أيضا الأملاح المقبولة دوائياً أملاح من القواعد الشائعة، على سبيل المثال أملاح فلزية قلوية (مثلاً أملاح الصوديوم والبوتاسيوم)، أملاح فلزية أرضية قلوية (على سبيل المثال أملاح كالسيوم ومغنسيوم)، وأملاح أمونيوم مشتقة من أمونيا أو أمينات عضوية، مثلاً بصورة توضيحية وعلى نحو أفضل ethylamine، diethylamine، triethylamine، N,N--، diethanolamine، monoethanolamine، diisopropylethylamine 15، procaine، diethylaminoethanol، dimethylaminoethanol، triethanolamine، N-methyl-، N-methylmorpholine، dibenzylamine، dicyclohexylamine، lysine، arginine، piperidine، و 1,2-ethylenediamine 20.

تتبع المواد المنحلة في سياق الاختراع على أنها أشكال من المركبات طبقاً للاختراع التي تُشكل معقد في الحالة الصلبة أو الحالة السائلة عن طريق تنسيق اتزان كيميائي مع جزيئات المذيب. تكون hydrates هي شكل خاص للمواد المنحلة، التي يحدث فيها التناسق مع الماء. hydrates هي مواد منحلة مفضلة في سياق الاختراع الحالي.

تُقدم مركبات هذا الاختراع، سواء عن طريق مراكز طبيعية أو غير متماثلة أو عن طريق دوران مُقيد، في شكل أيزومرات (isomers) (إنانتيومرات (enantiomers)، داياستريومرات (diastereomers)). يُقدم أي أيزومر الذي يكون فيه المركز غير المتماثل التهيئة (R)، (S)، أو (R,S).

5 يُقدر أيضاً أنه عند وجود اثنين أو أكثر من المراكز غير المتماثلة في مركبات الاختراع، غالباً تكون الداياستريومرات والإنانتيومرات المختلفة من البنيات التمثيلية ممكنة، وتُمثل الداياستريومرات النقية والإنانتيومرات النقية تجسيديات مفضلة. يعني أن الستيروأيزومرات النقية، الداياستريومرات النقية، الإنانتيومرات النقية، وخطات منها، ضمن نطاق الاختراع.

10 تشتمل كل الأيزومرات، سواء المنفصلة، النقية، النقية جزئياً، أو في خليط راسيمي، للمركبات من هذا الاختراع ضمن نطاق هذا الاختراع. تتحقق تنقية الأيزومرات المذكورة وفصل الخطات الأيزومرية المذكورة عن طريق تقنيات قياسية معروفة في الفن. على سبيل المثال، يمكن فصل الخطات الداياستريومرية إلى أيزومرات فردية عن طريق عمليات كروماتوجرافية أو تبلور، ويمكن فصل الراسيمات إلى الإنانتيومرات الخاصة عن طريق عمليات كروماتوجرافية على أطوار كيرال أو عن طريق الانحلال.

15 إضافة لذلك، تتضمن كل الأشكال التوتومرية الممكنة من المركبات الموصوفة أعلاه طبقاً إلى الاختراع الحالي.

يشمل أيضاً الاختراع الحالي كل الأشكال المتباينة النظائرية المناسبة من المركبات طبقاً للاختراع. يفهم أن شكل متباين نظائري لمركب طبقاً للاختراع يعني مركب تتبادل فيه ذرة واحدة على الأقل ضمن المركب طبقاً للاختراع مع ذرة أخرى لها نفس العدد الذري، لكن لها كتلة ذرية مختلفة عن الكتلة الذرية الطبيعية الوجود عادة أو بصورة دائمة. إن أمثلة على النظائر التي يمكن دمجها في مركب طبقاً للاختراع هي هيدروجين، كربون، نيتروجين، أكسجين، fluorine،

20 chlorine، bromine و iodine، مثلاً 2H (deuterium)، 3H (tritium)، C13، C14، N15، O17، O18، F18، Cl36، Br82، I123، I124، I129 و I131. قد تكون الأشكال المتباينة النظائرية المحددة من المركب طبقاً للاختراع، بصفة خاصة تلك التي يندمج فيها واحد أو

- أكثر من نظائر نشطة إشعاعيا، مفيدة، على سبيل المثال، لفحص آلية تأثير أو توزيع المركب النشط في الجسم. نظرا لقابلية التحضير وقابلية الكشف السهل نسبياً، بصفة خاصة تكون المركبات المعلمة مع نظائر ^3H ، $\text{C}14$ و/أو $\text{F}18$ مناسبة لهذا الغرض. إضافة لذلك، يؤدي اندماج النظائر، على سبيل المثال deuterium ، إلى فوائد علاجية محددة كنتيجة لثبات أيزي أكبر للمركب، على سبيل المثال لامتداد نصف العمر في الجسم أو تقليل الجرعة النشطة المطلوبة.
- 5 بالتالي تُشكّل أيضا هذه التعديلات من المركبات المخترعة في بعض الحالات تجسيد مفضل من الاختراع الحالي. تحضر الأشكال المتباينة النظائرية من المركبات طبقا للاختراع عن طريق عمليات معروفة لهؤلاء المهرة في الفن، على سبيل المثال بواسطة الطرق الموصوفة أدناه والطرق الموصوفة في الأمثلة التشغيلية، عن طريق استخدام التعديلات النظائرية المقابلة من العوامل الكاشفة المحددة و/أو المركبات البادئة بها.
- 10
- في تجسيد مميز، يتعلق الاختراع الحالي بمركبات من الصيغة (I)، حيث يكون $\text{R}1$ هو methyl .
- في تجسيد مميز إضافي، يتعلق الاختراع الحالي بمركبات من الصيغة (I)، حيث يكون واحد على الأقل من $\text{R}2\text{A}$ و $\text{R}2\text{B}$ بخلاف الهيدروجين.
- 15 في تجسيد مميز آخر، يتعلق الاختراع الحالي بمركبات من الصيغة (I)، حيث $\text{R}1$ هو هيدروجين أو methyl ،
- و
- ينتقى على حدة $\text{R}2\text{A}$ و $\text{R}2\text{B}$ من المجموعة المتكونة من هيدروجين، chloro ، fluoro ، methoxy و methyl ، حيث يكون واحد على الأقل من $\text{R}2\text{A}$ و $\text{R}2\text{B}$ بخلاف الهيدروجين.
- 20 في تجسيد مفضل، يتعلق الاختراع الحالي بمركبات طبقا إلى الصيغة (I) منتقاة من المجموعة المتكونة من المركبات التالية

5-(4-chlorophenyl)-2-{{1-(3-chlorophenyl)-5-(hydroxymethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl}-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one;

5-(4-chlorophenyl)-2-{{1-(3-fluorophenyl)-5-(hydroxymethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl}-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one; 5

5-(4-chlorophenyl)-2-{{5-(hydroxymethyl)-1-(2-methylphenyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl}-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one;

2-{{1-(2-chloro-4-fluorophenyl)-5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl}-5-(4-chlorophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one; 10

2-{{1-(2-chloro-4-fluorophenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl}-5-(4-chlorophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one 15
(diastereomer 1);

2-{{1-(2-chloro-4-fluorophenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl}-5-(4-chlorophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one
(diastereomer 2); 20

2-{{1-(2-chloro-5-fluorophenyl)-5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl}-5-(4-chlorophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one;

2-{{1-(2-chloro-5-fluorophenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl}-5-(4-chlorophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one
(diastereomer 1);

2-{{1-(2-chloro-5-fluorophenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl}-5-(4-chlorophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one 5
(diastereomer 2);

5-(4-chlorophenyl)-2-({1-(3-fluorophenyl)-5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one; 10

5-(4-chlorophenyl)-2-({1-(3-fluorophenyl)-5-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one;

5-(4-chlorophenyl)-2-({1-(3-fluorophenyl)-5-[(1S)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one; 15

5-(4-chlorophenyl)-2-({1-(3-chlorophenyl)-5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one; 20

5-(4-chlorophenyl)-2-({1-(3-chlorophenyl)-5-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one;

5-(4-chlorophenyl)-2-({1-(3-chlorophenyl)-5-[(1S)-1-hydroxyethyl]-
1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-
2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one;

5-(4-chlorophenyl)-2-({1-(2-chlorophenyl)-5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-
1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]- 5
2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one;

5-(4-chlorophenyl)-2-({1-(2-chlorophenyl)-5-[(1R)-1-hydroxyethyl]-
1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-
2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one;

و 10

5-(4-chlorophenyl)-2-({1-(2-chlorophenyl)-5-[(1S)-1-hydroxyethyl]-
1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-
2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one.

في تجسيد مفضل تحديداً، يتعلق الاختراع الحالي بمركبات طبقاً إلى الصيغة (I) منتقاة من

المجموعة المتكونة من المركبات التالية 15

5-(4-chlorophenyl)-2-({1-(3-fluorophenyl)-5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-
1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-
2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one;

5-(4-chlorophenyl)-2-({1-(3-fluorophenyl)-5-[(1S)-1-hydroxyethyl]-
1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]- 20
2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one;

5-(4-chlorophenyl)-2-({1-(3-chlorophenyl)-5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one;

5-(4-chlorophenyl)-2-({1-(3-chlorophenyl)-5-[(1S)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one; 5

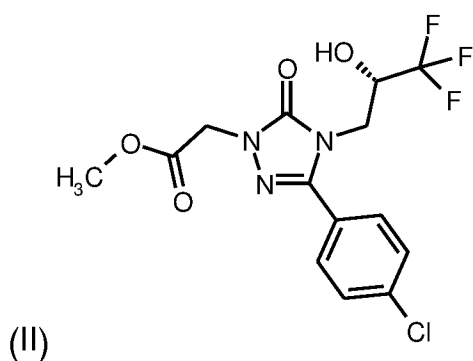
5-(4-chlorophenyl)-2-({1-(2-chlorophenyl)-5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one;

و 10

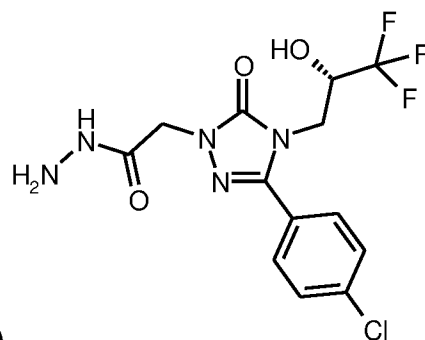
5-(4-chlorophenyl)-2-({1-(2-chlorophenyl)-5-[(1S)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one.

في تجسيد إضافي، يتعلق الاختراع الحالي بعملية لتحضير المركبات من الصيغة العامة

(I)، تتميز بأن مركب من الصيغة (II) 15

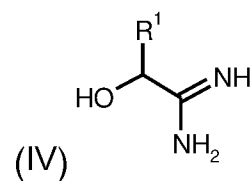


يتفاعل أولاً مع hydrazine لإعطاء hydrazide من الصيغة (III)



(III)

بعدئذ يتكثف مع amidine من الصيغة (IV)



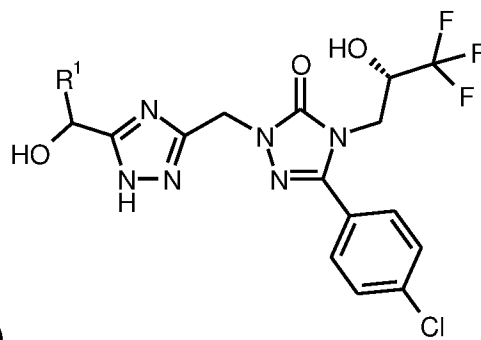
(IV)

أو ملح من ذلك،

حيث يكون R1 له المعنى الموصوف أعلاه،

5

في وجود قاعدة لإعطاء مشتق 1,2,4-triazole من الصيغة (V)



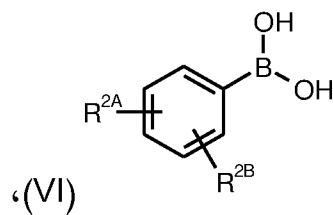
(V)

و/أو توتومر من ذلك،

حيث يكون R1 له المعنى الموصوف أعلاه،

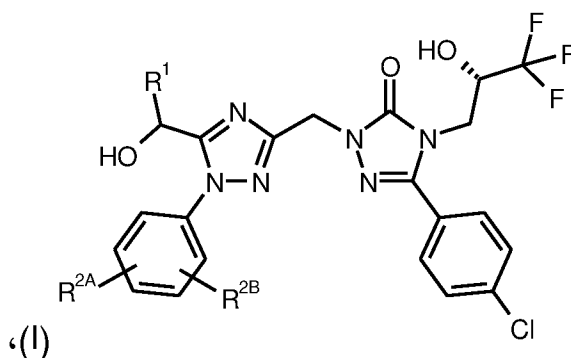
وبالتالي يقترن مع phenylboronic acid من الصيغة (VI)

10



حيث يكون R2A و R2B له المعنى الموصوف أعلاه،

في وجود حفاز نحاس وقاعدة أمين لإنتاج المركب المستهدف من الصيغة (I)



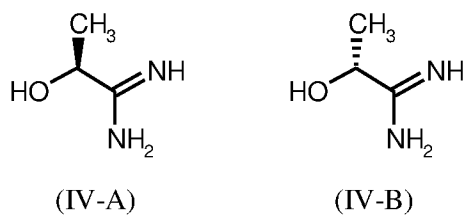
5 حيث يكون R1، R2A و R2B لهم المعاني الموصوفة أعلاه،

اختيارياً باتباع، عند الملائمة، (1) فصل المركبات من الصيغة (I) الناتج بذلك إلى داياستريومرات الخاصة بذلك، يفضل باستخدام طرق كروماتوجرافية، و/أو (2) تحويل المركبات من الصيغة (I) إلى hydrates، المواد المنحلة، الأملاح الخاصة بذلك و/أو hydrates أو المواد المنحلة من الأملاح عن طريق المعالجة مع المذيبات و/أو الأحماض أو القواعد المقابلة.

10 يمكن أيضا الحصول على مركبات من الصيغة (I)، حيث R1 يمثل methyl، في شكل

نقي داياستريومريا باستخدام الإنانتيومر المناسب من (IV) [methyl = R1] amidine، أي

(IV-A) أو (IV-B)

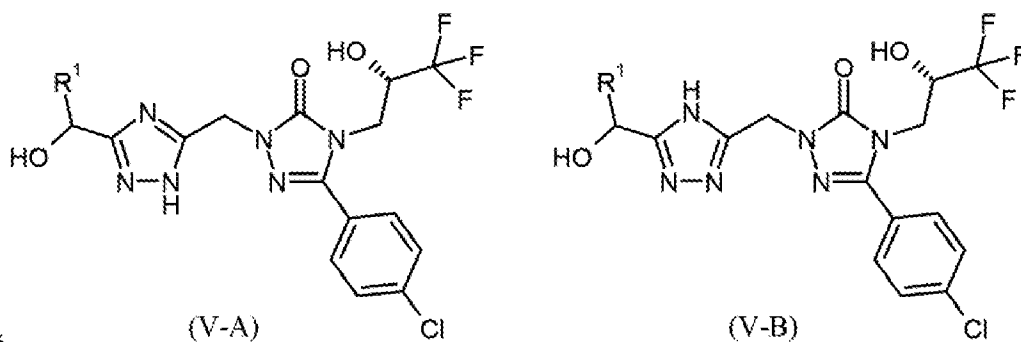


أو ملح من ذلك، في تفاعل التكتيف الموصوف أعلاه.

يجرى التحويل (II) ← (III) بالطريقة المعتادة عن طريق علاج (II) methyl ester مع hydrazine أو hydrazine hydrates في مذيب كحولي، مثلا ethanol, methanol، عند درجة حرارة في نطاق من +20° مئوية إلى +100° مئوية.

- 5 يجرى عادة تفاعل تكثيف (III) + (IV) ← (V) في مذيب خامل ثنائي القطب - غير بروتوني، مثلا N,N-dimethylformamide (DMF)، N,N-dimethylacetamide، (DMA)، dimethylsulfoxide (DMSO)، أو N-methylpyrrolidinone (NMP) في وجود قاعدة قوية بدرجة كافية، مثلا sodium hydride أو sodium alkoxide أو potassium alkoxide، على سبيل المثال
- 10 sodium methoxide أو potassium methoxide أو sodium ethoxide أو potassium ethoxide، أو sodium tert-butoxide أو potassium tert-butoxide. قد يستخدم amidine (IV) كما هو في هذا التفاعل أو في شكل ملح، مثلا كملح hydrochloride. في الحالة الأخيرة، يستخدم فائض نسبي من القاعدة، يجرى التفاعل بصفة عامة عند درجة حرارة بين +80° مئوية و +150° مئوية. قد يكون للتسخين عن طريق أداة مفاعل ميكروويف تأثير مفيد على تفاعل التكثيف.
- 15

قد يوجد أيضا المشتق 1,2,4-triazole من الصيغة (V) الناتج عن طريق هذا التفاعل في أشكال توتومرية أخرى، مثلا (V-A) أو (V-B)



أو كخليط من التوتومرات.

- 20 يجرى نموذجيا تفاعل الاقتران (V) + (VI) ← (I) بمساعدة حفاز نحاس وقاعدة أمين:

["Chan-Lam coupling" conditions; see, for instance, D. M. T. Chan et al., Tetrahedron Lett. 44 (19), 3863-3865 (2003); J. X. Qiao and P. Y. S. Lam, Synthesis, 829-856 (2011); K. S. Rao and T.-S. Wu, Tetrahedron 68, 7735-7754 (2012)].

- 5 تكون حفازات النحاس المناسبة لهذه العملية تحديداً أملاح copper(II)، مثلاً copper(II) acetate، copper(II) trifluoromethanesulfonate أو copper(II) bromide. تتضمن قواعد أمين عملية، على سبيل المثال، triethylamine، N,N-diisopropylethylamine و 4-(N,N-dimethylamino)pyridine. يجرى التفاعل في مذيب عضوي خامل، مثلاً dichloromethane، 1,2-dichloroethane، methyl tert-butyl ether، 1,4-dioxane، tetrahydrofuran 10، acetonitrile، ethyl acetate، pyridine، toluene، 1,2-dimethoxyethane أو N,N-dimethylformamide، أو خليط من هذه المذيبات. على نحو أفضل، يستخدم pyridine كمذيب وقاعدة. يجرى الاقتران بصفة عامة عند درجة حرارة في نطاق من +20° مئوية إلى +120° مئوية، يفضل عند +20° مئوية إلى +70° مئوية. يكون لإشعاع الميكروويف المصاحب لذلك تأثير مفيد في هذا التفاعل أيضاً. 15

يمكن بسهولة فصل مشتقات phenyltriazole إنتحائية أيزومرية (Regioisomeric) التي تنشأ من تفاعل اقتران يحدث عند ذرات نيتروجين triazole أخرى [قارن: توتومرات (V-A)، (V-B)]، في هذه الحالة، من المنتج المستهدف (I) عن طريق تحليل كروماتوجرافي HPLC تقليدي.

- 20 يمكن تخليق مركب الصيغة (II) عن طريق الإجراءات الموصوفة في طلب براءة الاختراع الدولي رقم: 2011/104322 (I1) (انظر أيضاً برامج التخليق 1 (أ) و 1 (ب) أدناه).

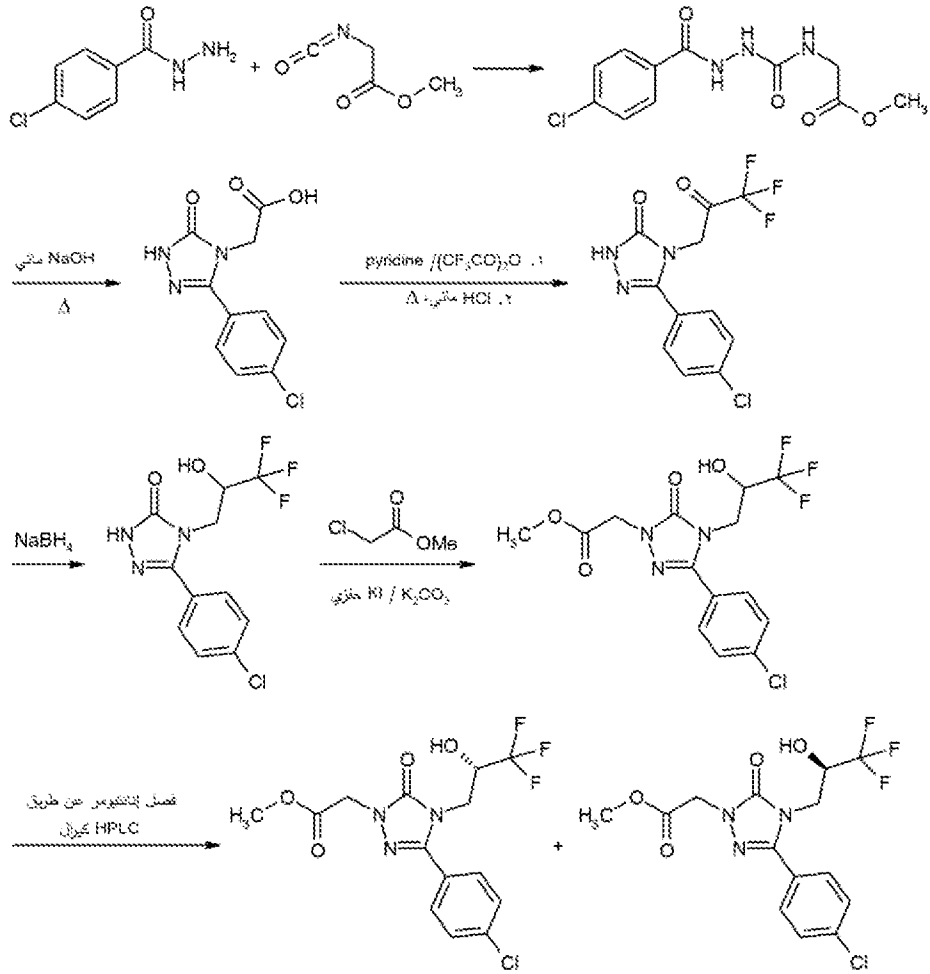
سواء أن تكون مركبات الصيغ (IV)، (IV-A)، (IV-B) و (VI) متاحة تجارياً، معروفة من الأدبيات، أو يمكن تحضيرها من المواد البادئة المتاحة بسهولة عن طريق تكييف الطرق

القياسية الموصوفة في الأدبيات. يمكن أيضا العثور على إجراءات تفصيلية ومراجع أدبية لتحضير المواد البادئة في الجزء التجريبي من قسم تحضير المواد البادئة والمركبات الوسيطة.

الوصف التفصيلي:

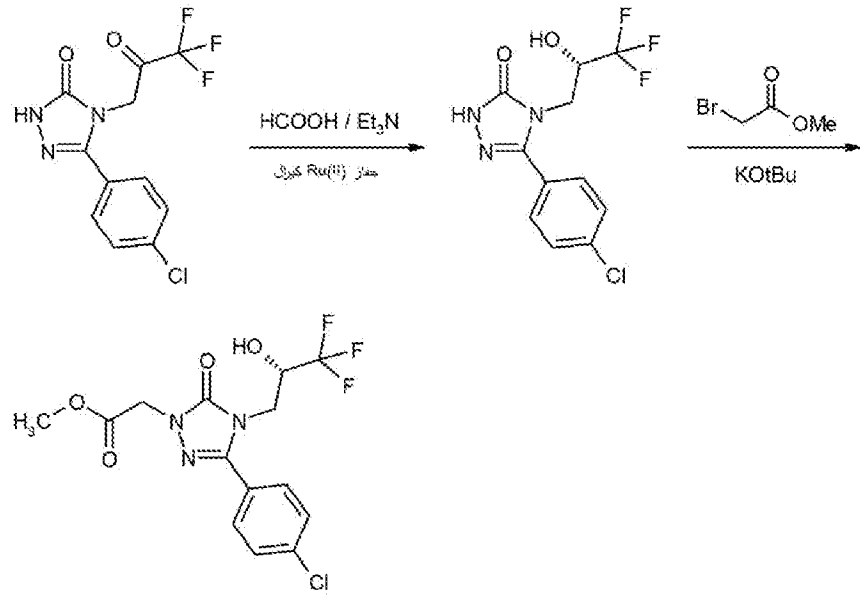
يمكن توضيح تحضير مركبات الاختراع بواسطة برامج التخليق التالية:

5 برنامج 1(أ)



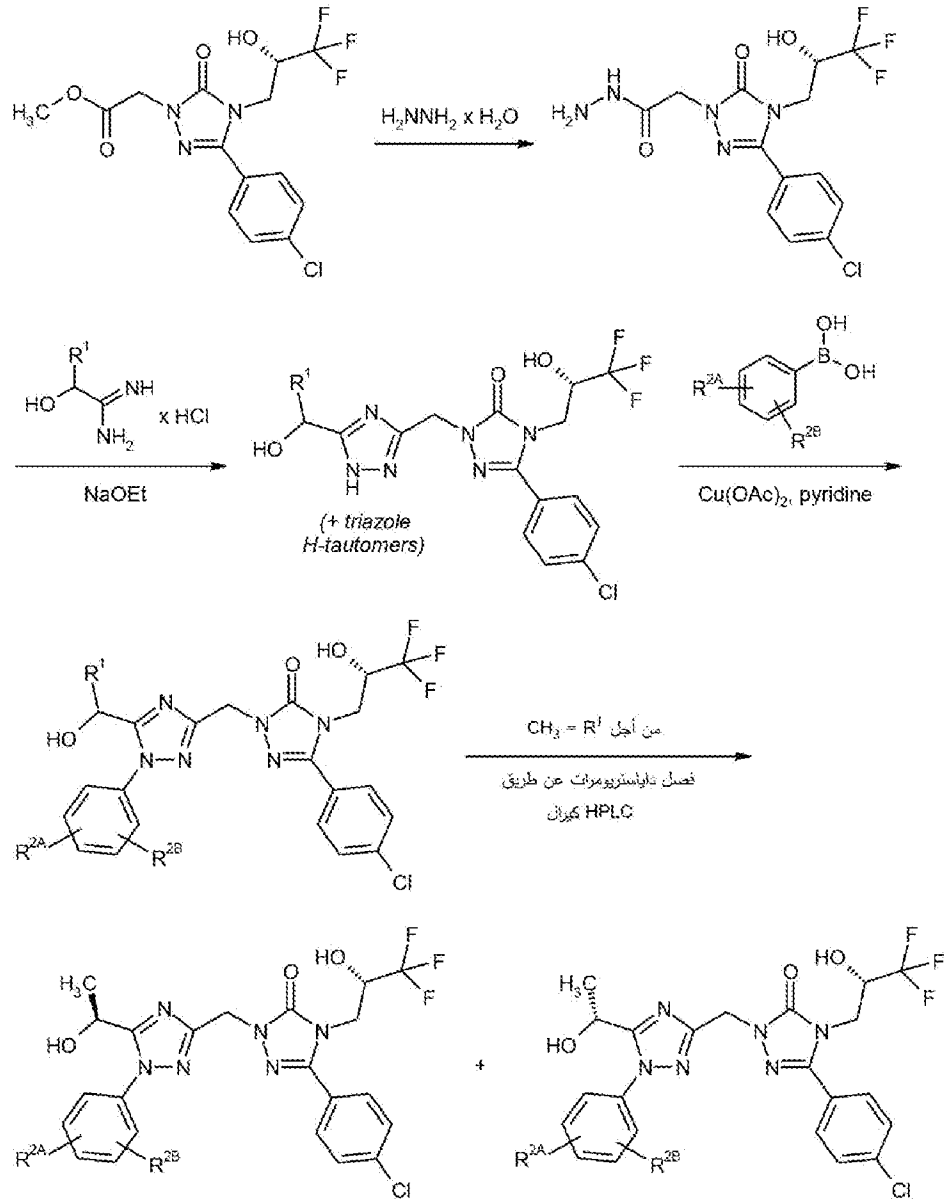
[قارن طلب براءة الاختراع الدولي رقم: 2011/104322 (أ1)].

برنامج 1(ب)



[قارن طلب براءة الاختراع الدولي رقم: 2011/104322 (أ1)].

برنامج 2



تستخدم مركبات الاختراع الحالي خواص فارماكولوجية مفضلة لمنع و/أو معالجة أمراض وحالات تسببها أمراض متنوعة في آدميين وثدييات أخرى.

5 في سياق الاختراع الحالي، المصطلح "معالجة (treatment)" أو "يعالج (treating)" يتضمن تثبيط، تأخير، تسكين، تخفيف، كبح، تقليل، أو التسبب في تأخر مرض، اضطراب، حالة، أو عرض، تطويرة و/أو تقدمه، و/أو أعراض لذلك. يتضمن المصطلح "منع (prevention)" أو "يمنع (preventing)" تقليل خطورة وجود، تراجع، أو المعاناة من مرض، اضطراب، حالة، أو عرض، تطويرة و/أو تقدمه، و/أو أعراض لذلك. المصطلح منع يتضمن الوقاية. قد تكون معالجة أو منع مرض، اضطراب، حالة، أو عرض جزئي أو كلي.

- خلال هذه الوثيقة، من أجل البساطة، يفضل استخدام صيغة المفرد عن صيغة الجمع، لكن تعني بصفة عامة أن تتضمن صيغة الجمع إذا لم يحدد خلاف ذلك. على سبيل المثال، يعني التعبير "طريقة لعلاج مرض في مريض، تشمل إعطاء مريض كمية مؤثرة من مركب الصيغة (I) (A method of treating a disease in a patient, comprising administering to a patient an effective amount of a compound of formula (I)) أن يتضمن معالجة متزامنة لأكثر من مرض واحد بالإضافة إلى إعطاء أكثر من مركب واحد من الصيغة (I).
- 5
- تكون المركبات من الاختراع الحالي معارضات مزدوجة قوية بدرجة كبيرة من مستقبلات vasopressin V1a و vasopressin V2. إضافة لذلك، تُظهر مركبات الاختراع تأثير مُدر للبول واضح في الجسم الحي بعد الإعطاء الفموي. بالتالي من المتوقع أن تكون مركبات الاختراع مفيدة بدرجة كبيرة كعوامل علاجية من أجل معالجة و/أو منع أمراض، تحديداً من أجل معالجة و/أو منع أمراض قلبية وعائية وأمراض كلَى.
- 10
- تتضمن الأمراض القلبية الوعائية في هذا السياق التي يمكن معالجتها و/أو منعها مع مركبات الاختراع، لكن بدون تحديد، ما يلي: فشل قلبي حاد مزمن متضمن فشل قلبي مزمن متفاقم (أو العلاج في المستشفيات من الفشل القلبي) وفشل قلبي احتقاني، ارتفاع ضغط الدم الشرياني، ارتفاع ضغط دم مقاوم، ارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي، مرض قلبي تاجي، ذبحة صدرية مستقرة وغير مستقرة، عدم اتساق النبض الأذيني والبطيني، اضطرابات نبضات الأذنين والبطين واضطرابات التوصيل، على سبيل المثال كتل أذينية بطينية من الدرجة I-III (AVB I-III)، زيادة النبضات فوق البطيني، الرجفان الأذيني، ارتعاش الأذنين، الرجفان البطيني، ارتعاش البطين، زيادة النبضات البطين، عدم انتظام نبضات القلب
- 15
- torsade-de-pointes، فرط انقباضات الأذنين والبطين، فرط الانقباضات في التقاطع بين الأذنين والبطين، عرض مرض الجيوب الأنفية، حالات فقدان الوعي، عدم انتظام نبضات القلب عند إعادة الدخول إلى العقدة الأذينية البطينية وعرض Wolff-Parkinson-White، عرض تاجي حاد (acute coronary syndrome) (ACS)، أمراض مناعة ذاتية بالقلب (التهاب التامور، التهاب الشغاف، التهاب الصمام، التهاب الأورطي، اعتلال بعضلة القلب)، صدمة مثلاً صدمة قلبية، صدمة إنتائية وصدمة حساسية، تمدد الأوعية الدموية، اعتلال عضلة قلب الملامك
- 20
- 25

- (انقباض البطين السابق لأوانه)، علاوة على ذلك، أمراض الانسداد التجلطي وأمراض فقر الدم الموضوعي مثلا اضطرابات التروية الطرفية، إصابة إعادة التروية، جلطات وريدية وشرمانية، قصور بعضلة القلب، اختلال الغشاء البطاني، تليف الأوعية الدقيقة والكبيرة (التهاب الأوعية الدموية) ولمنع عودة التضيق مثلا بعد علاجات انحلال الجلطات، قسرة الأوعية الدموية للمعوية عبر الجلد 5 (percutaneous transluminal angioplasty) (PTA)، قسرة الأوعية الدموية التاجية للمعوية عبر الجلد (percutaneous transluminal coronary angioplasty) (PTCA)، ازدراع القلب وعمليات القلب المفتوح، تصلب الشرايين، اضطرابات أيض الليبيد، نقص البروتين الليبيدي في الدم، خلل الليبيد في الدم، فرط glycerid ثلاثي في الدم، فرط الليبيد في الدم وفرط الليبيد في الدم المتحد، فرط الكوليسترول في الدم، فقد بروتين الليبيد beta من الدم، وجود sitosterol في الدم، داء الأورام الصفرة المنتشرة، مرض Tangier، البدانة، السمنة، عرض 10 أيضي، نوبات عابرة وبسبب فقر الدم الموضوعي، سكتة، أمراض قلبية وعائية التهابية، وأمراض طرفية وعائية قلبية، اضطرابات الدورة الدموية الطرفية، تشنجات الشرايين التاجية والشرايين الطرفية، وأوديميا، على سبيل المثال، أوديميا رئوية، أوديميا دماغية، أوديميا كلوية وأوديميا متعلقة بفشل القلب.
- 15 في سياق الاختراع الحالي، فإن المصطلح فشل قلبي يتضمن أيضا أشكال مرض خاصة أكثر أو متعلقة ببعضها مثل فشل قلبي أيمن، فشل قلبي أيسر، قصور شامل، اعتلال عضلة القلب بسبب فقر دم موضعي، اعتلال عضلة القلب الارتخائي، عيوب خلقية في القلب، عيوب صمام قلب، فشل القلب مع عيوب صمام القلب، ضيق الصمام الميترالي، قصور الصمام الميترالي، ضيق الصمام الأورطي، قصور الصمام الأورطي، ضيق الصمام ثلاثي الشرفات، قصور الصمام ثلاثي الشرفات، ضيق الصمام الرئوي، قصور الصمام الرئوي، عيوب صمام قلب متحدة، التهاب 20 عضلة القلب (التهاب عضلي قلبي)، التهاب عضلي قلبي مزمن، التهاب عضلي قلبي حاد، التهاب قلبي عضلي فيروسي، فشل قلبي بسبب مرض السكر، اعتلال عضلة القلب بسبب تسمم بواسطة الكحول، أمراض التخزين القلبي، فشل قلبي مع الحفاظ على الجزء المقتطع القذفي (HFpEF أو فشل قلبي انبساطي)، وفشل قلبي مع انخفاض الجزء المقتطع القذفي (HFREF أو فشل قلبي انقباضي). 25

- تكون المركبات طبقاً للاختراع مناسبة أيضاً لمعالجة و/أو منع أمراض كلوية، تحديداً قصور كلوي حاد ومزمن، وفشل كلوي حاد ومزمن. في سياق الاختراع الحالي، يشمل المصطلح قصور كلوي كل من الأعراض الحادة والمزمنة للقصور الكلوي، بالإضافة إلى أمراض الكلى المحددة والمتعلقة ببعضها مثل نقص التروية الكلوية، انخفاض ضغط الدم داخل الكلى، اعتلال بولي انسدادى، اعتلالات كبيبية كلوية، التهابات كبيبية كلوية، التهابات كبيبية كلوية حادة، تصلب الكبيبات، أمراض أنبوبية بين الأنسجة الخلوية، أمراض اعتلال الكلى مثل مرض كلوي أولي وخلفية، التهاب الكلية، أمراض كلوية مناعية مثل رفض ازدراع الكلى، أمراض كلوية يحثها معقد مناعي، اعتلال كلى تحته مواد سامة، اعتلال كلى يحثه وسط تبايني، اعتلال كلى بسبب مرض السكر وبدون مرض السكر، التهاب حوض الكلى، حويصلات كلوية، تصلب الكلى، تصلب الكلى بسبب ارتفاع ضغط الدم وعرض كلوي، الذي يمكن تمييزه تشخيصياً، على سبيل المثال، عن طريق الانخفاض غير الطبيعي لأجل creatinine و/أو إفراز الماء، زيادة غير طبيعية لتركيزات البول، النيتروجين، البوتاسيوم و/أو creatinine في الدم، تغير نشاط إنزيمات الكلى، على سبيل المثال، glutamyl synthetase، تغير أوزمولارية البول أو حجم البول، زيادة البول الزلالي الدقيق، البول الزلالي الكبير، إصابات الكبيبات والشرايين، التوسع الأنبوبي، فرط نسبة الفوسفات في الدم و/أو الحاجة إلى غسيل الكلى (dialysis). يشمل الاختراع الحالي أيضاً استخدام المركبات طبقاً للاختراع من أجل معالجة و/أو منع عواقب القصور الكلوي، على سبيل المثال أوديميا رئوية، فشل قلبي، تبولن الدم (uraemia)، فقر الدم، اضطرابات الالكتروليت (مثلاً، فرط البوتاسيوم في الدم، نقص الصوديوم في الدم) واضطرابات في العظم وأيض carbohydrate.
- تكون مركبات الاختراع الحالي مفيدة تحديداً لمعالجة و/أو منع العرض القلبي الكلوي (cardiorenal syndrome) (CRS) وأنواعه الفرعية المتنوعة. يشمل هذا المصطلح اضطرابات خاصة بالقلب والكليتين حيث أن الخلل الحاد أو المزمن في أحد الأعضاء يحثه خلل حاد أو مزمن لعضو آخر. تم تصنيف CRS فرعياً إلى خمسة أنواع معتمدة على العضو الذي يبدأ إصابته بالإضافة إلى حدة أو إزمان المرض (نوع 1: تطوير قصور الكلى الناتج عن فشل قلبي حاد لا تعويضي؛ نوع 2: فشل قلبي احتقاني مزمن يؤدي إلى قصور كلوي متقدم؛ نوع 3: قصور كلوي حاد ناتج عن الهبوط المفاجيء في وظائف الكلى؛ نوع 4: مرض كلوي مزمن يؤدي إلى إعادة

عرض قلبي؛ نوع 5: مرض نظامي يشمل كل من القلب والكليتين)، [انظر، مثلا، M. R. Kahn et al., Nature Rev. Cardiol. 10, 261–273 (2013)].

- تكون أيضا المركبات طبقا للاختراع مناسبة لمعالجة و/أو منع مرض كلوي متعدد التكيسات (polycystic kidney disease) (PCKD) ومرض إفراز ADH غير كاف (inadequate ADH secretion) (SIADH). علاوة على ذلك، تكون المركبات طبقا للاختراع مناسبة للاستخدام كمُدبر للبول من أجل معالجة أديمات وفي اضطرابات الالكتروليت، تحديدا نقص الصوديوم في الدم مع حجم الدم المفرط وحجم الدم الطبيعي.
- علاوة على ذلك، قد تستخدم المركبات طبقا للاختراع من أجل معالجة و/أو منع ظاهرة Raynaud أولية وثانوية، اضطرابات الدورة الدموية بالأوعية الدقيقة، العرج، اعتلالات عصبية طرفية ولاإرادية، اعتلالات الأوعية الدموية الدقيقة بسبب مرض السكر، اعتلال الشبكية بسبب مرض السكر، الفُرح الطرفية بسبب مرض السكر، غرغرينا، عرض CREST، اضطرابات حُمامية، فطار الأظافر، أمراض روماتيزمية، ومن أجل تعزيز التئام الجروح.
- إضافة لذلك، تكون المركبات طبقا للاختراع مناسبة لعلاج أمراض المسالك البولية وأمراض الجهاز البولي التناسلي الذكري والأنثوي، على سبيل المثال، عرض بروتاتاتا حميد (benign prostatic syndrome) (BPS)، تضخم بروتاتاتا حميد (benign prostatic hyperplasia) (BPH)، تمدد بروتاتاتا حميد (benign prostatic enlargement) (BPE)، انسداد مخرج المثانة (bladder outlet obstruction) (BOO)، أعراض مسالك بولية أقل (lower urinary tract syndromes) (LUTS)، فرط نشاط المثانة العصبية (neurogenic overactive bladder) (OAB)، التهاب المثانة الخلالي (interstitial cystitis) (IC)، سلس بولي (urinary incontinence) (UI)، على سبيل المثال سلس بولي مختلط، مُحث، إجهادي وفيضي (mixed, urge, stress and overflow incontinence) (MUI، UUI، SUI، OUI)، آلام بالحوض، عدم القدرة على الانتصاب والضعف الجنسي الأنثوي.

- تستخدم أيضا المركبات طبقاً للاختراع من أجل معالجة و/أو منع أمراض التهابية،
أمراض رئوية، مرض انسداد رئوي مزمن (chronic obstructive pulmonary disease)
(COPD)، عرض ضيق تنفس حاد (acute respiratory distress syndrome) (ARDS)،
إصابة حادة بالرئة (ALI) (acute lung injury)، نقص alpha-1-antitrypsin
5 (alpha-1-antitrypsin deficiency) (AATD)، تليف رئوي، انتفاخ الرئة (مثلا، انتفاخ الرئة
بسبب التدخين) وتليف كيسي (cystic fibrosis) (CF). إضافة لذلك، قد تستخدم المركبات طبقاً
للاختراع من أجل معالجة و/أو منع ارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي (PAH) وأشكال أخرى من
ارتفاع ضغط الدم الرئوي (PH)، متضمنة ارتفاع ضغط دم رئوي يصاحبه مرض بالبطين الأيسر،
إصابة بعدوى HIV، فقر الدم المنجلي، الجلطات الدموية (thromboembolism) (CTEPH)،
10 الساركويد، مرض انسداد رئوي مزمن (COPD) أو تليف رئوي.
- إضافياً، قد تستخدم المركبات طبقاً للاختراع من أجل معالجة و/أو منع تليف الكبد،
الاستسقاء، مرض السكر ومضاعفات مرض السكر على سبيل المثال، اعتلال عصبي واعتلال
كلوي. إضافياً، تكون المركبات من الاختراع مناسبة لمعالجة و/أو منع اضطرابات الجهاز العصبي
المركزي مثل حالات القلق والاكتئاب، مياة زرقاء بالعين وسرطان، تحديدا أورام رئوية، وعلى سبيل
15 المثال معالجة اختلال ضربات القلب اليومية مثل اضطرابات الرحلات اليومية الطويلة والعمل
بنظام الورديات.
- علاوة على ذلك، قد تكون المركبات طبقاً للاختراع مفيدة لمعالجة و/أو منع حالات الألم،
أمراض الغدد الكظرية، على سبيل المثال، ورم القواتم وسكتة الكظرية، أمراض معوية، على سبيل
المثال، مرض Crohn والإسهال، اضطرابات الدورة الشهرية، على سبيل المثال، عسر الطمث، أو
20 أمراض بطانة الرحم، الولادة المبكرة وانحلال المخاض.
- نظراً لنمط نشاطها وانتقائيتها، يعتقد أن المركبات من الاختراع الحالي مناسبة تحديداً من
أجل معالجة و/أو منع فشل قلبي حاد ومزمن، عرض كلوي قلبي (من نوع 1-5)، نقص صوديوم
الدم مع زيادة في حجم الدم ومع حجم دم طبيعي، تليف الكبد، الاستسقاء، أوديميا، وعرض إفراز
ADH غير ملائم (SIADH).

تتميز جيدا الأمراض المذكورة أعلاه في آدميين، لكن توجد أيضا مع مسببات المرض المقارنة في الثدييات الأخرى، وقد تعالج بمركبات وطرق الاختراع الحالي.

بالتالي، يتعلق الاختراع الحالي إضافيا باستخدام المركبات طبقا للاختراع من أجل معالجة و/أو منع أمراض، بصفة خاصة الأمراض المذكورة أعلاه.

5 يتعلق الاختراع الحالي إضافيا باستخدام المركبات طبقا للاختراع من أجل تحضير تركيبة دوائية من أجل معالجة و/أو منع أمراض، بصفة خاصة الأمراض المذكورة أعلاه.

يتعلق الاختراع الحالي إضافيا باستخدام المركبات طبقا للاختراع بطريقة من أجل معالجة و/أو منع أمراض، بصفة خاصة الأمراض المذكورة أعلاه.

10 يتعلق الاختراع الحالي إضافيا بطريقة من أجل معالجة و/أو منع أمراض، بصفة خاصة الأمراض المذكورة أعلاه، عن طريق استخدام كمية مؤثرة من واحد على الأقل من المركبات طبقا للاختراع.

15 قد تعطى مركبات الاختراع الحالي كعامل دوائي فردي أو في اتحاد مع عوامل علاجية إضافية واحدة أو أكثر طالما أن هذا الاتحاد لا يؤدي إلى تأثيرات جانبية غير مرغوبة و/أو غير مقبولة. يتضمن علاج الاتحاد إعطاء صياغة جرعة دوائية فردية تحتوي على مركب الصيغة (أ)، كما تحدد أعلاه، وواحد أو أكثر من العوامل العلاجية الإضافية، بالإضافة إلى إعطاء مركب الصيغة (أ) وكل عامل علاجي إضافي في صياغة جرعة دوائية منفصلة خاصة به. على سبيل المثال، قد يعطى مركب الصيغة (أ) وعامل علاجي إلى المريض معا في تركيبة جرعة فموية فردية (ثابتة) مثلا قرص أو كبسولة، أو قد يعطى كل عامل في صياغات جرعة منفصلة.

20 عند استخدام صياغات جرعة منفصلة، قد يعطى مركب الصيغة (أ) وعامل علاجي إضافي واحد أو أكثر أساسيا في نفس الوقت (أي، بشكل متزامن) أو عند أزمنة متعاقبة بشكل منفصل (أي، بالتتابع).

تحديدا، قد تستخدم مركبات الاختراع الحالي في اتحاد ثابت أو منفصل مع

نيترات عضوية ومأخوذين NO، على سبيل المثال sodium nitroprusside، nitroglycerine،
isosorbide mononitrate، isosorbide dinitrate، molsidomine أو SIN-1، و NO
مستشق؛

مركبات تثبط انحلال guanosine monophosphate دائري (cGMP)، على سبيل المثال
5 مثبطات (PDE) phosphodiesterases 1، 2 و/أو 5، تحديداً مثبطات PDE 5 مثل
sildenafil، vardenafil، tadalafil، udenafil، dasantafil، avanafil، mirodenafil أو
؛lodenafil

عوامل موجبة - انتحائية للداخل، على سبيل المثال glycosides قلبية (digoxin) ومعضدات
-beta مولدة adrenalin ومولدة dopamine مثلاً isoproterenol، adrenalin،
10 noradrenalin، dopamine أو dobutamine؛

ببتيدات مدرة للصوديوم في البول، مثل "ببتيد أذيني مدر للصوديوم في البول
(atrial natriuretic peptide) (ANP، anaritide)، "ببتيد مدر للصوديوم في البول من نوع
B (B-type natriuretic peptide) أو "ببتيد مخي مدر للصوديوم في البول
(brain natriuretic peptide) (BNP، nesiritide)، "ببتيد مدر للصوديوم في البول من
15 نوع-C (C-type natriuretic peptide) (CNP) و urodilatin؛

مواد حساسية للكالسيوم، مثل وبصورة مفضلة levosimendan؛

منشطات غير معتمدة على NO والدم من guanylate cyclase قابل للذوبان (sCG)، مثلاً
بصفة محددة cinaciguat وأيضا المركبات الموصوفة في الطلب الدولي رقم: 01/19355،
الطلب الدولي رقم: 01/19776، الطلب الدولي رقم: 01/19778، الطلب الدولي رقم:
20 01/19780، الطلب الدولي رقم: 02/070462، والطلب الدولي رقم: 02/070510؛

محفزات (SGC) guanylate cyclase غير معتمدة على NO، لكنها تعتمد على الدم، مثلاً
بالتحديد riociguat، vericiguat وأيضا المركبات الموصوفة في الطلب الدولي رقم:
00/06568، الطلب الدولي رقم: 00/06569، الطلب الدولي رقم: 02/42301، الطلب الدولي

رقم: 03/095451، الطلب الدولي رقم 147809 / 2011، الطلب الدولي رقم: 2012/004258، الطلب الدولي رقم 2012/028647 والطلب الدولي رقم 2012/059549؛

مثبطات elastase خلية متعادلة الصبغ آدمية (human neutrophil elastase) (HNE)،
مثلاً sivelestat أو DX-890 (reltran)؛

5 مركبات تثبيط تسلسل تحويل إشارة، تحديداً مثبطات كيناز tyrosine و/أو serine/threonine،
على سبيل المثال regorafenib، bosutinib، nilotinib، dasatinib، nintedanib،
brivanib، imatinib، telatinib، axitinib، cediranib، sunitinib، sorafenib،
lestaurtinib، canertinib، lapatinib، erlotinib، gefitinib، vatalanib، pazopanib،
pelitinib أو semaxanib أو tendutinib؛

10 مركبات تؤثر على أيض طاقة القلب، على سبيل المثال وبصورة مفضلة
ranolazine، dichloracetate، etomoxir أو trimetazidine، أو معضدات مستقبل
adenosine A1 كلي أو جزئي؛

مركبات تؤثر على معدل ضربات القلب، على سبيل المثال والتفضيل ivabradine؛

15 منشطات myosin قلبية، على سبيل المثال والتفضيل omecamtiv mecarbil
(CK-1827452)؛

عوامل لها تأثير مضاد للتخثر، مثلاً وبصورة مفضلة من مجموعة مثبطات جميع الصفائح
الدموية، مضادات التجلط أو مواد محللة fibrin الأولى؛

العوامل المخفضة لضغط الدم، مثلاً وبصورة مفضلة من مجموعة معارضات الكالسيوم، معارضات
angiotensin All، مثبطات ACE، مثبطات vasopectidase، معارضات endothelin،

20 مثبطات renin، معيقات alpha، معيقات beta، معارضات مستقبل قشري معدني ومُدرات بول؛
و/أو

عوامل تعديل أيض الدهون، مثلاً وبصورة مفضلة من مجموعة معضدات
مستقبل درقي، مثبطات تخليق كوليسترول، مثلاً وبصورة مفضلة مثبطات

HMG-CoA reductase أو مثبطات تخليق squalene، مثبطات ACAT، مثبطات CETP،
مثبطات MTP، معضدات PPAR-alpha، PPAR-gamma و/أو
PPAR-delta، مثبطات امتصاص كوليسترول، مثبطات lipase، مواد امتزاز حمض صفراوي
بوليمري (polymeric gallic acid)، مثبطات إعادة امتصاص حمض صفراوي ومعارضات
بروتين دهني (أ). 5

يفضل أن تعني العوامل المضادة للتخثر على أنها مركبات من مجموعة مثبطات تجميع
الصفائح الدموية، مضادات التجلط ومواد محللة fibrin الأولى.

في تجسيد مفضل للاختراع، تعطى المركبات طبقاً للاختراع في اتحاد مع مثبط تجميع
الصفائح الدموية، على سبيل المثال والتفضيل aspirin، clopidogrel، ticlopidine أو
dipyridamole. 10

في تجسيد مفضل للاختراع، تعطى المركبات طبقاً للاختراع في اتحاد مع مثبط
thrombin، على سبيل المثال والتفضيل ximelagatran، dabigatran، melagatran،
bivalirudin أو enoxaparin.

في تجسيد مفضل للاختراع، تعطى المركبات طبقاً للاختراع في اتحاد مع معارض
GPIIb/IIIa، على سبيل المثال والتفضيل tirofiban أو abciximab. 15

في تجسيد مفضل للاختراع، تعطى المركبات طبقاً للاختراع في اتحاد مع مثبط عامل
Xa، على سبيل المثال والتفضيل rivaroxaban، apixaban، otamixaban، fidexaban،
razaxaban، fondaparinux، idraparinux، DU-176b، PMD-3112، YM-150،
KFA-1982، EMD-503982، MCM-17، MLN-1021، DX 9065a، DPC 906،
JTV 803، SSR-126512 أو SSR-128428. 20

في تجسيد مفضل للاختراع، تعطى المركبات طبقاً للاختراع في اتحاد مع heparin أو
مشتق heparin له وزن جزيئي جرامي منخفض (LMW).

في تجسيد مفضل للاختراع، تعطى المركبات طبقاً للاختراع في اتحاد مع معارض فيتامين K، على سبيل المثال والتفضيل coumarin.

إن العوامل المخفضة لضغط الدم تفهم بصورة مفضلة أنها تعني مركبات من المجموعة: معارضات الكالسيوم، معارضات ACE، مثبطات angiotensin All، مثبطات ACE، مثبطات vasopectidase 5 معارضات endothelin، معارضات renin، مثبطات alpha، معيقات beta، معارضات مستقبل قشري معدني ومُددرات بول.

في تجسيد مفضل للاختراع، تعطى المركبات طبقاً للاختراع في اتحاد مع معارض كالسيوم، على سبيل المثال والتفضيل diltiazem، verapamil، amlodipine، nifedipine أو .

في تجسيد مفضل للاختراع، تعطى المركبات طبقاً للاختراع في اتحاد مع معيق مستقبل alpha-1 10، على سبيل المثال والتفضيل prazosin أو tamsulosin.

في تجسيد مفضل للاختراع، تعطى المركبات طبقاً للاختراع في اتحاد مع معيق beta، على سبيل المثال والتفضيل alprenolol، pindolol، timolol، atenolol، propranolol، mepindolol، nadolol، metipranolol، bupranolol، penbutolol، oxprenolol، carteolol، bisoprolol، celiprolol، betaxolol، metoprolol، sotalol، carazolol 15، epanolol، nebivolol، landiolol، adaprolol، carvedilol، labetalol، esmolol أو .bucindolol.

في تجسيد مفضل للاختراع، تعطى المركبات طبقاً للاختراع في اتحاد مع معارض مستقبل angiotensin All، على سبيل المثال والتفضيل valsartan، candesartan، losartan، azilsartan 20، eprosartan، olmesartan، irbesartan، telmisartan.

في تجسيد مفضل للاختراع، تعطى المركبات طبقاً للاختراع في اتحاد مع مثبط vasopectidase 20 أو مثبط endopeptidase متعادل (NEP) (neutral endopeptidase)، على سبيل المثال والتفضيل omapatrilat، sacubitril، AVE-7688 أو .

- في تجسيد مفضل للاختراع، تعطى المركبات طبقاً للاختراع في اتحاد مع معارض مستقبل
angiotensin All مزدوج/ مثبت (ARNI) NEP، على سبيل المثال والتفضيل LCZ696.
- في تجسيد مفضل للاختراع، تعطى المركبات طبقاً للاختراع في اتحاد مع مثبت ACE،
على سبيل المثال والتفضيل enalapril، captopril، lisinopril، ramipril، delapril،
5 .trandopril أو perindopril، quinopril، fosinopril.
- في تجسيد مفضل للاختراع، تعطى المركبات طبقاً للاختراع في اتحاد مع معارض
endothelin، على سبيل المثال والتفضيل bosentan، darusentan، ambrisentan،
sitaxsentan أو tezoesentan.
- في تجسيد مفضل للاختراع، تعطى المركبات طبقاً للاختراع في اتحاد مع مثبت renin،
10 على سبيل المثال والتفضيل aliskiren، SPP-600 أو SPP-800.
- في تجسيد مفضل للاختراع، تعطى المركبات طبقاً للاختراع في اتحاد مع معارض مستقبل
قشري معدني، على سبيل المثال والتفضيل finerenone، spironolactone، canrenone،
potassium canrenoate أو eplerenone.
- في تجسيد مفضل للاختراع، تعطى المركبات طبقاً للاختراع في اتحاد مع مُدر للبول، على
15 سبيل المثال والتفضيل furosemide، bumetanide، piretanide، torsemide،
xipamide، hydrochlorothiazide، chlorothiazide، bendroflumethiazide،
polythiazide، methyclothiazide، hydroflumethiazide، indapamide،
quinethazone، metolazone، chlorothalidone، trichloromethiazide،
20 .triamterene أو amiloride، mannitol.
- من المفهوم أن العوامل المعدلة لأبيض الدهن تعني بصورة مفضلة مركبات من مجموعة
مثبطات CETP، معضدات مستقبل درقي، مثبطات تخليق كوليسترول مثل مثبطات
تخليق HMG-CoA reductase أو squalene، مثبطات ACAT، مثبطات MTP، معضدات
PPAR-alpha، PPAR-gamma و/أو PPAR-delta، مثبطات امتصاص كوليسترول،

مواد امتزاز حمض صفراوي بوليمري، مثبطات إعادة امتصاص حمض صفراوي، مثبطات lipase ومعارضات بروتين دهني (أ).

في تجسيد مفضل للاختراع، تعطى المركبات طبقاً للاختراع في اتحاد مع مثبط CETP، على سبيل المثال والتفضيل dalcetrapib، anacetrapib، BAY 60-5521 أو لقاح CETP (Avant) 5.

في تجسيد مفضل للاختراع، تعطى المركبات طبقاً للاختراع في اتحاد مع معضد مستقبل درقي، على سبيل المثال والتفضيل D-thyroxine، 3,5,3'-triiodothyronine (T3)، CGS 23425 أو axitirome (CGS 26214).

في تجسيد مفضل للاختراع، تعطى المركبات طبقاً للاختراع في اتحاد مع مثبط HMG-CoA reductase من صنف statins، على سبيل المثال والتفضيل lovastatin، 10 pravastatin، simvastatin، fluvastatin، atorvastatin، rosuvastatin أو pitavastatin.

في تجسيد مفضل للاختراع، تعطى المركبات طبقاً للاختراع في اتحاد مع مثبط تخليق squalene، على سبيل المثال والتفضيل BMS-188494 أو TAK-475.

في تجسيد مفضل للاختراع، تعطى المركبات طبقاً للاختراع في اتحاد مع مثبط ACAT، على سبيل المثال والتفضيل avasimibe، pactimibe، melinamide، eflucimibe أو SMP-797. 15

في تجسيد مفضل من الاختراع، تعطى المركبات طبقاً للاختراع في اتحاد مع مثبط MTP على سبيل المثال والتفضيل implitapide، R-103757، BMS-201038 أو JTT-130.

في تجسيد مفضل من الاختراع، تعطى المركبات طبقاً للاختراع في اتحاد مع معضد PPAR-gamma، على سبيل المثال والتفضيل pioglitazone أو rosiglitazone. 20

في تجسيد مفضل من الاختراع، تعطى المركبات طبقاً للاختراع في اتحاد مع معضد PPAR-delta، على سبيل المثال والتفضيل GW-501516 أو BAY 68-5042.

- في تجسيد مفضل من الاختراع، تعطى المركبات طبقاً للاختراع في اتحاد مع مثبط امتصاص كوليسترول، على سبيل المثال والتفضيل ezetimibe، tiqueside أو .pamaqueside
- 5 في تجسيد مفضل من الاختراع، تعطى المركبات طبقاً للاختراع في اتحاد مع مثبط lipase، مثل ويفضل orlistat.
- في تجسيد مفضل من الاختراع، تعطى المركبات طبقاً للاختراع في اتحاد مع أداة امتزاز حمض صفراوي بوليمري، على سبيل المثال والتفضيل cholestyramine، colestipol، colestimid أو Cholestagel، colesolvam.
- 10 في تجسيد مفضل من الاختراع، تعطى المركبات طبقاً للاختراع في اتحاد مع مثبط إعادة امتصاص حمض صفراوي، على سبيل المثال والتفضيل مثبطات ASBT (=IBAT) مثل AZD-7806، S-8921، AK-105، BARI-1741، SC-435 أو SC-635.
- في تجسيد مفضل من الاختراع، تعطى المركبات طبقاً للاختراع في اتحاد مع معارض بروتين ليبيدي (أ)، على سبيل المثال والتفضيل gemcabene calcium (CI-1027) أو .nicotinic acid
- 15 في تجسيد مفضل تحديداً، تعطى المركبات من الاختراع الحالي في اتحاد مع واحد أو أكثر من العوامل العلاجية الإضافية الأخرى المنتقاة من المجموعة المتكونة من مُدرات البول، معارضات angiotensin All، مثبطات ACE، معيقات مستقبل beta، معارضات مستقبل قشري معدني، نيتراتات عضوية، مانحين NO، منشطات guanylate cyclase قابلة للذوبان (sGC)، محثات guanylate cyclase القابلة للذوبان وعوامل موجبة - انتحائية للداخل.
- 20 بالتالي، في تجسيد إضافي، يتعلق الاختراع الحالي بتركيبات دوائية تشمل واحد على الأقل من المركبات طبقاً للاختراع وواحد أو أكثر من العوامل العلاجية الإضافية من أجل معالجة و/أو منع أمراض، بصفة خاصة الأمراض المذكورة أعلاه.

علاوة على ذلك، قد تستخدم المركبات من الاختراع الحالي، كما هي أو في تركيبات، في البحث والتشخيص، أو كمعايير مرجعية تحليلية، إلخ، المعروفة جيداً في الفن.

عند إعطاء مركبات الاختراع الحالي كأدوية، إلى آدميين وثندييات أخرى، يمكن إعطاءها بذاتها أو كتركيبية دوائية محتوية، على سبيل المثال، على 0.1% إلى 99.5% (يفضل أكثر، 5 0.5% إلى 90%) من المقوم النشط في اتحاد مع واحد أو أكثر من المواد المسوغة المقبولة دوائياً.

بالتالي، في جانب آخر، يتعلق الاختراع الحالي بتركيبات دوائية تشمل واحد على الأقل من المركبات طبقاً للاختراع، بصورة تقليدية معاً مع واحد أو أكثر من المواد المسوغة الخاملة، غير السامة، المناسبة دوائياً، وباستخدامها لمعالجة و/أو منع أمراض، بصفة خاصة الأمراض المذكورة أعلاه.

10 تعمل المركبات طبقاً للاختراع على نطاق شامل و/أو موضعياً. من أجل هذا الغرض، يمكن تعاطيها بطريقة مناسبة، مثل الطرق الفموية، غير المعوية، الرئوية، الأنفية، عبر اللسان، تحت اللسان، شديداً، شرجياً، داخل الأدمة، عبر الأدمة، عبر القرنية، داخل الأذن أو موضعياً، أو كغرسة أو كدعامة.

من أجل طرق الإعطاء، يمكن إعطاء المركبات طبقاً للاختراع في أشكال تطبيق مناسبة.

15 أشكال تطبيق المناسبة للإعطاء الفموي هي التي تعمل طبقاً لحالة الفن وتوصيل المركبات

طبقاً للاختراع بسرعة و/أو بطريقة مُعدّلة، والتي تحتوي على المركبات طبقاً للاختراع في شكل بلوري، غير متبلور و/أو مذاب، مثل الأقراص (أقراص مغلقة أو غير مغلقة، على سبيل المثال مع أغلفة مقاومة للعصارة المعوية أو أغلفة غير قابلة للذوبان أو مذابة مع التأخير والتحكم في إطلاق

20 المركب طبقاً للاختراع)، أقراص تتفكك بسرعة في الفم، أو أغشية/رقاقات، أغشية/ مواد مجمدة بالتبريد، كبسولات (على سبيل المثال كبسولات جيلاتين صلب أو رخو)، أقراص مغلقة بالسكر،

حبيبات، كريات، مساحيق، مستحلبات، معلقات، رش هوائي أو محاليل.

يمكن إجراء التطبيق غير المعوي بدون خطوة الامتصاص (مثلاً في الوريد، في الأورطي، في القلب، في العمود الشوكي أو في الجزء القطني) أو مع الامتصاص (في العضل، تحت الجلد، عبر الجلد، فوق الجلد أو في الغشاء البريتوني). تتضمن أشكال تطبيق مناسبة للإعطاء غير

المعوي مستحضرات الحقن والتشريب في شكل محاليل، معلقات، مستحلبات، مجفدات أو مساحيق معقمة.

تتضمن الأشكال المناسبة لطرق التطبيق الأخرى، على سبيل المثال مستحضرات دوائية للاستنشاق (مثلا بخاخات مسحوق، رذاذات)، نقط للأنف، محاليل أو رش للأنف، أقراص أو كبسولات للإعطاء عبر للسان، تحت اللسان، أو شديا (مثلا أقراص طبية، ملابس)، تحاميل، مستحضرات للأذن والعين (مثلا، قطرات، مراهم)، كبسولات مهبلية، معلقات مائية (غسول، خلطات للرج)، معلقات محبة لليبيد، مراهم، كريمات، حليب، معاجين، رغوات، مساحيق تعفير، أنظمة علاجية عبر الجلد (مثل اللصقات)، مواد للغرس أو دعامات.

5
10
في تجسيد مفضل، تتوافر التركيبية الدوائية المشتملة على مركب من الصيغة (I) كما تحدد أعلاه في شكل مناسب للإعطاء الفموي. في تجسيد مفضل آخر، تتوافر التركيبية الدوائية المشتملة على مركب من الصيغة (I) كما تحدد أعلاه في شكل مناسب للإعطاء داخل الوريد.

15
يمكن تحويل المركبات طبقا للاختراع إلى أشكال التطبيق المذكورة بطريقة معروفة بذاتها عن طريق الخلط مع مواد مسوغة مناسبة دوائيا، غير سامة، خاملة. تتضمن هذه المواد المسوغة، ضمن غيرها، مواد حاملة (على سبيل المثال سليولوز بلورة دقيقة، لاكتوز، mannitol)، مذيبات (مثل polyethylene glycols سائلة)، مستحلبات (مثلا sodium dodecylsulphate)، منشطات سطح (مثلا polyoxysorbitan oleate)، عوامل تشتيت (مثلا polyvinylpyrrolidone)، بوليمرات صناعية وطبيعية (مثلا زلال)، مواد مثبتة (مثل مضادات للأكسدة مثل ascorbic acid)، مواد ملونة (مثل أصباغ غير عضوية مثل أكسيدات حديد) ومادة منكهة و/أو مواد لتغيير الرائحة.

20
الجرعة المفضلة من مركب الاختراع الحالي هي أقصى جرعة يتحملها مريض ولا تظهر تأثيرات جانبية ضارة. بصورة توضيحية، قد يعطى مركب الاختراع الحالي عن غير الطريق المعوي عند جرعة من حوالي 0.001 إلى حوال 10 مجم/كجم، يفضل حوالي 0.01 إلى حوالي 1 مجم/كجم من وزن الجسم. في الإعطاء الفموي، يكون نطاق الجرعة التمثيلي حوالي 0.01 إلى 100

مجم/ كجم، يفضل حوالي 0.01 إلى 20 مجم/ كجم ويفضل أكثر 0.1 إلى 10 مجم/ كجم من وزن الجسم. النطاقات المتوسطة مع القيم المذكورة أعلاه يعني أنها جزء من الاختراع.

مع ذلك، قد تختلف مستويات التجريع الفعلية والمسار الزمني لإعطاء المقومات النشطة في التركيبات الدوائية من الاختراع للحصول على كمية من المقوم النشط الفعال لتحقيق الاستجابة العلاجية المرغوبة من أجل مريض محدد، التركيبة وطريقة الإعطاء، بدون أن يكون سام للمريض. 5 لذلك قد يكون من الضروري عند الملاءمة انحراف الكميات المذكورة، بالتحديد كدالة على السن، الجنس، وزن الجسم، النظام الغذائي والصحة العامة للمريض، الإتاحة الحيوية والخواص الدوائية الديناميكية للمركب المحدد وطريقة إعطاؤه، الزمن أو الفاصل الزمني الذي يحدث عنده الإعطاء، نظام التجريع المنتقى، استجابة المريض الفردي للمقوم النشط، المرض الخاص الذي يعاني منه، 10 درجة المعاناة أو شدة المرض، نوع المعالجة المتفق عليها (أي، التفاعل البيئي لمركب الاختراع مع العلاجات الأخرى المعطاة بصورة مشتركة)، والظروف الأخرى ذات الصلة.

بذلك، في بعض الأحيان تكون الكمية الأقل من الكمية المذكورة مسبقاً مرضية، بينما في الحالات الأخرى يجب تجاوز الحد الأعلى المذكور. تبدأ المعالجة بجرعات أصغر، التي تكون أقل من الجرعة المثلى للمركب. بعد ذلك، قد تزداد الجرعة عن طريق الزيادات الصغيرة حتى الوصول إلى التأثير الأمثل تحت هذه الظروف. للملاءمة، يُقسّم إجمالي الجرعة اليومية ويُعطى في جرعات 15 فردية منفصلة خلال اليوم.

طرق تطبيق الاختراع صناعياً

توضح التجسيديات التمثيلية التالية الاختراع. لا يقتصر الاختراع على الأمثلة.

مالم يذكر خلاف ذلك فإن النسب المئوية في الاختبارات والأمثلة التالية تكون بالوزن؛ 20 الأجزاء بالوزن. تعتمد كل من نسب المذيب، نسب التخفيف والتركيزات من أجل سائل/ محاليل سائل على الحجم.

الأمثلة

الاختصارات والمقاطع الأولية

acetyl	Ac
مائي (محلول)	aq.
عريض (إشارة 1H NMR)	br.
حفزي	cat.
مركز	conc.
مزدوج (إشارة 1H NMR)	d
تأين كيميائي مباشر (MS)	DCI
فائض دايس تريومري	d.e.
N,N-dimethylformamide	DMF
dimethylsulfoxide	DMSO
تأين ارتطام الكترون (MS)	EI
مكافئ (مكافئات)	eq.
تأين رش كهربي (MS)	ESI
Ethyl	Et
ساعة (ساعات)	h
مقياس طيف رنين مغناطيسي نووي بروتون	1H NMR
تحليل كروماتوجرافي سائل عالي الأداء	HPLC
مقياس طيف كتلة مقترن مع تحليل كروماتوجرافي سائل	LC/MS
متعدد (إشارة 1H NMR)	m

methyl	Me
دقيقة (دقائق)	min
مقياس طيف كتلة	MS
methyl tert-butyl ether	MTBE
نسبة كتلة إلى شحنة (MS)	m/z
نظريا (إنتاجية كيميائية)	of th.
رباعي (إشارة 1H NMR)	q
كمي (إنتاجية)	quant.
راسيمي	rac
عامل استبقاء TLC	Rf
طور معكوس (HPLC)	RP
درجة حرارة الغرفة	rt
زمن استبقاء (HPLC)	Rt
مفرد (إشارة 1H NMR)	s
مشبع (محلول)	sat.
تحليل كروماتوجرافي مائع فائق الحرج	SFC
ثلاثي (إشارة 1H NMR)	t
tert-butyl	tBu
ثلاثي	tert

trifluoroacetic acid TFA

tetrahydrofuran THF

تحليل كروماتوجرافي طبقة رقيقة TLC

أشعة فوق بنفسجية UV

طرق LC/MS و HPLC

طريقة 1 (LC/MS):

الأداة: نظام Waters Acquity SQD UPLC؛ العمود: Waters Acquity UPLC

5 HSS T3 1.8 ميكرو، 50 مم × 1 مم؛ مادة التصفية (أ): 1 لتر ماء + 0.25 مليلتر 99% formic acid، مادة التصفية (ب): 1 لتر acetonitrile + 0.25 مليلتر 99% formic acid؛ مستوى متدرج: صفر دقيقة 90% (أ) ← 1.2 دقيقة 5% (أ) ← 2 دقيقة 5% (أ)؛ الفرن: 50° مئوية؛ معدل التدفق: 0.40 مليلتر/دقيقة؛ كشف UV: 208-400 نانومتر.

طريقة 2 (LC/MS):

الأداة: نظام Waters Acquity SQD UPLC؛ العمود: Waters Acquity UPLC

10 HSS T3 1.8 ميكرو، 50 مم × 1 مم؛ مادة التصفية (أ): 1 لتر ماء + 0.25 مليلتر 99% formic acid، مادة التصفية (ب): 1 لتر acetonitrile + 0.25 مليلتر 99% formic acid؛ مستوى متدرج: صفر دقيقة 95% (أ) ← 6 دقائق 5% (أ) ← 7.5 دقيقة 5% (أ)؛ الفرن: 50° مئوية؛ معدل التدفق: 0.35 مليلتر/دقيقة؛ كشف UV: 210-400 نانومتر.

طريقة 3 (LC/MS):

أداة MS: Agilent MS Quad 6150؛ أداة HPLC: Agilent 1290؛ العمود: 15

Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 ميكرو، 50 مم × 2.1 مم؛ مادة التصفية (أ): 1 لتر ماء + 0.25 مليلتر 99% formic acid، مادة التصفية (ب): 1 لتر acetonitrile + 0.25 مليلتر 99% formic acid؛ مستوى متدرج: صفر دقيقة 90% (أ) ← 0.3 دقيقة 90%

(أ) ← 1.7 دقيقة 5% (أ)؛ الفرن: 50° مئوية؛ معدل التدفق: 1.20 ملليلتر/ دقيقة؛ كشف UV: 205-305 نانومتر.

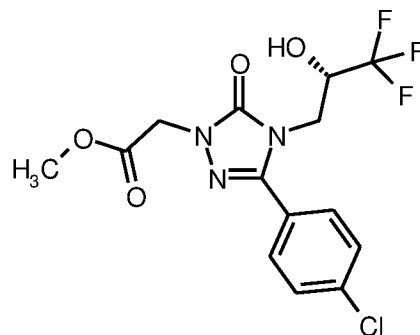
طريقة 4 (HPLC تحضيرية):

العمود: 10 Chromatorex C18 ميكرومتر، 125 مم × 30 مم؛ مادة التصفية (أ):
5 ماء + 0.05% TFA، مادة التصفية (ب): 0.05% TFA + acetonitrile؛ مستوى متدرج:
20% (ب) ← 45% (ب)، 45% متساوي القوة، 45% (ب) ← 80% (ب)؛ درجة حرارة العمود:
درجة حرارة الغرفة؛ معدل التدفق: 50 ملليلتر/ دقيقة؛ كشف UV: 210 نانومتر.

المواد البادئة والمركبات الوسيطة:

مثال 1 (أ)

Methyl {3-(4-chlorophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}acetate 10



تحت argon، يضاف على دفعات potassium tert-butoxide (9.118 جم،
81.26 ملي جزيء جرامي) عند درجة حرارة الغرفة إلى محلول من 5-(4-chlorophenyl)-
4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-
15 3-one (مثال 5 (أ) في الطلب الدولي 2011/104322 - (أ)؛ 20 جم، 65.01 ملي جزيء
جرامي) في THF (40 ملليلتر). إلى هذا المحلول يضاف methyl bromoacetate (10.939
جم، 71.51 ملي جزيء جرامي) ويقلب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يخفف خليط
التفاعل بعدئذ مع ماء ويستخلص مع ethyl acetate. تجفف الأطوار العضوية المتحددة فوق

sodium sulfate، ترشح وتركز بالشفط. نحصل على 16.4 جم (30.23 مللي جزئي جرامي) من المركب المرغوب (إنتاجية 46.5%، نقاء 70%).

LC/MS [الطريقة 1]: Rt = 0.90 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 380 (M+H)+

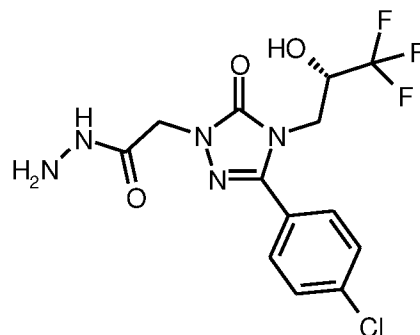
1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 3.70 (s, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.19-4.33 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.60-7.69 (m, 2H), 7.73-7.81 (m, 2H). 5

يمكن أيضا تخليق مركب العنوان عن طريق الإجراء الموصوف في الطلب الدولي

2011/104322-(أ1) (مثال 7(أ)).

مثال 2(أ) 10

2-{3-(4-Chlorophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}acetohydrazide



يذاب 7.2 جم (18.96 مللي جزئي جرامي) من methyl {3-(4-chlorophenyl)-

5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}acetate 15
في 60 ملليلتر من ethanol مطلق. إلى هذا المحلول يضاف 2.088

جم (41.71 مللي جزئي جرامي) من hydrazine hydrate، ويقلب الخليط مع إعادة تكثيف البخار لمدة 5 ساعات ثم عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يركز الخليط الناتج جزئيا بالشفط ثم يخفف مع ماء ويستخلص مع ethyl acetate. تجفف الأطوار العضوية المتحدة فوق sodium

sulfate، ترشح وتركز بالشفط. تُذاب المادة المتخلفة في dichloromethane، وبعد التبلور تزال المادة الصلبة ذات اللون الأبيض بالترشيح وتجفف بالشفط العالي. نحصل على 7.02 جم (18.49 مللي جزئي جرامي) من المركب المرغوب (إنتاجية 97.5%).

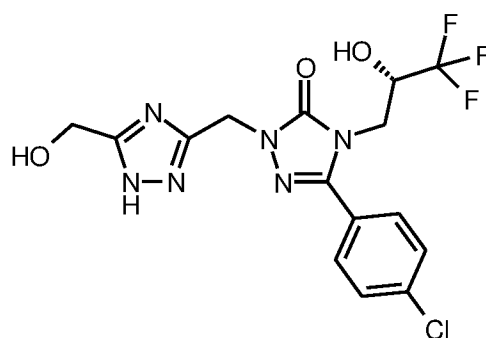
LC/MS [الطريقة 1]: Rt = 0.73 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 380 (M+H)+ 5

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 3.82 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.24-4.34 (m, 3H), 4.38 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.61-7.66 (m, 2H), 7.73-7.78 (m, 2H), 9.23 (t, 1H).

مثال 3 (أ)

5-(4-Chlorophenyl)-2-[[5-(hydroxymethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methyl]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one 10



تحت argon، يضاف على دفعات sodium ethoxide (2.987 جم، 42.14 مللي جزئي جرامي، نقاء 96%) عند درجة حرارة الغرفة إلى محلول من 2-{3-(4-chlorophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl}acetohydrazide (8 جم، 21.07 مللي جزئي جرامي) و-2-hydroxyacetamide hydrochloride (2.329 جم، 21.07 مللي جزئي جرامي) في DMF (200 مليلتر). يقلب خليط التفاعل عند 100° مئوية طوال الليل. بعد التبريد، يركز خليط

التفاعل جزئياً بالشفط ثم يخفف مع ethyl acetate. يغسل الخليط الناتج مع ماء، وبعد فصل الطور، يستخلص الطور المائي مرتين مع ethyl acetate. تجفف الأطوار العضوية المتحدة فوق sodium sulfate، ترشح، وتركز تحت ضغط مخفض. تجفف المادة الصلبة الناتجة بالشفط العالي لإعطاء 8.69 جم (نقاء 89٪، 18.47 مللي جزئي جرامي) من المركب المرغوب الذي يستخدم بدون تنقية إضافية (إنتاجية حوالي 88٪).

5

LC/MS [الطريقة 1]: Rt = 0.74 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 419 (M+H)+

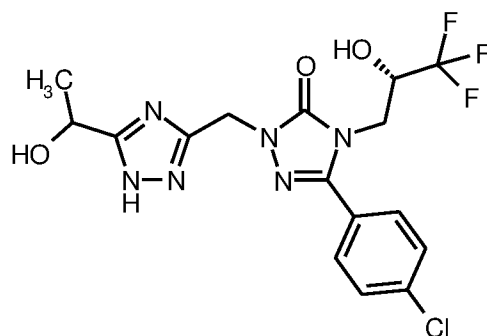
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 3.83 (dd, 1H), 3.98 (dd, 1H), 4.24-4.36 (m, 1H), 4.53 (br. s, 2H), 4.96 (br. s, 2H), 5.64 (br. s, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.58-7.67 (m, 2H), 7.72-7.78 (m, 2H), 13.75 (br. s, 1H).

10

مثال 4 (أ)

5-(4-Chlorophenyl)-2-({5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

15 (خليط دايس تريومري)



تحت argon، يضاف على دفعات sodium ethoxide (1.531 جم، 21.59 مللي جزئي جرامي، نقاء 96٪) عند درجة حرارة الغرفة إلى محلول من 2-{3-(4-chlorophenyl)-5-oxo-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-

2- triazol-1-yl}acetohydrazide (4.1 جم، 10.80 مللي جزئي جرامي) و-2 hydroxypropanimidamide hydrochloride (1.480 جم، 11.88 مللي جزئي جرامي) في DMF (110 مليلتر). يقرب خليط التفاعل عند 120° مئوية لمدة 4 ساعات ونصف. بعد التبريد، يركز خليط التفاعل جزئياً بالشفط ثم يخفف مع ethyl acetate. يغسل الخليط الناتج مع ماء، وبعد فصل الطور، يستخلص الطور المائي مرتين مع ethyl acetate. تجفف الأطوار العضوية المتحدة فوق sodium sulfate، ترشح، وتركز تحت ضغط مخفض. تجفف المادة الصلبة الناتجة بالشفط العالي لإعطاء 4.90 جم (نقاء 92%)، 10.42 مللي جزئي جرامي) من المركب المرغوب كخليط من دايسيريومرات الذي يستخدم بدون تنقية إضافية.

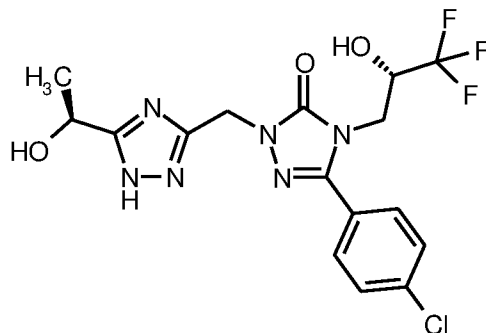
LC/MS [الطريقة 1]: Rt = 0.82 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 433 (M+H)+ 10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.39 (d, 3H), 3.79–3.88 (m, 1H), 3.93–4.02 (m, 1H), 4.24–4.36 (m, 1H), 4.80 (quin, 1H), 4.89–5.00 (m, 2H), 5.73 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.58–7.65 (m, 2H), 7.70–7.77 (d, 2H), 13.68 (s, 1H).

مثال 5 (أ) 15

5-(4-Chlorophenyl)-2-({5-[(1S)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one



يخلق مركب العنوان بالتشابه مع مثال 4(أ) بالبده من -2(2S) hydroxypropanimidamide hydrochloride (1.1 مكافئ)، باستخدام فقط 1.1 مكافئ من sodium ethoxide كقاعدة (درجة حرارة التفاعل: 100° مئوية).

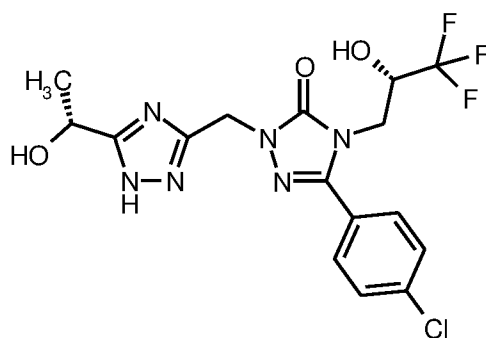
LC/MS [الطريقة 1]: Rt = 0.81 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 433 (M+H)+. 5

يُخلق أيضا (2S)-2-hydroxypropanimidamide hydrochloride، المتاح تجارياً، من [l-(-)-lactamide] (2S)-2-hydroxypropanamide عن طريق الإجراء الموصوف في الطلب الدولي 00/59510-1(أ) (المستحضر 11، خطوة (أ)) والطلب الدولي 2013/138860-1(أ) (المركب الواسطي إلى النذير 82، الصفحة 101-102).

مثال 6(أ) 10

5-(4-Chlorophenyl)-2-({5-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one



يُخلق مركب العنوان بالتشابه مع مثال 4(أ) بالبده من -2(2R) hydroxypropanimidamide hydrochloride (1.1 مكافئ)، باستخدام فقط 1.1 مكافئ من sodium ethoxide كقاعدة (درجة حرارة تفاعل: 100° مئوية).

LC/MS [الطريقة 3]: Rt = 1 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 433 (M+H)+. 15

يُخلق أيضا (2R)-2-hydroxypropanimidamide hydrochloride، المتاح تجارياً من [r-(+)-lactamide] (2R)-2-hydroxypropanamide عن طريق الإجراء الموصوف في الطلب الدولي 00/59510-(أ1) (مستحضر 11، خطوة (أ)) والطلب الدولي 2013/138860-(أ1) (المركب الوسيط إلى النذير 82، الصفحة 101-102).

5 أمثلة التحضير:

مركبات المثال التي تحمل بديل 1-hydroxyethyl [R1] في الصيغة (I) [CH3 = I] التي تسمى فيما يلي "دايستيريومر 1" و"دايستيريومر 2"، على الترتيب، تمثل أزواج من دايستيريومرات منفصلة لم يتم تحديد هيئتها المطلقة فيما يخص جزء 1-hydroxyethyl (1R أو 1S).

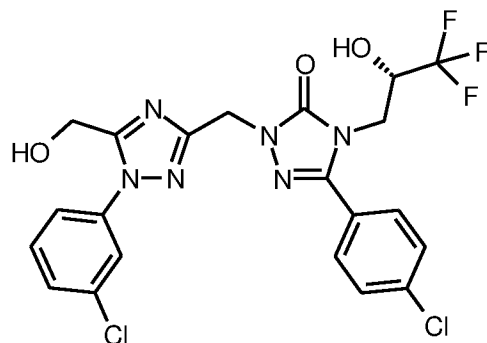
تُحدد قيم الفائض الدايستيريومري (d.e.) (Diastereomeric excess) بالطريقة

10 المعتادة عن طريق تحليل مساحات ذروة HPLC طبقاً للصيغة التالية:

$$\text{d.e.} = \frac{|\text{diastereomer 1 (\% peak area)} - \text{diastereomer 2 (\% peak area)}|}{|\text{diastereomer 1 (\% peak area)} + \text{diastereomer 2 (\% peak area)}|} \times 100\%.$$

مثال 1

5-(4-Chlorophenyl)-2-{{[1-(3-chlorophenyl)-5-(hydroxymethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methyl}-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one



إلى محلول من 5-(4-chlorophenyl)-2-{{[5-(hydroxymethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methyl}-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-

5 dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (400 مجم، 0.96 مللي جزئيء جرامي) في pyridine (12 ملليلتر) يضاف
(3-chlorophenyl)boronic acid (298.74 مجم، 1.91 مللي جزئيء جرامي) و copper(II) acetate (347 مجم، 1.91 مللي جزئيء جرامي). يقلب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 5 أيام، بعد ذلك يضاف boronic acid إضافي (74.7 مجم، 0.48 مللي جزئيء جرامي، 0.5 مكافئ) بسبب عدم اكتمال التحول. بعد التقليب لمدة يومين إضافيين، يخفف خليط التفاعل مع MTBE ثم يخمد مع hydrochloric acid مائي (0.5 جزئيء جرامي). بعد فصل الطور، يستخلص الطور المائي مرتين مع MTBE. تجفف الأطوار العضوية المتحددة فوق sodium sulfate، ترشح، وتركز بالشفط. ينقى المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية [طريقة 4]، ونحصل على المركب المرغوب (113 مجم، 0.21 مللي جزئيء جرامي) (الإنتاجية 22.4%).

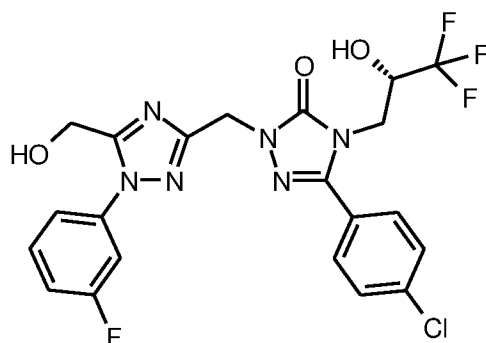
LC/MS [الطريقة 2]: Rt = 3.07 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 529 (M+H)+

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.30 (br. s, 1H), 4.58 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.90 (br. d, 1H), 7.55-7.64 (m, 4H), 7.65-7.69 (m, 1H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.78-7.81 (m, 1H).

مثال 2

5-(4-Chlorophenyl)-2-[[1-(3-fluorophenyl)-5-(hydroxymethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methyl]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one 20



إلى محلول من 5-(4-chlorophenyl)-2-[[5-(hydroxymethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methyl]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (100 مجم، 0.24 مللي جزئي جرامي) في pyridine (3 مليلتر) يضاف 5

(3-fluorophenyl)boronic acid (66.83 مجم، 0.48 مللي جزئي جرامي) و copper(II) acetate (86.75 مجم، 0.48 مللي جزئي جرامي). يقلب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 5 أيام، بعد ذلك يضاف boronic acid إضافي (16.72 مجم، 0.12 مللي جزئي جرامي، 0.5 مكافئ) بسبب عدم اكتمال التحول. بعد التقليب لمدة يومين إضافيين، يخفف خليط التفاعل مع MTBE ثم يخمد مع hydrochloric acid مائي (0.5 جزئي جرامي). بعد فصل الطور، يستخلص الطور المائي مرتين مع MTBE. تجفف الأطوار العضوية المتحدة فوق sodium sulfate، ترشح، وتركز بالشفط. ينقى المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية [الطريقة 4]، ونحصل على المركب المرغوب (25 مجم، 0.05 مللي جزئي جرامي) (إنتاجية 20.2%).

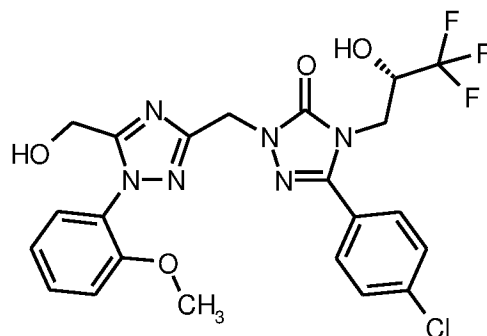
LC/MS [الطريقة 2]: $R_t = 2.87$ دقيقة؛

MS [ESIpos]: $m/z = 513 (M+H)^+$ 15

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.30 (br. s, 1H), 4.59 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.90 (br. d, 1H), 7.37 (td, 1H), 7.51–7.66 (m, 5H), 7.72–7.79 (m, 2H).

مثال 3

5-(4-Chlorophenyl)-2-[[5-(hydroxymethyl)-1-(2-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methyl]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one



5 إلى محلول من 5-(4-chlorophenyl)-2-[[5-(hydroxymethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methyl]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (0.72 مللي جزيء جرامي) في pyridine (9 ملليلتر) يضاف 5
boronic acid (2-methoxyphenyl) (1.43 مللي جزيء جرامي) و copper(II) acetate (260.25 مجم، 1.43 مللي جزيء جرامي). يقلب خليط التفاعل عند 10 درجة حرارة الغرفة لمدة 5 أيام، بعد ذلك يضاف boronic acid إضافي (54.4 مجم، 0.36 مللي جزيء جرامي، 0.5 مكافئ) بسبب عدم اكتمال التحول. بعد التقليب لمدة يومين إضافيين، يخفف خليط التفاعل مع MTBE ثم يخمد مع hydrochloric acid مائي (0.5 جزئي جرامي). بعد فصل الطور، يستخلص الطور المائي مرتين مع MTBE. تجفف الأطوار العضوية المتحدة 15 فوق sodium sulfate، ترشح، وتركز بالشفط. ينقى المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيري [طريقة 4]، ونحصل على المركب المرغوب (73 مجم، 0.14 مللي جزيء جرامي) (إنتاجية 22.4%، نقاء 98%).

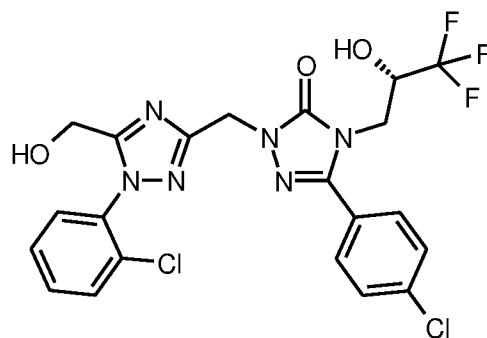
LC/MS [طريقة 3]: Rt = 1.18 دقيقة؛

MS [ES|pos]: m/z = 525 (M+H)+

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 3.77 (s, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.31 (br. s, 1H), 4.35 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.91 (br. s, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.52 (td, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.76 (d, 2H).

مثال 4 5

5-(4-Chlorophenyl)-2-[[1-(2-chlorophenyl)-5-(hydroxymethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methyl]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one



5-(4-chlorophenyl)-2-[[5-(hydroxymethyl)-1H-1,2,4- إلى محلول من 10
triazol-3-yl]methyl]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-
dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (3 جم، 5.946 ملي جزئ جرامي، نقاء 83%) في
pyridine (75 مليلتر) يضاف

(2-chlorophenyl)boronic acid (930 مجم، 5.946 ملي جزئ جرامي)
و copper(II) acetate (2.16 جم، 11.89 ملي جزئ جرامي). يقلب خليط التفاعل عند 15
درجة حرارة الغرفة طوال الليل، بعد ذلك يضاف boronic acid إضافي (500 مجم، 3.20 ملي
جزئ جرامي) بسبب عدم اكتمال التحول. يقلب إضافيا خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة
9 أيام. خلال هذا الوقت، تضاف ثلاث دفعات إضافية من boronic acid (1.5 جم إجمالاً،
9.6 ملي جزئ جرامي). بعد ذلك، يخفف خليط التفاعل مع MTBE ثم يخمد مع
hydrochloric acid مائي (0.5 جزئي جرامي). بعد فصل الطور، يستخلص الطور المائي 20

مرتين مع MTBE. تجفف الأطوار العضوية المتحدة فوق sodium sulfate، ترشح، وتركز بالشفط. ينقى المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيري [طريقة 4]، ونحصل على المركب المرغوب (1.44 جم، 2.72 مللي جزيء جرامي) (إنتاجية 45.7%).

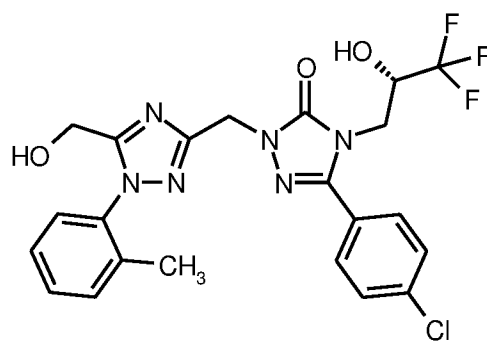
LC/MS [طريقة 2]: Rt = 2.79 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 529 (M+H)⁺ 5

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.31 (br. s, 1H), 4.41 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.49–7.67 (m, 5H), 7.68–7.80 (m, 3H).

مثال 5

5-(4-Chlorophenyl)-2-[[5-(hydroxymethyl)-1-(2-methylphenyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methyl]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one 10



إلى محلول من 5-(4-chlorophenyl)-2-[[5-(hydroxymethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methyl]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (0.96 مللي جزيء جرامي) في pyridine (12 ملليلتر) يضاف 15

(2-methylphenyl)boronic acid (259.7 مجم، 1.91 مللي جزيء جرامي) و copper(II) acetate (347 مجم، 1.91 مللي جزيء جرامي). يقلب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة

لمدة 5 أيام، بعد ذلك يضاف boronic acid إضافي (64.9 مجم، 0.48 مللي جزئي جرامي، 0.5 مكافئ) بسبب عدم اكتمال التحول. بعد التقليب لمدة يومين إضافيين، يخفف خليط التفاعل مع MTBE ثم يخمد مع hydrochloric acid مائي (0.5 جزئي جرامي). بعد فصل الطور، يستخلص الطور المائي مرتين مع MTBE. تجفف الأطوار العضوية المتحددة فوق sodium sulfate، وترشح، وتتركز بالشفط. ينقى المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية [طريقة 4]، ونحصل على المركب المرغوب (58 مجم، 0.11 مللي جزئي جرامي) (إنتاجية 11.9%).

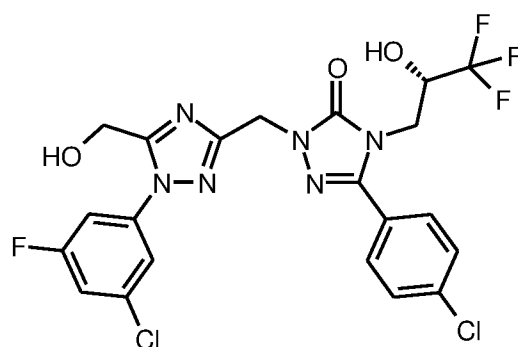
LC/MS [طريقة 2]: Rt = 2.85 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 509 (M+H)+

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 2.01 (s, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.30 (br. s, 1H), 4.34 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.90 (br. s, 1H), 7.32–7.50 (m, 4H), 7.62 (br. d, 2H), 7.75 (br. d, 2H).

مثال 6

2-[[1-(3-Chloro-5-fluorophenyl)-5-(hydroxymethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methyl]-5-(4-chlorophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one 15



إلى محلول من 5-(4-chlorophenyl)-2-[[5-(hydroxymethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methyl]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (400 مجم، 0.96 مللي جزئي جرامي) في

333.1) (3-chloro-5-fluorophenyl)boronic acid يضاف (12 مليلتر) pyridine مجم، 1.91 مللي جزئي جرامي) و copper(II) acetate (347 مجم، 1.91 مللي جزئي جرامي). يقلب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 5 أيام، بعد ذلك يضاف boronic acid إضافي (83.2 مجم، 0.48 مللي جزئي جرامي، 0.5 مكافئ) بسبب عدم اكتمال التحول. بعد 5 التقليل لمدة يومين إضافيين، يخفف خليط التفاعل مع MTBE ثم يخمد مع hydrochloric acid مائي (0.5 جزئي جرامي). بعد فصل الطور، يستخلص الطور المائي مرتين مع MTBE. تجفف الأطوار العضوية المتحددة فوق sodium sulfate، ترشح، وتركز بالشفط. ينقى المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية [طريقة 4]، ونحصل على المركب المرغوب (91 مجم، 0.17 مللي جزئي جرامي) (إنتاجية 17.4%).

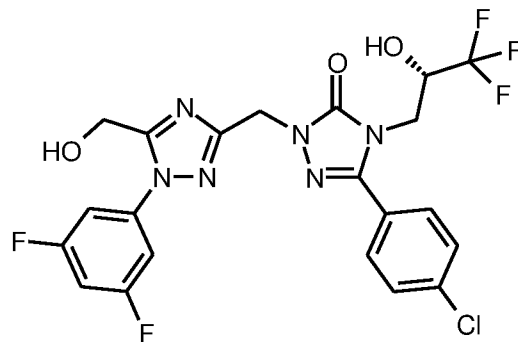
LC/MS [طريقة]: Rt = 1.31 دقيقة؛ 10

MS [ESIpos]: m/z = 547 (M+H)+

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.30 (br. s, 1H), 4.63 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.90 (br. s, 1H), 7.59–7.66 (m, 4H), 7.67–7.71 (m, 1H), 7.72–7.78 (m, 2H).

مثال 7 15

5-(4-Chlorophenyl)-2-[[1-(3,5-difluorophenyl)-5-(hydroxymethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methyl]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one



يحضر مركب العنوان بالتشابه مع مثال 1 بالبده من 360 مجم (0.86 مللي جزيء جرامي) من 5-(4-chlorophenyl)-2-{{5-(hydroxymethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl}-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one. نحصل على 61 مجم (0.11 مللي جزيء جرامي) من المركب المرغوب (إنتاجية 13.4%). 5

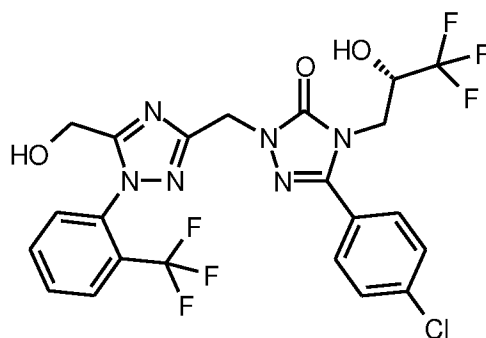
LC/MS [طريقة 3]: Rt = 1.25 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 531 (M+H)+

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 3.86 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.25-4.38 (m, 1H), 4.64 (d, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.94 (t, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.46 (tt, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.62 (br. d, 2H), 7.76 (br. d, 2H). 10

مثال 8

5-(4-Chlorophenyl)-2-({5-(hydroxymethyl)-1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl}-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one



15

يحضر مركب العنوان بالتشابه مع مثال 1 بالبده من 500 مجم (1.19 مللي جزيء جرامي) من 5-(4-chlorophenyl)-2-{{5-(hydroxymethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl}-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-

1,2,4-triazol-3-one .1 نحصل على 104 مجم (0.18 مللي جزئي جرامي) من المركب المرغوب (إنتاجية 15.5%).

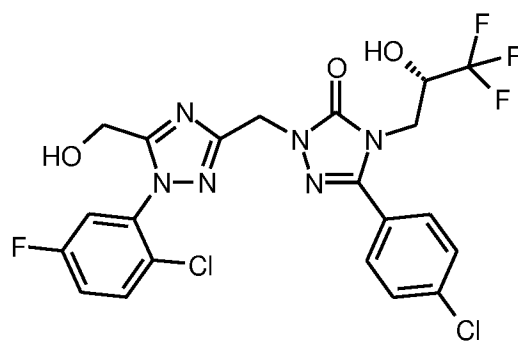
LC/MS [طريقة 3]: Rt = 1.24 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 563 (M+H)+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 5 4.30 (br. s, 1H), 4.39 (s, 2H), 5.01-5.12 (m, 2H), 5.53 (br. s, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.78-7.91 (m, 2H), 7.97 (d, 1H).

مثال 9

2-[[1-(2-Chloro-5-fluorophenyl)-5-(hydroxymethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methyl]-5-(4-chlorophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one 10



يحضر مركب العنوان بالتشابه مع مثال 1 بالبده من 500 مجم (1.19 مللي جزئي

جرامي) من 5-(4-chlorophenyl)-2-[[5-(hydroxymethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methyl]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one .1 نحصل على 8.7 مجم (0.02 مللي جزئي جرامي) من المركب المرغوب (إنتاجية 1.3%، نقاء 95%).

LC/MS [طريقة 3]: Rt = 1.23؛

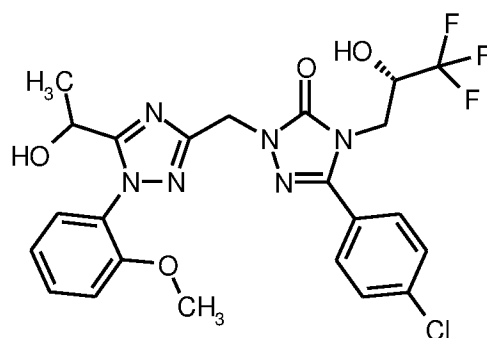
MS [ESIpos]: m/z = 547 (M+H)+

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 3.86 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.30 (br. s, 1H), 4.46 (s, 2H), 5.03–5.11 (m, 2H), 6.92 (br. d, 1H), 7.53 (td, 1H), 7.61–7.65 (m, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.73–7.80 (m, 3H).

مثال 10 5

5-(4-Chlorophenyl)-2-({5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1-(2-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(خليط دايستريومري)



10

إلى محلول من 5-(4-chlorophenyl)-2-({5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (500 مجم، 1.16 مللي جزئيء جرامي) في pyridine (15 ملليلتر) يضاف

(2-methoxyphenyl)boronic acid (351.1 مجم، 2.31 مللي جزئيء جرامي) 15

و copper(II) acetate (419.7 مجم، 2.31 مللي جزئيء جرامي). يقلب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 5 أيام، بعد ذلك يضاف boronic acid إضافي (87 مجم، 0.58 مللي جزئيء جرامي، 0.5 مكافئ) بسبب عدم اكتمال التحول. بعد التقليب لمدة يومين إضافيين، يركز خليط التفاعل بالشفط، بعدئذ يخفف مع MTBE ويخمد مع hydrochloric acid مائي (0.5 جزئيء جرامي). بعد فصل الطور، يستخلص الطور المائي مرتين مع MTBE. تجفف الأطوار 20

العضوية المتحدة فوق sodium sulfate، ترشح، وتركز بالشفط. ينقى المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرى [طريقة 4]، ونحصل على المركب المرغوب (132 مجم، 0.22 مللي جزيء جرامي) كخليط من دايس تريومرات (الإنتاجية 19.1%، نقاء 90%).

LC/MS [طريقة 2]: $R_t = 2.87$ دقيقة؛

MS [ESIpos]: $m/z = 539 (M+H)^+$ 5

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 1.36 (d, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.30 (br. s, 1H), 4.47-4.61 (m, 1H), 4.98-5.10 (m, 2H), 6.90 (br. s, 1H), 7.09 (td, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.49-7.55 (m, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.73-7.79 (m, 2H).

10 ينفصل الدايس تريومرين بواسطة HPLC كيرال تحضيرى [تحضير عينة: 128 مجم مذاب في 10 ملليلتر methanol؛ حجم حقن: 0.3 ملليلتر؛ العمود: 5 Daicel Chiralcel® OX-H ميكرومتر، 250 × 20 مم؛ مادة التصفية: 30:70 methanol / isohexane؛ معدل التدفق: 80 ملليلتر / دقيقة؛ درجة الحرارة: 40° مئوية؛ كشف UV: 210 نانومتر]. بعد الفصل، يتم عزل 43.6 مجم من دايس تريومر 1 (مثال 11)، المصفى أولاً، و 45.1 مجم من دايس تريومر 2 (مثال 12)، المصفى أخيراً. 15

مثال 11

5-(4-Chlorophenyl)-2-[[5-(1-hydroxyethyl)-1-(2-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methyl]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(دايس تريومر 1) 20

HPLC كيرال تحليلي (SFC): $R_t = 3.08$ دقيقة، d.e. = 100% [عمود: Daicel Chiralcel® OX-3 250 × 4 مم؛ مادة التصفية: 5% methanol / carbon dioxide ← 60%؛ معدل التدفق: 3 ملليلتر / دقيقة؛ كشف UV: 220 نانومتر].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.36 (d, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.30 (br. s, 1H), 4.52 (quin, 1H), 4.96–5.11 (m, 2H), 5.37 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.09 (td, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.52 (td, 1H), 7.60–7.65 (m, 2H), 7.73–7.79 (m, 2H).

مثال 12 5

5-(4-Chlorophenyl)-2-{{[5-(1-hydroxyethyl)-1-(2-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methyl}-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(دايستيرومر 2)

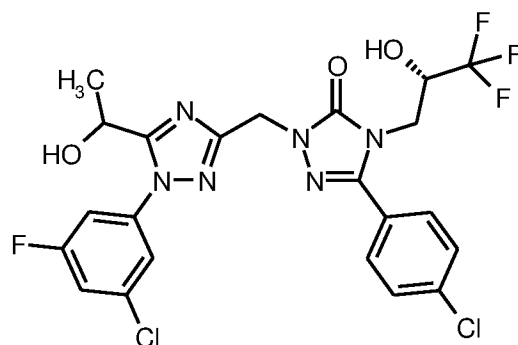
HPLC كيرال تحليلي (SFC): Rt = 3.38 دقيقة، d.e. = 91.1% [العمود: Daicel Chiralcel® OX-3 250 × 4 مم؛ مادة التصفية: methanol /carbon dioxide 5% ← 60%]؛ معدل التدفق: 3 ملليلتر/ دقيقة؛ كشف UV: 220 نانومتر]. 10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.36 (d, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.84 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.31 (br. s, 1H), 4.52 (quin, 1H), 4.99–5.09 (m, 2H), 5.37 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.09 (td, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.52 (td, 1H), 7.60–7.65 (m, 2H), 7.74–7.79 (m, 2H). 15

مثال 13

2-({[1-(3-Chloro-5-fluorophenyl)-5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methyl)-5-(4-chlorophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one 20

(خليط دايستيرومري)



إلى محلول من 5-(4-chlorophenyl)-2-({5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (0.99 مللي جزئيء جرامي) في

5 pyridine (12.5 ملليلتر) يضاف

(3-chloro-5-fluorophenyl)boronic acid (346.49 مجم، 1.99 مللي جزئيء جرامي)

و copper(II) acetate (360.9 مجم، 1.99 مللي جزئيء جرامي). يقلب خليط التفاعل عند

درجة حرارة الغرفة لمدة 5 أيام، بعد ذلك يضاف boronic acid إضافي (86.7 مجم، 0.497

مللي جزئيء جرامي، 0.5 مكافئ) بسبب عدم اكتمال التحول. بعد التقليب لمدة يومين إضافيين،

10 يركز خليط التفاعل بالشفط، يخفف بعدئذ مع MTBE ويخمد مع hydrochloric acid مائي

(0.5 جزئيء جرامي). بعد فصل الطور، يستخلص الطور المائي مرتين مع MTBE. تجفف

الأطوار العضوية المتحدة فوق sodium sulfate، ترشح، وتركز بالشفط. ينقى المنتج الخام

بواسطة HPLC تحضيرية [طريقة 4]، ونحصل على المركب المرغوب (148 مجم، 0.26 مللي

جزئيء جرامي) كخليط من دايس تريومرات (إنتاجية 26.5%).

15 LC/MS [طريقة 2]: Rt = 3.28 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 561 (M+H)+

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.48 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H),

4.01 (dd, 1H), 4.29 (br. s, 1H), 4.83-4.91 (m, 1H), 5.01-5.13 (m, 2H),

6.89 (br. s, 1H), 7.55-7.70 (m, 5H), 7.72-7.78 (m, 2H).

ينفصل الدايس تريومرين بواسطة HPLC كيرال تحضيري (SFC) [تحضير عينة: 143
مجم مذاب في 15 ملليلتر methanol؛ حجم حقن: 0.5 ملليلتر؛ العمود: Daicel Chiralcel®
OX-H 5 ميكرومتر، 250 × 20 مم؛ مادة التصفية: methanol / carbon dioxide
20:80؛ معدل التدفق: 80 ملليلتر / دقيقة؛ درجة الحرارة: 40° مئوية؛ كشف UV: 210 نانومتر].
5 بعد الفصل، يتم عزل 70 مجم من دايس تريومر 1 (مثال 14)، المصفي أولاً، و60 مجم من
دايس تريومر 2 (مثال 15)، المصفي أخيراً.

مثال 14

2-{{1-(3-Chloro-5-fluorophenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-1,2,4-triazol-
3-yl]methyl}-5-(4-chlorophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-
hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one 10

(دايس تريومر 1)

HPLC كيرال تحليلي (SFC): Rt = 4.45 دقيقة، d.e. = 100% [العمود: Daicel
OX-3 Chiralcel® 250 × 4 مم؛ مادة التصفية: methanol / carbon dioxide (%5) ←
60%؛ معدل التدفق: 3 ملليلتر / دقيقة؛ كشف UV: 220 نانومتر].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.48 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 15
4.01 (dd, 1H), 4.24-4.36 (m, 1H), 4.87 (quin, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.83 (d,
1H), 6.89 (d, 1H), 7.58-7.69 (m, 5H), 7.71-7.79 (m, 2H).

مثال 15

2-{{1-(3-Chloro-5-fluorophenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-1,2,4-triazol-
3-yl]methyl}-5-(4-chlorophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-
hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one 20

(دايس تريومر 2)

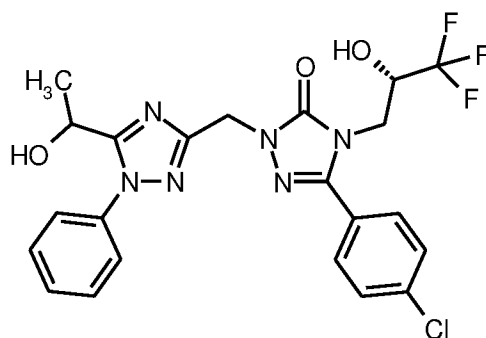
HPLC كيرال تحليلي (SFC): Rt = 4.80 دقيقة، d.e. = 100% [العمود: Daicel Chiralcel® OX-3 250 × 4 مم؛ مادة التصفية: methanol / carbon dioxide 5%] ←
60%؛ معدل التدفق: 3 ملليلتر/ دقيقة؛ كشف UV: 220 نانومتر].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.48 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.23-4.36 (m, 1H), 4.87 (quin, 1H), 5.02-5.12 (m, 2H), 5.83 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.57-7.70 (m, 5H), 7.71-7.79 (m, 2H). 5

مثال 16

5-(4-Chlorophenyl)-2-({5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1-phenyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one 10

(خليط دايس تريومري)



إلى محلول من 5-(4-chlorophenyl)-2-({5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (250 مجم، 0.462 مللي جزئي جرامي، نقاء 80%) 15
في pyridine (6 ملليلتر) يضاف phenylboronic acid (112.69 مجم، 0.92 مللي جزئي جرامي) و copper(II) acetate (167.9 مجم، 0.92 مللي جزئي جرامي). يسخن خليط التفاعل إلى 60° مئوية لمدة ساعتين ثم يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 4 أيام، بعد ذلك يضاف boronic acid إضافي (28.2 مجم، 0.23 مللي جزئي جرامي، 0.5 مكافئ) بسبب عدم اكتمال التحول. بعد 4 ساعات إضافية عند 60° مئوية يليها التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 20

يومية إضافيين، يركز خليط التفاعل بالشفط، ثم يخفف مع ethyl acetate ويخمد مع hydrochloric acid مائي (0.5 جزيئي جرامي). بعد فصل الطور، يستخلص الطور المائي مرتين مع ethyl acetate. تجفف الأطوار العضوية المتحددة فوق sodium sulfate، ترشح، وتركز بالشفط. ينقى المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيري [طريقة 4]، ونحصل على المركب المرغوب (42.5 مجم، 0.08 ملي جزيء جرامي) كخليط من دايس تريومرات (إنتاجية 18.1%).

LC/MS [طريقة 3]: Rt = 1.21 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 509 (M+H)+

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.45 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.30 (br. s, 1H), 4.77 (q, 1H), 4.99–5.13 (m, 2H), 6.90 (br. s, 1H), 7.47–7.66 (m, 7H), 7.72–7.79 (m, 2H).

ينفصل الدايس تريومرين بواسطة HPLC كيرال تحضيري [تحضير عينة: 38.9 مجم مذاب

في 1 مليلتر iso-hexane / ethanol (1:1)؛ حجم حقن: 1 مليلتر؛ العمود:

Daicel Chiralcel® OX-H 5 ميكرومتر، 250 × 20 مم؛ مادة التصفية: iso-hexane

ethanol 25:75؛ معدل التدفق: 15 مليلتر/دقيقة؛ درجة الحرارة: 30° مئوية؛ كشف UV:

220 نانومتر]. بعد الفصل، يتم عزل 13 مجم من دايس تريومر 1 (مثال 17)، المصفي أولاً،

و14 مجم من دايس تريومر 2 (مثال 18)، المصفي أخيراً.

مثال 17

5-(4-Chlorophenyl)-2-{{[5-(1-hydroxyethyl)-1-phenyl-1H-1,2,4-triazol-

3-yl]methyl}-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-

1,2,4-triazol-3-one 20

(دايس تريومر 1)

HPLC كيرال تحليلي: Rt = 8.18 دقيقة، d.e. = 100% [العمود: LUX

Cellulose-4، 5 ميكرومتر، 4.6 × 250 مم؛ مادة التصفية: ethanol /isohexane
30:70؛ معدل التدفق: 1 ملليلتر/ دقيقة؛ درجة الحرارة: 40° مئوية؛ كشف UV: 220 نانومتر].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.45 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H),
4.00 (dd, 1H), 4.30 (br. s, 1H), 4.77 (quin, 1H), 4.98–5.14 (m, 2H), 5.68 5
(d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.48–7.65 (m, 7H), 7.72–7.80 (m, 2H).

مثال 18

5-(4-Chlorophenyl)-2-{{[5-(1-hydroxyethyl)-1-phenyl-1H-1,2,4-triazol-
3-yl]methyl}-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-
1,2,4-triazol-3-one 10

(دايستيرومر 2)

HPLC كيرال تحليلي: Rt = 11.40 دقيقة، d.e. = 100% [العمود: LUX

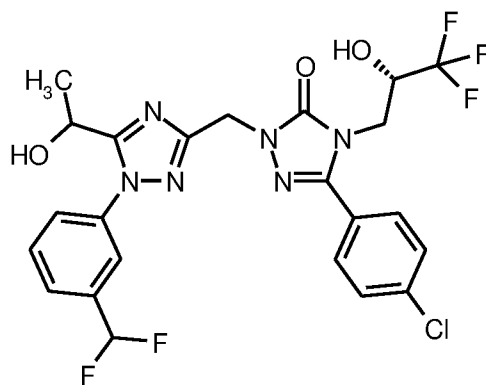
Cellulose-4، 5 ميكرومتر، 4.6 × 250 مم؛ مادة التصفية: ethanol /isohexane
30:70؛ معدل التدفق: 1 ملليلتر/ دقيقة؛ درجة الحرارة: 40° مئوية؛ كشف UV: 220 نانومتر].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.45 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 15
4.00 (dd, 1H), 4.30 (br. s, 1H), 4.77 (quin, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.68 (d,
1H), 6.90 (d, 1H), 7.47–7.65 (m, 7H), 7.72–7.79 (m, 2H).

مثال 19

5-(4-Chlorophenyl)-2-({1-[3-(difluoromethyl)phenyl]-5-[(1RS)-1-
hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-
hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one 20

(خليط دايستيرومري)



إلى محلول من 5-(4-chlorophenyl)-2-({5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (400 مجم، 0.74 مللي جزئي جرامي، نقاء 80%) في pyridine (9.6 ملليلتر) يضاف 3-(difluoromethyl)phenyl]boronic acid (254.26 مجم، 1.48 مللي جزئي جرامي) و copper(II) acetate (268.6 مجم، 1.48 مللي جزئي جرامي). يسخن خليط التفاعل إلى 60° مئوية لمدة ساعتين ثم يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 5 أيام. يركز خليط التفاعل الناتج بالشفط، ثم يخفف مع ethyl acetate ويخمد مع hydrochloric acid مائي (0.5 جزئي جرامي). بعد فصل الطور، يستخلص الطور المائي مرتين مع ethyl acetate. تجفف الأطوار العضوية المتحددة فوق sodium sulfate، ترشح، وتركز بالشفط. يبقى المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيري [طريقة 4]، ونحصل على المركب المرغوب (47 مجم، 0.08 مللي جزئي جرامي) كخليط من دايس تريومرات (إنتاجية 11.3%).

LC/MS [طريقة 1]: Rt = 1.04 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 559 (M+H)+

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.47 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.24-4.36 (m, 1H), 4.81 (q, 1H), 5.02-5.13 (m, 2H), 5.74 (br. s, 1H), 6.89 (br. s, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.69-7.78 (m, 4H), 7.81-7.87 (m, 2H).

ينفصل الدايسٲريومرين بواسطة HPLC كيرال تحضيري [تحضير عينة: 45 مجم مذاب في 1 ملليلتر isohehexane /ethanol (1:1)؛ حجم حقن: 1 ملليلتر؛ العمود: Daicel Chiralcel® OX-H 5 ميكرومتر، 250 × 20 مم؛ مادة التصفية: isohehexane /ethanol 25:75؛ معدل التدفق: 15 ملليلتر/ دقيقة؛ درجة الحرارة: 30° مئوية؛ كشف UV: 220 نانومتر]. بعد الفصل، يتم عزل 20 مجم من دايسٲريومر 1 (مثال 20)، المصفي أولاً، و20 مجم من دايسٲريومر 2 (مثال 21)، المصفي أخيراً.

مثال 20

5-(4-Chlorophenyl)-2-({1-[3-(difluoromethyl)phenyl]-5-(1-hydroxyethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one 10

(دايسٲريومر 1)

HPLC كيرال تحليلي: Rt = 6.72 دقيقة، d.e. = 99% [العمود: LUX Cellulose-

4، 5 ميكرومتر، 250 × 4.6 مم؛ مادة التصفية: isohehexane /ethanol 30:70؛ معدل التدفق: 1 ملليلتر/ دقيقة؛ درجة الحرارة: 40° مئوية؛ كشف UV: 220 نانومتر].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.47 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.23-4.36 (m, 1H), 4.81 (quin, 1H), 5.02-5.14 (m, 2H), 5.74 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.59-7.64 (m, 2H), 7.69-7.79 (m, 4H), 7.80-7.87 (m, 2H).

مثال 21

5-(4-Chlorophenyl)-2-({1-[3-(difluoromethyl)phenyl]-5-(1-hydroxyethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one 20

(دايسٲريومر 2)

HPLC كيرال تحليلي: Rt = 9.36 دقيقة، d.e. = 100% [العمود: LUX

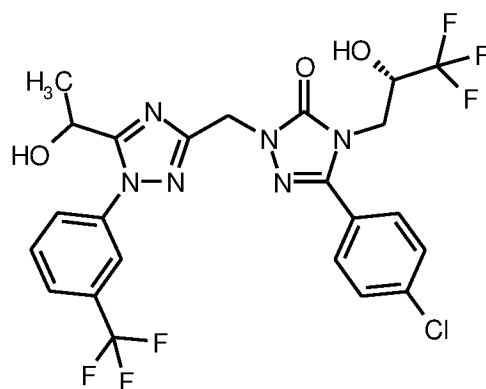
Cellulose-4، 5 ميكرومتر، 4.6×250 مم؛ مادة التصفية: ethanol /isohexane
30:70؛ معدل التدفق: 1 ملليلتر/ دقيقة؛ درجة الحرارة: 40° مئوية؛ كشف UV: 220 نانومتر].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.47 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H),
4.01 (dd, 1H), 4.24-4.37 (m, 1H), 4.81 (quin, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.74 (d, 5
1H), 6.89 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.69-7.79 (m, 4H),
7.81-7.87 (m, 2H).

مثال 22

5-(4-Chlorophenyl)-2-({5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1-[3-
(trifluoromethyl)phenyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3- 10
trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(خليط دايسيريومري)



إلى محلول من 5-(4-chlorophenyl)-2-({5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-
1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4- 15
dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (0.74 مللي جزئي جرامي، نقاء 80%)
في pyridine (9.6 ملليلتر) يضاف [3-(trifluoromethyl)phenyl]boronic acid
(280.86 مجم، 1.48 مللي جزئي جرامي) و copper(II) acetate (268.6 مجم، 1.48
مللي جزئي جرامي). يسخن خليط التفاعل إلى 60° مئوية لمدة ساعتين ثم يقلب عند درجة حرارة

الغرفة لمدة 5 أيام، بعد ذلك يضاف boronic acid إضافي (70.2 مجم، 0.37 مللي جزيء جرامي، 0.5 مكافئ) بسبب عدم اكتمال التحول. بعد 4 ساعات إضافية عند 60° مئوية يليها التقليب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل، يركز خليط التفاعل بالشفط، ثم يخفف مع MTBE ويخمد مع hydrochloric acid مائي (0.5 جزئي جرامي). بعد فصل الطور، يستخلص الطور المائي مرتين مع MTBE. تجفف الأطوار العضوية المتحدة فوق sodium sulfate، ترشح، وترتكز بالشفط. ينقى المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية [طريقة 4]، ونحصل على المركب المرغوب (58.2 مجم، 0.10 مللي جزيء جرامي) كخليط من دايس تريومرات (إنتاجية 13.6%).

LC/MS [طريقة 1]: Rt = 1.06 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 577 (M+H)+

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.48 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.30 (br. s, 1H), 4.83 (q, 1H), 5.02–5.15 (m, 2H), 5.79 (br. s, 1H), 6.85–6.94 (m, 1H), 7.58–7.66 (m, 2H), 7.71–7.85 (m, 3H), 7.86–7.92 (m, 1H), 7.94–8.01 (m, 1H), 8.04 (s, 1H).

ينفصل الدايس تريومرين بواسطة HPLC كيرال تحضيرية [تحضير عينة: 58 مجم مذاب في 2 ملليلتر iso-hexane / ethanol (1:1)؛ حجم حقن: 1 ملليلتر؛ العمود: Daicel Chiralcel® OX-H 5 ميكرومتر، 250 × 20 مم؛ مادة التصفية: iso-hexane / ethanol 25:75؛ معدل التدفق: 15 ملليلتر/دقيقة؛ درجة الحرارة: 30° مئوية؛ كشف UV: 220 نانومتر]. بعد الفصل، يتم عزل 19.5 مجم من دايس تريومر 1 (مثال 23)، المصفي أولاً، و19.2 مجم من دايس تريومر 2 (مثال 24)، المصفي أخيراً.

مثال 23 20

5-(4-Chlorophenyl)-2-({5-(1-hydroxyethyl)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(دايستيرومر 1)

HPLC كيرال تحليلي: Rt = 4.94 دقيقة، d.e. = 100% [العمود: LUX

Cellulose-4، 5 ميكرومتر، 4.6 × 250 مم؛ مادة التصفية: ethanol /isohexane
30:70؛ معدل التدفق: 1 ملليلتر/ دقيقة؛ درجة الحرارة: 40° مئوية؛ كشف UV: 220 نانومتر].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.48 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 5
4.01 (dd, 1H), 4.30 (br. s, 1H), 4.83 (q, 1H), 5.03–5.13 (m, 2H), 5.79
(br. s, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.59–7.65 (m, 2H), 7.72–7.85 (m, 3H), 7.86–
7.92 (m, 1H), 7.95–8.01 (m, 1H), 8.04 (br. s, 1H).

مثال 24

5-(4-Chlorophenyl)-2-({5-(1-hydroxyethyl)-1-[3- 10
(trifluoromethyl)phenyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl)-4-[(2S)-3,3,3-
trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(دايستيرومر 2)

HPLC كيرال تحليلي: Rt = 6.13 دقيقة، d.e. = 98.6% [العمود: LUX

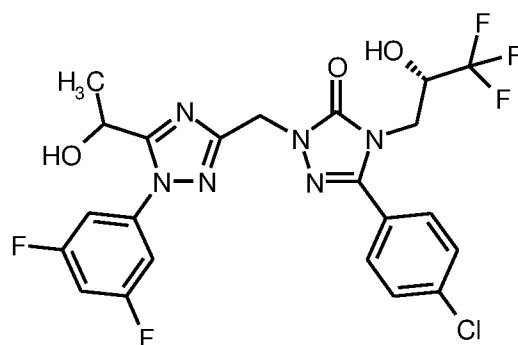
Cellulose-4، 5 ميكرومتر، 4.6 × 250 مم؛ مادة التصفية: ethanol /isohexane 15
30:70؛ معدل التدفق: 1 ملليلتر/ دقيقة؛ درجة الحرارة: 40° مئوية؛ كشف UV: 220 نانومتر].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.48 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H),
4.01 (dd, 1H), 4.24–4.36 (m, 1H), 4.83 (quin, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.78 (d,
1H), 6.89 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.71–7.77 (m, 2H), 7.78–7.85 (m, 1H),
7.86–7.92 (m, 1H), 7.94–8.01 (m, 1H), 8.04 (br. s, 1H). 20

مثال 25

5-(4-Chlorophenyl)-2-({1-(3,5-difluorophenyl)-5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(خليط دايستريومري)



5

إلى محلول من 5-(4-chlorophenyl)-2-({5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (0.92 مللي جزئي جرامي) في pyridine (12 ملليلتر) يضاف (3,5-difluorophenyl)boronic acid (291.9 مجم، 1.85 مللي جزئي جرامي) 10

و copper(II) acetate (335.7 مجم، 1.85 مللي جزئي جرامي). يسخن خليط التفاعل إلى 60° مئوية لمدة ساعتين ثم يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 4 أيام، بعد ذلك يضاف boronic acid إضافي (72.98 مجم، 0.46 مللي جزئي جرامي، 0.5 مكافئ) بسبب عدم اكتمال التحول. بعد ساعتين إضافيتين عند 60° مئوية يليها التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ثلاثة أيام إضافية، يركز خليط التفاعل بالشفط، ثم يخفف مع ethyl acetate ويخمد مع hydrochloric acid مائي (0.5 جزئي جرامي). بعد فصل الطور، يستخلص الطور المائي مرتين مع ethyl acetate. تجفف الأطوار العضوية المتحدة فوق sodium sulfate، ترشح، وتتركز بالشفط. ينقى المنتج الخام بواسطة HPLC تحضير [طريقة 4]، ونحصل على المركب المرغوب (114.3 مجم، 0.21 مللي جزئي جرامي) كخليط من دايستريومرات (إنتاجية 22.7%).

LC/MS [طريقة 3]: Rt = 1.28 دقيقة؛ 20

MS [ESIpos]: m/z = 545 (M+H)+

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.49 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.30 (br. s, 1H), 4.88 (q, 1H), 5.02–5.13 (m, 2H), 6.89 (br. s, 1H), 7.41–7.54 (m, 3H), 7.62 (d, 2H), 7.75 (d, 2H).

5 يفصل الدايس تريومرين بواسطة HPLC كيرال تحضيري [تحضير عينة: 110 مجم مذاب في 7 مليلتر iso-hexane / ethanol (1:1)؛ حجم حقن: 0.6 مليلتر؛ العمود: Daicel Chiralcel® OX-H 5 ميكرومتر، 250 × 20 مم؛ مادة التصفية: iso-hexane / ethanol 30:70؛ معدل التدفق: 20 مليلتر / دقيقة؛ درجة الحرارة: 40° مئوية؛ كشف UV: 220 نانومتر]. بعد الفصل، يتم عزل 42 مجم من دايس تريومر 1 (مثال 26)، المصفي أولاً، و 44 مجم من دايس تريومر 2 (مثال 27)، المصفي أخيراً. 10

مثال 26

5-(4-Chlorophenyl)-2-[[1-(3,5-difluorophenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methyl]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(دايس تريومر 1) 15

LC/MS [طريقة 2]: Rt = 3.10 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 545 (M+H)+

HPLC كيرال تحليلي: Rt = 1.09 دقيقة، d.e. = 100% [العمود: Daicel

Chiralpack OX-3 3 ميكرومتر، 50 × 4.6 مم؛ مادة التصفية: ethanol / iso-hexane

30:70؛ معدل التدفق: 1 مليلتر / دقيقة؛ كشف UV: 220 نانومتر]. 20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.49 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.23–4.36 (m, 1H), 4.88 (quin, 1H), 5.02–5.13 (m, 2H),

5.84 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.41–7.54 (m, 3H), 7.59–7.65 (m, 2H),
7.73–7.76 (m, 2H).

مثال 27

5-(4-Chlorophenyl)-2-{{1-(3,5-difluorophenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-
1,2,4-triazol-3-yl}methyl}-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4- 5
dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(دايستيرويومر 2)

LC/MS [طريقة 2]: Rt = 3.09 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 545 (M+H)+

HPLC كيرال تحليلي: Rt = 1.28 دقيقة، %99 = d.e. [العمود: Daicel 10

ethanol /isohexane؛ مادة التنصيف: 3 Chiralpack OX-3 ميكرومتر، 4.6 × 50 مم؛

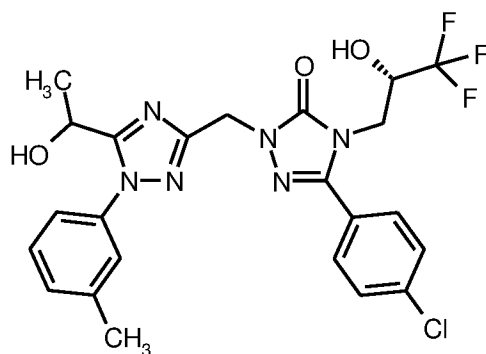
30:70؛ معدل التدفق: 1 ملليلتر / دقيقة؛ كشف UV: 220 نانومتر].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.48 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H),
4.01 (dd, 1H), 4.24–4.36 (m, 1H), 4.88 (quin, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.83 (d,
1H), 6.90 (d, 1H), 7.42–7.54 (m, 3H), 7.59–7.65 (m, 2H), 7.72–7.79 (m, 15
2H).

مثال 28

5-(4-Chlorophenyl)-2-({5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1-(3-methylphenyl)-
1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-
2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one 20

(خليط دايستيرويومري)



إلى محلول من 5-(4-chlorophenyl)-2-({5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (400 مجم، 0.92 مللي جزئي جرامي) في pyridine (12 ملليلتر) يضاف 5 (3-methylphenyl)boronic acid (251.32 مللي جزئي جرامي، 1.85 مللي جزئي جرامي) و copper(II) acetate (335.7 مجم، 1.85 مللي جزئي جرامي). يسخن خليط التفاعل إلى 60° مئوية لمدة ساعتين ثم يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ثلاثة أيام. يركز خليط التفاعل الناتج بالشفط، ثم يخفف مع ethyl acetate ويخمد مع hydrochloric acid مائي (0.5 جزئي جرامي). بعد فصل الطور، يستخلص الطور المائي مرتين مع ethyl acetate. 10 تجفف الأطوار العضوية المتحددة فوق sodium sulfate، ترشح، وتركز بالشفط. ينقى المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية [طريقة 4]، ونحصل على المركب المرغوب (59.6 مجم، 0.11 مللي جزئي جرامي) كخليط من دايس تريومرات (إنتاجية 12.3%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.44 (d, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.29 (br. s, 1H), 4.76 (q, 1H), 5.01–5.11 (m, 2H), 5.66 (br. s, 1H), 6.90 (t, 1H), 7.29–7.35 (m, 1H), 7.38–7.47 (m, 3H), 7.59–7.65 (m, 2H), 7.72–7.78 (m, 2H). 15

ينفصل الدايس تريومرين بواسطة HPLC كيرال تحضيرية [تحضير عينة: 56 مجم مذاب في 2 ملليلتر isohexane / ethanol (1:1)؛ حجم حقن: 0.5 ملليلتر؛ العمود: 20 Daicel Chiralcel® OX-H 5 ميكرومتر، 20 × 250 مم؛ مادة التصفية: isohexane / ethanol 30:70؛ معدل التدفق: 15 ملليلتر/ دقيقة؛ درجة الحرارة: 25° مئوية؛ كشف UV: 20

220 نانومتر]. بعد الفصل، يتم عزل 22 مجم من دايس تريومر 1 (مثال 29)، المصفي أولاً، و24 مجم من دايس تريومر 2 (مثال 30)، المصفي أخيراً.

مثال 29

5-(4-Chlorophenyl)-2-{{[5-(1-hydroxyethyl)-1-(3-methylphenyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methyl}-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(دايس تريومر 1)

HPLC كيرال تحليلي: Rt = 7.97 دقيقة، d.e. = 100% [العمود: LUX

Cellulose-4، 5 ميكرومتر، 4.6 × 250 مم؛ مادة التصفية: ethanol /isohexane

30:70؛ معدل التدفق: 1 ملليلتر / دقيقة؛ درجة الحرارة: 40° مئوية؛ كشف UV: 220 نانومتر]. 10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.44 (d, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.24-4.36 (m, 1H), 4.76 (quin, 1H), 5.00-5.11 (m, 2H), 5.67 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.38-7.47 (m, 3H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.72-7.78 (m, 2H).

مثال 30 15

5-(4-Chlorophenyl)-2-{{[5-(1-hydroxyethyl)-1-(3-methylphenyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methyl}-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(دايس تريومر 2)

HPLC كيرال تحليلي: Rt = 11.44 دقيقة، d.e. = 99.1% [العمود: LUX 20

Cellulose-4، 5 ميكرومتر، 4.6 × 250 مم؛ مادة التصفية: ethanol /isohexane

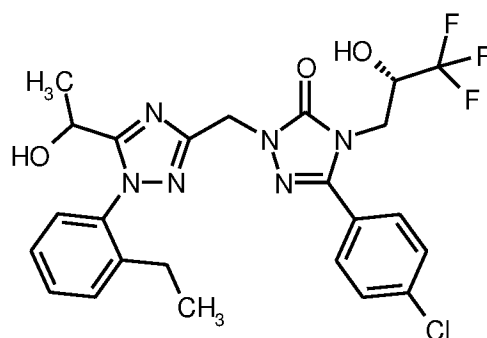
30:70؛ معدل التدفق: 1 ملليلتر / دقيقة؛ درجة الحرارة: 40° مئوية؛ كشف UV: 220 نانومتر].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.44 (d, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.24-4.36 (m, 1H), 4.77 (quin, 1H), 5.01-5.10 (m, 2H), 5.67 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.29-7.35 (m, 1H), 7.38-7.47 (m, 3H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.73-7.78 (m, 2H).

مثال 31 5

5-(4-Chlorophenyl)-2-({1-(2-ethylphenyl)-5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(خليط دايسيريومري)



10

إلى محلول من 5-(4-chlorophenyl)-2-({5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (600 مجم، 1.39 مللي جزئي جرامي) في pyridine (18 ملليلتر) يضاف

503.6) copper(II) acetate و (2.77، مجم، 415.87) (2-ethylphenyl)boronic acid 15

مجم، 2.77 مللي جزئي جرامي). يسخن خليط التفاعل إلى 60° مئوية لمدة ساعتين ثم يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ثلاثة أيام. يركز خليط التفاعل الناتج بالشفط، ثم يخفف مع

ethyl acetate ويخمد مع hydrochloric acid مائي (0.5 جزئي جرامي). بعد فصل الطور،

يستخلص الطور المائي مرتين مع ethyl acetate. تجفف الأطوار العضوية المتحدة فوق

sodium sulfate، وترشح، وتركز بالشفط. ينقى المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية [طريقة 20

[4]، ونحصل على المركب المرغوب (69.4 مجم، 0.13 ملي جزيء جرامي) كخليط من دايس تريومرات (إنتاجية 9.1%).

LC/MS [طريقة 2]: Rt = 3.16 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 537 (M+H)+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 0.98 (t, 3H), 1.37 (d, 3H), 2.27 (qd, 2H), 3.84 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.21-4.37 (m, 1H), 4.52 (q, 1H), 5.00-5.13 (m, 2H), 5.48 (br. s, 1H), 6.90 (dd, 1H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.41-7.54 (m, 2H), 7.58-7.65 (m, 2H), 7.70-7.77 (m, 2H). 5

ينفصل الدايس تريومرين بواسطة HPLC كيرال تحضيري [تحضير عينة: 65 مجم مذاب

في 4 مليلتر iso-hexane / ethanol (1:1)؛ حجم حقن: 0.5 مليلتر؛ العمود: 10

Daicel Chiralcel® OX-H 5 ميكرومتر، 20 × 250 مم؛ مادة التصفية: iso-hexane

ethanol 50:50؛ معدل التدفق: 20 مليلتر/دقيقة؛ درجة الحرارة: 40° مئوية؛ كشف UV:

220 نانومتر]. بعد الفصل، يتم عزل 25 مجم من دايس تريومر 1 (مثال 32)، المصفي أولاً،

و25 مجم من دايس تريومر 2 (مثال 33)، المصفي أخيراً.

مثال 32 15

5-(4-Chlorophenyl)-2-[[1-(2-ethylphenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methyl]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(دايس تريومر 1)

LC/MS [طريقة 2]: Rt = 3.15 دقيقة؛ 20

MS [ESIpos]: m/z = 537 (M+H)+

HPLC كيرال تحليلي: Rt = 0.96 دقيقة، d.e. = 100% [العمود: Daicel Chiral-
3 pack OX-3 ميكرومتر، 4.6 × 50 مم؛ مادة التصفية: 50:50 ethanol /isohexane؛
معدل التدفق: 1 ملليلتر/ دقيقة؛ كشف UV: 220 نانومتر].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 0.98 (t, 3H), 1.37 (d, 3H), 2.27
(qd, 2H), 3.84 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.23-4.35 (m, 1H), 4.52 (quin, 5
1H), 5.00-5.12 (m, 2H), 5.48 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.32-7.40 (m, 2H),
7.42-7.53 (m, 2H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.71-7.78 (m, 2H).

مثال 33

5-(4-Chlorophenyl)-2-[[1-(2-ethylphenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-
1,2,4-triazol-3-yl]methyl]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4- 10
dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(دايستيرومر 2)

LC/MS [طريقة 2]: Rt = 3.15 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 537 (M+H)⁺

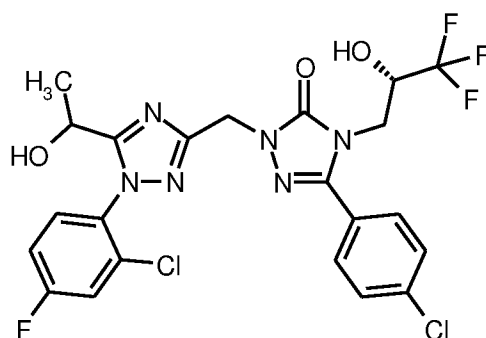
HPLC كيرال تحليلي: Rt = 1.09 دقيقة، d.e. = 100% [العمود: Daicel Chiral-
3 pack OX-3 ميكرومتر، 4.6 × 50 مم؛ مادة التصفية: 50:50 ethanol /isohexane؛
معدل التدفق: 1 ملليلتر/ دقيقة؛ كشف UV: 220 نانومتر]. 15

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 0.98 (t, 3H), 1.37 (d, 3H), 2.27
(qd, 2H), 3.84 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.23-4.36 (m, 1H), 4.52 (quin,
1H), 5.07 (s, 2H), 5.48 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.42- 20
7.54 (m, 2H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.71-7.78 (m, 2H).

مثال 34

2-({1-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-5-(4-chlorophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(خليط دايستريومري)



5

إلى محلول من 5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (1.39 مللي جزيء جرامي) في pyridine (18 ملليلتر) يضاف

boronic acid (2-chloro-4-fluorophenyl) (2.77 مللي جزيء جرامي) (483 مجم، 10

copper(II) acetate (503.6 مجم، 2.77 مللي جزيء جرامي). يسخن خليط التفاعل إلى 60° مئوية لمدة ساعتين ثم يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة خمسة أيام، بعد ذلك يضاف

boronic acid إضافي (242 مجم، 1.39 مللي جزيء جرامي) بسبب عدم اكتمال التحول.

يقلب خليط التفاعل إضافيا عند درجة حرارة الغرفة لمدة 4 أيام. خلال هذا الوقت، يضاف دفعتين

إضافيتين من boronic acid (483 مجم إجمالاً، 2.77 مللي جزيء جرامي). بعد هذا، يركز 15

خليط التفاعل بالشفط، ثم يخفف مع MTBE ويخمد مع hydrochloric acid مائي (0.5 جزئي جرامي). بعد فصل الطور، يستخلص الطور المائي مرتين مع MTBE. تجفف الأطوار العضوية

المتحدة فوق sodium sulfate، ترشح، وتركز بالشفط. ينقى المنتج الخام بواسطة HPLC

تحضير [طريقة 4]، ونحصل على المركب المرغوب (107 مجم، 0.19 مللي جزيء جرامي)

كخليط من دايستريومرات (إنتاجية 13.7%). 20

LC/MS [طريقة 2]: Rt = 3.02 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 561 (M+H)+

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.38 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.23–4.36 (m, 1H), 4.57–4.67 (m, 1H), 5.00–5.12 (m, 2H), 6.90 (br. s, 1H), 7.42 (td, 1H), 7.57–7.79 (m, 6H). 5

ينفصل الدايسٽريومرين بواسطة HPLC كيرال تحضيرى [تحضير عينة: 104 مجم مذاب

في 5 مليلتر iso-hexane / ethanol (1:1)؛ حجم حقن: 0.5 مليلتر؛ العمود:

Daicel Chiralcel® OX-H 5 ميكرومتر، 250 × 20 مم؛ مادة التصفية: iso-hexane

ethanol 30:70؛ معدل التدفق: 20 مليلتر/دقيقة؛ درجة الحرارة: 40° مئوية؛ كشف UV:

220 نانومتر]. بعد الفصل، يتم عزل 56 مجم من دايسٽريومر 1 (مثال 35)، المصفى أولاً، 10

و29 مجم من دايسٽريومر 2 (مثال 36)، المصفى أخيراً.

مثال 35

2-[[1-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-1,2,4-triazol-

3-yl]methyl]-5-(4-chlorophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-

hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one 15

(دايسٽريومر 1)

HPLC كيرال تحليلي: Rt = 1.36 دقيقة، d.e. = 100% [العمود: Daicel Chiral-

3 pack OX-3 ميكرومتر، 50 × 4.6 مم؛ مادة التصفية: iso-hexane / ethanol 30:70؛

معدل التدفق: 1 مليلتر/دقيقة؛ كشف UV: 220 نانومتر].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.38 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 20

4.00 (dd, 1H), 4.23–4.36 (m, 1H), 4.61 (quin, 1H), 5.01–5.11 (m, 2H),

5.51 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.42 (td, 1H), 7.60–7.65 (m, 2H), 7.66–7.72

(m, 1H), 7.72–7.78 (m, 3H).

مثال 36

2-{{1-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl}-5-(4-chlorophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

5 (دايستيرومر 2)

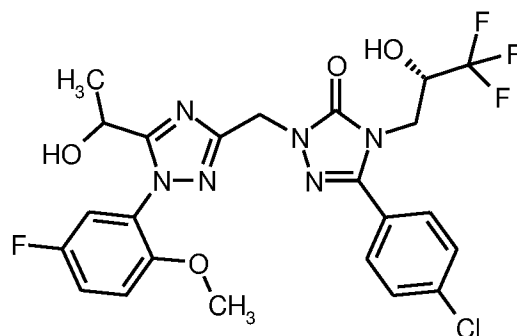
HPLC كيرال تحليلي: Rt = 1.72 دقيقة، 100% = d.e. [العمود: Daicel Chiral-3 pack OX-3 ميكرومتر، 4.6 × 50 مم؛ مادة التصفية: 30:70 ethanol /isohexane؛ معدل التدفق: 1 ملليلتر/ دقيقة؛ كشف UV: 220 نانومتر].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.38 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.23-4.37 (m, 1H), 4.61 (quin, 1H), 5.06 (s, 2H), 5.51 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.42 (td, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.66-7.72 (m, 1H), 7.72-7.78 (m, 3H).

مثال 37

5-(4-Chlorophenyl)-2-({1-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(خليط دايستيرومري)



- إلى محلول من 5-(4-chlorophenyl)-2-({5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (600 مجم، 1.39 مللي جزئيء جرامي) في pyridine (18 ملليلتر) يضاف
- 5 (5-fluoro-2-methoxyphenyl)boronic acid (471.22 مجم، 2.77 مللي جزئيء جرامي) و copper(II) acetate (503.6 مجم، 2.77 مللي جزئيء جرامي). يسخن خليط التفاعل إلى 60° مئوية لمدة ساعتين ثم يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ثلاثة أيام. يركز خليط التفاعل بالشفط، ثم يخفف مع ethyl acetate ويخمد مع hydrochloric acid مائي (0.5 جزئيء جرامي). بعد فصل الطور، يستخلص الطور المائي مرتين مع ethyl acetate. تجفف الأطوار العضوية المتحدة فوق sodium sulfate، وترشح، وتركز بالشفط. ينقى المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية [طريقة 4]، ونحصل على المركب المرغوب (62.2 مجم، 0.11 مللي جزئيء جرامي) كخليط من دايس تريومرات (إنتاجية 8.1%).
- LC/MS [الطريقة 2]: Rt = 2.93 دقيقة؛
- MS [ESIpos]: m/z = 557 (M+H)+
- 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.37 (d, 3H), 3.75 (s, 3H), 15 3.80-3.89 (m, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.24-4.36 (m, 1H), 4.52-4.62 (m, 1H), 4.99-5.04 (m, 2H), 6.90 (t, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.37-7.44 (m, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.73-7.78 (m, 2H).
- ينفصل الدايس تريومرين بواسطة HPLC كيرال تحضيرية [تحضير عينة: 55.4 مجم مذاب في 6 ملليلتر /ethanol /isohexane (1:1)؛ حجم حقن: 2 ملليلتر؛ العمود: Daicel Chiralcel® OX-H 5 ميكرومتر، 250 × 20 مم؛ مادة التصفية: /isohexane ethanol 20:80؛ معدل التدفق: 20 ملليلتر/ دقيقة؛ درجة الحرارة: 40° مئوية؛ كشف UV: 220 نانومتر]. بعد الفصل، يتم عزل 23 مجم من دايس تريومر 1 (مثال 38)، المصفي أولاً، و 21 مجم من دايس تريومر 2 (مثال 39)، المصفي أخيراً.

مثال 38

5-(4-Chlorophenyl)-2-{{1-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl}-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

5 (دايستيرويومر 1)

LC/MS [طريقة 2]: Rt = 2.91 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 557 (M+H)+

HPLC كيرال تحليلي: Rt = 2.13 دقيقة، d.e. = 100% [العمود: Daicel Chiral-

3 pack OX-3 ميكرومتر، 4.6 × 50 مم؛ مادة التصفية: 20:80 ethanol /isohexane؛

10 معدل التدفق: 1 ملليلتر / دقيقة؛ درجة الحرارة: 30° مئوية؛ كشف UV: 220 نانومتر].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.37 (d, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.81-3.89 (m, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.25-4.35 (m, 1H), 4.53-4.62 (m, 1H), 4.99-5.10 (m, 2H), 5.40 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.41 (td, 1H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.73-7.79 (m, 2H).

15 مثال 39

5-(4-Chlorophenyl)-2-{{1-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl}-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(دايستيرويومر 2)

20 LC/MS [طريقة 2]: Rt = 2.90 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 557 (M+H)+

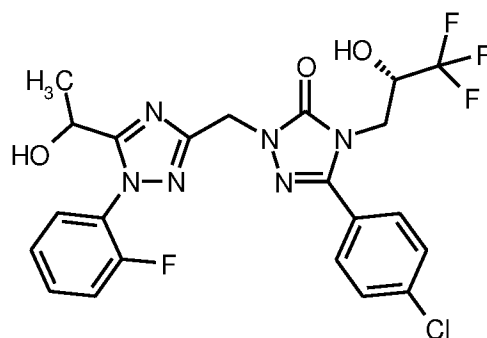
HPLC كيرال تحليلي: Rt = 2.75 دقيقة، d.e. = 100% [العمود: Daicel Chiral-3 pack OX-3 ميكرومتر، 50 × 4.6 مم؛ مادة التصفية: ethanol /isohexane 20:80؛ معدل التدفق: 1 ملليلتر/ دقيقة؛ درجة الحرارة: 30° مئوية؛ كشف UV: 220 نانومتر].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.37 (d, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.24-4.36 (m, 1H), 4.57 (quin, 1H), 4.99-5.10 (m, 2H), 5.40 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.41 (td, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.73-7.78 (m, 2H).

مثال 40

5-(4-Chlorophenyl)-2-({1-(2-fluorophenyl)-5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(خليط دايس تريومري)



إلى محلول من 5-(4-chlorophenyl)-2-({5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (600 مجم، 1.39 مللي جزيء جرامي) في pyridine (18 ملليلتر) يضاف

(2-fluorophenyl)boronic acid (387.96 مجم، 2.77 مللي جزيء جرامي) و copper(II) acetate (503.6 مجم، 2.77 مللي جزيء جرامي). يسخن خليط التفاعل إلى 60° مئوية لمدة ساعتين ثم يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ثلاثة أيام. خلال هذا الوقت، يضاف

دفعتين إضافيتين من boronic acid (387.96 مجم إجمالاً، 2.77 مللي جزئي جرامي). بعد هذا، يركز خليط التفاعل الناتج بالشفط، ثم يخفف مع ethyl acetate ويخمد مع hydrochloric acid مائي (0.5 جزئي جرامي). بعد فصل الطور، يستخلص الطور المائي مرتين مع ethyl acetate. تجفف الأطوار العضوية المتحدة فوق sodium sulfate، ترشح، وتركز بالشفط. ينقى المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية [طريقة 4]، ونحصل على المركب المرغوب (30.1 مجم، 0.06 مللي جزئي جرامي) كخليط من دايس تريومرات (إنتاجية 4.1%).

LC/MS [طريقة 2]: Rt = 2.84 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 527 (M+H)+

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.40 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.29 (br. s, 1H), 4.69 (q, 1H), 5.01–5.12 (m, 2H), 6.89 (br. s, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.57–7.66 (m, 4H), 7.71–7.80 (m, 2H).

ينفصل الدايس تريومرين بواسطة HPLC كيرال تحضيرية [تحضير عينة: 26 مجم مذاب في 4 ملليلتر iso-hexane / ethanol (1:1)؛ حجم حقن: 2 ملليلتر؛ العمود: Daicel Chiralcel® OX-H 5 ميكرومتر، 250 × 20 مم؛ مادة التصفية: iso-hexane / ethanol 20:80؛ معدل التدفق: 25 ملليلتر/ دقيقة؛ درجة الحرارة: 40° مئوية؛ كشف UV: 220 نانومتر]. بعد الفصل، يتم عزل 11 مجم من دايس تريومر 1 (مثال 41)، المصفي أولاً، و9 مجم من دايس تريومر 2 (مثال 42)، المصفي أخيراً.

مثال 41

5-(4-Chlorophenyl)-2-[[1-(2-fluorophenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methyl]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(دايس تريومر 1)

LC/MS [طريقة 2]: Rt 2.83 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 527 (M+H)+

HPLC كيرال تحليلي: Rt = 2.32 دقيقة، d.e. = 100% [العمود: Daicel Chiral-3 pack OX-3 ميكرومتر، 4.6 × 50 مم؛ مادة التصفية: ethanol /isohexane 20:80؛ معدل التدفق: 1 ملليلتر/ دقيقة؛ درجة الحرارة: 30° مئوية؛ كشف UV: 220 نانومتر]. 5

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.40 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.24-4.36 (m, 1H), 4.69 (quin, 1H), 5.01-5.12 (m, 2H), 5.53 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.57-7.66 (m, 4H), 7.72-7.78 (m, 2H).

مثال 42 10

5-(4-Chlorophenyl)-2-{{[1-(2-fluorophenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methyl}-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(دايستيرومر 2)

LC/MS [الطريقة 2]: Rt = 2.82 دقيقة؛ 15

MS [ESIpos]: m/z = 527 (M+H)+

HPLC كيرال تحليلي: Rt = 3.23 دقيقة، d.e. = 100% [العمود: Daicel Chiral-3 pack OX-3 ميكرومتر، 4.6 × 50 مم؛ مادة التصفية: ethanol /isohexane 20:80؛ معدل التدفق: 1 ملليلتر/ دقيقة؛ درجة الحرارة: 30° مئوية؛ كشف UV: 220 نانومتر].

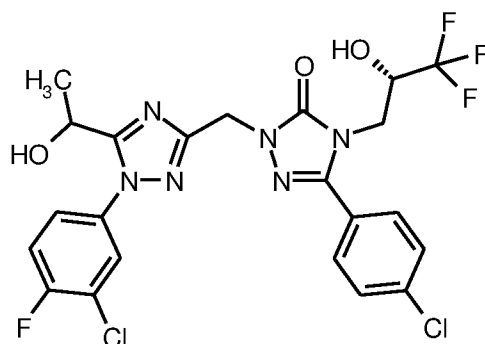
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.40 (d, 3H), 3.84 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.24-4.35 (m, 1H), 4.69 (quin, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.53 (d, 20

1H), 6.90 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.57-7.67 (m, 4H), 7.72-7.79 (m, 2H).

مثال 43

2-({1-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-5-(4-chlorophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(خليط دايسيريومري)



إلى محلول من 5-(4-chlorophenyl)-2-({5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (0.92 مللي جزئي جرامي) في pyridine (12 ملليلتر) يضاف (3-chloro-4-fluorophenyl)boronic acid (322.6 مجم، 1.85 مللي جزئي جرامي) و copper(II) acetate (335.7 مجم، 1.85 مللي جزئي جرامي). يسخن خليط التفاعل إلى 60° مئوية لمدة ساعتين ثم يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ستة أيام. يركز خليط التفاعل الناتج بالشفط، ثم يخفف مع ethyl acetate ويخمد مع hydrochloric acid مائي (0.5 جزئي جرامي). بعد فصل الطور، يستخلص الطور المائي مرتين مع ethyl acetate. تجفف الأطوار العضوية المتحدة فوق sodium sulfate، وترشح، وتركز بالشفط. ينقى المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية [طريقة 4]، ونحصل على المركب المرغوب (99.1 مجم، 0.18 مللي جزئي جرامي) كخليط من دايسيريومات (إنتاجية 19.1%).

LC/MS [طريقة 3]: Rt = 1.31 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 561 (M+H)+

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.46 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.30 (br. s, 1H), 4.80 (q, 1H), 5.01–5.13 (m, 2H), 6.90 (br. s, 1H), 7.59–7.70 (m, 4H), 7.72–7.78 (m, 2H), 7.93 (dd, 1H). 5

ينفصل الدايس تريومرين بواسطة HPLC كيرال تحضيري [تحضير عينة: 97.1 مجم مذاب

في 3 مليلتر ethanol؛ حجم حقن: 0.3 مليلتر؛ العمود: 5 Daicel Chiralcel® OX-H ميكرومتر، 20 × 250 مم؛ مادة التصفية: ethanol /isohexane 20:80؛ معدل التدفق: 15 مليلتر / دقيقة؛ درجة الحرارة: 25° مئوية؛ كشف UV: 220 نانومتر]. بعد الفصل، يتم عزل 40 مجم من دايس تريومر 1 (مثال 44)، المصفي أولاً، و42 مجم من دايس تريومر 2 (مثال 45)، المصفي أخيراً. 10

مثال 44

2-[[1-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methyl]-5-(4-chlorophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one 15
(دايس تريومر 1)

LC/MS [طريقة 2]: Rt = 3.22 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 561 (M+H)+

HPLC كيرال تحضيري: Rt = 9.97 دقيقة، d.e. = 100% [العمود: Daicel

5 Chiralcel® OX-H ميكرومتر، 20 × 250 مم؛ مادة التصفية: ethanol /isohexane 20:80؛ معدل التدفق: 15 مليلتر / دقيقة؛ درجة الحرارة: 25° مئوية؛ كشف UV: 220 نانومتر]. 20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.46 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.22–4.36 (m, 1H), 4.80 (quin, 1H), 5.01–5.12 (m, 2H), 5.75 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.58–7.70 (m, 4H), 7.71–7.78 (m, 2H), 7.93 (dd, 1H).

مثال 45 5

2-{{1-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl}-5-(4-chlorophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(دايستيرومر 2)

LC/MS [الطريقة 2]: Rt = 3.22 دقيقة؛ 10

MS [ESIpos]: m/z = 561 (M+H)⁺

HPLC كيرال تحضيري: Rt = 11.35 دقيقة، d.e. = 100% [العمود: Daicel

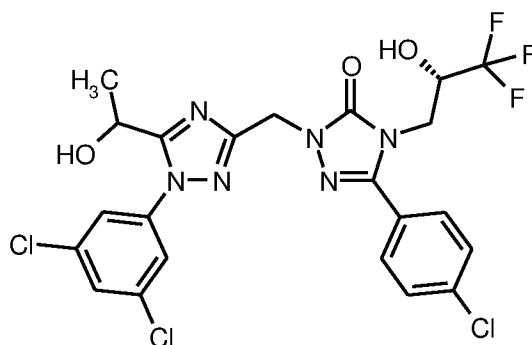
Chiralcel® OX-H 5 ميكرومتر، 20 × 250 مم؛ مادة التصفية: ethanol /isohexane؛ معدل التدفق: 15 ملليلتر / دقيقة؛ درجة الحرارة: 25° مئوية؛ كشف UV: 220 نانومتر]. 20:80

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.46 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.25–4.35 (m, 1H), 4.81 (quin, 1H), 5.06 (s, 2H), 5.74 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.59–7.70 (m, 4H), 7.73–7.78 (m, 2H), 7.93 (dd, 1H). 15

مثال 46

5-(4-Chlorophenyl)-2-({1-(3,5-dichlorophenyl)-5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one 20

(خليط دايستيرومري)



إلى محلول من 5-(4-chlorophenyl)-2-({5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (400 مجم، 0.92 مللي جزئي جرامي) في pyridine (12 ملليلتر) يضاف 5

(3,5-dichlorophenyl)boronic acid (352.73 مجم، 1.85 مللي جزئي جرامي) و copper(II) acetate (335.7 مجم، 1.85 مللي جزئي جرامي). يسخن خليط التفاعل إلى 60° مئوية لمدة ساعتين ثم يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ستة أيام. يركز خليط التفاعل الناتج بالشفط، ثم يخفف مع ethyl acetate ويخمد مع hydrochloric acid مائي (0.5 جزئي جرامي). بعد فصل الطور، يستخلص الطور المائي مرتين مع ethyl acetate. تجفف الأطوار العضوية المتحدة فوق sodium sulfate، وترشح، وتركز بالشفط. ينقى المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية [طريقة 4]، ونحصل على المركب المرغوب (105.5 مجم، 0.18 مللي جزئي جرامي) كخليط من دايس تريومرات (إنتاجية 19.8%).

LC/MS [طريقة 3]: Rt = 1.39 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 577 (M+H)+ 15

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.48 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.23-4.36 (m, 1H), 4.82-4.90 (m, 1H), 5.02-5.12 (m, 2H), 6.84-6.94 (m, 1H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.72-7.82 (m, 5H).

ينفصل الدايس تريومرين بواسطة HPLC كيرال تحضيرية [تحضير عينة: 103.5 مجم

مذاب في 14 ملليلتر isohexane / ethanol (1:1)؛ حجم حقن: 2 ملليلتر؛ العمود: 20

Daicel Chiralcel® OX-H 5 ميكرومتر، 20 × 250 مم؛ مادة التصفية: /isohexane ethanol 20:80؛ معدل التدفق: 20 ملليلتر/ دقيقة؛ درجة الحرارة: 30° مئوية؛ كشف UV: 220 نانومتر]. بعد الفصل، يتم عزل 29.2 مجم من دايس تريومر 1 (مثال 47)، المصفي أولاً، و28.9 مجم من دايس تريومر 2 (مثال 48)، المصفي أخيراً.

5 مثال 47

5-(4-Chlorophenyl)-2-{{[1-(3,5-dichlorophenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methyl}-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one
(دايس تريومر 1)

HPLC كيرال تحليلي: Rt = 1.49 دقيقة، d.e. = 100% [العمود: Daicel Chiralcel® OX-3 3 ميكرومتر، 4.6 × 50 مم؛ مادة التصفية: ethanol /isohexane 20:80؛ معدل التدفق: 1 ملليلتر/ دقيقة؛ درجة الحرارة: 30° مئوية؛ كشف UV: 220 نانومتر].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.48 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.24-4.35 (m, 1H), 4.86 (quin, 1H), 5.01-5.12 (m, 2H), 5.82 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.72-7.82 (m, 5H). 15

مثال 48

5-(4-Chlorophenyl)-2-{{[1-(3,5-dichlorophenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methyl}-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

20 (دايس تريومر 2)

HPLC كيرال تحليلي: Rt = 2.02 دقيقة، d.e. = 99.8% [العمود: Daicel

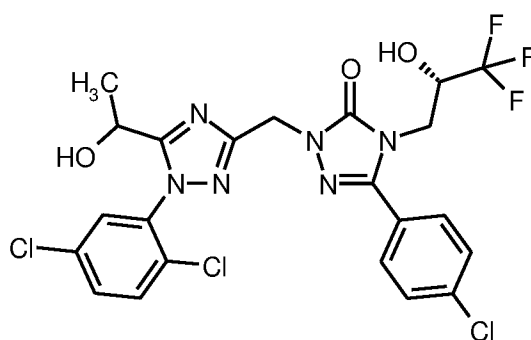
Chiralcel® OX-3 3 ميكرومتر، 4.6 × 50 مم؛ مادة التصفية: ethanol /isohexane
20:80؛ معدل التدفق: 1 ملليلتر/ دقيقة؛ درجة الحرارة: 30° مئوية؛ كشف UV: 220 نانومتر].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.48 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H),
4.01 (dd, 1H), 4.23-4.36 (m, 1H), 4.86 (quin, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.82 (d, 5
1H), 6.89 (d, 1H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.72-7.81 (m, 5H).

مثال 49

5-(4-Chlorophenyl)-2-({1-(2,5-dichlorophenyl)-5-[(1RS)-1-
hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-
hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one 10

(خليط دايس تريومري)



إلى محلول من 5-(4-chlorophenyl)-2-({5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-
1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-
dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one 15
0.92 مللي جزيء جرامي) في

pyridine (12 ملليلتر) يضاف

(2,5-dichlorophenyl)boronic acid (352.73 مجم، 1.85 مللي جزيء جرامي)
و copper(II) acetate (335.75 مجم، 1.85 مللي جزيء جرامي). يسخن خليط التفاعل إلى

60° مئوية لمدة ساعتين ثم يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ثلاثة أيام، بعد ذلك يضاف

boronic acid إضافي (100 مجم، 0.52 مللي جزيء جرامي) بسبب عدم اكتمال التحول. 20

يقلب خليط التفاعل إضافيا عند درجة حرارة الغرفة لمدة 6 أيام. خلال هذا الوقت، تضاف دفعة أخرى من boronic acid (100 مجم، 0.52 مللي جزئي جرامي). بعد هذا، يركز خليط التفاعل الناتج بالشفط، ثم يخفف مع ethyl acetate ويخمد مع hydrochloric acid مائي (0.5 جزئي جرامي). بعد فصل الطور، يستخلص الطور المائي مرتين مع ethyl acetate. تجفف الأطوار العضوية المتحدة فوق sodium sulfate، ترشح، وتركز بالشفط. ينقى المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية [طريقة 4]، ونحصل على المركب المرغوب (52.8 مجم، 0.09 مللي جزئي جرامي، نقاء 97%) كخليط من دايس تريومرات (إنتاجية 9.6%).

LC/MS [طريقة 3]: Rt = 1.33 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 577 (M+H)+

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.40 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.23-4.35 (m, 1H), 4.63-4.72 (m, 1H), 5.01-5.12 (m, 2H), 6.89 (br. s, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.67-7.78 (m, 4H), 7.81 (br. d, 1H).

ينفصل الدايس تريومرين بواسطة HPLC كيرال تحضيرية [تحضير عينة: 50 مجم مذاب في 10 ملليلتر methanol؛ حجم حقن: 0.5 ملليلتر؛ العمود: 5 Daicel Chiralcel® OX-H ميكرومتر، 250 × 20 مم؛ مادة التصفية: 18:82 methanol / carbon dioxide؛ معدل التدفق: 80 ملليلتر / دقيقة؛ درجة الحرارة: 40° مئوية؛ كشف UV: 210 نانومتر]. بعد الفصل، يتم عزل 20.3 مجم من دايس تريومر 1 (مثال 50)، المصفي أولاً، و 24.1 مجم من دايس تريومر 2 (مثال 41)، المصفي أخيراً.

مثال 50 20

5-(4-Chlorophenyl)-2-{{[1-(2,5-dichlorophenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methyl}-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(دايستيرومر 1)

LC/MS [طريقة 3]: Rt = 1.30 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 577 (M+H)+

HPLC كيرال تحليلي (SFC): Rt = 2.87 دقيقة، d.e. = 100% [العمود]:

5 Daicel Chiralcel® OX-3، 250 × 4 مم؛ مادة التصفية: methanol /carbon dioxide

(5% ← 60%)؛ معدل التدفق: 3 مليلتر / دقيقة؛ كشف UV: 220 نانومتر].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.40 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H),
4.00 (dd, 1H), 4.23-4.36 (m, 1H), 4.67 (quin, 1H), 5.01-5.12 (m, 2H),
5.53 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.67-7.78 (m, 4H), 7.81
(br. d, 1H). 10

مثال 51

5-(4-Chlorophenyl)-2-{{1-(2,5-dichlorophenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-
1,2,4-triazol-3-yl}methyl}-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-
dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(دايستيرومر 2) 15

LC/MS [طريقة 3]: Rt = 1.30 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 577 (M+H)+

HPLC كيرال تحليلي (SFC): Rt = 3.11 دقيقة، d.e. = 100% [العمود]:

methanol /carbon dioxide: مادة التصفية: Daicel Chiralcel® OX-3، 250 × 4 مم؛

(5% ← 60%)؛ معدل التدفق: 3 مليلتر / دقيقة؛ كشف UV: 220 نانومتر]. 20

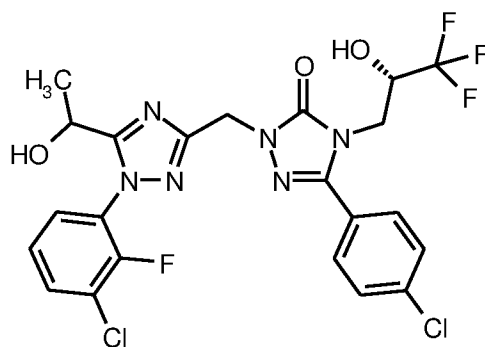
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.40 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H),
4.00 (dd, 1H), 4.23-4.35 (m, 1H), 4.67 (quin, 1H), 5.01-5.12 (m, 2H),

5.53 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.59–7.65 (m, 2H), 7.66–7.78 (m, 4H), 7.81 (br. d, 1H).

مثال 52

2-({1-(3-Chloro-2-fluorophenyl)-5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-5-(4-chlorophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(خليط دايس تريومري)



إلى محلول من 5-(4-chlorophenyl)-2-({5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (0.92 مللي جزئي جرامي) في pyridine (12 ملليلتر) يضاف

(3-chloro-2-fluorophenyl)boronic acid (322.31 مجم، 1.85 مللي جزئي جرامي) و copper(II) acetate (335.75 مجم، 1.85 مللي جزئي جرامي). يسخن خليط التفاعل إلى 60° مئوية لمدة ساعتين ثم يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 12 يوم. خلال هذا الوقت، يضاف على دفعات boronic acid إضافي (322.31 مجم إجمالاً، 1.85 مللي جزئي جرامي) بطريقة

يومية. بعد هذا، يركز خليط التفاعل الناتج بالشفط، ثم يخفف مع ethyl acetate ويخمد مع hydrochloric acid مائي (0.5 جزئي جرامي). بعد فصل الطور، يستخلص الطور المائي مرتين مع ethyl acetate. تجفف الأطوار العضوية المتحددة فوق sodium sulfate، ترشح، وتركز بالشفط. ينقى المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية [طريقة 4]، ونحصل على المركب

المرغوب (15.9 مجم، 0.03 ملي جزئي جرامي، نقاء 97%) كخليط من دايس تريومرات (إنتاجية 3%).

LC/MS [طريقة 2]: Rt = 3.12 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 561 (M+H)+

5 1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.42 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.23-4.35 (m, 1H), 4.75 (q, 1H), 5.02-5.12 (m, 2H), 5.57 (br. s, 1H), 6.89 (br. d, 1H), 7.40 (td, 1H), 7.60-7.65 (m, 3H), 7.72-7.77 (m, 2H), 7.81 (ddd, 1H).

ينفصل الدايس تريومرين بواسطة HPLC كيرال تحضيري [تحضير عينة: 14 مجم مذاب

10 في 1 مليلتر isoohexane /ethanol؛ حجم حقن: 1 مليلتر؛ العمود: Daicel Chiralcel® OX-H 5 ميكرومتر، 250 × 20 مم؛ مادة التصفية: ethanol /isoohexane 80:20؛ معدل التدفق: 15 مليلتر / دقيقة؛ درجة الحرارة: 25° مئوية؛ كشف UV: 220 نانومتر]. بعد الفصل، يتم عزل 6 مجم من دايس تريومر 1 (مثال 53)، المصفي أولاً، و6 مجم من دايس تريومر 2 (مثال 54)، المصفي أخيراً.

15 مثال 53

2-[[1-(3-Chloro-2-fluorophenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methyl]-5-(4-chlorophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(دايس تريومر 1)

20 LC/MS [طريقة 2]: Rt = 3.14 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 561 (M+H)+

HPLC كيرال تحليلي: Rt = 5.49 دقيقة، d.e. = 100% [العمود]:

Daicel Chiralcel® OX-H 5 ميكرومتر، 4.6 × 250 مم؛ مادة التصفية: /isoohexane
TFA 0.2% + 30:70 ethanol و 1 ماء؛ معدل التدفق: 1 ملليلتر/دقيقة؛ درجة الحرارة:
40° مئوية؛ كشف UV: 220 نانومتر].

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.42 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 5 4.00 (dd, 1H), 4.24-4.34 (m, 1H), 4.75 (quin, 1H), 5.03-5.11 (m, 2H), 5.57 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.40 (td, 1H), 7.60-7.65 (m, 3H), 7.73-7.77 (m, 2H), 7.81 (ddd, 1H).

مثال 54

2-[[1-(3-Chloro-2-fluorophenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-1,2,4-triazol-10
3-yl]methyl]-5-(4-chlorophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-
hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(دايستريومر 2)

LC/MS [طريقة 2]: Rt = 3.13 دقيقة؛

MS [ES|pos]: m/z = 561 (M+H)⁺ 15

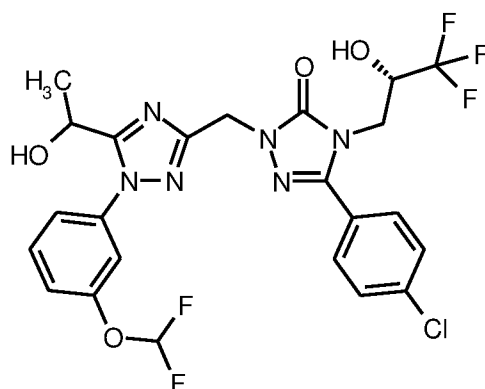
HPLC كيرال تحليلي: Rt = 6.16 دقيقة، d.e. = 100% [العمود]:

Daicel Chiralcel® OX-H 5 ميكرومتر، 4.6 × 250 مم؛ مادة التصفية: /isoohexane
TFA 0.2% + 30:70 ethanol و 1 ماء؛ معدل التدفق: 1 ملليلتر/دقيقة؛ درجة الحرارة:
40° مئوية؛ كشف UV: 220 نانومتر].

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.42 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 20 4.00 (dd, 1H), 4.25-4.34 (m, 1H), 4.75 (quin, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.57 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.40 (td, 1H), 7.60-7.65 (m, 3H), 7.73-7.77 (m, 2H), 7.81 (ddd, 1H).

5-(4-Chlorophenyl)-2-({1-[3-(difluoromethoxy)phenyl]-5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

5 (خليط دايس تريومري)



إلى محلول من 5-(4-chlorophenyl)-2-({5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (0.92 مللي جزئي جرامي) في

10 pyridine (12 ملليلتر) يضاف

[3-(difluoromethoxy)phenyl]boronic acid (347.40 مجم، 1.85 مللي جزئي جرامي) و copper(II) acetate (335.75 مجم، 1.85 مللي جزئي جرامي). يسخن خليط التفاعل إلى 60° مئوية لمدة ساعتين ثم يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ستة أيام، بعد ذلك يضاف boronic acid إضافي (100 مجم، 0.53 مللي جزئي جرامي) بسبب عدم اكتمال التحول. يقلب خليط

15 التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة يومين إضافيين. يركز خليط التفاعل الناتج بالشفط، ثم يخفف مع ethyl acetate ويخمد مع hydrochloric acid مائي (0.5 جزئي جرامي). بعد فصل

الطور، يستخلص الطور المائي مرتين مع ethyl acetate. تجفف الأطوار العضوية المتحدة فوق sodium sulfate، ترشح، وتركز بالشفط. ينقى المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيري

[طريقة 4]، ونحصل على المركب المرغوب (60.3 مجم، 0.10 مللي جزئي جرامي) كخليط من

20 دايس تريومرات (إنتاجية 11.4%).

LC/MS [طريقة 3]: $R_t = 1.28$ دقيقة؛

MS [ESIpos]: $m/z = 575 (M+H)^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 1.47 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.25-4.35 (m, 1H), 4.78-4.85 (m, 1H), 5.03-5.12 (m, 2H), 6.89 (br. s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.59-7.65 (m, 3H), 7.72-7.78 (m, 2H). 5

ينفصل الدايسيريومين بواسطة HPLC كيرال تحضيري [تحضير عينة: 58 مجم مذاب

في 2 ملليلتر ethanol؛ حجم حقن: 0.7 ملليلتر؛ العمود: 5 Daicel Chiralcel® OX-H ميكرومتر، 250 × 20 مم؛ مادة التصفية: ethanol /isohexane 20:80؛ معدل التدفق: 15 ملليلتر / دقيقة؛ درجة الحرارة: 35° مئوية؛ كشف UV: 220 نانومتر]. بعد الفصل، يتم عزل 20.7 مجم من دايسيريومر 1 (مثال 56)، المصفي أولاً، و 17.7 مجم من دايسيريومر 2 (مثال 57)، المصفي أخيراً. 10

مثال 56

5-(4-Chlorophenyl)-2-({1-[3-(difluoromethoxy)phenyl]-5-(1-hydroxyethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one 15
(دايسيريومر 1)

HPLC كيرال تحليلي: $R_t = 5.57$ دقيقة، d.e. = 98.7% [العمود:

ethanol /isohexane؛ مادة التصفية: 4.6 × 250، 5 Daicel Chiralcel® OX-H TFA 0.2% + 30:70 و 1% ماء؛ معدل التدفق: 1 ملليلتر / دقيقة؛ درجة الحرارة: 35° مئوية؛ كشف UV: 220 نانومتر]. 20

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 1.47 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.30 (br. s, 1H), 4.81 (q, 1H), 5.02-5.13 (m, 2H), 6.88

(br. s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.30–7.35 (m, 1H), 7.48–7.56 (m, 2H), 7.59–
7.65 (m, 3H), 7.72–7.78 (m, 2H).

مثال 57

5-(4-Chlorophenyl)-2-({1-[3-(difluoromethoxy)phenyl]-5-(1-
hydroxyethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2- 5
hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(دايستيرومر 2)

HPLC كيرال تحليلي: Rt = 6.70 دقيقة، d.e. = 100% [العمود:

ethanol /isohexane؛ مادة التصفية: 5 Daicel Chiralcel® OX-H، 4.6 × 250 مم؛

TFA 0.2% + 30:70 و 1% ماء؛ معدل التدفق: 1 ملليلتر / دقيقة؛ درجة الحرارة: 35° مئوية؛ 10

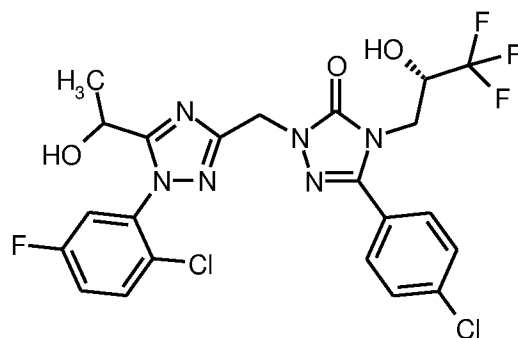
كشف UV: 220 نانومتر].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.47 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H),
4.01 (dd, 1H), 4.23–4.35 (m, 1H), 4.82 (quin, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.75 (d,
1H), 6.90 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.30–7.35 (m, 1H), 7.48–7.56 (m, 2H),
7.59–7.65 (m, 3H), 7.72–7.78 (m, 2H). 15

مثال 58

2-({1-(2-Chloro-5-fluorophenyl)-5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-
triazol-3-yl}methyl)-5-(4-chlorophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-
hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(خليط دايستيرومري) 20



إلى محلول من 5-(4-chlorophenyl)-2-({5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (0.92 مللي جزيء جرامي) في

5 pyridine (12 ملليلتر) يضاف

(2-chloro-5-fluorophenyl)boronic acid (322.31 مجم، 1.85 مللي جزيء جرامي) و copper(II) acetate (335.75 مجم، 1.85 مللي جزيء جرامي). يسخن خليط التفاعل إلى 60° مئوية لمدة ساعتين ثم يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 10 أيام. خلال هذا الوقت، يضاف على دفعات boronic acid إضافي (322.31 مجم إجمالاً، 1.85 مللي جزيء جرامي) بطريقة

10 يومية. يركز خليط التفاعل الناتج بالشفط، ثم يخفف مع ethyl acetate ويخمد مع

hydrochloric acid مائي (0.5 جزئيي جرامي). بعد فصل الطور، يستخلص الطور المائي مرتين مع ethyl acetate. تجفف الأطوار العضوية المتحددة فوق sodium sulfate، ترشح، وتركز بالشفط. ينقى المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية [طريقة 4]، ونحصل على المركب المرغوب (61 مجم، 0.11 مللي جزيء جرامي، نقاء 98%) كخليط من دايس تريومرات (إنتاجية 11.5%).

LC/MS [طريقة 2]: Rt = 3.02 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 561 (M+H)+

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.40 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.24-4.36 (m, 1H), 4.63-4.72 (m, 1H), 5.01-5.13 (m,

2H), 5.52 (br. s, 1H), 6.90 (dd, 1H), 7.52 (td, 1H), 7.60–7.69 (m, 3H),
7.73–7.79 (m, 3H).

ينفصل الدايس تريومرين بواسطة HPLC كيرال تحضيري [تحضير عينة: 58 مجم مذاب

في 3 مليلتر iso-hexane / ethanol (1:2)؛ حجم حقن: 1 مليلتر؛ العمود: Daicel
5 Chiralcel® OX-H 5 ميكرومتر، 20 × 250 مم؛ مادة التصفية: ethanol / iso-hexane 5
20:80؛ معدل التدفق: 15 مليلتر / دقيقة؛ درجة الحرارة: 25° مئوية؛ كشف UV: 220 نانومتر].
بعد الفصل، يتم عزل 25 مجم من دايس تريومر 1 (مثال 59)، المصفي أولاً، و 25 مجم من
دايس تريومر 2 (مثال 60)، المصفي أخيراً.

مثال 59

2-[[1-(2-Chloro-5-fluorophenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-1,2,4-triazol-
3-yl]methyl]-5-(4-chlorophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-
hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(دايس تريومر 1)

LC/MS [طريقة 2]: Rt = 3.02 دقيقة؛

MS [ES|pos]: m/z = 561 (M+H)+ 15

HPLC كيرال تحليلي: Rt = 5.43 دقيقة، d.e. = 100% [العمود:

Daicel Chiralcel® OX-H 5 ميكرومتر، 4.6 × 250 مم؛ مادة التصفية: iso-hexane
ethanol 30:70 + 0.2% TFA و 1% ماء؛ معدل التدفق: 1 مليلتر / دقيقة؛ درجة الحرارة:
40° مئوية؛ كشف UV: 220 نانومتر].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.40 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 20
4.00 (dd, 1H), 4.23–4.35 (m, 1H), 4.67 (quin, 1H), 5.01–5.12 (m, 2H),
5.53 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.52 (td, 1H), 7.60–7.68 (m, 3H), 7.72–7.79
(m, 3H).

مثال 60

2-{{1-(2-Chloro-5-fluorophenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl}-5-(4-chlorophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

5 (دايستريومر 2)

LC/MS [طريقة 2]: Rt = 3.02 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 561 (M+H)+

HPLC كيرال تحليلي: Rt = 6.11 دقيقة، d.e. = 100% [العمود]:

Daicel Chiralcel® OX-H 5 ميكرومتر، 4.6 × 250 مم؛ مادة التصفية: *iso*hexane

10 ethanol 30:70 + 0.2% TFA و 1% ماء؛ معدل التدفق: 1 مليلتر/دقيقة؛ درجة الحرارة:

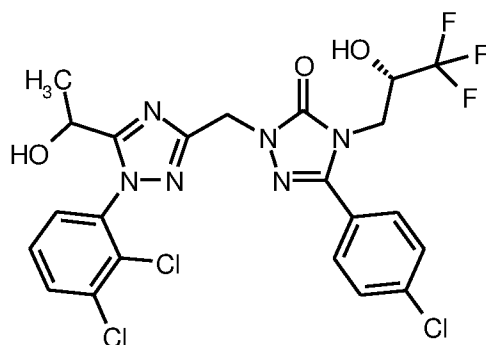
40° مئوية؛ كشف UV: 220 نانومتر].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.40 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.30 (br. s, 1H), 4.67 (quin, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.53 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.52 (td, 1H), 7.60–7.68 (m, 3H), 7.73–7.79 (m, 3H).

15 مثال 61

5-(4-Chlorophenyl)-2-({1-(2,3-dichlorophenyl)-5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(خليط دايستريومري)



- إلى محلول من 5-(4-chlorophenyl)-2-({5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (500 مجم، 0.92 مللي جزئي جرامي، نقاء 80%) في pyridine (12 مليلتر) يضاف (2,3-dichlorophenyl)boronic acid (176.36 مجم، 0.92 مللي جزئي جرامي) و copper(II) acetate (335.75 مجم، 1.85 مللي جزئي جرامي). يسخن خليط التفاعل إلى 60° مئوية لمدة ساعة واحدة ثم يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 24 ساعة، بعد ذلك يضاف boronic acid إضافي (80 مجم، 0.42 مللي جزئي جرامي) بسبب عدم اكتمال التحول. يقلب خليط التفاعل إضافيا عند درجة حرارة الغرفة لمدة 5 أيام. خلال هذا، يضاف دفعتين إضافيتين من boronic acid (160 مجم إجمالا، 0.84 مللي جزئي جرامي) بعد هذا، يركز خليط التفاعل الناتج بالشفط، ثم يخفف مع MTBE ويخمد مع hydrochloric acid مائي (0.5 جزئي جرامي). بعد فصل الطور، يستخلص الطور المائي مرتين مع MTBE. تجفف الأطوار العضوية المتحدة فوق sodium sulfate، ترشح، وتركز بالشفط. ينقى المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية [طريقة 4]، ونحصل على المركب المرغوب (148 مجم، 0.25 مللي جزئي جرامي، نقاء 97.3%) كخليط من دايس تريومرات (إنتاجية 27%).

LC/MS [طريقة 2]: Rt = 3.19 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 577 (M+H)+

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.39 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.24-4.35 (m, 1H), 4.60-4.71 (m, 1H), 5.02-5.13 (m,

2H), 5.52 (br. s, 1H), 6.89 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.59–7.66 (m, 3H),
7.73–7.78 (m, 2H), 7.87 (dd, 1H).

ينفصل الدايسٲريومرين بواسطة HPLC كيرال تحضيري (SFC) [تحضير عينة:

141 مجم مذاب في 18 ملليلتر methanol؛ حجم حقن: 0.3 ملليلتر؛ العمود:

5 Daicel Chiralcel® OX-H 5 ميكرومتر، 20 × 250 مم؛ مادة التصفية: carbon

methanol /dioxide 30:70؛ معدل التدفق: 80 ملليلتر/ دقيقة؛ درجة الحرارة: 40° مئوية؛

كشف UV: 210 نانومتر]. بعد الفصل، يتم عزل 58.5 مجم من دايسٲريومر 1 (مثال 62)،

المصفى أولاً، و53 مجم من دايسٲريومر 2 (مثال 63)، المصفى أخيراً.

مثال 62

10 5-(4-Chlorophenyl)-2-{{1-(2,3-dichlorophenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-

1,2,4-triazol-3-yl]methyl}-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-

dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(دايسٲريومر 1)

LC/MS [طريقة 2]: Rt = 3.21 دقيقة؛

15 MS [ESIpos]: m/z = 577 (M+H)+;

نقاء 95%

HPLC كيرال تحليلي: Rt = 3.09 دقيقة، d.e. = 100% [العمود:

methanol /carbon dioxide: مادة التصفية: 4 × 250 Daicel Chiralcel® OX-3

(5% ← 60%)؛ معدل التدفق: 3 ملليلتر/ دقيقة؛ كشف UV: 220 نانومتر].

20 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 1.39 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H),

4.00 (dd, 1H), 4.24–4.36 (m, 1H), 4.65 (br. s, 1H), 5.01–5.13 (m, 2H),

5.52 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.59–7.66 (m, 3H), 7.72–7.78 (m, 2H), 7.87 (dd, 1H).

مثال 63

5-(4-Chlorophenyl)-2-{{1-(2,3-dichlorophenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl}-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one 5

(دايستيرويومر 2)

LC/MS [طريقة 2]: Rt = 3.20 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 577 (M+H)+;

نقاء 95% 10

HPLC كيرال تحليلي: Rt = 3.38 دقيقة، d.e. = 100% [العمود:

methanol /carbon dioxide: مادة التصفية: 4 × 250 Daicel Chiralcel® OX-3

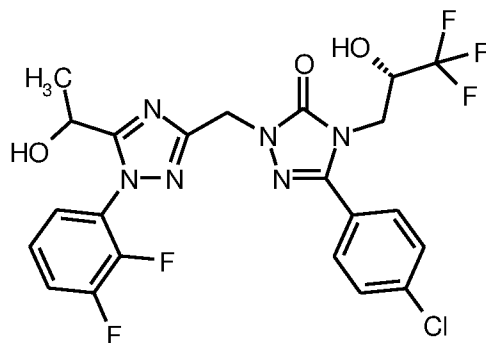
(5% ← 60%)؛ معدل التدفق: 3 ملليلتر / دقيقة؛ كشف UV: 220 نانومتر].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.39 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.24–4.35 (m, 1H), 4.65 (br. s, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.52 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.59–7.66 (m, 3H), 7.72–7.79 (m, 2H), 7.87 (dd, 1H). 15

مثال 64

5-(4-Chlorophenyl)-2-({1-(2,3-difluorophenyl)-5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one 20

(خليط دايستيرويومري)



إلى محلول من 5-(4-chlorophenyl)-2-({5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (430 مجم، 0.99 مللي جزئي جرامي) في

5 pyridine (12.5 ملليلتر) يضاف

(2,3-difluorophenyl)boronic acid (156.89 مجم، 0.99 مللي جزئي جرامي) و copper(II) acetate (360.94 مجم، 1.99 مللي جزئي جرامي). يسخن خليط التفاعل إلى

60° مئوية لمدة ساعة واحدة ثم يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 24 ساعة، بعد ذلك يضاف boronic acid إضافي (80 مجم، 0.51 مللي جزئي جرامي) بسبب عدم اكتمال التحول. يقلب

10 خليط التفاعل إضافيا عند درجة حرارة الغرفة لمدة 5 أيام. خلال هذا الوقت، يضاف خمس دفعات

إضافية من boronic acid (400 مجم إجمالاً، 2.54 مللي جزئي جرامي). بعد هذا، يركز خليط التفاعل الناتج بالشفط، ثم يخفف مع MTBE ويخمد مع hydrochloric acid مائي (0.5

جزئي جرامي). بعد فصل الطور، يستخلص الطور المائي مرتين مع MTBE. تجفف الأطوار العضوية المتحدة فوق sodium sulfate، وترشح، وتركز بالشفط. ينقى المنتج الخام بواسطة

15 HPLC تحضيرية [طريقة 4]، ونحصل على المركب المرغوب (44 مجم، 0.08 مللي جزئي جرامي) كخليط من دايس تريومرات (إنتاجية 8.1%).

LC/MS [طريقة 2]: Rt = 2.97 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 545 (M+H)+

1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.42 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.30 (br. s, 1H), 4.76 (q, 1H), 5.02-5.13 (m, 2H), 6.89 20

(br. s, 1H), 7.35–7.43 (m, 1H), 7.45–7.51 (m, 1H), 7.59–7.71 (m, 3H),
7.72–7.79 (m, 2H).

ينفصل الدايس تريومرين بواسطة HPLC كيرال تحضيري [تحضير عينة: 40 مجم مذاب
في 1 مليلتر ethanol؛ حجم حقن: 0.5 مليلتر؛ العمود: 5 Daicel Chiralcel® OX-H
5 ميكرومتر، 250 × 20 مم؛ مادة التصفية: 20:80 ethanol /isohexane؛ معدل التدفق: 15
مليلتر / دقيقة؛ درجة الحرارة: 35° مئوية؛ كشف UV: 220 نانومتر]. بعد الفصل، يتم عزل 18
مجم من دايس تريومر 1 (مثال 65)، المصفي أولاً، و16 مجم من دايس تريومر 2 (مثال 66)،
المصفي أخيراً.

مثال 65

5-(4-Chlorophenyl)-2-[[1-(2,3-difluorophenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-10
1,2,4-triazol-3-yl]methyl]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-
dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(دايس تريومر 1)

HPLC كيرال تحليلي: Rt = 5.74 دقيقة، d.e. = 100% [العمود:

5 Daicel Chiralcel® OX-H 5 ميكرومتر، 250 × 4.6 مم؛ مادة التصفية: /isohexane 15
30:70 ethanol + 0.2% TFA و1% ماء؛ معدل التدفق: 1 مليلتر / دقيقة؛ درجة الحرارة:
35° مئوية كشف UV: 220 نانومتر].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.42 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H),
4.00 (dd, 1H), 4.24–4.35 (m, 1H), 4.76 (quin, 1H), 5.02–5.13 (m, 2H),
5.58 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.35–7.44 (m, 1H), 7.45–7.52 (m, 1H), 20
7.59–7.72 (m, 3H), 7.72–7.78 (m, 2H).

مثال 66

5-(4-Chlorophenyl)-2-[[1-(2,3-difluorophenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methyl]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(دايستيرومر 2)

HPLC كيرال تحليلي: Rt = 6.59 دقيقة، d.e. = 99.2% [العمود: 5

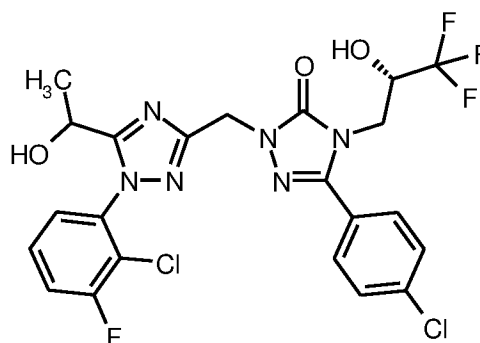
Daicel Chiralcel® OX-H 5 ميكرومتر، 250 × 4.6 مم؛ مادة التصفية: /isoohexane TFA 0.2% + 30:70 ethanol و 1% ماء؛ معدل التدفق: 1 ملليلتر/ دقيقة؛ درجة الحرارة: 35° مئوية كشف UV: 220 نانومتر].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.42 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.23-4.36 (m, 1H), 4.76 (quin, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.58 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.35-7.43 (m, 1H), 7.44-7.51 (m, 1H), 7.59-7.72 (m, 3H), 7.72-7.78 (m, 2H). 10

مثال 67

2-[[1-(2-Chloro-3-fluorophenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methyl]-5-(4-chlorophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one 15

(دايستيرومر 1)



- إلى محلول من 5-(4-chlorophenyl)-2-({5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (500 مجم، 0.92 مللي جزئيء جرامي، نقاء 80%) في pyridine (12 مليلتر) يضاف (2-chloro-3-fluorophenyl)boronic acid (161.15 مجم، 0.92 مللي جزئيء جرامي) و copper(II) acetate (335.75 مجم، 1.85 مللي جزئيء جرامي). يسخن خليط التفاعل إلى 60° مئوية لمدة ساعة واحدة ثم يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 24 ساعة، بعد ذلك يضاف boronic acid إضافي (75 مجم، 0.43 مللي جزئيء جرامي) بسبب عدم اكتمال التحول. يقلب خليط التفاعل إضافيا عند درجة حرارة الغرفة لمدة 6 أيام. خلال هذا الوقت، يضاف خمس دفعات إضافية من boronic acid (375 مجم إجمالا، 2.15 مللي جزئيء جرامي). بعد هذا، يركز خليط التفاعل الناتج بالشفط، ثم يخفف مع MTBE ويخمد مع hydrochloric acid مائي (0.5 جزئيء جرامي). بعد فصل الطور، يستخلص الطور المائي مرتين مع MTBE. تجفف الأطوار العضوية المتحدة فوق sodium sulfate، ترشح، وتركز بالشفط. ينقى المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية [طريقة 4]، ويتم عزل 91 مجم من المركب المرغوب كخليط دايس تريومري الذي لا يزال يحتوي على بعض الشوائب.
- 15 تنقية إضافية بواسطة HPLC كيرال تحضيرية ينتج دايس تريومرين منفصلين، نقيين [تحضير عينة: 90 مجم مذاب في 3 مليلتر ethanol؛ حجم الحقن: 0.3 مليلتر؛ العمود: Daicel Chiralcel® OX-H 5 ميكرومتر، 250 × 20 مم؛ مادة التصفية: /isohexane ethanol 20:80؛ معدل التدفق: 15 مليلتر/ دقيقة؛ درجة الحرارة: 35° مئوية؛ كشف UV: 220 نانومتر]. بعد الفصل، يتم عزل 20 مجم من دايس تريومر 1 (مثال 67)، المصفى أولا، و 21 مجم من دايس تريومر 2 (مثال 68)، المصفى لاحقا.
- 20 LC/MS [الطريقة 2]: Rt = 3.01 دقيقة؛
MS [ES|pos]: m/z = 561 (M+H)+
HPLC كيرال تحليلي: Rt = 6.22 دقيقة، d.e. = 100% [العمود: Daicel Chiralcel® OX-H 5 ميكرومتر، 250 × 4.6 مم؛ مادة التصفية: /isohexane

35° مئوية كشف UV: 220 نانومتر].
TFA 0.2% + 30:70 ethanol و 1% ماء؛ معدل التدفق: 1 مليلتر/ دقيقة؛ درجة الحرارة:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.39 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H),
4.00 (dd, 1H), 4.23-4.36 (m, 1H), 4.66 (quin, 1H), 5.01-5.14 (m, 2H),
5.53 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.48-7.70 (m, 5H), 7.72-7.78 (m, 2H). 5

مثال 68

2-{{1-(2-Chloro-3-fluorophenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-1,2,4-triazol-
3-yl}methyl}-5-(4-chlorophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-
hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(دايستيرومر 2) 10

LC/MS [طريقة 2]: Rt = 3.01 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 561 (M+H)⁺

HPLC كيرال تحليلي: Rt = 7.94 دقيقة، d.e. = 100% [العمود:

Daicel Chiralcel® OX-H 5 ميكرومتر، 250 × 4.6 مم؛ مادة التصفية: /isoohexane

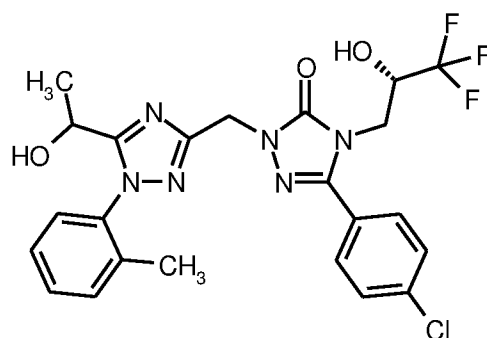
35° مئوية كشف UV: 220 نانومتر].
TFA 0.2% + 30:70 ethanol و 1% ماء؛ معدل التدفق: 1 مليلتر/ دقيقة؛ درجة الحرارة: 15

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.40 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H),
4.00 (dd, 1H), 4.24-4.36 (m, 1H), 4.66 (quin, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.53 (d,
1H), 6.90 (d, 1H), 7.49-7.70 (m, 5H), 7.72-7.78 (m, 2H).

مثال 69 20

5-(4-Chlorophenyl)-2-({5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1-(2-methylphenyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(خليط دايسيريومري)



5

إلى محلول من 5-(4-chlorophenyl)-2-({5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (0.92 مللي جزيء جرامي) في pyridine (12 ملليلتر) يضاف

(2-methylphenyl)boronic acid (251.32 مجم، 1.85 مللي جزيء جرامي) 10
و copper(II) acetate (335.75 مجم، 1.85 مللي جزيء جرامي). يقلب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة 5 أيام، بعد ذلك يضاف boronic acid إضافي (62.8 مجم، 0.46 مللي جزيء جرامي، 0.5 مكافئ) بسبب عدم اكتمال التحول. بعد التقليب لمدة يومين إضافيين، يركز خليط التفاعل بالشفط، ثم يخفف مع MTBE ويخمد مع hydrochloric acid مائي (0.5 جزئي جرامي). بعد فصل الطور، يستخلص الطور المائي مرتين مع MTBE. تجفف الأطوار العضوية المتحدة فوق sodium sulfate، وترشح، وتركز بالشفط. ينقى المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية [طريقة 4]، ونحصل على المركب المرغوب (100 مجم، 0.17 مللي جزيء جرامي) كخليط من دايسيريومرات (إنتاجية 17.2%، نقاء 90%).

LC/MS [طريقة 3]: Rt = 1.24 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 523 (M+H)+ 20

ينفصل الدايس تريومرين بواسطة HPLC كيرال تحضيري [تحضير عينة: 98 مجم مذاب في 2 مليلتر iso-hexane / ethanol (1:1)؛ حجم حقن: 1 مليلتر؛ العمود: Daicel Chiralcel® OX-H 5 ميكرومتر، 250 × 20 مم؛ مادة التصفية: ethanol / iso-hexane؛ معدل التدفق: 15 مليلتر / دقيقة؛ درجة الحرارة: 30° مئوية؛ كشف UV: 220 نانومتر].
5 بعد الفصل، يتم عزل 37 مجم من دايس تريومر 1 (مثال 70)، المصفي أولاً، و39 مجم من دايس تريومر 2 (مثال 71)، المصفي أخيراً.

مثال 70

5-(4-Chlorophenyl)-2-[[5-(1-hydroxyethyl)-1-(2-methylphenyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methyl]-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one 10

(دايس تريومر 1)

LC/MS [طريقة 3]: Rt = 1.24 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 523 (M+H)+

HPLC كيرال تحليلي: Rt = 7.65 دقيقة، d.e. = 100% [العمود:

15 ethanol / iso-hexane؛ مادة التصفية: LUX Cellulose-4، 5 ميكرومتر، 250 × 4.6 مم؛ معدل التدفق: 1 مليلتر / دقيقة؛ درجة الحرارة: 40° مئوية، كشف UV: 220 نانومتر].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.36 (d, 3H), 1.98 (s, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.23-4.35 (m, 1H), 4.54 (quin, 1H), 5.00-5.12 (m, 2H), 5.48 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.31-7.49 (m, 4H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.71-7.77 (m, 2H). 20

مثال 71

5-(4-Chlorophenyl)-2-{{5-(1-hydroxyethyl)-1-(2-methylphenyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl}-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(دايستيرومر 2)

HPLC كيرال تحليلي: Rt = 10.27 دقيقة، d.e. = 100% [العمود: 5

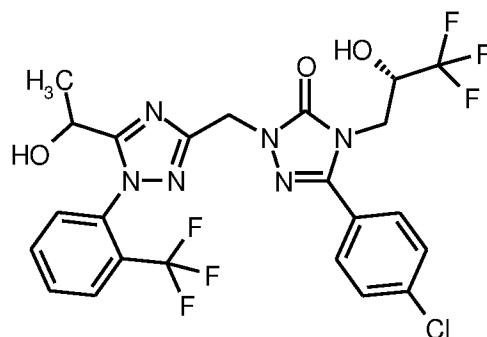
ethanol /isohexane؛ مادة التصفية: 4.6 × 250 ميكرومتر، LUX Cellulose-4؛ معدل التدفق: 1 ملليلتر / دقيقة؛ درجة الحرارة: 40° مئوية، كشف UV: 220 نانومتر].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.37 (d, 3H), 1.98 (s, 3H), 3.84 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.24-4.35 (m, 1H), 4.54 (quin, 1H), 5.06 (s, 2H), 5.48 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.31-7.49 (m, 4H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.71-7.78 (m, 2H). 10

مثال 72

5-(4-Chlorophenyl)-2-({5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one 15

(خليط دايستيرومري)



إلى محلول من 5-(4-chlorophenyl)-2-({5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-

5 dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (600 مجم، 1.11 ملي جزئيء جرامي، نقاء 80%) في pyridine (14.5 مليلتر) يضاف [2-(trifluoromethyl)phenyl]boronic acid (421.30 مجم، 2.22 ملي جزئيء جرامي) و copper(II) acetate (402.9 مجم، 2.22 ملي جزئيء جرامي). يسخن خليط التفاعل إلى 60° مئوية لمدة ساعتين ثم يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 5 أيام، بعد ذلك يضاف boronic acid إضافي (105 مجم، 0.55 ملي جزئيء جرامي، 0.5 مكافئ) بسبب عدم اكتمال التحول. بعد التقليب إضافيا عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل، يركز خليط التفاعل الناتج بالشفط، ثم يخفف مع MTBE ويخمد مع hydrochloric acid مائي (0.5 جزئيء جرامي). بعد فصل الطور، يستخلص الطور المائي مرتين مع MTBE. تجفف الأطوار العضوية المتحدة فوق sodium sulfate، ترشح، وتركز بالشفط. ينقى المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية [طريقة 4]، ونحصل على المركب المرغوب (80 مجم) كخليط من دايستريومرات (إنتاجية 12.4%).

LC/MS [طريقة 2]: Rt = 3.19 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 577 (M+H)+

15 ينفصل الدايستريومرين بواسطة HPLC كيرال تحضيرية [تحضير عينة: 78 مجم مذاب في 2 مليلتر isohexane / ethanol (1:1)؛ حجم حقن: 1 مليلتر؛ العمود: Daicel Chiralcel® OX-H 5 ميكرومتر، 250 × 20 مم؛ مادة التصفية: isohexane / ethanol 25:75؛ معدل التدفق: 15 مليلتر/دقيقة؛ درجة الحرارة: 30° مئوية؛ كشف UV: 220 نانومتر]. بعد الفصل، يتم عزل 34 مجم من دايستريومر 1 (مثال 73)، المصفى أولا، و30 مجم من دايستريومر 2 (مثال 74)، المصفى أخيرا.

20 مثال 73

5-(4-Chlorophenyl)-2-({5-(1-hydroxyethyl)-1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(دايستريومر 1)

HPLC كيرال تحليلي: Rt = 6.16 دقيقة، d.e. = 100% [العمود:

ethanol /isohexane مادة التصفية: 4.6 × 250 ميكرومتر، LUX Cellulose-4، 5 ميكرومتر، 30:70 معدل التدفق: 1 ملليلتر / دقيقة؛ درجة الحرارة: 40° مئوية، كشف UV: 220 نانومتر].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.36 (d, 3H), 3.84 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.24-4.35 (m, 1H), 4.57 (quin, 1H), 4.99-5.12 (m, 2H), 5.50 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.66-7.71 (m, 1H), 7.72-7.76 (m, 2H), 7.77-7.90 (m, 2H), 7.93-7.99 (m, 1H).

مثال 74

5-(4-Chlorophenyl)-2-({5-(1-hydroxyethyl)-1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(دايستيريومر 2)

HPLC كيرال تحليلي: Rt = 8.67 دقيقة، d.e. = 100% [العمود:

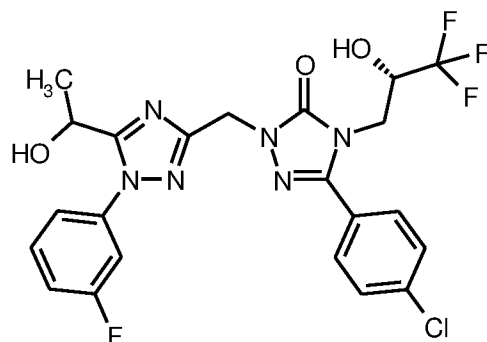
ethanol /isohexane مادة التصفية: 4.6 × 250 ميكرومتر، LUX Cellulose-4، 5 ميكرومتر، 30:70 معدل التدفق: 1 ملليلتر / دقيقة؛ درجة الحرارة: 40° مئوية، كشف UV: 220 نانومتر].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.36 (d, 3H), 3.84 (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H), 4.24-4.35 (m, 1H), 4.54-4.62 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 5.50 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.67-7.71 (m, 1H), 7.72-7.90 (m, 4H), 7.93-7.98 (m, 1H).

مثال 75 20

5-(4-Chlorophenyl)-2-({1-(3-fluorophenyl)-5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(خليط دايس تريومري)



- إلى محلول من 5-(4-chlorophenyl)-2-({5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (430 مجم، 0.795 مللي جزئي جرامي، نقاء 80%) 5
- في pyridine (10 مليلتر) يضاف (3-fluorophenyl)boronic acid (222.432 مجم، 1.59 مللي جزئي جرامي) و copper(II) acetate (288.75 مجم، 1.59 مللي جزئي جرامي). 5
- يسخن خليط التفاعل إلى 60° مئوية لمدة ساعتين ثم يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 5 أيام، بعد ذلك يضاف boronic acid إضافي (55.6 مجم، 0.40 مللي جزئي جرامي) بسبب 10
- عدم اكتمال التحول. يسخن خليط التفاعل مرة أخرى إلى 60° مئوية لمدة ساعتين، يليه التقليب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يركز خليط التفاعل الناتج بالشفط، ثم يخفف مع MTBE ويخمد مع hydrochloric acid مائي (0.5 جزئي جرامي). بعد فصل الطور، يستخلص الطور المائي مرتين مع MTBE. تجفف الأطوار العضوية المتحدة فوق sodium sulfate، ترشح، وتركز بالشفط. ينقى المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية [طريقة 4]، ونحصل على المركب المرغوب 15
- (100 مجم، 0.19 مللي جزئي جرامي) كخليط من دايس تريومرات (إنتاجية 23.9%).

LC/MS [طريقة 2]: Rt = 2.99 دقيقة؛

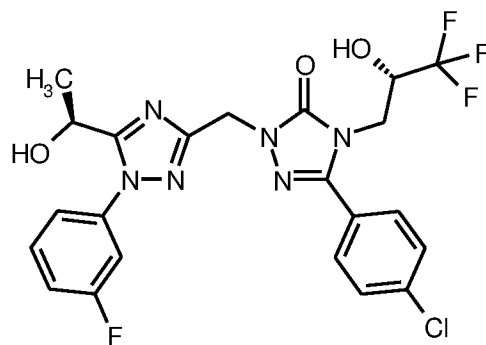
MS [ESIpos]: m/z = 527 (M+H)+

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.47 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.30 (br. s, 1H), 4.83 (q, 1H), 5.02–5.13 (m, 2H), 6.89 (br. s, 1H), 7.38 (td, 1H), 7.48–7.66 (m, 5H), 7.72–7.78 (m, 2H). 20

ينفصل الدايسٽريومرين بواسطة HPLC كيرال تحضيري [تحضير عينة: 97 مجم مذاب في 4 ملليلتر iso-hexane / ethanol (1:1)؛ حجم حقن: 1 ملليلتر؛ العمود: Daicel Chiralcel® OX-H 5 ميكرومتر، 250 × 20 مم؛ مادة التصفية: iso-hexane / ethanol 20:80؛ معدل التدفق: 15 ملليلتر/ دقيقة؛ درجة الحرارة: 30° مئوية؛ كشف UV: 220 نانومتر]. بعد الفصل، يتم عزل 36 مجم من دايسٽريومر - (1S) (مثال 76)، المصفي أولاً، و40 مجم من دايسٽريومر (1R) (مثال 77)، المصفي أخيراً.

مثال 76

5-(4-Chlorophenyl)-2-({1-(3-fluorophenyl)-5-[(1S)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one 10



LC/MS [طريقة 3]: Rt = 1.24 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 527 (M+H)+

HPLC كيرال تحليلي: Rt = 9.71 دقيقة، d.e. = 100% [العمود:

LUX Cellulose-4، 5 ميكرومتر، 250 × 4.6 مم؛ مادة التصفية: ethanol / iso-hexane 20:80؛ معدل التدفق: 1 ملليلتر/ دقيقة؛ درجة الحرارة: 40° مئوية، كشف UV: 220 نانومتر].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.47 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.23-4.37 (m, 1H), 4.82 (quin, 1H), 5.01-5.13 (m, 2H),

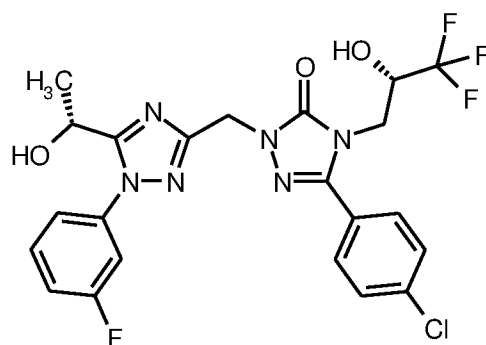
5.76 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.38 (td, 1H), 7.48–7.66 (m, 5H), 7.72–7.79 (m, 2H).

diastereomer تتحدد الكيمياء الفراغية المطلقة للمركب بإجراء نفس التفاعل إضافيا مع

5-(4-chlorophenyl)-2-({5-[(1S)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (مثال 5(أ)) كمادة بادئة ومقارنة المنتجين المعينين بواسطة HPLC كيرال تحليلي.

مثال 77

5-(4-Chlorophenyl)-2-({1-(3-fluorophenyl)-5-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one



LC/MS [طريقة 2]: Rt = 2.93 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 527 (M+H)+

HPLC كيرال تحليلي: Rt = 13.60 دقيقة، d.e. = 100% [العمود]: 15

LUX Cellulose-4، 5 ميكرومتر، 250 × 4.6 مم؛ مادة التصفية: ethanol /isohexane، معدل التدفق: 1 مليلتر/دقيقة؛ درجة الحرارة: 40° مئوية، كشف UV: 220 نانومتر].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.47 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.24-4.36 (m, 1H), 4.83 (quin, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.76 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.38 (td, 1H), 7.48-7.65 (m, 5H), 7.72-7.78 (m, 2H).

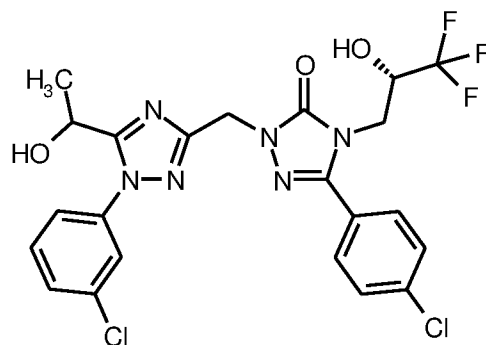
تحدد الكيمياء الفراغية المطلقة للمركب بإجراء نفس التفاعل إضافيا مع diastereomer

5-(4-chlorophenyl)-2-({5-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one نقي إنانتيوميريا (مثال 6(أ)) كمادة بادئة ومقارنة المنتجين المعينين بواسطة HPLC كيرال تحليلي.

مثال 78

5-(4-Chlorophenyl)-2-({1-(3-chlorophenyl)-5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(خليط دايسيريومري)



إلى محلول من 5-(4-chlorophenyl)-2-({5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (430 مجم، 0.795 مللي جزئي جرامي، نقاء 80%) في pyridine (10 ملليلتر) يضاف (3-chlorophenyl)boronic acid (248.59 مجم، 1.59 مللي جزئي جرامي) و copper(II) acetate (288.75 مجم، 1.59 مللي جزئي جرامي). يسخن خليط التفاعل إلى 60° مئوية لمدة ساعتين ثم يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 5 20

أيام، بعد ذلك يضاف boronic acid إضافي (62.1 مجم، 0.40 مللي جزئي جرامي) بسبب عدم اكتمال التحول. يسخن خليط التفاعل مرة أخرى إلى 60° مئوية لمدة ساعتين، يليه التقليب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. يركز خليط التفاعل الناتج بالشفط، ثم يخفف مع MTBE ويخمد مع hydrochloric acid مائي (0.5 جزئي جرامي). بعد فصل الطور، يستخلص الطور المائي مرتين مع MTBE. تجفف الأطوار العضوية المتحدة فوق sodium sulfate، ترشح، وتركز بالشفط. ينقى المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية [طريقة 4]، ونحصل على المركب المرغوب (130 مجم، 0.24 مللي جزئي جرامي) كخليط من دايس تريومرات (إنتاجية 30.1%).

LC/MS [طريقة 2]: Rt = 3.19 دقيقة؛

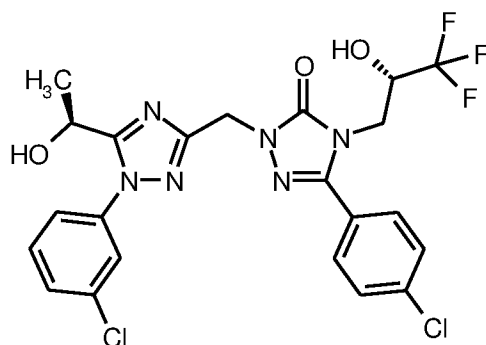
MS [ESIpos]: m/z = 543 (M+H)+

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.47 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.30 (br. s, 1H), 4.81 (q, 1H), 5.02–5.13 (m, 2H), 6.89 (br. s, 1H), 7.56–7.67 (m, 5H), 7.72–7.79 (m, 3H). 10

ينفصل الدايس تريومرين بواسطة HPLC كيرال تحضيرية [تحضير عينة: 128 مجم مذاب في 4 ملليلتر iso-hexane / ethanol (1:1)؛ حجم حقن: 1 ملليلتر؛ العمود: Daicel Chiralcel® OX-H، 5 ميكرومتر، 250 × 20 مم؛ مادة التصفية: iso-hexane / ethanol 20:80؛ معدل التدفق: 15 ملليلتر/دقيقة؛ درجة الحرارة: 30° مئوية؛ كشف UV: 220 نانومتر]. بعد الفصل، يتم عزل 52 مجم من دايس تريومر - (1S) (مثال 79)، المصفي أولاً، و49 مجم من دايس تريومر (1R) (مثال 80)، المصفي أخيراً. 15

مثال 79

5-(4-Chlorophenyl)-2-({1-(3-chlorophenyl)-5-[(1S)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one 20



LC/MS [الطريقة 2]: Rt = 3.14 دقيقة؛

MS [ES|pos]: m/z = 543 (M+H)+

HPLC كيرال تحليلي: Rt = 9.96 دقيقة، d.e. = 100% [العمود:

5 LUX Cellulose-4، 5 ميكرومتر، 4.6 × 250 مم؛ مادة التصفية: ethanol /isohexane 20:80؛ معدل التدفق: 1 مليلتر/ دقيقة؛ درجة الحرارة: 35° مئوية، كشف UV: 220 نانومتر].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.47 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.23-4.36 (m, 1H), 4.81 (quin, 1H), 5.01-5.13 (m, 2H), 5.76 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.56-7.66 (m, 5H), 7.71-7.79 (m, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 21.3, 42.1, 42.2, 59.6, 65.5, 10 123.0, 124.5, 124.6, 125.3, 128.5, 128.9 (2x), 130.0 (2x), 130.7, 133.0, 135.2, 138.2, 144.8, 153.1, 157.8, 158.6.

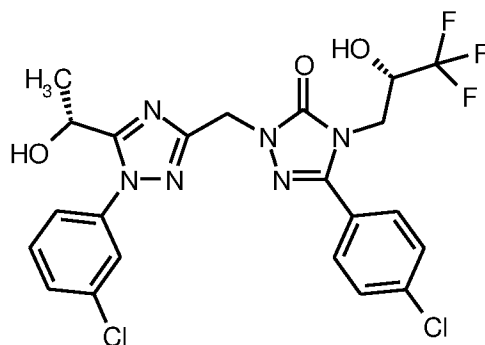
تحدد الكيمياء الفراغية المطلقة للمركب بإجراء نفس التفاعل إضافيا مع diastereomer

5-(4-chlorophenyl)-2-({5-[(1S)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H- 15

1,2,4-triazol-3-one نقي إنانتيوميريا (مثال 5(أ)) كمادة بادئة ومقارنة المنتجين المعينين بواسطة HPLC كيرال تحليلي.

مثال 80

5-(4-Chlorophenyl)-2-({1-(3-chlorophenyl)-5-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one



LC/MS [طريقة 2]: $R_t = 3.15$ دقيقة؛ 5

MS [ESIpos]: $m/z = 543$ (M+H)⁺

HPLC كيرال تحليلي: $R_t = 14.41$ دقيقة، d.e. = 100% [العمود:

ethanol /isohexane؛ مادة التصفية: 4-LUX Cellulose، 5 ميكرومتر، 250×4.6 مم؛ معدل التدفق: 1 ملليلتر/دقيقة؛ درجة الحرارة: 35° مئوية، كشف UV: 220 نانومتر].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.47 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.24-4.37 (m, 1H), 4.81 (quin, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.76 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.56-7.66 (m, 5H), 7.71-7.79 (m, 3H). 10

تحدد الكيمياء الفراغية المطلقة للمركب بإجراء نفس التفاعل إضافيا مع diastereomer

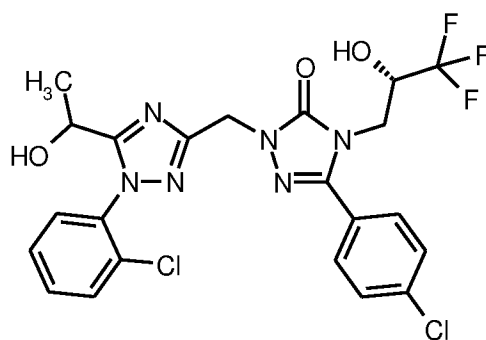
5-(4-chlorophenyl)-2-({5-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one 15

1,2,4-triazol-3-one نقي إنانتيوميريا (مثال 6(أ)) كمادة بادئة ومقارنة المنتجين المعينين بواسطة HPLC كيرال تحليلي.

مثال 81

5-(4-Chlorophenyl)-2-({1-(2-chlorophenyl)-5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

(خليط دايستومري)



5

إلى محلول من 5-(4-chlorophenyl)-2-({5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (2.10 جم، 3.88 مللي جزئيء جرامي، نقاء 80%) في pyridine (50 ملليلتر) يضاف (2-chlorophenyl)boronic acid (1.214 جم، 7.76 مللي جزئيء جرامي)

10

و copper(II) acetate (1.410 مجم، 7.76 مللي جزئيء جرامي). يسخن خليط التفاعل إلى 60° مئوية لمدة ساعة واحدة ثم يقلب عند درجة حرارة الغرفة لمدة 5 أيام، بعد ذلك يضاف boronic acid إضافي (303 مجم، 1.94 مللي جزئيء جرامي) بسبب عدم اكتمال التحول. بعد التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة يومين إضافيين، يركز خليط التفاعل الناتج بالشفط، ثم يخفف مع MTBE ويخمد مع hydrochloric acid مائي (0.5 جزئيء جرامي). بعد فصل الطور، يستخلص الطور المائي مرتين مع MTBE. تجفف الأطوار العضوية المتحددة فوق sodium sulfate، وترشح، وتركز بالشفط. ينقى المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية [طريقة 4]، ونحصل على المركب المرغوب (580 مجم، 1.01 مللي جزئيء جرامي، نقاء 95%) كخليط من دايستيريومرات (إنتاجية 26.1%).

15

20 LC/MS [طريقة 3]: Rt = 1.24 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 543 (M+H)+

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.38 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.30 (br. s, 1H), 4.55–4.64 (m, 1H), 5.01–5.13 (m, 2H), 6.85–6.94 (m, 1H), 7.50–7.65 (m, 5H), 7.67–7.78 (m, 3H).

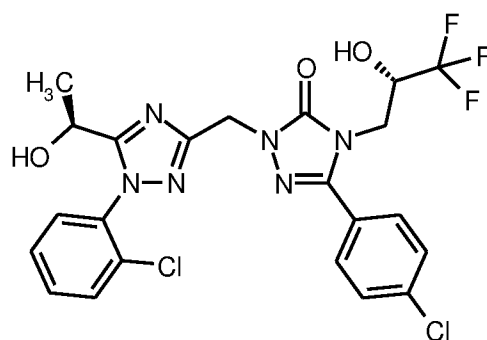
5 ينفصل الدايسٽريومرين بواسطة HPLC كيرال تحضيري [تحضير عينة: 575 مجم مذاب

في 35 ملليلتر methanol؛ حجم حقن: 0.4 ملليلتر؛ العمود: 5 Daicel Chiralcel® OX-H ميكرومتر، 250 × 20 مم؛ مادة التصفية: 30:70 methanol /carbon dioxide؛ معدل التدفق: 80 ملليلتر/ دقيقة؛ درجة الحرارة: 40° مئوية؛ كشف UV: 210 نانومتر]. بعد الفصل، يتم عزل 206 مجم من دايسٽريومر - (1S) (مثال 82)، المصفي أولاً، و189 مجم من

10 دايسٽريومر (1R) (مثال 83)، المصفي أخيراً.

مثال 82

5-(4-Chlorophenyl)-2-({1-(2-chlorophenyl)-5-[(1S)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one



15

LC/MS [طريقة 3]: Rt = 1.24 دقيقة؛

MS [ESIpos]: m/z = 543 (M+H)+

HPLC كيرال تحليلي: Rt = 8.34 دقيقة، d.e. = 100% [العمود]:

ethanol /isohexane مادة التصفية: 4.6 × 250 ميكرومتر، LUX Cellulose-4، 5 ميكرومتر، معدل التدفق: 1 ملليلتر/ دقيقة؛ درجة الحرارة: 40° مئوية، كشف UV: 220 نانومتر].

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 1.38 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.30 (br. s, 1H), 4.59 (q, 1H), 5.01-5.13 (m, 2H), 5.50 (br. s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.50-7.65 (m, 5H), 7.67-7.78 (m, 3H). 5

تحدد الكيمياء الفراغية المطلقة للمركب بإجراء نفس التفاعل إضافيا مع diastereomer

5-(4-chlorophenyl)-2-({5-[(1S)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-

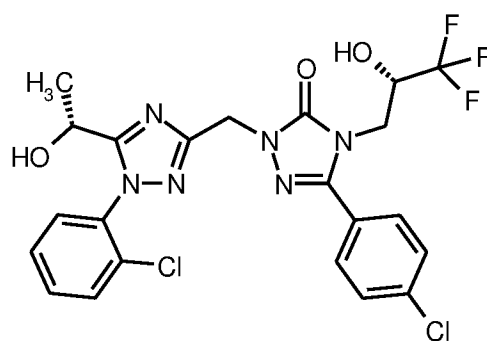
1,2,4-triazol-3-one 10 نقي إنانتيوميريا (مثال 5 (أ)) كمادة بادئة ومقارنة منتجين معينين

بواسطة HPLC كيرال تحليلي.

مثال 83

5-(4-Chlorophenyl)-2-({1-(2-chlorophenyl)-5-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-

2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one 15



HPLC كيرال تحليلي: Rt = 11.88 دقيقة، d.e. = 98.1% [العمود]:

ethanol /isohexane مادة التصفية: 4.6 × 250 ميكرومتر، LUX Cellulose-4، 5 ميكرومتر، معدل التدفق: 1 ملليلتر/ دقيقة؛ درجة الحرارة: 40° مئوية، كشف UV: 220 نانومتر].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 1.38 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.24-4.36 (m, 1H), 4.54-4.65 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.51 (br. s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.50-7.65 (m, 5H), 7.68-7.79 (m, 3H).

diastereomer تتحدد الكيمياء الفراغية المطلقة للمركب بإجراء نفس التفاعل إضافيا مع

5-(4-chlorophenyl)-2-({5-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one نقي إنانتيوميريا (مثال 6(أ)) كمادة بادئة ومقارنة المنتجين المعينين بواسطة HPLC كيرال تحليلي.

ب- تقييم النشاط البيولوجي

الاختصارات والمقاطع الأولية: 10

رقم الدخول	Acc. No.
arginine vasopressin	AVP
أقصى سعة ارتباط مركب ترابطي	Bmax
Albumin مصل بقري	BSA
cyclic adenosine monophosphate	cAMP
رقم الكتالوج	Cat. No.
deoxyribonucleic acid تكميلي	cDNA
مبيض هامستر صيني	CHO
عنصر استجابة cAMP	CRE
عتبة الدائرة	Ct

(1:1) Ham's F12 /Dulbecco مع وسط Eagle معدل	DMEM/F12
deoxyribonucleic acid	DNA
dithiothreitol	DTT
نصف أقصى التركيز الفعال	EC50
ethylenediamine-tetraacetic acid	EDTA
carboxyfluorescein succinimidyl ester	FAM
تركيز نهائي	f.c.
مصل عجل جنيني	FCS
4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-ethanesulfonic acid	HEPES
نصف أقصى تركيز التثبيط	IC50
ثابت الانحلال	Kd
ثابت انحلال المثبط	Ki
ribonucleic acid مُرسل	mRNA
محلول ملحي ثابت الأس الهيدروجيني مع فوسفات	PBS
عبر الفم، عن طريق الفم	p.o.
ribonucleic acid	RNA
تفاعل سلسلة polymerase زمن حقيقي	RTPCR
اختبار تجاوز الومض	SPA

carboxytetramethylrhodamine

TAMRA

2-amino-2-hydroxymethylpropane-1,3-diol

TRIS

يمكن توضيح نشاط مركبات الاختراع الحالي عن طريق اختبارات في المعمل، خارج الجسم، وفي الجسم معروفة جيدا في الفن. على سبيل المثال، لتوضيح نشاط مركبات الاختراع الحالي، يمكن استخدام الاختبارات التالية.

ب-1: اختبار خلوي في المعمل لتحديد نشاط مستقبل vasopressin

5 يتم تحديد معضدات ومضادات لمستقبلات V1a vasopressin و V2 من آدميين، فئران وكلاب بالإضافة إلى تحديد كمية نشاط مركبات الاختراع باستخدام خطوط خلية مخلقة. تُشتق خطوط الخلية هذه أساسا من خلية ظهارية لمبيض هامستر

(Chinese Hamster Ovary, CHO K1, ATCC: American Type Culture Collection, Manassas, VA 20108, USA).

10 خطوط خلية الاختبار تُظهر بطريقة بنيوية مستقبلات V1a أو V2 آدمي، فأر أو كلب. في حالة مستقبلات V1a مقترنة مع $G\alpha q$ ، يتم أيضا نقل حامل الجين من العائل للخلايا بصورة ثابتة مع شكل معدل من photoproteins aequorin حساسة إلى كالسيوم (V1a آدمي وفأر) أو obelin (V1a كلب)، التي، بعد إعادة البناء مع coelenterazine العامل المشترك تبعث ضوء عند وجود زيادات في تراكيز كالسيوم حر

15 [Rizzuto R, Simpson AW, Brini M, Pozzan T, Nature 358, 325-327 (1992); Illarionov BA, Bondar VS, Illarionova VA, Vysotski ES, Gene 153 (1995), 273-274 (2)].

20 تتفاعل خلايا مستقبل vasopressin الناتجة لحث مستقبلات V1a المُعبر عنها المخلقة بإطلاق أيونات كالسيوم في الخلية التي تتحدد كميتها بواسطة لمعان photoprotein الناتج. يتم بصورة ثابتة نقل حامل الجين من العائل لمستقبلات V2 مقترنة مع Gs إلى خطوط خلية تُظهر الجين لأجل luciferase يراعة مع تحكم معزز مسؤل عن CRE. تنشيط مستقبلات V2 يُحث تنشيط

معزز حساس CRE عن طريق زيادة cAMP، بذلك يحث إظهار luciferase يراعة. الضوء المنبعث بواسطة photoproteins لخطوط خلية V1a بالإضافة إلى الضوء المنبعث بواسطة luciferase يراعة لخطوط خلية V2 يقابل تنشيط أو تثبيط مستقبل vasopressin الخاص. يتم الكشف عن اللعان البيولوجي لخطوط الخلية باستخدام مقياس لمعان مناسب

[Milligan G, Marshall F, Rees S, Trends in Pharmacological Sciences 17, 5
235-237 (1996)].

إجراء اختبار:

خطوط خلية مستقبل Vasopressin V1a:

في اليوم السابق للاختبار، تطلّى الخلايا في وسط مزرعة (DMEM/F12، 2% FCS، 2، 10 مللي جزيئي جرامي glutamine، 10 مللي جزيئي جرامي HEPES، 5 ميكروجراممي/ملييلتر coelenterazine) في أطباق دقيقة العيار بها 384 عين وتحفظ في حضانة خلية (رطوبة 96%، 5% حجم/حجم CO₂، 37° مئوية). في يوم الاختبار، توضع مركبات اختبار بتركيزات متنوعة لمدة 10 دقائق في عيون الطبق دقيق العيار قبل إضافة [Arg8]-vasopressin المعضد بتركيز EC₅₀. يتم قياس إشارة الضوء الناتج على الفور في مقياس اللعان.

خطوط خلية مستقبل Vasopressin V2: 15

في اليوم قبل الاختبار، تطلّى الخلايا في وسط مزرعة (DMEM/F12، 2% FCS، 2، 10 مللي جزيئي جرامي glutamine، 10 مللي جزيئي جرامي HEPES) في أطباق دقيقة العيار بها 384 عين وتحفظ في حضانة خلية (رطوبة 96%، 5% حجم/حجم CO₂، 37° مئوية). في يوم الاختبار، تضاف مركبات الاختبار بتركيزات متنوعة و [Arg8]-vasopressin المعضد بتركيز EC₅₀ معاً إلى العيون، ويتم تحضين الأطباق لمدة 3 ساعات في حضانة خلية. عند إضافة عامل كاشف تحلل الخلية Triton™ و luciferin المادة الخاضعة، يتم قياس لمعان luciferase يراعة في مقياس لمعان.

جدول 1(أ) أدناه يُدرج قيم IC50 منفردة لمركبات الاختراع (متضمنة خلطات دايس تريومرية بالإضافة إلى دايس تريومرات نقية إنانتئوميريا، منفصلة) تنتج من نقل حامل الجين من العائل لخطوط خلية مع مستقبل V2 أو V1a آدمي:

جدول 1(أ)

IC50 hV2 [ميكرو جزيئي جرامي]	IC50 hV1a [ميكرو جزيئي جرامي]	رقم المثال
0.0025	0.006	1
0.0087	0.005	2
0.0056	0.001	3
0.0053	0.0004	4
0.0018	0.0004	5
0.0017	0.0106	6
0.0026	0.0076	7
0.0107	0.0012	8
0.0023	0.0004	9
0.0014	0.0014	10
0.0003	0.0004	11

IC50 hV2 [ميكرو جزيئي جرامي]	IC50 hV1a [ميكرو جزيئي جرامي]	رقم المثال
0.0011	0.0013	12
0.0014	0.0062	13
0.0004	0.0013	14
0.0041	0.0384	15
0.006	0.0031	16
0.0034	0.0027	17
0.0086	0.0141	18
0.0014	0.0124	19
0.0008	0.0038	20
0.0022	0.0578	21
0.0023	0.0244	22
0.0009	0.0122	23
0.002	0.12	24
0.0036	0.0072	25

IC50 hV2 [ميكرو جزيئي جرامي]	IC50 hV1a [ميكرو جزيئي جرامي]	رقم المثال
0.003	0.0031	26
0.0077	0.0437	27
0.0002	0.0013	28
0.0002	0.0029	29
0.0004	0.0716	30
0.0009	0.0016	31
0.001	0.0009	32
0.0023	0.0016	33
0.0012	0.0004	34
0.0016	0.0005	35
0.0028	0.0008	36
0.0007	0.0005	37
0.0009	0.0006	38
0.0035	0.0015	39

IC50 hV2 [ميكرو جزيئي جرامي]	IC50 hV1a [ميكرو جزيئي جرامي]	رقم المثال
0.0072	0.0015	40
0.0079	0.0018	41
0.0127	0.0051	42
0.0012	0.0062	43
0.0012	0.0061	44
0.0033	0.0921	45
0.0021	0.0063	46
0.0037	0.0189	47
0.0024	0.0032	48
0.0126	0.0018	49
0.01	0.0013	50
0.0223	0.003	51
0.0004	0.0039	52
0.0018	0.0079	53

IC50 hV2 [ميكرو جزيئي جرامي]	IC50 hV1a [ميكرو جزيئي جرامي]	رقم المثال
0.0016	0.0397	54
0.0042	0.0148	55
0.0014	0.0024	56
0.0082	0.0382	57
0.0015	0.0002	58
0.0024	0.0005	59
0.0052	0.0005	60
0.0002	0.0032	61
0.0009	0.0078	62
0.0019	0.0516	63
0.0051	0.0081	64
0.0033	0.0025	65
0.0019	0.004	66
0.0027	0.0021	67

رقم المثال	IC50 hV1a [ميكرو جزيئي جرامي]	IC50 hV2 [ميكرو جزيئي جرامي]
68	0.0033	0.0013
70	0.0005	0.0011
71	0.0006	0.0021
73	0.0011	0.007
74	0.0022	0.0247
75	0.0029	0.0066
76	0.0025	0.0051
77	0.0125	0.0135
78	0.0104	0.0031
79	0.0036	0.0017
80	0.0463	0.0051
82	0.0007	0.0023
83	0.001	0.0067

بيانات IC50 المُدرجة في جدول 1 (أ) توضح أن مركبات الاختراع الحالي تعمل

كمعضدات مزدوجة لها فعالية مرتفعة لمستقبلات V1a vasopressin و V2.

لأغراض المقارنة، يتم أيضا اختبار مشتقات phenyl-triazole و imidazole منتقاة تتعلق بتمثيل أقرب فن سابق (انظر منشور الطلب الدولي 2011/104322(أ) ومركبات المثال الموصوفة هنا) في اختبارات V1a و V2 داخل الخلية الموصوفة أعلاه. تُدرج في جدول 1(ب) أدناه قيم IC50 لهذه المركبات الناتجة من نقل حامل الجين من العائل لخطوط خلية مع مستقبل V1a أو V2 آدمي.

5

جدول 1(ب)

رقم المثال	IC50 hV1a	IC50 hV2
الطلب الدولي 2011/104322	[ميكرو جزيئي جرامي]	[ميكرو جزيئي جرامي]
54	0.0166	0.0564
56	0.0013	0.0067
60	0.0542	0.0326
68	0.0060	0.0083
101	0.0422	0.0238
110	0.0152	0.0043

ب-2. اختبار ارتباط نشط إشعاعي

تحدد قيم IC50 و Ki في اختبار SPA تنافس ارتباط نشط إشعاعي باستخدام أجزاء

مقطعة من غشاء خطوط خلية CHO (مبيض هامستر صيني Chinese Hamster)

10 (Ovary) تخليقية تُظهر مستقبلات vasopressin V1a و vasopressin V2 آدمية، جرد أو

كلب خاصة. تُشتق هذه الخلايا من خلية ظهارية بمبيض هامستر:

(Chinese Hamster Ovary, CHO K1, ATCC: American Type Culture Collection, Manassas, VA 20108, USA).

إضافة لذلك، تنقل الخلايا حامل الجين من العائل بثبات مع مستقبل V1a أو V2 آدمي، جرد أو كلب. تخضع مستحضرات الغشاء إلى اختبار تنافس ارتباط المستقبل النشط الإشعاعي الموصوف أدناه. 5

تنمو خلايا CHO الناقلة لحامل الجين من العائل لمستقبل vasopressin الخاص بكمية مناسبة في دوارق T-175 مع DMEM/F12، 10% FCS، 15 مللي جزيئي جرامي HEPES، 1 مجم/ملييلتر G418 وتبقى في حضانة خلية (96% رطوبة، 5% حجم/حجم CO₂، 37° مئوية). بعد الوصول إلى التكسد المناسب، تحصد الخلايا من أجل تحضير الغشاء. تكشف الخلايا في PBS وتحوّل إلى كريات عن طريق الطرد المركزي عند 200 ثقل نوعي لمدة 5 دقائق عند درجة حرارة الغرفة. يعاد تعليق الكريات في PBS ويطرد مركزياً مرة أخرى. بعد تكرار هذه الخطوة مرة أخرى، تجمد بالصدمات الكريات الناتجة عند -80° مئوية لمدة 30 دقيقة. يعاد تعليق الكريات المتجمدة في مثبت أس هيدروجيني لمستحضر مبرد بالثلج (50 مللي جزيئي جرامي TRIS، 2 مللي جزيئي جرامي EDTA، 2 مللي جزيئي جرامي DTT، cOmplete Protease Inhibitor Cocktail) وتتجانس عند 200 دورة في الدقيقة لمدة 35 ثانية (Polytron PT3000, Kinematica). تبرد المادة المتجانسة لمدة دقيقتين على الثلج، ويتكرر التجانس مرتين. تطرد مركزياً المادة المتجانسة الناتجة عند 500 ثقل نوعي لمدة 10 دقائق عند 4° مئوية. تتحول الأغشية إلى كريات عند 4500 ثقل نوعي لمدة 20 دقيقة عند 4° مئوية، يعاد تعليقها في مثبت أس هيدروجيني للتخزين (7.5 مللي جزيئي جرامي TRIS، 12.5 مللي جزيئي جرامي MgCl₂، 0.3 مللي جزيئي جرامي EDTA، 250 مللي جزيئي جرامي sucrose، 20 cOmplete Protease Inhibitor Cocktail) وتتجانس عند 2000 دورة في الدقيقة لمدة ثانييتين (Polytron PT3000, Kinematica). يتحدد تركيز البروتين باستخدام اختبار البروتين BCA (Thermo Scientific Pierce)، وتخزن مستحضرات الغشاء عند -80° مئوية. في يوم الاستخدام، تُذاب القواسم التامة وباختصار يتم تدويمها.

من أجل تحديد انجذاب ارتباط المستقبل لمركبات الاختبار، يتم إعداد اختبار SPA كما يلي. من أجل كل مستحضر غشاء، تتحدد القيم K_d و B_{max} . من هذه البيانات، يتوافق عدد خزرات SPA (خزرات WGA PVT، PerkinElmer، 200 ميكروجرام/عين)، تركيز المركب الترابطي النشاط الإشعاعي (3H-AVP، PerkinElmer، 2.431 TBq/ملي جزيء جرامي، 5 قارن 1-2 × K_d) وكمية مستحضر الغشاء الخاص (10 ميكروجرام بروتين/عين) مع حجم الاختبار (100 ميكرونتر) في مثبت أس هيدروجيني للارتباط (50 ملي جزيئي جرامي TRIS، 0.2% BSA) في طبق به 96 عين. تخفف مركبات الاختبار في مثبت أس هيدروجيني للارتباط (قارن 10-4 جزيئي جرامي إلى 10-12 جزيئي جرامي) وتخضع إلى الاختبار. ترج الأطباق برفق لمدة 1-3 ساعات عند درجة حرارة الغرفة وتحضن إضافيا لمدة ساعة-ساعتين. تقاس الإشارات المتولدة عن طريق 3H -AVP المرتبط باستخدام عداد β (1450 ميكروبيتا Trilux). 10 من هذه النتائج، تحسب القيم IC_{50} و K_i من أجل المركبات المختبرة باستخدام GraphPad Prism.

ب-3. اختبار خلوي في المعمل للكشف عن تأثير معارضات مستقبل vasopressin V1a على تنظيم جينات تليفية- أولية

15 إن خط الخلية CRL- H9C2 (American Type Culture Collection No. 1446)، الموصوف كنوع خلية عضلية قلبية المعزول من نسيج قلبي لجرذ، يُظهر داخليا المستقبل AVPR1A vasopressin V1A بعدد نسخة كبير، بينما لم يمكن الكشف عن إظهار AVPR2. بالنسبة لاختبارات خلية لتنشيط تنظيم إظهار جين معتمد على مستقبل AVPR1A بواسطة معارضات المستقبل، يكون الإجراء كما يلي:

20 تبذر خلايا H9C2 في أطباق دقيقة العيار بها 6 عيون لمزرعة خلية عند كثافة خلية 50000 خلية/عين، في 2 مليلتر من وسط Opti-MEM:

(Invitrogen Corp. Carlsbad CA, USA, Cat. No. 11058-021)

وتستبقى في حضانة خلية (رطوبة 96%، 8% حجم/حجم CO_2 ، 37° مئوية). بعد 24 ساعة، تعبأ مجموعات من ثلاثة عيون (ثلاث نسخ) مع محلول وسط ناقل (مقارن سالب) ومحلول

- 5 vasopressin ([Arg8]-vasopressin acetate, Sigma Cat. No. V9879)، أو مركب اختبار (مذاب في وسط ناقل: ماء مع 20% حجم/حجم ethanol) ومحلول vasopressin. في مزرعة الخلية، يكون تركيز vasopressin النهائي 1 نانوجزيئي جرامي. يضاف محلول مركب الاختبار إلى مزرعة الخلية بأحجام صغيرة، ولذلك لا يزيد تركيز ethanol النهائي عن 0.03% في اختبار الخلية. بعد زمن تحضين 5 ساعات، تفصل بالسحب مع المص مادة المزرعة الطافية، تتحلل الخلايا الملتصقة في 350 ميكرو لتر من مثبت أس هيدروجيني (Qiagen, RLT (Ratingen, Cat. No. 79216)، ويعزل RNA من الحلاية باستخدام مجموعة RNeasy (Qiagen, Cat. No. 74104). يلي هذا هضم DNase (Invitrogen Cat. No. 18068-015)، تخليق cDNA (Promega ImProm-II Reverse Transcription System Cat. No. A3800) و RTPCR (pPCR MasterMix RT-QP2X-03-075, Eurogentec, Seraing, Belgium). تجرى كل الإجراءات طبقاً للبروتوكولات العاملة لمصنعي العوامل الكاشفة للاختبار.
- 10 تتلقى مجموعات المادة الأولية من أجل RTPCR على أساس ترتيبات الجين mRNA (NCBI GenBank Entrez Nucleotide Data Base) باستخدام البرنامج Primer3Plus مع مجسات معلمة FAM – TAMRA – 6. يجرى RTPCR لتحديد إظهار mRNA النسبي في خلايا دفعات الاختبار المختلفة باستخدام:
- Applied Biosystems ABI Prism 7700 Sequence Detector
- 15 في هيئة طبق دقيق العيار به 384 عين طبقاً لإرشادات تشغيل الأداة. يتمثل الإظهار النسبي للجين بقيمة Ct-delta-delta:
- 20 [Applied Biosystems, User Bulletin No. 2 ABI Prism 7700 SDS December 11, 1997 (updated 10/2001)]
- بالإشارة إلى مستوى إظهار جين L-32 للبروتين الريبوسومي:
- (Genbank Acc. No. NM_013226)
- وقيمة Ct البادئة تعادل Ct = 35.

ب-4. اختبار في الجسم الحي للكشف عن التأثيرات القلبية الوعائية الدموية: قياس ضغط الدم في جردان مخدرة (نموذج "تعرض" vasopressin)

في جردان Sprague-Dawley ذكور (وزن الجسم 250-350 جم) تحت التخدير بحقن ketamine/xylazine/pentobarbital، يتم إدخال أنابيب polyethylene (PE-50; Intramedic®)، معبأة مسبقاً مع محلول sodium chloride متواتر يحتوي على heparin (500 وحدة دولية/ملييلتر)، في الوريد الوداجي والوريد الفخذي ويتم ربطها فيهما عندئذ. من خلال منفذ وريدي واحد، بمساعدة محقن، يحقن Arg-vasopressin؛ تعطى مادة الاختبار من خلال المنفذ الوريدي الثاني. من أجل تحديد ضغط الدم الانقباضي، يتم ربط قسطرة ضغط (Millar SPR-320 2F) في الشريان السباتي. تتصل القسطرة الشريانية مع محول ضغط (pressure transducer) يعطي إشاراته إلى حاسوب تسجيل مجهز مع برنامج تسجيل مناسب. 10 في تجربة نموذجية، يعطى حيوان التجربة من 3-4 حقنات مضغة متعاقبة عند فترات فاصلة 10-15 دقيقة مع كمية محددة من Arg-vasopressin (30 نانوجرام/كجم) في محلول sodium chloride متواتر. عند وصول ضغط الدم إلى المستويات الأولية مرة أخرى، تعطى مادة الاختبار كمضغة، مع تشريب لاحق مستمر، في مذيب مناسب. بعد هذا، عند فترات فاصلة محددة (10-15 دقيقة)، تعطى مرة أخرى نفس كمية Arg-vasopressin كما في البداية. على أساس قيم ضغط الدم، تتحدد الدرجة التي تقاوم بها مادة الاختبار تأثير Arg-vasopressin الراجع لضغط الدم. تعطى حيوانات المقارنة فقط مذيب بدلا من مادة الاختبار.

بعد الإعطاء في الوريد، فإن مركبات الاختراع، بالمقارنة مع مقارنات المذيب، تسبب تثبيط زيادة ضغط الدم التي يسببها Arg-vasopressin. 20

ب-5. اختبار في الجسم الحي للكشف عن التأثيرات القلبية الوعائية الدموية: فحوصات إدرار البول على جردان واعية في أقفاص أيض

تستبقى جردان Wistar (وزن الجسم 220-450 جم) مع وصول حر إلى الطعام (Altromin) وماء شرب. أثناء التجربة، تستبقى الحيوانات مع وصول حر إلى ماء الشرب لمدة 4

إلى 8 ساعات أو حتى إلى 24 ساعة بصورة منفردة في أقفاص أيضا مناسبة لجرذان من فئة هذا الوزن (Tecniplast Deutschland GmbH, D-82383 Hohenpeißenberg). في بداية التجربة، تعطى الحيوانات مادة الاختبار في حجم من 1 إلى 3 مليلتر/كجم من وزن الجسم من مذيب مناسب بواسطة أنبوب في المعدة. تتلقى حيوانات المقارنة مذيب فقط. تجرى المقارنات واختبارات المواد بالتوازي وفي نفس اليوم. تتكون كل من مجموعات المقارنة ومجموعات جرعة المادة من 4 إلى 8 حيوانات. أثناء التجربة، يجمع البول الخارج من الحيوانات باستمرار في أداة استقبال عند قاعدة القفص. يتحدد حجم البول لكل وحدة زمن بصورة منفصلة لأجل كل حيوان، ويقاس تركيز إلكتروليونات البول بطرق قياس ضوئي لهبي قياسية. قبل بداية التجربة، يتحدد وزن جسم الحيوانات الفردية.

10 بعد الإغذاء بالفم، بالمقارنة مع تطبيقات مقارنة المذيب، تسبب مركبات الاختراع إخراج زائد للبول، معتمد أساسيا على إخراج زائد للماء (إدرار الماء).

يوضح جدول 2(أ) أدناه التغيرات الملاحظة في إخراج الماء بالنسبة لمقارن المذيب (= 100%) من أجل المركبات التمثيلية من الاختراع عند جرعتين مختلفتين:

جدول 2(أ)

رقم المثال	الجرعة داخل الفم [مجم/كجم]	حجم البول [% مقابل المقارن = 100%]	الجرعة داخل الفم [مجم/كجم]	حجم البول [% مقابل المقارن = 100%]
1	0.3	194	3	588
2	0.3	194	3	588
3	0.3	89	3	450
4	0.3	91	1	190
5	0.3	166	1	438

439	1	132	0.3	6
443	3	159	0.3	11
323	3	96	0.3	12
753	1	-	-	14
1085	3	412	0.3	15
819	1	404	0.3	17
983	1	404	0.3	29
595	3	139	0.3	70
1257	3	350	0.3	76
1312	3	612	0.3	79
828	3	220	0.3	82
1094	3	279	0.3	83

من أجل أغراض المقارنة، تختبر أيضا مشتقات imidazole و phenyl-triazole

المنتقاة التي يلاحظ أنها تمثيلية من أقرب فن سابق (قارن طلب براءة الاختراع الدولي رقم: (أ1))

2011/104322 والمركبات التمثيلية الموصوفة به) من أجل التأثير المُدر للبول في هذا

الاختبار. يوضح جدول 2(ب) أدناه التغيرات الملاحظة في إخراج البول بالنسبة لمقارن المذيب (=

5 100%) عند جرعتين مختلفتين:

جدول 2(ب)

رقم مثال الطلب الدولي: /104322 2011	الجرعة داخل الفم [مجم/ كجم]	حجم البول [% مقابل المقارن = 100%]	الجرعة داخل الفم [مجم/ كجم]	حجم البول [% مقابل المقارن = 100%]
54	0.3	85	3	188
56	0.3	128	3	85
60	0.3	96	3	84
68	0.3	87	3	121
101	0.3	111	3	255
110	0.3	114	3	274

توضح النتائج المبينة في الجدول 2 (أ) و 2 (ب) أن مركبات الاختراع الحالي أكثر قوة جوهرياً في الجسم الحي: تؤدي الأمثلة المختبرة من الاختراع الحالي إلى زيادة في حجم البول أكثر من ثلاثة أضعاف، في بعض الحالات إلى أكثر من 10 أضعاف مقابل مجموعة مقارن الوسط الناقل عند جرعة فموية 3 مجم/كجم وتُظهر معظم الأمثلة نشاط مُدر للماء جوهري عند جرعة فموية 0.3 مجم/كجم أو 1 مجم/كجم. يكون هذا على النقيض من أجل المشتقات phenyl- triazole و imidazole الملاحظ أنها تمثيلية من أقرب فن سابق التي لا تكون نشطة عند جرعات فموية أقل من 3 مجم/كجم ونشطة قليلاً عند 3 مجم/كجم.

ب-6. اختبار في الجسم الحي من أجل الكشف عن التأثير القلبي الوعائي الدموي: فحوصات ديناميكية دموية على كلاب مخدرة

10 تخدر كلاب صيد ذكور (Beagle, Marshall BioResources) وزنها بين 10 و 15 كجم مع pentobarbital (30 مجم/كجم في الوريد، Germany, Merial, Narcoren®) من أجل التدخلات الجراحية والفحوصات الديناميكية الدموية والوظيفية. يعمل pancuronium

- bromide (2 مجم/ حيوان داخل الوريد، Ratiopharm، Germany) إضافياً كباسط للعضلات. يتم إدخال أنبوب في الكلاب وتتنفس مع خليط من الأكسجين/ الهواء المحيط (60/40%) (حوالي 3-4 لتر/ الدقيقة). يتم التنفس باستخدام جهاز تنفس من GE Healthcare (Avance) ويراقب باستخدام أداة تحليل (Datex-Ohmeda, GE). يستبقى التخدير بالتشريب المستمر من pentobarbital (50 ميكروجرام/ كجم/ الدقيقة)؛ يستخدم fentanyl كمسكن للألم (10-40 ميكروجرام/ كجم/ ساعة). كبديل pentobarbital يستخدم isoflurane (1-2% بالحجم).
- 5
- في تدخلات تحضيرية، تزود الكلاب مع جهاز تنظيم نبضات القلب (cardiac pacemaker). عند زمن 21 يوم قبل اختبار العقار الأول (أي، بداية التجربة)، يتم ازديار جهاز تنظيم نبضات القلب من Logos®) Biotronik (في جيب للبشرة تحت الجلد ويتلامس مع القلب من خلال إلكترود جهاز تنظيم نبضات القلب الداخل من خلال الوريد الوداجي الخارجي، مع إضاءة عابرة، في البطن الأيمن. تزال بعد ذلك كل المنافذ، ويستيقظ الكلب تلقائياً من التخدير. بعد 7 أيام إضافية (أي، 14 يوم قبل اختبار العقار الأول)، يتم تنشيط جهاز تنظيم نبضات القلب المذكور أعلاه، ويتم تحفيز القلب عند تردد 220 نبضة في الدقيقة.
- 10
- 15 تجرى تجارب اختبار المادة الفعلية 14 و 28 يوم بعد بداية تحفيز جهاز تنظيم نبضات القلب، باستخدام الأدوات التالية:
- إدخال قسطرة مئانة لتفريغ المئانة وقياس تدفق البول؛
- إرفاق ECG ليصل إلى أطراف الجسم من أجل قياس ECG؛
- إدخال أنبوب Fluidmedic PE-300 ممتلئ مع محلول sodium chloride في الشريان الفخذي؛ يتصل هذا الأنبوب مع مجس ضغط (Braun Melsungen, Germany) لقياس ضغط الدم الشامل؛
- 20
- إدخال قسطرة Millar Tip (Type 350 PC, Millar Instruments, Houston, USA) من خلال الأذنين الأيسر أو من خلال منفذ مؤمن في الشريان السباتي، لقياس الديناميكيات الدموية القلبية؛

إدخال قسطرة Swan-Ganz (CCombo 7.5F, Edwards, Irvine, USA) من خلال الوريد الوداجي في الشريان الرئوي، لقياس خرج القلب، التشبع بالأكسجين، ضغوط الشرايين الرئوية والضغط الوريدي المركزي؛

تركيب قسطرة وريدية في الوريد الدماغي، لتشريب pentobarbital، لاستبدال السائل ولأخذ عينات الدم (تحديد مستويات البلازما من مادة الاختبار أو من قيم دم إكلينيكية أخرى)؛ 5

تركيب قسطرة وريدية في الوريد الصافن، لتشريب fentanyl وإعطاء مادة الاختبار؛

تشريب vasopressin مستمر (Sigma)، 4 مللي وحدة/كجم/دقيقة؛ بعدئذ تعطى مركبات الاختبار وتزايد عند جرعات مختلفة تحت تشريب vasopressin.

يتم تضخيم الإشارات الأولية عند الضرورة:

10 (ACQ 7700 amplifier, DataSciences Inc., Minneapolis, USA, or Edwards-Vigilance-Monitor, Edwards, Irvine, USA)

وبعد ذلك تلقم في نظام Ponemah (DataSciences Inc, Minneapolis, USA) للتقييم. تسجل الإشارات باستمرار طوال فترة التجربة، وتعالج إضافياً رقمياً بواسطة البرنامج ويحسب المتوسط خلال 30 ثانية.

15 على الرغم من الكشف عن الاختراع بالإشارة إلى التجسيديات الخاصة، من الواضح أن الشخص الماهر في الفن يستنتج التجسيديات والتغييرات الأخرى للاختراع بدون الانحراف عن الروح والنطاق الحقيقي للاختراع. يعني أن عناصر الحماية يجب تفسيرها على أنها تتضمن كل هذه التجسيديات والأشكال المتباينة المكافئة.

ج. الأمثلة المتعلقة بالتركيبات الدوائية

20 توضح التركيبات الدوائية طبقاً للاختراع الحالي كما يلي:

محلول معقم داخل الوريد:

يمكن صنع محلول 5 مجم/ مليلتر من مركب الاختراع المرغوب باستخدام ماء معقم، قابل للحقن، ويضبط الأس الهيدروجيني عند الضرورة. يخفف المحلول من أجل إعطاء 1-2 مجم/ مليلتر مع 5% dextrose معقم ويعطى تشريب داخل الوريد خلال حوالي 60 دقيقة. مسحوق مجفف من أجل الإعطاء داخل الوريد:

5 يمكن تحضير مستحضر معقم مع (1) 100-1000 مجم من المركب المرغوب من الاختراع كمسحوق مجفف، (2) 32-327 مجم/ مليلتر sodium citrate، و(3) 300-3000 مجم Dextran 40. يعاد تشكيل الصياغة مع محلول ملحي معقم، قابل للحقن أو 5% dextrose إلى تركيز 10 إلى 20 مجم/ مليلتر، الذي يخفف إضافيا مع محلول ملحي أو 5% dextrose إلى 0.2 إلى 0.4 مجم/ مليلتر، ويعطى سواء كبغلة داخل الوريد أو عن طريق التشريب خلال 15-60 دقيقة. 10 معلق داخل العضل:

يحضر المحلول أو المعلق التالي من أجل الحقن داخل العضل:

50 مجم/ مليلتر من مركب الاختراع المرغوب، القابل للذوبان في الماء؛ 5 مجم/ مليلتر sodium carboxymethylcellulose؛ 4 مجم/ مليلتر Tween 80؛ 9 مجم/ مليلتر sodium chloride؛ 9 مجم/ مليلتر كحول benzyl. 15 كبسولات غلاف صلب:

يحضر عدد كبير من كبسولات الوحدة عن طريق تعبئة كل من كبسولات جيلاتين رخو من قطعتين قياسية مع 100 مجم من مركب الاختراع المرغوب، المسحوق، 150 مجم lactose، 50 مجم cellulose و6 مجم magnesium stearate.

20 كبسولات جيلاتين رخو:

يحضر خليط من مركب الاختراع المرغوب في زيت قابل للهضم، مثلا زيت فول الصويا، زيت بذر القطن أو زيت الزيتون، ويحقن عن طريق مضخة إزاحة موجبة في جيلاتين

منصهر لتشكيل كبسولات جيلاتين رخو محتوية على 100 مجم من المقوم النشط. تغسل الكبسولات وتجفف. يذاب مركب الاختراع المرغوب في خليط من polyethylene glycol، glycerin و sorbitol لتحضير خليط دواء غير قابل للامتزاج بالماء.

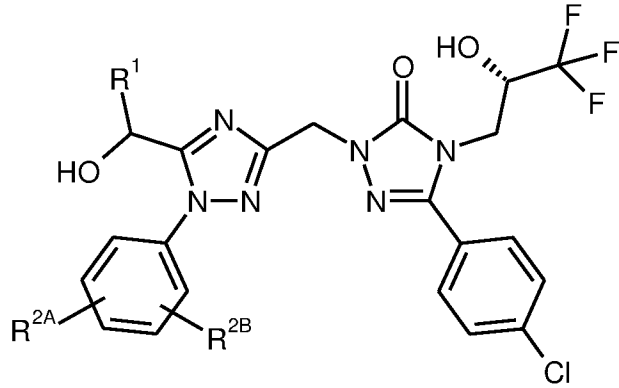
الأقراص:

5 يحضر عدد كبير من الأقراص عن طريق إجراءات تقليدية بحيث تكون وحدة الجرعة 100 مجم من مركب الاختراع المرغوب، 0.2 مجم من silicon dioxide غرواني، 5 مجم من magnesium stearate، 275 مجم cellulose بلورة دقيقة، 11 مجم نشأ، و 98.8 مجم lactose. قد تطبق أغلفة مائية وغير مائية مناسبة لزيادة الاستساغة (palatability)، تحسين التميز والثبات، أو تأخير الامتصاص.

10

عناصر الحماية

1- مركب من الصيغة (I)



(I)

حيث

5 R1 هو هيدروجين أو methyl،

و

يتم اختيار R2A و R2B كل على حدة من المجموعة المتكونة من هيدروجين، fluoro، chloro، methyl، cyano، difluoromethyl، difluoromethoxy، methoxy، trifluoromethoxy، ethyl، trifluoromethyl،

10 أو ملح، hydrate و/أو مادة منحلة مقبولة دوائيا منها.

2- المركب من الصيغة (I) طبقا لعنصر الحماية 1، حيث

R1 هو هيدروجين أو methyl،

و

15 يتم اختيار R2A و R2B كل على حدة من المجموعة المتكونة من هيدروجين، fluoro، chloro، methyl، methoxy، حيث واحد على الأقل من R2A و R2B يكون غير

هيدروجين،

أو ملح، hydrate و/أو مادة منحلة مقبولة دوائيا منها.

3- المركب من الصيغة (I) طبقا لعنصر الحماية 1، حيث ينتقى المركب من المجموعة المتكونة من

5-(4-chlorophenyl)-2-{{1-(3-chlorophenyl)-5-(hydroxymethyl)-1H-5
1,2,4-triazol-3-yl)methyl}-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-
dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one; 5

5-(4-chlorophenyl)-2-{{1-(3-fluorophenyl)-5-(hydroxymethyl)-1H-
1,2,4-triazol-3-yl)methyl}-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-
dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one;

5-(4-chlorophenyl)-2-{{5-(hydroxymethyl)-1-(2-methylphenyl)-1H-
1,2,4-triazol-3-yl)methyl}-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4- 10
dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one;

2-{{1-(2-chloro-4-fluorophenyl)-5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-
triazol-3-yl)methyl}-5-(4-chlorophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-
hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one;

2-{{1-(2-chloro-4-fluorophenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-1,2,4-triazol- 15
3-yl)methyl}-5-(4-chlorophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-
hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (diastereomer 1);

2-{{1-(2-chloro-4-fluorophenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-1,2,4-triazol-
3-yl)methyl}-5-(4-chlorophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-
hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (diastereomer 2); 20

2-{{1-(2-chloro-5-fluorophenyl)-5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-
triazol-3-yl)methyl}-5-(4-chlorophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-
hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one;

2-{{1-(2-chloro-5-fluorophenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-1,2,4-triazol-
3-yl)methyl}-5-(4-chlorophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2- 25
hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (diastereomer 1);

- 2-{{1-(2-chloro-5-fluorophenyl)-5-(1-hydroxyethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl}-5-(4-chlorophenyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (diastereomer 2);
5-(4-chlorophenyl)-2-({1-(3-fluorophenyl)-5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one; 5
5-(4-chlorophenyl)-2-({1-(3-fluorophenyl)-5-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one;
5-(4-chlorophenyl)-2-({1-(3-fluorophenyl)-5-[(1S)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one; 10
5-(4-chlorophenyl)-2-({1-(3-chlorophenyl)-5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one; 15
5-(4-chlorophenyl)-2-({1-(3-chlorophenyl)-5-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one;
5-(4-chlorophenyl)-2-({1-(3-chlorophenyl)-5-[(1S)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one; 20
5-(4-chlorophenyl)-2-({1-(2-chlorophenyl)-5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one;

5-(4-chlorophenyl)-2-({1-(2-chlorophenyl)-5-[(1R)-1-hydroxyethyl]-
1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-
2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one;

و

5-(4-chlorophenyl)-2-({1-(2-chlorophenyl)-5-[(1S)-1-hydroxyethyl]- 5
1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-
;2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

أو ملح، hydrate و/أو مادة منحلة مقبولة دوائيا منها.

10 4- المركب من الصيغة (I) طبقا لعنصر الحماية 1، حيث ينتقى المركب من المجموعة المتكونة
من

5-(4-chlorophenyl)-2-({1-(3-fluorophenyl)-5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-
1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-
2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one;

5-(4-chlorophenyl)-2-({1-(3-fluorophenyl)-5-[(1S)-1-hydroxyethyl]- 15
1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-
2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one;

5-(4-chlorophenyl)-2-({1-(3-chlorophenyl)-5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-
1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-
2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one; 20

5-(4-chlorophenyl)-2-({1-(3-chlorophenyl)-5-[(1S)-1-hydroxyethyl]-
1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-
2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one;

5-(4-chlorophenyl)-2-({1-(2-chlorophenyl)-5-[(1RS)-1-hydroxyethyl]-
1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]- 25
2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one;

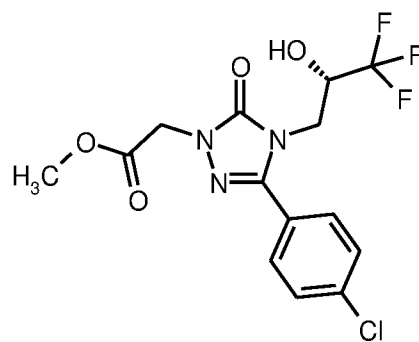
و

5-(4-chlorophenyl)-2-({1-(2-chlorophenyl)-5-[(1S)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one;
5 أو ملح، hydrate و/أو مادة منحلة مقبولة دوائيا منها.

5-(4-Chlorophenyl)-2-({1-(3-chlorophenyl)-5-[(1S)-1-hydroxyethyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-4-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one ، والذي له الصيغة البنائية التالية
10 أو ملح، hydrate و/أو مادة منحلة مقبولة دوائيا منه.

6- عملية لتحضير مركب من الصيغة (I) كما تحدد في عنصر الحماية 1، يتميز بأن مركب من

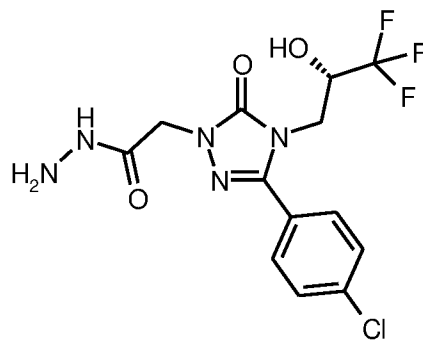
الصيغة (II)



(II)

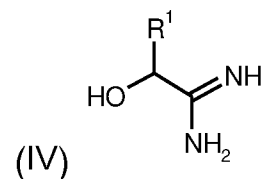
15

يتفاعل أولاً مع hydrazine لإعطاء hydrazide من الصيغة (III)



، (III)

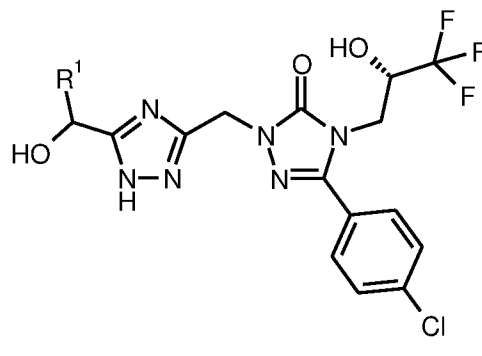
بعدئذ يتكثف مع amidine من الصيغة (IV)



أو ملح من ذلك،

حيث يتم اختيار R1 بشكل مستقل من المجموعة التي تتألف من هيدروجين، fluoro، ethyl، trifluoromethyl، difluoromethyl، fluoromethyl، methyl، cyano، chloro 5 methoxy، difluoromethoxy و trifluoromethoxy، أو ملح، hydrate و/أو مادة منحلة مقبولة دوائياً منها،

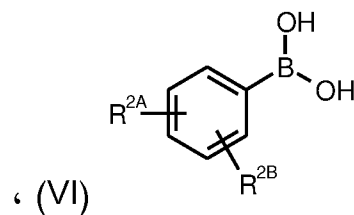
في وجود قاعدة لإعطاء مشتق 1,2,4-triazole من الصيغة (V)



و/أو توتومر من ذلك، 10

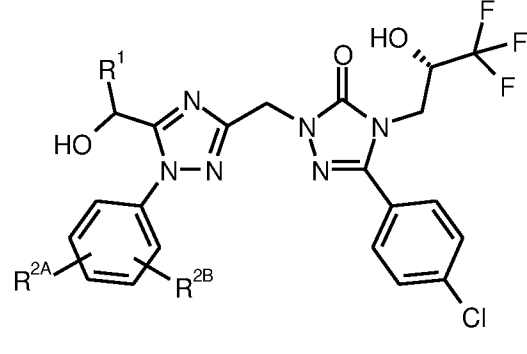
حيث يتم اختيار R1 بشكل مستقل من المجموعة التي تتألف من هيدروجين، fluoro، ethyl، trifluoromethyl، difluoromethyl، fluoromethyl، methyl، cyano، chloro methoxy، difluoromethoxy و trifluoromethoxy، أو ملح، hydrate و/أو مادة منحلة مقبولة دوائياً منها،

وبعد ذلك يقترن مع phenylboronic acid من الصيغة (VI) 15



حيث يتم اختيار R2A و R2B كل على حدة من المجموعة التي تتألف من هيدروجين، fluoro، ethyl، trifluoromethyl، difluoromethyl، fluoromethyl، methyl، cyano، chloro

methoxy، difluoromethoxy و trifluoromethoxy، أو ملح، hydrate و/أو مادة منحلّة مقبولة دوائياً منها، حيث يكون واحد على الأقل من R2A و R2B عبارة عن هيدروجين، في وجود حفاز من النحاس وقاعدة أمينية للحصول على المركب المستهدف بالصيغة (I)



5 حيث يتم اختيار R1، R2A و R2B بشكل مستقل من المجموعة التي تتألف من هيدروجين، trifluoromethyl، difluoromethyl، fluoromethyl، methyl، cyano، chloro، fluoro، ethyl، methoxy، difluoromethoxy و trifluoromethoxy أو ملح، hydrate و/أو مادة منحلّة مقبولة دوائياً منها، حيث يكون واحد على الأقل من R2A و R2B غير الهيدروجين، اختياريًا، عند الملائمة، عن طريق (1) فصل المركبات من الصيغة (I) الناتجة بذلك إلى 10 داياستريومرات الخاصة بذلك، و/أو (2) تحويل المركبات من الصيغة (I) إلى الهيدرات، المواد المنحلّة، الأملاح الخاصة بذلك و/أو الهيدرات أو المواد المنحلّة من الأملاح عن طريق المعالجة مع المذيبات و/أو الأحماض أو القواعد المقابلة.

7- مركب كما تحدد في عنصر الحماية 1 لمعالجة و/أو منع أمراض.

15

8- مركب كما تحدد في عنصر الحماية 1 لتصنيع تركيبية دوائية لمعالجة و/أو منع فشل قلبي حاد ومزمن، عرض كلوي قلبي، نقص صوديوم الدم مع زيادة في حجم الدم ومع حجم دم طبيعي، تليف الكبد، الاستسقاء، أو ديماء، وعرض إفراز ADH غير ملائم (SIADH).

20 9- تركيبية دوائية تشمل مركب كما تحدد في عنصر الحماية 1 ومادة مسوغة مقبولة دوائياً واحدة أو أكثر.

10- التركيبية الدوائية كما تحددت في عنصر الحماية 9 تشمل إضافيا عامل علاجي إضافي واحد أو أكثر ينتقى من المجموعة المتكونة من مُدرات البول، معارضات angiotensin All، مثبطات ACE، معيقات مستقبل beta، معارضات مستقبل قشري معدني، نيتتراتات عضوية، مانحين NO، منشطات guanylate cyclase قابلة للذوبان، محثات guanylate cyclase القابلة للذوبان وعوامل موجبة- انتحائية للداخل. 5

11- التركيبية الدوائية كما تحددت في عنصر الحماية 9 لمعالجة و/أو منع فشل قلبي حاد ومزمن، عرض كلوي قلبي، نقص صوديوم الدم مع زيادة في حجم الدم ومع حجم دم طبيعي، تليف الكبد، الاستسقاء، أوديميا وعرض إفراز ADH غير ملائم (SIADH).



مدة سريان هذه البراءة عشرون سنة من تاريخ إيداع الطلب

وذلك بشرط تسديد المقابل المالي السنوي للبراءة وعدم بطلانها أو سقوطها لمخالفتها لأي من أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة والأصناف النباتية والنماذج الصناعية أو لائحته التنفيذية.

صادرة عن

الهيئة السعودية للملكية الفكرية

ص ب ٦٥٣١ ، الرياض ١٣٣٢١ ، المملكة العربية السعودية

SAIP@SAIP.GOV.SA